

На правах рукописи

Салдамаева Людмила Сергеевна

**ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ:
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ
НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Якубович Андрей Игоревич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Дмитрук Вадим Степанович

(Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии)

кандидат медицинских наук, доцент

Правдина Ольга Валерьевна

(Омский государственный медицинский университет, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии)

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» (г. Екатеринбург)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2016 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <http://ngmu.ru/dissertation/390>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Псориаз является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современной дерматологии. Доля заболевания псориазом в дерматологическом профиле составляет 25–30 %. Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых, до сих пор многие аспекты этиологии и патогенеза псориаза остаются невыясненными (Соколовский Е. В., 2006; Молочков В. А., Бадюкин В. В., 2007; Павлова О. В., Скрипкин Ю. К., 2007; Хобейш М. М., Знаменская Л. Ф. и соавт., 2012; Лыкова С. Г. и соавт., 2014; Махновец Е. Н., 2014; Немчанинова О. Б., 2014; Кунгуров Н. В. и соавт., 2015; Giulia T. et al., 2010; Young M. S. et al., 2011; Bergboer J. G. et al., 2012; Lima X. T. et al., 2013).

Заболеваемость болезнями кожи в 2014 году в Российской Федерации сохраняется на высоком уровне и составляет 4 710,5 на 100 000 населения (Кубанова А. А. и соавт., 2015). Заболеваемость псориазом по России в 2014 году составила 65,8 на 100 000 населения. Заболеваемость псориатическим артритом по данным 2014 г. по России равна 2,4 на 100 000 населения.

Данному контингенту больных требуется постоянное медицинское наблюдение и оказание высокотехнологичной медицинской помощи (Довжанский С. И., 2001; Савицкая Л. Н. и соавт., 2008; Якубович А. И., Новицкая Н. Н., 2011). Среди общего количества больных с псориазом доля больных псориатическим артритом составляет, по разным данным, от 6 до 42 % случаев (Myers W. A. et al., 2006). Клинические проявления псориатического артрита сопровождаются многочисленными системными и метаболическими нарушениями, которые при псориазе и псориатическом артрите встречаются значительно чаще, чем в популяции (Gladman D. D. et al., 2008).

Из метаболических нарушений при псориатическом артрите наиболее часто встречается дислипидемия (Gisoni P. et al., 2007). В ряде исследований показано, что у больных псориатическим артритом нарушения липидного обмена сопровождаются достоверным повышением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (Gladman D. D. et al., 2008).

Статины (симвастатин) и препараты никотиновой кислоты (эндурацин) являются эффективными гиполипидемическими препаратами. В настоящее время доказано их положительное влияние на течение и прогноз ИБС, некоторые аутоиммунные заболевания.

В связи с тем, что у больных псориатическим артритом наблюдается

высокий процент обменных метаболических нарушений, возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений, а традиционная терапия, применяемая для лечения такой категории больных, зачастую не дает должного эффекта и приводит к быстро возникающим рецидивам, поэтому поиск путей повышения эффективности патогенетических методов лечения псориатического артрита, с учетом обменных нарушений, является весьма актуальным. Все вышесказанное диктует необходимость проведения научных исследований, посвященных разработке патогенетически обоснованных методов лечения больных псориатическим артритом с нарушениями липидного обмена.

Цель исследования. Оптимизация терапии больных псориатическим артритом с учетом состояния липидного обмена.

Задачи исследования

1. Изучить состояние липидного обмена и выявить основные варианты его нарушения у больных псориатическим артритом на основании исследования в сыворотке крови уровней общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности.

2. Выявить особенности изменений липидного обмена в зависимости от клинического течения суставного и кожного синдромов у больных псориатическим артритом.

3. Разработать дифференцированный комплексный метод лечения больных псориатическим артритом с различными вариантами нарушений липидного обмена.

4. Оценить терапевтическую эффективность и перспективность дифференцированной комплексной терапии больных псориатическим артритом с нарушениями липидного обмена в ближайшие и отдаленные сроки лечения.

Научная новизна. Впервые установлено, что у 60 % больных псориатическим артритом выявлены нарушения липидного обмена, проявляющиеся у 16 % дислипидемией IIa типа, у 20 % дислипидемией IIb типа и у 24 % дислипидемией IV типа.

Впервые изучены особенности изменений липидного обмена в зависимости от клинического течения суставного и кожного синдромов у больных псориатическим артритом: при дистальном варианте суставного синдрома с минимальной степенью активности суставного процесса в сочетании с вульгарным псориазом у 76 % пациентов наблюдался IIa тип дислипидемии; при полиартритическом и спондилоартритическом вариантах суставного синдрома с высокой степенью активности суставного процесса в сочетании с пустулезным и эритродермическим вариантами псориаза у 82 %

пациентов отмечался Пб тип дислипидемии; при олигоартритическом и полиартритическом вариантах суставного синдрома со средней степенью активности суставного процесса в сочетании с эксудативным псориазом у 69 % пациентов был установлен IV тип дислипидемии.

Впервые у больных псориазическим артритом с нарушениями липидного обмена проанализирована эффективность и перспективность комплексной терапии с использованием статинов в ближайшие и отдаленные сроки лечения. Использование препаратов симвастатин и эндурацин в составе комплексной терапии у пациентов псориазическим артритом с нарушениями липидного обмена приводит к повышению эффективности и перспективности терапии с учетом критериев PsARC и ACR20 в 1,4 и 1,6 раза, способствуя снижению частоты рецидивов в 3,78 раза.

Практическая значимость. Установленные взаимосвязи различных типов дислипидемий с клиническими вариантами течения псориазического артрита могут быть использованы для прогноза заболевания и выбора липидокорректоров.

Результаты настоящего исследования научно обосновывают возможность применения симвастатина и эндурацина у больных псориазическим артритом для улучшения течения заболевания, положительной динамики суставного и кожного синдромов, удлинению периода ремиссии и уменьшению частоты рецидивов заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных псориазическим артритом выявлены три варианта дислипидемии: Па тип дислипидемии, Пб тип дислипидемии, IV тип дислипидемии.

2. Выявлена взаимосвязь между нарушениями липидного обмена и клиническими формами заболевания: при дистальном варианте суставного синдрома с минимальной степенью активности суставного процесса в сочетании с вульгарным псориазом наблюдается Па тип дислипидемии; при полиартритическом и спондилоартритическом вариантах суставного синдрома с высокой степенью активности суставного процесса в сочетании с пустулезным и эритродермическим вариантами псориаза – Пб тип дислипидемии; при олигоартритическом и полиартритическом вариантах суставного синдрома со средней степенью активности суставного процесса в сочетании с эксудативным псориазом – IV тип дислипидемии.

3. Использование препаратов симвастатин и эндурацин в составе комплексной терапии у пациентов псориазическим артритом с нарушениями

липидного обмена приводит к повышению эффективности и перспективности терапии псориатической болезни с учетом критериев PsARC и ACR20, способствуя снижению частоты рецидивов.

Апробация. Результаты исследования были представлены на юбилейной Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Инфекции, передаваемые половым путем, и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов» (Казань, 2014), на Международной научно-практической конференции «Состояние и проблемы дерматовенерологии и косметологии в Республике Узбекистан», посвященной 90-летию кожно-венерологической службы Бухарской области (Ташкент, 2014), на 5-й Международной научно-практической конференции «Возрастные аспекты дерматокосметологии и дерматовенерологии» (Астана, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Общая патология, морфология, физиология, фармакология» Иркутского государственного медицинского университета в 2015 году.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Иркутского государственного медицинского университета, номер государственной регистрации 01200304317.

Внедрение результатов работы. Результаты, полученные в настоящем исследовании, внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер» (г. Иркутск), ОГБУЗ «Областная больница № 2» (п. Усть-Ордынский, Иркутская обл.). Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС и кафедры дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии Иркутского государственного медицинского университета.

Публикации. Основные положения диссертационной работы освещены в 18 печатных работах, в том числе опубликовано 5 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 309 источниками, из которых 149 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 33 таблиц и 6 рисунков.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

Исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2–11 от 4 мая 2011 года).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

С целью изучения особенностей течения ПА на фоне нарушений липидного обмена и для оценки эффективности предложенных методов лечения по сравнению с традиционно применяющимися схемами терапии ПА, было проведено открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование, которое было выполнено на клинической базе стационара и поликлиники ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер» Усть-Ордынского дерматовенерологического консультативно-диагностического отделения, терапевтического отделения и лаборатории ГБУЗ «Областная больница № 2» Усть-Ордынского Бурятского округа в период с 2006 по 2010 гг.

Основными анализируемыми параметрами были пол, возраст, данные анамнеза, ряд социально-биологических факторов, таких как наличие вредных привычек, наличие психоэмоциональных стрессов, наследственной предрасположенности к псориазу, наличие сопутствующей патологии, клинические особенности течения заболевания, состояние липидного обмена.

На I этапе исследования в основную группу были отобраны 120 пациентов с псориатическим артритом, у которых диагноз был подтвержден ревматологом на основании жалоб, клинического осмотра, клинико-анатомического варианта суставного синдрома, степени активности суставного процесса, с учетом рентгенологического обследования согласно международным диагностическим критериям CASPAR, 2006 (Taylor W. et al., 2006). В группу вошли 66 мужчин и 54 женщины. Среди них преобладали следующие возрастные категории: в возрасте от 31 года до 40 лет – 18 (15 %), от 41 года до 50 лет – 50 (41,7 %), от 51 до 60 лет – 33 (27,5 %).

По клинико-анатомическому варианту с дистальным вариантом наблюдалось 46 больных (38,3 %), с олигоартритом – 47 больных (39,3 %), с полиартритом – 7 больных (5,8 %), со спондилоартритом и сочетанием соответственно – по 10 пациентов (8,3 % и 8,3 %). Средняя степень активности отмечена у 67 (55,8 %), легкая степень активности – у 36 (30 %), высокая степень активности – у 17 (14,2 %) пациентов.

Контрольную группу составили 50 больных псориазом без проявлений артрита. В нее вошли 30 мужчин и 20 женщин: в возрасте от 31 года до 40 лет –

6 (12,5 %) человек, от 41 года до 50 лет – 27 (54,2 %), от 51 до 60 лет – 17 (33,3 %) пациентов. Группа была сопоставима с основной по полу, возрасту и клиническим формам псориаза.

На II этапе исследования с учетом критериев включения/исключения, результатов анализа клинических данных и исследования состояния липидного обмена, согласно критериям гиперлипидемий ВОЗ, были выделены следующие типы нарушений липидного обмена: Па тип (гиперхолестеринемия) наблюдался у 19 пациентов, Пб тип дислипидемии наблюдался у 24 пациентов, IV тип дислипидемии – у 29 пациентов.

Критерии включения: больные ПА в возрасте от 21 до 60 лет; информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения: доброкачественные и злокачественные опухоли; наркомания; алкоголизм; психические заболевания; тяжелая сопутствующая соматическая патология в стадии обострения; беременность; лактация; возраст моложе 20 лет и старше 60 лет; инфекционные заболевания; наличие противопоказаний к назначению статинов и препаратов никотиновой кислоты.

На III этапе исследования был проведен анализ особенности изменений липидного обмена в зависимости от клинического течения суставного и кожного синдромов у больных псориазом.

На IV этапе исследования пациенты были разделены на сопоставимые по клинико-функциональным характеристикам группы, которым проводилась липидокоррекция с учетом состояния липидного обмена.

Группа А включала в себя 48 человек, обозначенных как больные ПА, получавшие традиционную стандартную терапию, которым проводилось следующее лечение: антигистаминные препараты – всем 48 (100 %), десенсибилизирующая терапия – 30 (62,5 %), витаминотерапия – 40 (83,3 %), нестероидные противовоспалительные средства – 20 (41,6 %), салициловая мазь – 48 (100 %), топические глюкокортикостероиды – 48 (100 %), другое – 48 (100 %) (ферменты, гепатопротекторы, седативные препараты, физиолечение и др. – по показаниям при сопутствующей патологии).

Группа В включала в себя 43 пациента с Па и Пб типами ДЛП, которым на фоне традиционной стандартной терапии: антигистаминные препараты – всем 43 (100 %), десенсибилизирующая терапия – 28 (65,1 %), витаминотерапия – 38 (88,3 %), нестероидные противовоспалительные средства – 16 (37,2 %), салициловая мазь – 43 (100 %), топические глюкокортикостероиды – 43 (100 %), другое – 43 (100 %) (ферменты, гепатопротекторы, седативные препараты, физиолечение и др. – по показаниям при сопутствующей

патологии), – проводилось лечение симвастатином, представителем группы статинов.

Группа С включала 29 человек с IV типом ДЛП, которым на фоне использования традиционной стандартной терапии (антигистаминные препараты – всем 29 (100 %), десенсибилизирующая терапия – 20 (68,9 %), витаминотерапия – 22 (75,8 %), нестероидные противовоспалительные средства – 10 (34,5 %), салициловая мазь – 29 (100 %), топические глюкокортикостероиды – 29 (100 %), другое – 29 (100 %) (ферменты, гепатопротекторы, седативные препараты, физиолечение и др. – по показаниям при сопутствующей патологии) проводилось лечение симвастатином (представителем группы статинов), и никотиновой кислотой пролонгированного действия – эндурацином (представителем группы витаминов и витаминоподобных средств).

Методы терапии. Комплекс стандартной терапии псориатического артрита был сформирован в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 780 от 18.12.2007 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с псориазом» и № 805 от 26.12.2007 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с псориазом артропатическим».

Традиционная стандартная терапия включала: дезинтоксикационную терапию, энтеральную сорбцию, коррекцию обменных нарушений (препараты натрия, кальция, витамины и микроэлементы), антигистаминные препараты, препараты, улучшающие микроциркуляцию, средства наружной терапии. Пациенты основных групп наблюдения получали стандартную терапию в сочетании с липидонормализующими препаратами группы статинов и никотиновой кислоты в зависимости от типа нарушений липидного обмена.

К группе препаратов, прошедших клинические испытания и соответствующие требованиям Фармакологического государственного комитета России, которые предъявляются к гиполипидемическим лекарственным средствам, относятся симвастатин (разрешен к клиническому применению в 2000 г., регистрационный номер П № 013094/01) и эндурацин (разрешен к клиническому применению в 2000 г., регистрационный номер П № 011477/01).

Все больные соблюдали гиполипидемическую диету, снижалась калорийность питания, и увеличивался расход энергии за счет регулярных физических нагрузок умеренной интенсивности. Потребление жиров составляло 25–35 % от общей калорийности, количество холестерина с пищей

было не более 200 мг в сутки.

Всем больным, участвующим в исследовании, были даны рекомендации по соблюдению здорового образа жизни, ограничению вредных привычек, таких как употребление алкоголя и курение. После прохождения курса традиционной терапии все больные наблюдались на протяжении 6 месяцев, пациенты группы В и С продолжали принимать курс симвастатина и эндурацина в течение 6 месяцев.

У больных ПА проводились следующие клинические методы оценки суставного синдрома. Оценивали индекс Ричи (ИР) – суммарную степень выраженности пальпаторной болезненности каждого сустава (в тазобедренных суставах определяли только боль при пассивных движениях). Пациент самостоятельно отмечал интенсивность боли в суставах (ОБП) и активность заболевания (ОЗП) за последнюю неделю по ВАШ в миллиметрах. Во время осмотра также оценивалась активность заболевания врачом по ВАШ (ОЗВ).

Проводилась оценка активности суставного синдрома, которая включала: подсчет числа болезненных суставов (ЧБС) из 78 суставов по 4-балльной шкале (от 0 до 3, максимально 234 балла); подсчет числа воспаленных суставов (ЧВС) из 76 суставов (исключены тазобедренные) по 4-балльной шкале (от 0 до 3, максимально 228 баллов).

Боль в суставах и оценка активности ПА больным и врачом проводились с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ); кроме того, оценка активности ПА пациентом и врачом осуществлялась с помощью 5-балльной шкалы Likert – «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо», «очень плохо».

Все показатели, отражающие активность ПА, оценивались до лечения и через 6 месяцев после проведенного курса лечения.

Оценка эффективности терапии суставного синдрома в проведенном исследовании проводилась по критериям PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) и критериям ACR20 (American College of Rheumatology).

Согласно критериям PsARC, улучшение должно быть достигнуто по крайней мере по 2 из 4 показателей, причем один из них – ЧБС или ЧВС, при этом или ЧБС или ЧВС должно уменьшиться не меньше чем на 30 %, оценка активности болезни врачом и больным должна уменьшиться не менее чем на 1 единицу по 5-балльной шкале Likert; не должно было быть ухудшения ни по одному из показателей. Критерии ACR20 (American College of Rheumatology) – это комплекс показателей, отражающий 20 % динамику количества болезненных (из 78) и припухших (из 76) суставов, по трем из пяти следующих

параметров: оценке активности болезни по ВАШ врачом; оценке активности болезни по ВАШ пациентом; оценке интенсивности боли пациентом за последнюю неделю по ВАШ; показателю функциональной способности по опроснику HAQ; положительной динамике острофазовых показателей (СОЭ).

Диагноз ПА устанавливался на основании жалоб, клинического осмотра, клинико-анатомического варианта суставного синдрома, степени активности суставного процесса, с учетом рентгенологического обследования согласно международным диагностическим критериям CASPAR. Для оценки активности псориаза определяли индекс тяжести и распространенности псориаза (Psoriasis Activity Score Index – PASI) в баллах от 0 до 72. Для оценки эффективности проводимой терапии исходный PASI сравнивался с PASI через 6 месяцев после начала лечения.

Всем больным ПА проведено анкетирование на предмет выявления факторов риска. Анкета была разработана автором настоящего исследования и включала информацию о социальном статусе, курении и употреблении алкоголя, наличии психоэмоциональных стрессов, сопутствующих заболеваний, наличии наследственной предрасположенности к псориазу.

Всем больным были проведены следующие лабораторно-инструментальные исследования: общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимическое исследование крови на сахар, билирубин, креатинин, СРБ, РФ, мочевую кислоту, АЛАТ, АСАТ, РМП, ВИЧ; рентгенография органов грудной клетки; рентгенологическое исследование суставов и позвоночника. Также проведены консультации ревматолога и терапевта.

Для оценки липидного обмена (ЛО) всем пациентам после 12-часового голодания определяли общий холестерин в сыворотке и плазме, триглицериды с помощью набора стандартных реагентов для ферментативного фотометрического анализа.

Показатели ХС ЛПНП определялись по формуле Фридвалда с соблюдением известных ограничений (Friedewald W. T. et al., 1972): $ХС\ ЛПНП = ОХС - ТГ : 2,2 - ХС\ ЛПВП$. Критериями дислипидемии для больных ПА были уровни: $ОХС \leq 5,0$ ммоль/л, $ТГ \leq 1,7$ ммоль/л, $ХС\ ЛПНП \leq 2,6$ ммоль/л, $ХС\ ЛПВП \leq 1,0$ ммоль/л для мужчин и $1,2$ ммоль/л для женщин (Российские рекомендации, разработанные Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов в 2009 г.).

Для статистической обработки данных клинических и лабораторных исследований использовались стандартные методы описательной и

вариационной статистики с использованием простого и множественного линейного анализа с вычислением средней арифметической (M), средней ошибки (m), коэффициента достоверности (P) с помощью критерия Стьюдента (t) для параметрических величин. Результаты были представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – выборочное стандартное отклонение. Статистическая обработка проводилась на основе анализа распределения случайных переменных, характеризующих состояние пациентов, и параметров распределений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0 for Windows», а также статистических функций MS Excel 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе состояния ЛО у больных псориазическим артритом наблюдались достоверно значимые изменения основных показателей ЛО: повышение содержания ТГ, ХС ЛПНП, снижение уровня ХС ЛПВП, отмечалась тенденция к повышению уровня ОХС. Установлена патогенетическая взаимосвязь между изменениями липидного спектра и тяжестью клинической картины заболевания. Показано влияние ряда социально-биологических факторов риска на изменение показателей ЛО, особенно наличие наследственной предрасположенности к псориазу по материнской линии первого уровня родства.

Отмечена взаимосвязь изменений ЛО с тяжелыми клиническими формами кожного и суставного процессов у больных ПА (экссудативным, пустулезным псориазом, с эритродермией, с ПОА и СА), с давностью суставного и кожного синдромов более 10 лет, частотой обострения псориаза более двух раз в год, с недифференцированным типом течения псориаза.

У 72 больных (60 %) ПА были выделены 3 варианта нарушений липидного обмена с учетом преобладания тех или иных патологических процессов, у 48 больных (40 %) не было выявлено нарушений ЛО. У 19 пациентов (16 %) наблюдался ПА тип дислипидемии (гиперхолестеринемия), ведущим фактором при этом типе нарушения являлось повышение ОХС, остальные показатели липидного обмена находились в пределах нормы (таблица 1).

Наблюдалось статистически значимое повышение ($p < 0,05$) ОХС на 34 % (в 1,3 раза) по сравнению с группой контроля. Значения ТГ характеризовались тенденцией к повышению по сравнению с контролем. Уровни ХС ЛПНП, ХС ЛПВП также были незначительно повышены по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1 – Показатели липидного обмена у больных псориазическим артритом с IIa типом дислипидемии

Показатели ЛО (ммоль/л)	Группа контроля (n = 50)	Больные с IIa типом ДЛП (n = 19)
Общий холестерин	4,05 ± 0,5	5,42 ± 0,34*
Триглицериды	1,55 ± 0,04	1,61 ± 0,04
ХС ЛПНП	2,17 ± 0,03	2,32 ± 0,10
ХС ЛПВП	1,18 ± 0,01	1,22 ± 0,03
Примечание. Достоверность различий с показателем контрольной группы: * – $p < 0,05$.		

Для IIb типа ДЛП по Д. Фредриксону доминирующими факторами были статистически значимые повышения ОХС, ТГ, ХС ЛПНП (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели липидного обмена у больных псориазическим артритом с IIb типом дислипидемии

Показатели ЛО (ммоль/л)	Группа контроля (n = 50)	Больные с IIb типом дислипидемии (n = 24)
ОХС	4,05 ± 0,50	5,79 ± 0,38*
ТГ	1,55 ± 0,04	2,30 ± 0,18**
ХС ЛПНП	2,17 ± 0,03	2,96 ± 0,18**
ХС ЛПВП	1,18 ± 0,01	1,16 ± 0,04
Примечание. Достоверность различий с показателем контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$		

У больных псориазическим артритом с IIb типом дислипидемии отмечались статистически значимые изменения основных показателей липидного обмена. Уровень ОХС был достоверно повышен на 43 % (в 1,4 раза) ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Уровень ТГ был достоверно повышен на 48 % (в 1,5 раза) ($p < 0,01$) в сравнении с группой контроля. Значения ХС ЛПНП также были достоверно повышены ($p < 0,01$) на 36 % (в 1,3 раза) по сравнению с контролем. Содержание ХС ЛПВП было незначительно снижено по сравнению с показателем группы контроля.

У 29 пациентов (24 %) был выявлен IV тип ДЛП по Д. Фредриксону, ведущими факторами при этом типе являлись повышенные значения ТГ и ХС ЛПНП при нормальных или незначительно повышенных значениях ОХС (таблица 3).

Наблюдалась тенденция к незначительному повышению ОХС по сравнению с группой контроля. Уровни ТГ были достоверно повышены

на 55 % (в 1,5 раза) в сравнении с контрольным значением.

Повышение содержания ХС ЛПНП на 14 % (в 1,1 раза по сравнению с группой контроля) было статистически значимым ($p < 0,01$).

Значение ХС ЛПВП характеризовалось тенденцией к незначительному уменьшению в сравнении с показателем контроля.

Таблица 3 – Показатели липидного обмена у больных псориазическим артритом с IV типом дислипидемии

Показатели ЛО (ммоль/л)	Группа контроля (n = 50)	Больные с IV типом дислипидемии (n = 29)
Общий холестерин	4,05 ± 0,50	4,23 ± 0,09
Триглицериды	1,55 ± 0,04	2,40 ± 0,17*
ХС ЛПНП	2,17 ± 0,03	2,47 ± 0,07*
ХС ЛПВП	1,18 ± 0,01	1,16 ± 0,04
Примечание. Достоверность различий с показателем контрольной группы: * – $p < 0,05$.		

Наблюдалась тенденция к незначительному повышению ОХС по сравнению с группой контроля. Уровни ТГ были достоверно повышены на 55 % (в 1,5 раза) в сравнении с контрольным значением.

Повышение содержания ХС ЛПНП на 14 % (в 1,1 раза по сравнению с группой контроля) было статистически значимым ($p < 0,01$).

Значение ХС ЛПВП характеризовалось тенденцией к незначительному уменьшению в сравнении с показателем контроля.

Был проведен анализ особенностей изменений липидного обмена в зависимости от клинического течения суставного и кожного синдромов у больных псориазическим артритом: у 76 % пациентов с дистальным вариантом суставного синдрома с минимальной степенью активности суставного процесса в сочетании с вульгарным псориазом наблюдался IIa тип дислипидемии; при полиартритическом и спондилоартритическом вариантах суставного синдрома с высокой степенью активности суставного процесса в сочетании с пустулезным и эритродермическим вариантами псориаза у 82 % пациентов отмечался IIб тип дислипидемии; при олигоартритическом и полиартритическом вариантах суставного синдрома со средней степенью активности суставного процесса в сочетании с экссудативным псориазом у 69 % пациентов был установлен IV тип дислипидемии. Наибольшие повышения таких атерогенных показателей, как уровень ОХС и ХС ЛПНП наблюдались при IIб типе дислипидемии, наибольшее повышение ТГ отмечалось при IV типе

дислипидемии, а уровни ХС ЛПВП были максимально повышены при 2а типе (гиперхолестеринемии). Соответственно, наиболее неблагоприятным вариантом в прогностическом отношении является IIб тип дислипидемии, умеренно неблагоприятным – IV тип дислипидемии и относительно неблагоприятным – IIа тип дислипидемии (гиперхолестеринемия).

Проведенное исследование состояния липидного обмена у больных псориатическим артритом убедительно показало патогенетическую взаимосвязь между выраженностью изменений липидного спектра и тяжестью клинических проявлений суставного и кожного синдромов ПА.

Был выявлен ряд важных социально-биологических факторов риска, влияющих на состояние липидного обмена, таких как наличие наследственной предрасположенности к псориазу, наличие вредных привычек, наличие избыточной массы тела, стрессов. Отчетливо показаны более выраженные изменения параметров ЛО при тяжелых клинических формах ПА (ПОА и СА), при экссудативном, пустулезном псориазе, при псориатической эритродермии, недифференцированном типе течения псориаза, при прогрессировании процесса, при значении индекса PASI более 30, при давности суставного и кожного синдромов более 10 лет.

Эффективность лечения больных псориатическим артритом с дислипидемиями. Были проанализированы 3 группы пациентов: группа А ($n = 48$), получавшая стандартную традиционную терапию; группа В ($n = 43$), получавшая в составе комплексной терапии симвастатин; группа С ($n = 29$), получавшая в составе комплексной терапии симвастатин и эндурацин.

У пациентов группы А, получивших стандартную терапию, наблюдалось уменьшение числа воспаленных и болезненных суставов, уменьшение боли и утренней скованности в суставах, улучшились оценка активности болезни больным и врачом, отмечалось уменьшение СОЭ, однако различия в показателях не были достоверными.

В группе В у пациентов, получивших стандартную терапию с включением симвастатина, наблюдались статистически значимые уменьшения числа ЧБС, ЧВС, болевого синдрома по ВАШ, улучшение оценки активности болезни пациентом и врачом по ВАШ, отмечалась тенденция к снижению утренней скованности и острофазовых показателей.

У пациентов группы С, получивших в составе стандартной терапии симвастатин и эндурацин, отмечались достоверные уменьшения ЧБС, уровня боли, утренней скованности и оценки активности заболевания пациентом и врачом по ВАШ, а также снижение СОЭ по сравнению с исходными

значениями. Наилучшая динамика суставного синдрома наблюдалась у больных, получавших комплексную терапию с включением симвастатина и эндурацина.

Оценка функциональной недостаточности проводилась до лечения и через 6 месяцев терапии. В группах В и С были получены статистически значимые уменьшения индекса HAQ через 6 месяцев лечения ($p < 0,05$). К 6 месяцу лечения среднее значение индекса уменьшилось на 40 % от исходного в группе С. У 18 больных (62 %) в группе С через 6 месяцев лечения достигнуто клинически значимое уменьшение индекса HAQ на 30 %.

Основными параметрами эффективности лечения в настоящем исследовании были число и процент больных каждой группы, достигших улучшения по PsARC и ACR 20 (рисунок 1).

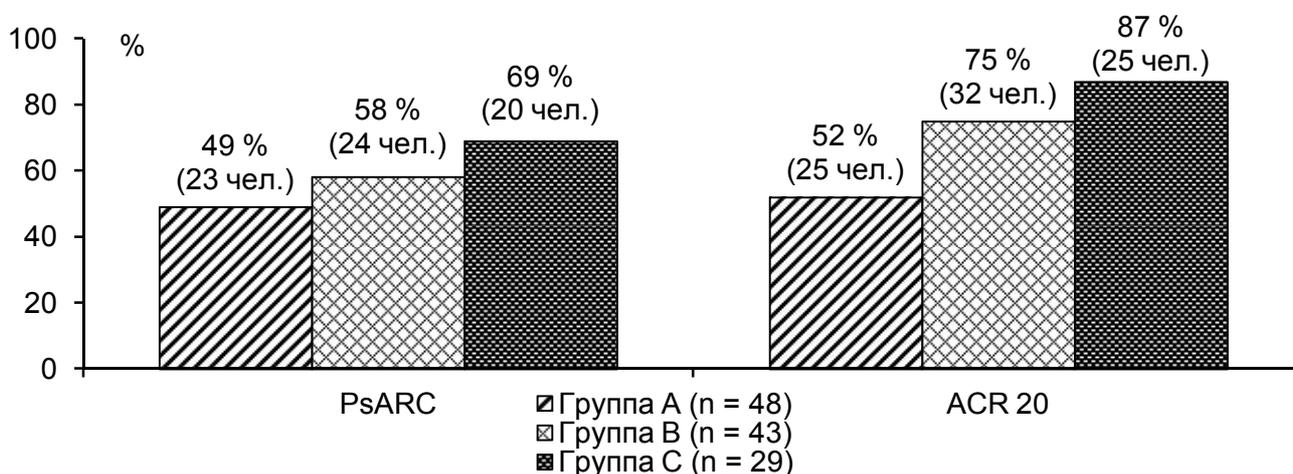


Рисунок 1 – Эффективность лечения у больных ПА по критериям PsARC и ACR20

Оценивалось влияние проведенной терапии на динамику кожного синдрома с учетом индекса PASI. В результате проведенного лечения в группе А, получившей традиционную терапию, клиническое выздоровление было достигнуто у 25 больных (52 %), что соответствовало снижению индекса PASI на 75 % от исходного уровня, значительное улучшение – у 16 больных (33,3 %), что соответствовало снижению индекса PASI на 50 % от начального значения, улучшение – у 7 больных (14,7 %), что соответствовало снижению индекса PASI более чем на 25 % от первоначального значения.

В результате проведенного лечения в группе больных В, получивших комплексное лечение с включением симвастатина, клиническое выздоровление было достигнуто у 30 больных (69,8 %), значительное улучшение – у 9 больных

(20,9 %), улучшение – у 4 человек (9,3 %). У пациентов группы В, получавших комплексную терапию с включением статинов, отмечалась лучшая динамика индекса PASI и снижение длительности лечения по сравнению с группой А, получившей традиционную терапию.

В группе С в результате проведенной комплексной терапии с включением симвастатина и эндурацина у 24 больных (82,7 %) наблюдалось клиническое выздоровление, значительное улучшение отмечено у 4 больных (13,8 %), улучшение – у 1 больного (3,5 %).

Результаты проведенного лечения показали наилучшую динамику индекса PASI у больных групп В и С по сравнению с группой А, получившей традиционную терапию.

Следует отметить, что быстрое и выраженное подавление активности ПА, значительное улучшение функционального статуса пациентов, значимая положительная динамика кожного процесса отмечена у пациентов групп В и С, получавших в составе комплексной терапии симвастатин и эндурацин. Эффективность комплексной терапии с включением симвастатина и эндурацина по критериям PsARC превышает показатели традиционной терапии в 1,4 раза, с включением симвастатина соответственно – в 1,1 раза. С учетом критерия эффективности ACR 20 эффективность комплексной терапии с включением симвастатина и эндурацина превышает показатели традиционной терапии в 1,6 раза, а с включением симвастатина – в 1,4 раза.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

К 12 месяцам наблюдения положительная динамика исследуемых параметров эффективности была более выраженной в группе больных, получавших комплексное лечение с применением симвастатина и эндурацина.

Состояние клинической ремиссии было отмечено у 8 % больных группы А, получавших традиционную терапию, улучшение по критериям PsARC и ACR 20 – у 20 %, рецидив – у 72 %. В группе В, получавших комплексную терапию с включением симвастатина, клиническая ремиссия наблюдалась у 20 %, улучшение по критериям PsARC и ACR 20 – у 30 %, рецидив отмечался у 50 %. В группе С клиническая ремиссия была достигнута у 42 %, улучшение критериев PsARC и ACR 20 – у 39 %, рецидив наблюдался у 19 % больных (рисунок 2).

У пациентов ПА, получивших комплексную терапию с включением симвастатина и эндурацина, рецидивы отмечались в 3,78 раза реже по сравнению с больными ПА с традиционной терапией.

При дальнейшем наблюдении к 12 месяцам отмечено нарастание

клинического эффекта при продолжении терапии симвастатином и эндурацином. Положительная динамика была более выраженной у пациентов группы С, принимавших комплексную терапию с включением симвастатина и эндурацина, по следующим параметрам: уменьшение боли и утренней скованности в суставах по ВАШ, оценка активности болезни врачом и пациентом по ВАШ, уменьшение СОЭ.

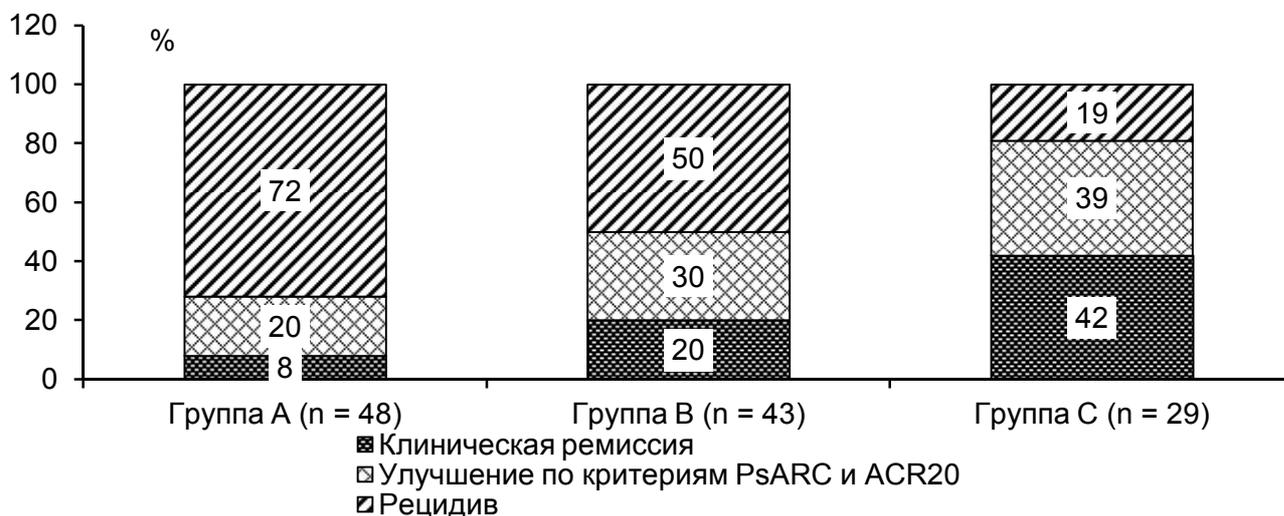


Рисунок 2 – Отдалённые результаты лечения (через 12 месяцев)

Через 12 месяцев наблюдения у больных псориазическим артритом с нарушениями липидного обмена наблюдалась устойчивая положительная динамика суставного синдрома и длительный безрецидивный период кожного синдрома, значительное улучшение функционального статуса, уменьшение количества рецидивов в 3,78 раза по сравнению с группой пациентов, принимавших традиционную терапию.

ВЫВОДЫ

1. Исследование липидного обмена у больных псориазическим артритом выявило изменения у 60 % пациентов и показало, что они представляют гетерогенную группу: у 16 % пациентов выявлен Па тип дислипидемии, характеризующийся гиперхолестеринемией; у 20 % больных – Пб тип дислипидемии, характеризующийся повышением уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности; у 24 % больных – IV тип дислипидемии, характеризующийся гипертриглицеридемией.

2. При дистальном варианте суставного синдрома с минимальной степенью активности суставного процесса в сочетании с вульгарным псориазом у 76 % пациентов выявлен Па тип дислипидемии; при полиартритическом и спондилоартритическом вариантах суставного синдрома с высокой степенью активности суставного процесса в сочетании с пустулезным и

эритродермическим вариантами псориаза у 82 % пациентов установлен IIб тип дислипидемии; при олигоартритическом и полиартритическом вариантах суставного синдрома со средней степенью активности суставного процесса в сочетании с эксудативным псориазом у 69 % пациентов определен IV тип дислипидемии.

3. Разработан дифференцированный метод лечения больных псориатическим артритом с учетом нарушений липидного обмена: при IIа и IIб типах дислипидемии является обоснованным применение липидокорректора – симвастатина, при IV типе дислипидемии – применение комбинации симвастатина и эндурацина в течение 6 месяцев. Предложенный метод лечения позволяет добиться положительной динамики суставного синдрома при IIа и IIб типах дислипидемии с учетом критериев PsARC и ACR20 соответственно у 58 и 75 % пациентов; у больных с IV типом дислипидемии, принимавших симвастатин и эндурацин, соответственно у 69 и 87 % пациентов.

4. Эффективность комплексной терапии с включением симвастатина и эндурацина у больных псориатическим артритом с нарушениями липидного обмена превосходит стандартную терапию на основании критериев PsARC в 1,4 раза, а по критерию ACR20 в 1,6 раза, при включении симвастатина соответственно – в 1,1 и 1,4 раза. Отдаленные результаты лечения в группе больных, получавших комплексную терапию с включением симвастатина и эндурацина, свидетельствовали о наибольшей её перспективности, проявившейся в снижении частоты рецидивов в течение года в 3,78 раза по сравнению с пациентами, получавшими традиционную терапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных псориатическим артритом целесообразно проводить оценку показателей липидного обмена и типирование гиперлипидемий по Д. Фредриксону.

2. При повышении общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови рекомендуется симвастатин в дозе 20 мг на протяжении 6–12 месяцев. При повышении триглицеридов рекомендована комбинация симвастатина в дозе 20 мг и эндурацина по 500 мг 3 раза в день на протяжении 6–12 месяцев с последующим контролем проводимой коррекции липидного обмена.

3. Для диагностики и оценки эффективности терапии у больных псориатическим артритом рекомендуется использовать международные диагностические критерии CASPAR, критерии эффективности PsARC и ACR20.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Применение нимесулида в комплексном лечении псориатического артрита / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева**, Н. Н. Новицкая // **Сибирский медицинский журнал. г. Иркутск.** – 2010. – № 3. – С. 114–116.
2. Клинико-эпидемиологическая характеристика псориатического артрита в Усть-Ордынском Бурятском округе / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева**, Н. Н. Новицкая // **Сибирский медицинский журнал. г. Иркутск.** – 2010. – № 4. – С. 81–82.
3. Коррекция нарушений липидного обмена у больных псориазом / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева**, В. С. Новоселов, Н. Н. Новицкая, А. В. Новоселов // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2011. – № 6. – С. 29–32.
4. Влияние комплексной терапии на динамику суставного синдрома у больных псориазом на фоне нарушений липидного обмена / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева** // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2014. – № 4. – С. 54–57.
5. Клиническая характеристика больных псориатическим артритом с нарушениями липидного обмена / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева** // **Сибирский медицинский журнал. г. Иркутск.** – 2014. – № 3. – С. 101–104.
6. Особенности псориатического артрита у лиц бурятской национальности / **Л. С. Салдамаева**, А. И. Якубович // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии.** – 2009. – № 10 (I). – С. 60.
7. Роль наследственных и средовых факторов риска в реализации псориаза среди больных Усть-Ордынского Бурятского округа / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева** // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии.** – 2009. – № 10 (II). – С. 57–58.
8. Динамика индекса PASI у больных псориазом в процессе комплексного лечения с использованием симвастатина / **Л. С. Салдамаева**, А. И. Якубович, Н. Н. Новицкая // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии.** – 2012. – № 13. – С. 37–40.
9. Влияние социально-биологических и наследственных факторов на показатели липидного обмена у больных ПА в Усть-Ордынском Бурятском округе / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева**, Н. Н. Новицкая // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии.** – 2012. – № 13. – С. 41–44.
10. Динамика показателей липидного обмена у больных псориатическим артритом в процессе комплексной терапии / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева** // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии.** – 2013. –

№ 14. – С. 43–47.

11. Динамика суставного синдрома у больных псориазом с псориатическим артритом на фоне нарушений липидного обмена под влиянием комплексной терапии / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева** // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2014. – № 15. – С. 29–31.

12. Якубович А.И., **Салдамаева Л.С.**, Осипова Е.А. Некоторые особенности клинического течения псориатического артрита у больных с дислипидемиями // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. Новосибирск, 2015, №16, с. 73-74. 2 п. л.

13. Нарушения липидного обмена у больных псориазом с псориатическим артритом в Усть-Ордынском Бурятском округе / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева**, Н. Н. Новицкая // Возрастные аспекты дерматовенерологии и дерматокосметологии : II Евразийский конгресс дерматологии, косметологии и эстетической медицины и III Международная научно-практическая конференция. Астана // Астана медициналык журналы. Спецвыпуск. – 2011. – № 3 (65). – С. 128.

14. Влияние терапии с включением симвастатина и эндурацина на динамику индекса PASI у больных псориазом с псориатическим артритом / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева** // Рахмановским чтениям 30 лет. Достижения и перспективы в дерматовенерологии : сборник тезисов XXX юбилейной научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2013. – С. 178–180.

15. Особенности клинической картины и течения у больных псориазом с псориатическим артритом с нарушениями липидного обмена / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева** // Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов : сборник научных статей и тезисов Юбилейной Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции. – Казань, 2014. – С. 207–211.

16. Влияние комплексной терапии с включением симвастатина и эндурацина на динамику суставного и кожного синдромов у больных псориазом с псориатическим артритом с гиперлипидемиями / А. И. Якубович, **Л. С. Салдамаева** // Состояние и проблемы дерматовенерологии и косметологии в республике Узбекистан : тезисы Международной научно-практической конференции // Журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина». – Ташкент, 2014. – № 1 (21). – С. 114.

17. Отдаленные результаты комплексной терапии у больных псориазом с псориатическим артритом с гиперлипидемиями / **Л. С. Салдамаева**,

А. И. Якубович // Состояние и проблемы дерматовенерологии и косметологии в республике Узбекистан : тезисы Международной научно-практической конференции // Журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина». – Ташкент, 2014 – № 1 (21) – С. 93.

18. Взаимосвязь изменений липидного обмена и течения суставного синдрома у больных псориазом / А. И. Якубович, Л. С. Салдамаева, Е. А. Осипова // Возрастные аспекты дерматовенерологии и дерматокосметологии : сборник тезисов IV Евразийского конгресса дерматологии, косметологии, эстетической медицины, V Международной научно-практической конференции. Астана // Астана медициналык журналы. – 2015. – Специальный выпуск. – С. 187.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ГХС – гиперхолестеринемия
- ДЛП – дислипидемия
- ДФ – дистальная форма
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЛО – липидный обмен
- МВС – мочевыделительная система
- МС – метаболический синдром
- НК – никотиновая кислота
- НП – наследственная предрасположенность к псориазу
- ОА – олигоартрит
- ОХС – общий холестерин
- ПА – псориазический артрит
- ПОА – полиартрит
- ПС – психоэмоциональные стрессы
- СА – спондилоартрит
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ТГ – триглицериды
- ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
- ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
- ЧБС – число болезненных суставов
- ЧВС – число воспаленных суставов
- ACR 20 – уменьшение на 20 % количества болезненных и опухших суставов
- PASI – PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX – индекс площади и тяжести псориазических поражений
- PsARC – Psoriatic Arthritis Response Criteria - критерии эффективности суставного синдрома