

# Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря

Л.В. Хіміон, А.В. Бойко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Накопичені результати наукових досліджень свідчать про те, що хронічні запальні захворювання з аутоімунним генезом асоціюються з розвитком атеросклерозу і підвищенням серцево-судинної захворюваності і смертності порівняно з аналогічними показниками у загальній популяції. Підвищений серцево-судинний ризик спостерігається на тлі багатьох запальних захворювань, включаючи ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, запальні захворювання кишечника, а також псоріатичний артрит (ПсА) та псоріаз. Постає необхідність розроблення алгоритму оцінювання серцево-судинного ризику у пацієнтів із ПсА, який можна застосовувати у практичній медицині, а саме на первинному рівні надання медико-санітарної допомоги. Це допоможе оцінити ймовірність розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій і вчасно профілакувати розвиток, прогресування чи фатальні наслідки серцево-судинних захворювань.

**Ключові слова:** псоріатичний артрит, псоріаз, серцево-судинні захворювання, дисліпідемія, атеросклероз, високочутливий С-реактивний білок, сечова кислота.

## Assessment of the likelihood of developing asymptomatic atherosclerotic lesions of the carotid artery in patients with psoriatic arthritis in the practice of a family doctor

L. Khimion, A. Boiko

Accumulated research results indicate that chronic inflammatory diseases with autoimmune genesis are associated with the development of atherosclerosis and an increase in cardiovascular morbidity and mortality compared to similar rates in the general population. Increased cardiovascular risk is observed against many inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, and psoriatic arthritis and psoriasis.

There is a need to develop an algorithm for evaluating cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis, which can be used in practical medicine, namely at the primary level of health care, which will help to assess the likelihood of developing asymptomatic atherosclerotic lesions and carotid lesions fatal effects of cardiovascular disease.

**Key words:** psoriatic arthritis, psoriasis, cardiovascular diseases, dyslipidemia, atherosclerosis, high-sensitivity C-reactive protein, uric acid.

## Оценка вероятности развития асимптомного атеросклеротического поражения сонных артерий у больных псоріатическим артритом в практике семейного врача

Л.В. Химіон, А.В. Бойко

Накопленные результаты научных исследований свидетельствуют о том, что хронические воспалительные заболевания с аутоиммунным генезом ассоциируются с развитием атеросклероза и повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с аналогичными показателями в общей популяции. Повышенный сердечно-сосудистый риск наблюдается на фоне многих воспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, воспалительные заболевания кишечника, а также псоріатический артрит (ПсА) и псоріаз.

Возникает необходимость разработки алгоритма оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ПсА, который можно применять в практической медицине, а именно на первичном уровне оказания медико-санитарной помощи. Это поможет оценить вероятность развития асимптомного атеросклеротического поражения сонных артерий и своевременно профилактировать развитие, прогрессирование или фатальные последствия сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** псоріатический артрит, псоріаз, сердечно-сосудистые заболевания, дисліпідемія, атеросклероз, высокочувствительный С-реактивный белок, мочевая кислота.

Псоріатичний артрит (ПсА) – це запальне захворювання суглобів, ентезісів і хребта, асоційоване з псоріазом [9]. Дані про частоту виявлення ПсА широко варіюють і становлять 0,04–3% [11, 12]. Найбільш часто захворювання починається у віці від 20 до 50 років. Захворюваність у чоловіків і жінок однакова [9, 13]. Поширеність ПсА серед пацієнтів із псоріазом (Пс) становить 5,4–34% і більше [10, 13, 14]. Зі свого боку популяційна поширеність Пс у переважній більшості досліджень оцінюється у середньому в 0,5–5% зі значними коливаннями залежно від клімато-географічного регіону [14,15].

Вивченню зв'язку псоріазу та серцево-судинних захворювань вітчизняними та зарубіжними вченими приділяється велика увага. Результати клінічних досліджень, опублікова-

них в останні роки, свідчать про наявність патогенетичного зв'язку між ними, що носить багатофакторний характер [Ahlehoff O. et al., 2011]. Зокрема, було зазначено, що у псоріазу і захворювань серцево-судинної системи є загальні фактори ризику. Велика увага приділяється вивченню загальних механізмів розвитку псоріазу і захворювань серцево-судинної системи [Balci D.D. et al., 2009].

Встановлено, що до 50% смертей серед хворих на ПсА обумовлено атеросклероз-залежними серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Так, за результатами мета-аналізу даних [11], у 55% хворих на ПсА був підвищений ризик розвитку ССЗ щодо популяції в цілому, тоді як загальний серцево-судинний ризик у хворих на артрит на 45% перевищує

середньопопуляційний показник, зокрема: ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) був вищий на 68%, були збільшені захворювання судин головного мозку (22%) і серцевої недостатності (31%) [9–10]. Більшість авторів вважають, що це пов'язано з наявністю атерогенних дисліпідемій та системно-го запалення у пацієнтів із ПсА.

На сьогодні наявність субклінічного атеросклерозу зазвичай взагалі не враховують як додатковий фактор ризику під час оцінювання серцево-судинного ризику (ССР). На етапі атеросклеротичного процесу за відсутності інших вагомих чинників ССР належать до категорії низького або помірного ризику [4, 6]. Проте існують докази, які чітко свідчать про те, що наявність субклінічного атеросклерозу незалежно від інших чинників асоціюється з підвищеним ризиком ССЗ [5, 7, 8].

Однією з головних проблем є те, що атеросклероз не проявляється доти, доки істотно не порушується кровообіг того органу, артерії якого вражені патологічним процесом, а ступінь стенозування уражених артерій становить понад 50%. Згідно з даними J.D. Spence та співавторів, площа атеросклеротичних бляшок (АБ) збільшується у 2,4 рази швидше, ніж ріст товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ). Тому виявлення наявності АБ у просвіті сонних артерій (СА) пов'язано з більш високим кардіоваскулярним ризиком порівняно з потовщенням КІМ.

Ультразвукове дослідження (УЗД) СА з визначенням ТКІМ та наявності АБ є загальнодоступним, безпечним і недорогим методом оцінювання стану судинної стінки.

Існують дослідження, які доводять зв'язок сурогатних маркерів атеросклерозу, таких, як ТКІМ сонних артерій та наявність АБ з рівнем сумарного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE та асимптомним атеросклерозом [4, 5].

Наступним етапом дослідження було вивчення діагностичної інформативності комплексу ознак, що використовувалися у прогнозуванні ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА.

Отже, виявлення асимптомного атеросклеротичного ураження судин може бути потужним інструментом прогнозування серцево-судинного ризику, а його лікування – більш ефективним способом боротьби із серцево-судинними ускладненнями і органопротекції, ніж лікування пізніх стадій атеросклерозу.

**Мета дослідження:** визначення найбільш вагомих факторів ризику розвитку атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит (ПсА) та розроблення алгоритму прогнозування розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були включені 60 хворих на ПсА, які не мали атеросклеротичних ССЗ, цукрового діабету, хронічної хвороби нирок, тяжких захворювань тощо, не приймали статини. Пацієнти на момент включення у дослідження не мали АГ та не приймали гіпотензивні засоби.

Усім пацієнтам проводили комплекс клініко-інструментальних та лабораторних обстежень, опитування. Для виявлення ФР ССЗ проводили антропометрію, вимірювання АТ, опитування для виявлення шкідливих звичок (куріння, зловживання алкоголем), для оцінювання наявності депресії та/або тривожних розладів у пацієнтів використовували госпітальну шкалу тривоги і депресії (HADS), що призначена для первинного виявлення тривоги та депресії у пацієнтів у загальномедичній практиці. Обтяжену спадковість визначали за наявністю атеросклеротичного захворювання або основного ФР (високий АТ, ЦД, ДЛП) у родичів пацієнта першої лінії (мати або батько), які проявились у віці до 55 років у чоловіків та до 65 років – у жінок.

Для оцінювання ступеня ураження шкіри псоріазом використовували калькулятор PASI (Psoriasis Area Severity Index). Усім хворим на ПсА визначали індекс активності артриту (Disease Activity Score – DAS28) за рівнем СРБ, оцінювали середній рівень за два роки. З метою визначення групи ризику та осіб, які вживають шкідливу для здоров'я кількість алкоголю, застосовувалися опитувальник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), розроблений на основі кооперативного проекту BOO3 (1989 р.). Вживання тютюну оцінювали при співбесіді з пацієнтом згідно з Наказом МОЗ України від 03.08.2012 № 601 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів».

Усім хворим було проведено комплекс клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. Загальне клінічне обстеження включало:

- повне фізикальне обстеження,
- визначення тяжкості псоріазу,
- суглобовий огляд.

Лабораторне дослідження включало визначення показників ліпідного, пуринового обміну та рівня високочутливого СРБ.

З метою визначення стану судинної стінки усім пацієнтам, включеним у дослідження, проводили дуплексне ультразвукове сканування СА. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів сканування СА проводили у трьох площинах – двох поздовжніх (передній і задній) і одній поперечній. ТКІМ оцінювали у зоні максимального потовщення в орієнтації площини сканування поздовжньої осі судини. Було розраховано середнє значення ТКІМ правої і лівої загальної СА як середнє 9 вимірювань у трьох положеннях; діагностичним критерієм потовщення ТКІМ вважали показник  $\geq 0,9$  мм, наявність атеросклеротичної бляшки – при локальному потовщенні ТКІМ  $> 1,5$  мм і більше або потовщення більше ніж на 50% чи 0,5 мм відносно інших ділянок КІМ.

Математичне оброблення отриманих результатів проводили в програмах IBM SPSS 20 та Statistica 10.0 згідно з рекомендаціями стандарту GCP та оброблення даних. Базу результатів та підготовку даних до математичного оброблення проводили у програмі MS Excel 2013.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За дослідну вибірку брали дані 60 пацієнтів. При статистичній незалежності ознак, які використовувалися для опису ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА, одним із простих методів обчислення інформаційної цінності ознак може бути застосований алгоритм, заснований на критерії Стьюдента в модифікації Н.М. Амосова та співавторів (1975) [1]. Він полягає у порівнянні частоти деякого результату у ключовій групі за наявності досліджуваної ознаки ( $P_1$ ) із середньою частотою цього самого результату у всіх учасників групи, обстежених на даний показник ( $P_0$ ). Відповідне математичне значення має вигляд:

$$t = \frac{P_1 - P_0}{\sqrt{m_1^2 + m_0^2}}$$

де  $t$  – «цінність» ознаки (у балах);  $m_1$  й  $m_0$  – середні помилки величин  $P_1$  і  $P_0$ .

Для 17 ознак обчислювали значення інформативності. У такий спосіб були виділені найбільш інформативні з погляду диференціальної діагностики дев'ять ознак, наведених у табл. 1.

## Прогнозування

Система бального прогнозування здійснювалася на 60 спостереженнях у пацієнтів із наявністю атеросклеротичного ураження СА та без. Характеристика ознак, що визначають стан су-

Значущість показників

Коефіцієнт ознаки	Показник	Інформативність (значущість)
$x_1$	ЗХС ( $\geq 5$ ммоль/л)	2,85
$x_2$	ХС ЛПНЩ ( $\geq 3$ ммоль/л)	2,45
$x_3$	SCORE (2–4 бали)	2,06
$x_4$	ХС ЛПВЩ ( $\leq 1,4$ ммоль/л для жінок та $\leq 1,68$ ммоль/л для чоловіків)	2,05
$x_5$	PASI ( $> 10$ балів)	1,93
$x_6$	СРБ $\geq 5,0$ мг/мл (середнє значення за останні 2 роки)	1,86
$x_7$	Сечова кислота $\geq 300$ ммоль/мл	1,86
$x_8$	DAS 28 ( $\geq 3,2$ бали)	1,65
$x_9$	Куріння (будь-коли за останні 10 років)	1,47

Таблиця 2

Карта ризику статистично значущих факторів ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА

Інтервали із сумою балів, що набрані у результаті обстеження, бали	Імовірність розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА, n=60 (%)
< 5,26	0
5,27–8,03	30
8,04–11,42	50
11,43–13,20	70
13,21–16,71	90
> 16,72	>90

динної стінки СА у хворих на ПсА, оцінювали на підставі суми набраних балів. У підсумку для прогнозування ускладнень використали 9 прогностичних важливих ознак (див. табл. 1).

Для кожного пацієнта підраховували суму балів. Була встановлена чітка залежність між величиною суми балів і ризиком розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА:

– при сумі балів  $\leq 5,26$  імовірність ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА становила близько 0%;

– від 5,27 до 8,03 балів – 30%;

– від 8,04 до 11,42 балів – 50%;

– від 11,43 до 13,20 балів – 70%;

– від 13,21 до 16,71 балів – 90%;

– понад 16,72 балів – більше 90% (табл. 2; мал. 1).

Використання методу найменших квадратів дозволило отримати наступну модель прогнозу ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА:

$$y = 1 - e^{-0,00246 \cdot x^{2,39761}}$$

де  $y$  – імовірність розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА, а  $x$  – сума балів ризику, яка вираховується за формулою:

де  $n$  – кількість ознак,  $k_i$  – інформативність ознаки,  $x_i$  –

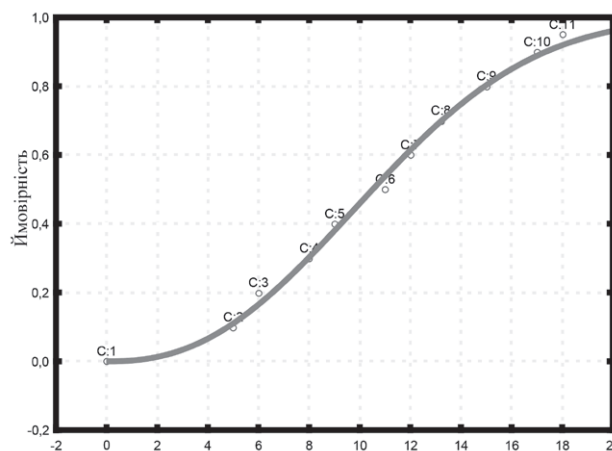
$$x = \sum_{i=1}^n k_i \cdot x_i,$$

коефіцієнт ознаки, який приймає значення 1 – якщо ознака є, і значення 0 – якщо ознака відсутня.

Отже, для табл. 1 формула для визначення  $x$  може бути представлена таким чином:

$$x = 2,85 \cdot x_1 + 2,45 \cdot x_2 + 2,06 \cdot x_3 + 2,05 \cdot x_4 + 1,93 \cdot x_5 + 1,86 \cdot x_6 + 1,86 \cdot x_7 + 1,65 \cdot x_8 + 1,47 \cdot x_9$$

Рівень значущості моделі високий:  $R=0,978$ .



Мал. 1. Загальний вигляд залежності ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА від суми балів ризику

Як продемонстрували подальші результати клінічних випробувань (табл. 3) на екзаменаційній вибірці ( $n=60$ ), висока точність правильних прогнозів щодо імовірності ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА (табл. 4) свідчить про можливість застосування у лікувальному процесі розробленої моделі прогнозування ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на псоріатичний артрит (ПсА) за результатами дослідження найбільший вплив на виникнення атеросклеротичного ураження сонних артерій СА мали рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, SCORE, ХС ЛПВЩ, PASI, СРБ (середній рівень за 2 роки), сечової кислоти, DAS 28, куріння (будь-коли за останні 10 років).

**Визначення чутливості та специфічності методики прогнозування розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПСА**

Показник	Істинне значення за даними УЗД СА		Усього
	ТКИМ СА $\geq 0,9$ мм	ТКИМ СА $< 0,9$ мм	
Прогнозування ТКИМ $\geq 0,9$ мм	37	6	43
Прогнозування ТКИМ $< 0,9$ мм	7	10	17
Усього	44	16	

**Прогностичні характеристики отриманої моделі прогнозування виникнення ТКИМ**

Показник	Результати
Чутливість методу	0,84
Специфічність методу	0,63

2. Для оцінювання ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПСА рекомендується проводити УЗД СА та визначити рівень СРБ, сечової кислоти, ліпідів у сироватці крові та проводити розрахунок індексів SCORE, PASI, DAS 28 з подальшим розрахунком ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПСА.

3. Використання способу прогнозування ймовірності асимптомного атеросклеротичного ураження СА у пацієнтів з ПСА в рутинній практиці ведення хворих дозволить збільшити точність оцінювання загального ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), прогнозувати ймовірність розвитку серцево-судинних ускладнень і відкоригувати стратегію дообстеження та профілактики ССЗ у хворих на ПСА.

**Сведения об авторах**

Химион Людмила Викторовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

Бойко Алина Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Амосов Н.М., Сидаренко Л.Н., Минцер О.П. й ін. Фактори ризику протезування митрального клапана. // Грудна хірургія. – 1975. – № 3. – С. 9–16.  
 2. Кульбак С. Теорія інформації й статистика. – М.: Наука, 1967. – 408 с.  
 3. Гублер Е.В. Обчислювальні методи аналізу й розпізнавання патологічних процесів. – Л.: Медицина, 1978. – С. 91–124, 126–146.  
 4. Бадейникова К.К. Определение ранних маркеров атеросклероза у мужчин с различным уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений / Бадейникова К.К., Мазаев А.П., Торгузова З.А., Мамедов М.Н., Дидигова Р.Т. // Кардиология. – 2014. – № 6 (54). – С. 35–39.  
 5. Weber LA. Cardiovascular Imaging for the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events / Weber LA, Cheezum MK, Reese JM et al. // Curr Cardiovasc Imaging Rep. – 2015. – № 8 (9). – P. 36.  
 6. Карташова А. Субклинический атеросклероз. Что мы можем сделать на этом этапе? / Карташова А. // Medicine Review. – 2008. – № 3 (03). – С. 22–26.  
 7. Fitchett DH. Risk stratification and selection for statin therapy: going beyond Framingham / Fitchett DH, Mancini GB, Gregoire J et al. // Can J Cardiol. – 2014. – № 30 (6). – P. 667–670.  
 8. Zuo G. Correlation between brachial-ankle pulse wave velocity, carotid artery intima-media thickness, ankle-brachial index, and the severity of coronary lesions / Zuo G, Zhang M, Jia X et al. // Cell Biochem Biophys. – 2014. – № 70 (2). – P. 1205–1211.  
 9. Badokin V.V. Terapevicheskaya aktivnost' i bezopasnost' artrofoona pri psoriatcheskom artrite / V.V. Badokin, Yu.L. Korsakova // Consilium Medicum [Elektronnyj resurs]. – 2006. – № 8. – Rezhim dostupa: [http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/212569/212305/](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/212569/212305/). – Data dostupa: 27.03.2014.  
 10. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis / A. Mastroianni [at al.] // British Journal of Dermatology. – 2005. – Vol. 153, № 3. – P. 531–536.  
 11. Mitchenko O.I., Lutay M.I. Dislipidemii: diagnostika, profilaktika ta likuvannya. Metodichni rekomendatsii asotsiatsii kardiologiv Ukraini. – K.: Morion. 2011.  
 12. Keenan T. Relation of uric acid to serum levels of high-sensitivity C-reactive protein, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol and to hepatic steatosis. / Keenan T, Blaha MJ, Nasir K et al. // Am J Cardiol. – 2012. – Vol. 110 (12). – P. 1787–1792.  
 13. Titov V.N. Vzaimosvyaz mochevoy kisloty s pokazatelyamy lipidnogo obmena u lits s nizkim i srednim riskom po shkale SCORE / V.N. Titov. S.A. Boytsov. S.F. Urazalina i soavt. // Ateroskleroz i dislipidemii. – 2013. – № 2. – S. 31–39.  
 14. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Amigo-Diaz E. [et al.] High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. // Arthritis Rheum. – 2007. – 57 (6). – P. 1074–1080.  
 15. Milosavljevic, J. Ultrasound and Power Doppler Evaluation of the Hand and Wrist in Patients with Psoriatic Arthritis / J. Milosavljevic, U. Lindqvist, A. Elvin // Acta Radiologica. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 374–385.

Статья поступила в редакцию 11.10.2019