

Влияние комплексной терапии на динамику суставного синдрома у больных псориазом на фоне нарушений липидного обмена

Якубович А.И.¹, Салдамаева Л.С.²

¹Кафедра дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии (зав. – проф. А.И. Якубович) ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет; ²ОГБУЗ Усть-Ордынский областной кожно-венерологический диспансер (гл. врач В.И. Баганова)

Заболеваемость псориазом в Российской Федерации сохраняется на высоком уровне. Одной из наиболее тяжелых, инвалидизирующих форм псориатической болезни является псориатический артрит (ПА) – хроническая воспалительная серонегативная спондилоартропатия с преимущественным поражением дистальных межфаланговых суставов кистей, плюснефаланговых суставов стоп, позвоночника в сочетании с кожными проявлениями псориаза. У больных ПА наблюдается высокая частота обменных метаболических нарушений, что ведет к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений. Весьма актуальным является поиск путей повышения эффективности патогенетических методов лечения ПА с учетом обменных нарушений, в том числе и липидного. Изучение влияния комплексной липидонормализующей терапии с включением симвастатина на динамику суставного синдрома и функциональный статус больных ПА с дислипидемиями является актуальным и представляет научный и практический интерес. Проведено исследование влияния комплексной терапии с включением симвастатина на динамику суставного синдрома и функциональный статус 91 больного ПА с нарушениями липидного обмена.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, суставной синдром, функциональный статус, критерии эффективности лечения по PsARC и ACR20.

EFFECTS OF COMBINED THERAPY ON THE TIME COURSE OF THE ARTICULAR SYNDROME IN PATIENTS WITH PSORIASIS IN THE PRESENCE OF LIPID METABOLISM DISORDERS

Yakubovich A.I.¹, Saldamaeva L.S.²

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ²Ust-Orda Regional Center of Skin and Sexually-Transmitted Diseases, 669001, Ust-Ordinskiy, Irkutsk region, Russia

The prevalence and incidence of psoriatic disease in the Russian Federation remain high. One of the most severe disabling forms of psoriatic disease is psoriatic arthropathy (PA) – chronic inflammatory seronegative spondyloarthropathy with the predominant involvement of the distal interphalangeal joints of the hands, metatarsophalangeal articulations, and of the spine, combined with skin manifestations of psoriasis. Metabolic disorders are highly incident in the patients with PA, this augmenting cardiovascular risk. Search for approaches to improving the available effective pathogenetic therapies for PA with due consideration for the metabolic (including lipid metabolic) disorders is therefore an important problem. We studied the effects of combined therapy including simvastatin on the time course of the articular syndrome and functional status of 91 PA patients with lipid metabolism disorders.

Key words: psoriasis; psoriatic arthropathy; articular syndrome; functional status; PsARC and ACR20 treatment efficiency criteria.

Псориаз является одним из самых распространенных кожных заболеваний и характеризуется в большинстве случаев неизлечимым, хроническим и прогрессирующим течением с резким ухудшением качества жизни уже при легкой степени, по выраженности нарушений больные со средней и тяжелой степенью сопоставимы с больными сахарным диабетом 2-го типа и онкологическими заболеваниями [1–3].

Сведения об авторах:

Якубович Андрей Игоревич, доктор медицинских наук, профессор (divanand@mail.ru); Салдамаева Людмила Сергеевна, врач-дерматовенеролог (d.saldamaeva@mail.ru).

Corresponding author:

Yakubovich Andrey, MD, PhD, D.Sc, prof. (divanand@mail.ru).

Одной из наиболее тяжелых инвалидизирующих форм псориатической болезни является поражение суставов – псориатический артрит (ПА) – хроническая воспалительная серонегативная спондилоартропатия с преимущественным поражением дистальных межфаланговых суставов кистей, плюснефаланговых суставов стоп, позвоночника в сочетании с кожными проявлениями псориаза [4, 5]. Распространенность ПА составляет 0,06–1,4% в общей популяции [6]. Среди больных с псориазом доля ПА, по данным разных авторов, составляет от 6 до 42% [7, 8]. По данным зарубежных исследований, на сегодняшний день распространенность ПА оценивается на уровне 20–30% от общего количества больных псориазом [9]. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, но спондилоартрит в 2 раза чаще встречается у мужчин, заболевание развивается в возрасте от 20

до 50 лет. Распространенность псориаза в Российской Федерации сохраняется на высоком уровне [1]. В 2011 г. в России распространенность псориаза составила 217,4 на 100 000 населения, что превышает данные 2009 и 2010 гг. (соответственно 211,9 и 217,1). В Сибирском Федеральном округе распространенность псориаза составила 205,4 на 100 000 населения, заболеваемость псориазом – 70,9. Распространенность ПА в целом по России в 2011 г. составляла 12,3 на 100 000 населения (5,7% от всех зарегистрированных случаев псориаза).

Заболеваемость ПА по данным 2011 г. по России равна 1,8 на 100 000 населения. По сравнению с зарубежными данными, распространенность ПА в России ниже, что связано с недостаточной выявляемостью артрита врачами-специалистами [1, 9].

В связи с тем что у больных ПА наблюдается большой рост обменных метаболических нарушений и вследствие этого возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений, в настоящее время является актуальным поиск путей повышения эффективных патогенетических методов лечения ПА с учетом обменных нарушений. Все вышесказанное диктует необходимость проведения научных исследований, посвященных разработке патогенетически обоснованных методов лечения больных ПА, страдающих нарушениями липидного обмена. Поэтому изучение влияния комплексной терапии с включением симвастатина на динамику суставного синдрома и функциональный статус больных ПА с дислипидемиями является актуальным и представляет научный и практический интерес.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния комплексной терапии с включением симвастатина на динамику суставного синдрома и функциональный статус у больных ПА с нарушениями липидного обмена.

Материалы и методы

Обследован 91 больной ПА, проходивший стационарное лечение с 2006 по 2010 г. в условиях ОГБУЗ Усть-Ордынский областной кожно-венерологический диспансер и ОГБУЗ Областная больница №2 (пос. Усть-Ордынский). Большую часть больных (59%) представляли лица трудоспособного возраста – от 21 года до 50 лет. У больных ПА применяли следующие клинические методы оценки динамики суставного синдрома: оценка активности суставного синдрома, которая включала подсчет числа болезненных суставов (ЧБС) из 78 суставов, числа воспаленных суставов (ЧВС) из 76. Оценку боли в суставах и активности ПА проводили с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ); использовали шкалу Likert [10] для оценки активности болезни пациентом и врачом.

Для того чтобы пациент соответствовал понятию «ответчика» по PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), улучшение должно быть достигнуто по 2 из 4 показателей, причем один из них ЧБС или ЧВС, при этом число болезненных и припухших суставов должно уменьшиться не менее чем на 30%, оценка активности болезни врачом и больным по 5-балльной шкале Likert должна уменьшиться не менее чем на 1 единицу; не должно быть ухудшения ни по одному из 4 показателей: ЧБС, ЧВС, оценка активности болезни врачом и пациентом по шкале Likert.

Критерий эффективности по ACR20 (American College of Rheumatology), модифицированный для ПА, – это комплексный показатель, отражающий 20% улучшение как по количеству болезненных (из 78) и припухших (из 76) суставов, так и по 3 из 5 следующих параметров: оценке активности болезни по ВАШ врачом, оценке активности болезни по ВАШ пациентом, оценке боли пациента (по ВАШ), показателю функциональной способности по опроснику HAQ и острофазовым показателям (СОЭ).

Диагноз ПА устанавливал ревматолог на основании жалоб, клинического осмотра, клинико-анатомического варианта суставного синдрома, степени активности суставного процесса, с учетом результатов рентгенологического обследования согласно диагностическим критериям по Э.Р. Агабабовой и соавт. [11].

Всем больным проводили комплексное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови на сахар, билирубин, креатинин, СОЭ, ревматоидный фактор, мочевая кислота, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, реакция микропреципитации, ВИЧ, рентгенография органов грудной клетки, рентгенологическое исследование суставов и позвоночника, консультации ревматолога и терапевта). Для оценки липидного обмена у всех пациентов после 12-часового голодания определяли общий холестерин в сыворотке и плазме, триглицериды с помощью набора стандартных реагентов для ферментативного фотометрического анализа. Показатели холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) оценивали расчетным методом по формуле Фридвальда (W.Friedewald) [12] с соблюдением известных ограничений: ХС ЛПНП = общий холестерин – триглицериды : 2,2 – холестерин липопротеидов высокой плотности. Критериями дислипидемии для больных ПА были уровни общего холестерина не выше 5 ммоль/л, триглицеридов не выше 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП не выше 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВП не ниже 1 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин [13].

Статистическую обработку данных клинических и лабораторных исследований проводили стандартными методами описательной и вариационной статистики с помощью простого и множественного линейного анализа с вычислением средней арифметической (M), средней ошибки (m), коэффициента статистической значимости (p) с помощью критерия Стьюдента (t) для параметрических величин. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

После комплексного обследования, консультации терапевта в зависимости от состояния липидного обмена были сформированы 2 группы.

1-я группа (контрольная) включала в себя 48 человек с ПА, у которых не обнаружено изменений липидного обмена, обозначенных как больные, получавшие традиционную терапию, которым проводили следующее лечение: антигистаминные препараты – всем 48 (100%), десенсибилизирующие – 30 (62,5%), витаминотерапия – 40 (83,3%), нестероидные противовоспалительные средства – 20 (41,6%), салициловая мазь – 48 (100%), топические глюкокортикостероиды – 48 (100%), другое (ферменты, гепатопротекторы, седативные, физиолечение и др. – по показаниям при сопутствующей патологии) – 48 (100%).

Таблица 1

Динамика основных показателей воспаления и функционального статуса у больных групп А и В, получавших традиционную и комплексную терапию с включением симвастатина

Показатель	1-я группа (традиционная терапия; n = 48)		2-я группа (с включением симвастатина; n = 43)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Число болезненных суставов из 78	22,12 ± 3,21	12,65 ± 0,15	21,42 ± 3,21	11,5 ± 0,15*
Число воспаленных суставов из 76	12,45 ± 0,25	6,12 ± 1,02	14,03 ± 0,25	7,05 ± 1,02*
Боль в суставах по ВАШ, мм	58,45 ± 4,72	26,51 ± 3,76	55,41 ± 3,45	24,25 ± 3,16*
Оценка активности болезни больным по ВАШ, мм	54,18 ± 5,12	24,31 ± 3,35	56,45 ± 2,54	25,61 ± 3,12*
Оценка активности болезни врачом по ВАШ, мм	52,13 ± 7,05	27,35 ± 2,87	54,35 ± 3,01	25,48 ± 0,82*
СОЭ, мм/ч	46,32 ± 3,12	24,3 ± 3,52	45,11 ± 4,05	22,31 ± 6,21

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий с показателем контрольной группы.

2-я группа включала в себя 43 больных ПА, тип дислипидемии 26 по Д. Фредриксону [14] и гиперхолестеринемией, которым на фоне традиционной терапии: антигистаминные препараты – всем 43 (100%), десенсибилизирующая – 28 (65,1%), витаминотерапия – 38 (88,3%), нестероидные противовоспалительные средства – 16 (37,2%), салициловая мазь – 43 (100%), топические глюкокортикостероиды – 43 (100%), другое (ферменты, гепатопротекторы, седативные, физиолечение и др. – по показаниям при сопутствующей патологии) – 43 (100%) – проводили комплексную терапию с включением симвастатина, представителя группы статинов в дозе 20 мг 1 раз в день на протяжении 6 мес.

Эффективность лечения оценивали с помощью основных параметров воспалительной активности суставного синдрома и показателей функционального статуса больных, учитывали улучшение по критериям PsARC и ACR20 через 6 мес лечения [15, 16].

Сравнивали параметры суставного синдрома в начале и через 6 мес лечения (табл. 1). Статистически значимым было уменьшение параметров ЧБС, ЧВС, уровня боли, утренней скованности и активности ПА по ВАШ, оценивавшейся больным и врачом ($p < 0,05$). К концу наблюдения установлено уменьшение выраженности боли в суставах, а также снижение оценки активности болезни больным и врачом по сравнению

с исходными значениями. Наилучшая динамика отмечена у больных 2-й группы, получавших комплексную терапию с включением симвастатина.

Выявлено изменение соотношения числа пациентов в соответствии со степенью активности по шкале Likert через 6 мес по сравнению с исходным значением. При анализе динамики активности болезни по 5-балльной шкале Likert после 6 мес терапии также отмечено статистически значимое улучшение ($p < 0,001$) во 2-й группе.

На фоне лечения наблюдалась тенденция к снижению СОЭ, наиболее выраженная у пациентов 2-й группы, получавших в составе комплексной терапии симвастатин.

Через 6 мес терапии во 2-й группе было получено статистически значимое уменьшение индекса HAQ ($p < 0,001$), при этом среднее значение индекса во 2-й группе уменьшилось на 32% от исходного.

Основным критерием эффективности проведенного комплексного лечения с включением симвастатина в настоящем исследовании были число и процент больных каждой группы, достигших улучшения по PsARC (табл. 2). При сравнении полученных результатов лечения среди больных 1-й группы, получавших традиционную терапию, «ответчиками» по PsARC стали 25 (52%) пациентов; среди больных 2-й группы, получавших комплексную тера-

Таблица 2

Эффективность комплексной терапии с включением симвастатина по сравнению с традиционной терапией по критериям PsARC и ACR20

Эффективность	1-я группа (традиционная терапия; n = 48)		2-я группа (с включением симвастатина; n = 43)	
	абс.	%	абс.	%
Критерии PsARC	23	49	24	58
ACR20	25	52	32	75

пию с включением симвастатина, «ответчиками» по PsARC признаны 24 (58%) пациента. Вторым основным критерием эффективности проведенного лечения было соотношение пациентов, достигших к 6-му месяцу лечения улучшения в соответствии с ACR20. Во 2-й группе их число составило 32 (75%) из 43, в 1-й группе – 25 (52%) из 48 пациентов. Оценка динамики суставного синдрома и эффективности лечения с учетом критериев ACR20 показала, что более выраженный положительный эффект получен при использовании комплексной терапии с включением симвастатина (см. табл. 2).

Через 6 мес после окончания комплексной терапии с включением симвастатина улучшение по ACR20 отмечено у 75% пациентов 2-й группы и при традиционной терапии – у 52% больных 1-й группы.

При анализе эффективности терапии были получены следующие результаты: в 1-й группе (традиционная терапия) улучшение по критериям PsARC наблюдалось у 23 (52%) больных и улучшение по критериям ACR20 – у 24 (49%) больных. Среди больных 1-й группы, получавших комплексную терапию с включением симвастатина, отмечено улучшение по критериям PsARC у 24 (58%) и ACR20 – у 32 (75%) пациентов.

Таким образом, в результате исследования установлено, что применение комплексной терапии с включением симвастатина у больных ПА способствует более выраженной положительной динамике суставного синдрома, улучшению функционального состояния пациентов и динамики острофазовых показателей. После комплексного лечения с включением симвастатина наблюдалось существенное уменьшение числа болезненных и воспаленных суставов, показателей боли, утренней скованности и активности болезни по ВАШ, уменьшение функциональной недостаточности. Результаты настоящего исследования позволяют рассматривать симвастатин как эффективный препарат, оптимизирующий традиционную терапию ПА у больных с нарушением липидного обмена. Более быстрое и выраженное подавление активности ПА, значительное улучшение функционального статуса пациентов отмечены в группе больных, получавших в составе комплексной терапии симвастатин. По эффективности комплексная терапия с включением симвастатина по критериям PsARC превышает традиционную терапию в 1,1 раза, с учетом критерия эффективности ACR20 – в 1,4 раза.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Знаменская Л.Ф., Мелехина Л.Е. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012; 5: 20–9. [Znamenskaya L.F., Melekhina L.E. The incidence and prevalence of psoriasis in the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012; 5: 20–9]. (in Russian)
2. Papp K., Langley R.G., Lebwohl M. Efficacy and safety of ustekinumab, a human IL-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind,

- placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008; 371(9625): 1665–74.
3. Ritchlin C.T. *The pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. New application for TNF inhibition*. Immunex. Philadelphia; 2000: 9–20.
4. Кочергин Н.Г. Псориаз: коморбидности и комедикации. *Врач*. 2009; 5: 15–20. [Kochergin N.G. Psoriasis: comorbidity and comedication. *Vrach*. 2009; 5: 15–20]. (in Russian)
5. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Последние тренды в лечении псориаза. *Лечащий врач*. 2005; 5: 37–9. [Kochergin N.G., Smirnova L.M. Last trends in the treatment of psoriasis. *Lechashchiy vrach*. 2005; 5: 37–9]. (in Russian)
6. Giardina E., Sinibaldi C., Novelli G. Mapping the future of common diseases: lessons from psoriasis. *Front. Biosci*. 2007; 12: 1563–73.
7. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H.; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arth. Rheum*. 2006; 54(8): 2665–73.
8. Gottlieb A.B., Evans R., Li S., Dooley L.T., Guzzo C.A., Baker D., et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2004; 51(4): 534–42.
9. Myers W.A., Gottlieb A.B., Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin. Dermatol*. 2006; 24(5): 438–47.
10. Likert R.A. Technique for a meas of attitudes. *Arch. Psychol*. 1932; 7(40): 20–5.
11. Агабабова Э.Р., Бадюкин В.В., Эрдес Ш. Разработка и апробация диагностических критериев псориазического артрита. *Тер. арх*. 1989; 12: 117–21. [Agababova E.R., Badokin V.V., Erdes Sh. Development and testing of diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Terapevticheskiiy arkhiv*. 1989; 12: 117–21]. (in Russian)
12. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem*. 1972; 18(6): 499–502.
13. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 6(Приложение 3). [Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations: IV revision. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009; 6(Suppl. 3)]. (in Russian)
14. Fredrickson D.S., Lee R.S. A systems for fhenotyping hyperlipidemia. *Circulation*. 1965; 31: 321–7.
15. Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E., Cannon G.W., Weisman M.H., Taylor T., et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996; 39(12): 2013–20.
16. Ropes M.W., Bennet G.A., Gobb S., et al. Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull. Rheum. Dis*. 1958; 9(4): 175–6.