

Яременко Олег Борисович

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой

Федьков Дмитрий Леонидович

канд. мед. наук, ассистент

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

г. Киев, Украина

АНАЛИЗ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ, КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Аннотация: авторами изучены клиничко-демографическая характеристика, анамнестические данные и особенности лабораторных изменений у 281 больного с псориатическим артритом (ПсА) в дебюте заболевания и на момент первой госпитализации в ревматологическое отделение. Данная статья может быть полезна специалистам в области медицины.

Ключевые слова: артрит псориатический, клиничко-демографическая характеристика, лабораторные изменения.

Псориатический артрит (ПсА) относится к группе серонегативных спондилоартропатий и характеризуется развитием синовита, энтезита, дактилита и спондилита, которым обычно предшествует псориатическое поражение кожи и ногтей [14].

Распространенность ПсА колеблется от 0,04% до 0,1% [1], а заболеваемость значительно зависит от этнической популяции и составляет от 0,1 случая / 10⁵ в Японии до 23,1 случая / 10⁵ в Европе и Северной Америке [4; 17; 19]. Средний возраст, в котором начинается заболевание, составляет 34 [22] – 42 года [13; 21], соотношение женщины : мужчины среди больных с ПсА колеблется в зависимости от популяции от 1 : 1,8 [8] до 1 : 0,66 [16]. В среднем артрит развивается через

10 лет после начала псориаза (ПС), однако в 13–17% случаев он может предшествовать кожным проявлениям [7]; по данным отдельных исследований, артрит развивался до появления ПС у 30% больных [10].

Достаточно неоднородны также литературные данные о частоте отдельных клинических проявлений ПсА. Так, по данным одних авторов, полиартрит наблюдается у 25% больных [10], по данным других – у 88% [13]. Энтезиты обнаруживают у 30% – 50% больных [5; 6]. Удельный вес больных с сакроилеитом среди больных с ПсА составляет от 6% [9] до 43% [21]. Дактилит обнаруживают у 29% – 33,5% больных с ПсА во время первого обращения к врачу, а при дальнейшем наблюдении его частота увеличивается до 48% [3; 21].

Таким образом, литературные данные о клинико-демографической характеристике больных ПсА немногочисленны и довольно неоднородны, мы не нашли публикаций, содержащих аналогичную информацию относительно украинского контингента больных. Цель нашего исследования – изучить клинико-демографическую характеристику, анамнестические данные, лабораторные изменения и характер медикаментозной терапии у больных с ПсА, которые были впервые госпитализированы в ревматологической стационар.

Материалы и методы исследования.

Проведен анализ 387 историй болезни 281 больного с ПсА, которые находились на лечении в ревматологических отделениях (РО) Александровской клинической больницы г. Киева в 2001–2010 гг. Для установления диагноза ПсА использовали диагностические критерии Moll и Wright [15] (до 2007 г.) и критерии CASPAR (The CLASSification of Psoriatic ARthritis) [20] (в 2007–2010 гг.). У всех больных, которые были госпитализированы в 2001–2006 гг., диагноз был подтвержден в соответствии с критериями Caspar.

Оценивали следующие параметры: возраст, пол, дата начала ПС и суставного синдрома, временная связь между кожными проявлениями и артритом, семейный анамнез, наличие спондилоартрита и сакроилеита, дактилита, энтезитов, псориазического поражения ногтей и системных проявлений ПсА. Также оценивали основные показатели общего и биохимического анализов крови, уровень

СРБ, рентгенологические изменения, характер медикаментозной терапии на догоспитальном и госпитальном этапах.

Все показатели анализировали на момент первой госпитализации в РО по поводу ПсА. Лабораторными данными «до лечения» считали показатели 100 больных, которые были впервые госпитализированы по поводу ПсА, и которые на догоспитальном этапе не получали другой фармакотерапии для лечения ПсА, кроме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий частотных показателей применяли непараметрический метод Фишера, для определения корреляционных связей – коэффициент корреляции Спирмена, для определения достоверности различий между коэффициентами корреляции – метод преобразования Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Результаты анализа основных анамнестических, демографических, клинических и рентгенологических показателей на время первой госпитализации в РО приведены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика больных ПсА по основным демографическим, анамнестическим, клиническим и рентгенологическим показателям на момент первой госпитализации в РО

Показатели		
Пол, n (%)	муж.	106 (37,7)
	жен.	175 (62,3)
Возраст, лет, $M \pm \sigma$		46,3 \pm 13,5
Возраст, в котором дебютировал артрит (n = 281), лет, $M \pm \sigma$		37,8 \pm 17,3
Длительность артрита на момент госпитализации (n = 276), лет, $M \pm \sigma$		8,00 \pm 5,43
Длительность ПС на момент госпитализации (n = 210), лет, $M \pm \sigma$		17,0 \pm 13,0
Активность, n (%)	I	88 (32,2)
	II	154 (56,4)
	III	31 (11,4)
Рентгенологическая стадия, n (%)	I	16 (7,7)
	II	96 (46,4)

	III	77 (37,2)
	IV	18 (8,7)
ФНС, n (%)	I	106 (37,7)
	II	168 (59,8)
	III	7 (2,5)
Сакроилеит, n (%)	Клинически (n = 281)	37 (13,2)
	Рентгенологически (n = 108)	59 (54,6)
Дактилиты, n (%)		125 (44,5)
Энтезиты, n (%)		53 (18,9)
Псориатическое поражение ногтей, n (%)		39 (13,9)
Терапия на момент госпитализации, n (%)	НПВП	159 (56,6)
	ГК	71 (25,3)
	БП	108 (38,4)

Примечания:

ФНС – функциональная недостаточность суставов, ГК – глюкокортикоиды, БП – базисные препараты.

Как видно из табл. 1, среди госпитализированных больных преобладали женщины (соотношение женщины : мужчины – 1,7 : 1). Возраст больных при госпитализации и на момент дебюта артрита колебался соответственно от 17 до 76 и от 5 до 74 лет.

Обращали на себя внимание значительные рентгенологические и функциональные изменения у больных с ПсА: 45,9% больных имели III и IV рентгенологическую стадию заболевания, а 62,3% – ФНС II и III степени. Такое довольно тяжелое общее состояние больных можно объяснить значительной продолжительностью артрита до момента первой госпитализации (в среднем 8 лет) и неадекватностью терапии на амбулаторном этапе. Так, только 38,4% больных получали базисные препараты (БП), хотя более двух третей больных (67,8%) имели II и III степень активности заболевания, продолжительность утренней скованности составляла $3,14 \pm 3,49$ ч. (n = 88), при этом лишь у 8,7% больных ее не было вообще.

Во время пребывания в стационаре характер лечения существенно менялся, что отражало его неоптимальность на догоспитальном этапе. Так, почти все (94%) больные получали НПВП. БП был назначен 89,7% больных, 40% больных

принимали метотрексат (МТ) в дозе от 5 мг до 22,5 мг / нед (средняя доза $11,2 \pm 8,7$ мг / нед), треть – сульфасалазин (СС) в дозе 2 г / сутки, каждый восьмой больной получал лефлуномид (ЛФ) (100 мг в сутки в течение 3 дней, затем 20 мг в сутки) или комбинированную базисную терапию (МТ + ЛФК, СС + ЛФК, МТ + СС, МТ + антималярийные препараты, СС + антималярийные препараты, СС + Тауредон). У 4 больных использовали иммунобиологическую терапию (ИБТ) – инфликсимаб (3 больных) и адалимумаб (1 больной).

У половины больных (141 человек) потребовалось назначение ГК. При этом у 52,6% больных их применяли системно, у 28,8% – локально инъекционно, состояние 4 больных требовало назначения пульс-терапии ГК. По литературным данным, в реальной медицинской практике ГК назначают 4,6% [18] – 29,8% больных ПсА, а при преимущественно аксиальном поражении частота использования ГК достигает 40,6% [23]. Частота назначения БП значительно отличается в разных странах: от 40,5% [18] – 61,7% [12] в Канаде и Швеции до 83,9% в Германии [23], при этом, по данным немецких исследователей (2006), МТ получали 65,9% больных, СС – 12%, антималярийные препараты – 2,7%, биологические БП – 2,1%, другие БП и комбинированную БТ назначали 7,5% и 13% больных соответственно [2]. НПВП назначают 30,6% – 55,9% больных ПсА [12].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о недостаточно квалифицированной оценке состояния тяжести больных с ПС, имеющих суставной синдром, на догоспитальном этапе, и важности максимально ранней их госпитализации в РО с целью верификации диагноза и своевременного назначения эффективной терапии.

При обследовании в стационаре у 100% больных выявлено вовлечение периферических суставов, при этом более, чем у половины больных диагностировали поражение коленных суставов (62%), проксимальных межфаланговых суставов кистей (62%), и плюснефаланговых суставов (60%), половина больных имела поражения голеностопных суставов. Вовлечение позвоночника наблюдалось более, чем у четверти больных. Рентгенологические признаки сакроилеита

определялись более, чем у половины больных, которым проводили рентгенологическое исследование сакроилеальных сочленений; клинические – у 13,2% больных (табл. 1). Не было ни одного больного с изолированным поражением позвоночника. Среди характерных клинических проявлений суставного синдрома чаще всего встречался дактилит – у 44,5% больных. Поражение энтезисов отмечали у 18,9% госпитализированных. Схожая частота указанных клинических проявлений наблюдалась и в крупном (n = 1066) обсервационном исследовании, проведенном в Торонто. Так, в канадской популяции больных с ПсА сакроилеит рентгенологически определяли у 23,5% больных. Дактилит и энтезиты имели 32,5% и 14,8% больных в дебюте заболевания и 49,1% и 35,9% соответственно при дальнейшем наблюдении [7].

Согласно результатам нашего исследования, у 69,4% больных суставному синдрому предшествовало поражение кожи. Артрит в среднем развивался через 13 лет после первых проявлений ПС, максимально – через 61 год. Одновременное развитие суставного синдрома и ПС наблюдали у 12,7% больных, развитие ПС после развития артрита – у 10,9% больных. При этом среднее время от начала артрита до развития ПС у этих больных составило $7,67 \pm 7,59$ лет, минимальное – 0,5 лет, максимальное – 26 лет. У 7% больных определяли только отягощенный семейный анамнез ПС. Чаще всего (42,2% случаев) ПсА ассоциировался с псориазическим поражением волосистой части головы. Типичное поражение ногтей обнаружено у 13,9% больных ПсА.

Среди системных проявлений ПсА отмечали гипертермию (14,6% больных), снижение массы тела (6,8%), синдром Рейно (1,8%), миалгии (0,7%).

Изменения лабораторных показателей у 281 больного ПсА на момент первой госпитализации представлены в табл. 2. Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) были 3,1% больных. Обращает на себя внимание несоответствие изменений СОЭ (повышение СОЭ определяли у 58% больных, в среднем – лишь в 1,4 раза выше верхней границы нормы) достаточно высокой клинической степени активности ПсА. Сходные изменения СОЭ при ПсА (средняя СОЭ 17,7 мм/ч, что не превышало величины здоровых лиц) продемонстрированы в

Шведском реестре артритов [12]. Лучше соответствовал степени активности уровень СРБ. Так, его повышение выше нормы определяли у 71,4% больных, средний уровень превышал верхнюю границу нормы в 5 раз. Повышение уровня СРБ в два раза от нормального также наблюдали в Шведском реестре. При корреляционном анализе выявлена положительная корреляция средней силы со степенью активности ПсА для обоих лабораторных маркеров воспаления (для СОЭ $r = 0,61$, $p < 0,0001$, для СРБ $r = 0,47$, $p < 0,0001$) при отсутствии достоверных различий в силе корреляционной взаимосвязи ($p = 0,051$).

Таблица 2

Основные лабораторные показатели у больных ПсА на время первой госпитализации в РО

Показатели		Все больные	«До лечения»	Референтные значения
РФ, n (%), n = 192/72	негативный	186 (96,9)	68(94,4)	
	позитивный	6 (3,1)	4 (5,6)	
		M ± σ		
		Все больные	«До лечения»	
СРБ, мг/дл, n = 201/68		60,4 ± 107,5	93,0 ± 128,1	< 12,0
СОЭ, мм/год, n = 276/100		21,7 ± 14,4	22,0 ± 14,2	1–15
Гемоглобин, г/л, n = 272/94		128,2 ± 19,9	130,9 ± 17,2	120–180
Лейкоциты, n * 10 ⁹ /мл, n = 276/96		7,51 ± 2,9	7,59 ± 2,60	4,0–9,0
Тромбоциты, n * 10 ⁹ /мл, n = 263/92		271,6 ± 88,9	277,2 ± 93,2	150–380
Мочевая кислота, мкмоль/л, n = 62/28		327 ± 105,4	349,1 ± 111,8	M < 420,0 Ж < 340,0
АЛТ МЕ/л, n = 240/86		28,7 ± 26,2	28,4 ± 32,5	0,0–41,0
АСТ МЕ/л, n = 162/50		29,2 ± 12,8	31,5 ± 18,1	0,0–40,0
Щелочная фосфатаза, МЕ/л, n = 60/21		145,4 ± 83,4	147,5 ± 55,4	35,0–129,0
Гама-глутамилтранспептидаза, МЕ/л, n = 30/27		43,6 ± 42,1	32,8 ± 23,2	6,0–60,0
Общий холестерин, ммоль/л, n = 63/21		5,27 ± 1,25	5,08 ± 1,14	0,0–5,2
Креатинин, мкмоль/л, n = 200/72		80,2 ± 18,4	82,6 ± 20,3	44–106
Глюкоза, ммоль/л, n = 250/88		5,22 ± 2,06	5,10 ± 1,07	4,11–5,89

Примечание: в значениях n первым указано количество больных, у которых определялся данный лабораторный показатель в общей когорте пациентов, через косую линию – в подгруппе «До лечения». АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза.

У 22,1% больных отмечался лейкоцитоз, у 13,3% – анемия, у 22% – тромбоцитоз. Уровень мочевой кислоты был повышенным у 25,4% больных. Уровень АЛТ был повышен у 1/6 больных, АСТ – у 1/8 больных, из них 23,4% и 14,3% соответственно получали БП, одна больная с повышенным уровнем АЛТ имела хронический гепатит С. Среди 31 больного, которым определяли уровень гамма-глутамилтранспептидазы, ее уровень был повышен у 38,7% больных. Повышение уровня щелочной фосфатазы зарегистрировано у 8,2% из 61 больного. У больных, которые были впервые госпитализированы по поводу ПсА и на догоспитальном этапе не получали других, кроме НПВП, лекарственных средств (подгруппа «до лечения»), наблюдалась тенденция к более высокому уровню СРБ (повышение у 74,7% больных, превышение верхней границы нормы в среднем в 7,8 раза) в сравнении с остальными больными ($p > 0,05$). Корреляция уровня лабораторных маркеров воспаления со степенью активности ПсА (для СОЭ $r = 0,62$, $p < 0,0001$, для СРБ $r = 0,53$, $p < 0,0001$) была несколько выше, чем в общей когорте больных, при этом коэффициенты корреляции для СОЭ и СРБ достоверно не отличались. По остальным лабораторным показателям подгруппа «до лечения» существенно не отличалась от общей когорты пациентов.

Выводы:

1. У госпитализировавшихся в РОбольных с ПсА, среди которых несколько преобладали женщины (62%), артрит дебютировал в возрасте от 5 до 74 лет (в среднем – 38), в 69% случаев – на фоне кожного ПС (в среднем через 13 лет после его появления), ПсА и ПС развивались одновременно у 13%, артрит предшествовал ПС у 11% больных (в среднем за 8 лет), 7% больных имели лишь семейный анамнез ПС.

2. На фоне поражения периферических суставов признаки сакроилеита выявлялись клинически у 13% больных, рентгенологически – у 55% обследованных, дактилиты – у 45%, энтезиты – у 19%, псориатическое поражение ногтей – у 14%.

3. На момент первой госпитализации в РО у 68% больных была II или III степень активности ПсА, около половины больных имели значительные функциональные нарушения (ФНС II или III – у 62%) и необратимые изменения опорно-двигательного аппарата (III или IV рентгенологическая стадия – у 46%), что может быть связано с неоптимальным лечением на амбулаторном этапе и поздней госпитализацией в специализированный стационар (в среднем через 8 лет после появления артрита).

4. Госпитализация в РО существенно влияла на медикаментозную терапию ПсА: базисные препараты были назначены 90% больных (амбулаторно – 38%), а количество пациентов, получавших ГК, увеличилось вдвое (с 25% до 50%).

5. Уровень СРБ был более чувствительным маркером клинической активности ПсА (в общей когорте повышен у 71% больных в среднем в 5 раз, у нелеченных – у 75%, в 8 раз) по сравнению с СОЭ (повышена у 58% больных в среднем в 1,4 раза от верхней границы нормы). Позитивными по РФ были 3% больных, лейкоцитоз и тромбоцитоз выявлялись у 22% больных, гиперурикемия – у 25%.

Список литературы

1. Alamanos Y. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review / Y. Alamanos, P.V. Voulgari, A.A. Drosos // J. Rheumatol. – 2008. – Vol. 35. – P. 1354–1358.

2. Ash Z. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis / Zoe Ash, Cécile Gaujoux-Viala, Laure Gossec, et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71. – P. 319–326.

3. Brockbank J.E. Dactylitis in psoriatic arthritis: A marker for disease severity? / J.E. Brockbank, M. Stein, C.T. Schentag et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 188–190.

4. Bruce I.N. Psoriatic arthritis: clinical features. In: M.C. Hochberg, J.S. Silman, M.E. Smolen, M. Weinblatt, M. Weisman, et al. // Rheumatology 3rd edn. Philadelphia: Mosby. – 2003. – P. 1241–1252.

5. Fernández-Sueiro J.L. Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis / J.L. Fernández-Sueiro, A. Willisich, S. Pérttega-Díaz, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61. – P. 386–392.

6. Gladman D.D. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program / D.D. Gladman, V. Chandran // *Rheumatology.* – 2010. – Vol. 50. P. – 25–31.

7. Gladman D.D. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients / D.D. Gladman, R. Shuckett, M.L. Russell, J.C. Thorne, R.K. Schachter // *Q.J. Med.* – 1987. – Vol. 62. – P. 127–141.

8. Helliwell P. A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis / P. Helliwell, A. Marchesoni, M. Peters, M. Barker, V. Wright // *Br. J. Rheumatol.* – 1991. – Vol. 30. – P. 339–345.

9. Jones S.M. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease / S.M. Jones, J.B. Armas, M.G. Cohen, C.R. Lovell, G. Evison, N.J. McHugh // *Br. J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 33. –

10. P. 834–839.

11. Kammer G.M. Psoriatic arthritis: a clinical, immunologic and HLA study of 100 patients / G.M. Kammer, N.A. Soter, D.J. Gibson, P.H. Schur // *Semin. Arthritis Rheum.* – 1979. – Vol. 9. – P. 75–97.

12. Kane D. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience / D. Kane, L. Stafford, B. Bresnihan, O. FitzGerald // *Rheumatology.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1460–1468.

13. Kristensen L.E. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register / L.E. Kristensen, A. Gülfe, T. Saxne, P. Geborek, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 364–369.

14. Marsal S. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis / S. Marsal, L. Armadans-Gil, M. Martínez, et al. // *Rheumatology.* – 1999. – Vol. 38. – P. 332–337.

15. Mease P.J. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management / P.J. Mease // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 77–84.
16. Moll J.M.H. Psoriatic arthritis / J.M.H. Moll, V. Wright // *Semin. Arthritis Rheum.* – 1973. – Vol. 3. – P. 55–78.
17. Roberts M.E. Psoriatic arthritis. Follow-up study / M.E. Roberts, V. Wright, A.G. Hill, A.C. Mehra // *Ann Rheum Dis.* – 1976. – Vol. 35. – P. 206–212.
18. Savolainen E. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey / E. Savolainen, O. Kaipiainen-Seppanen, L. Kroger, R. Luosujarvi // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 2460–2468.
19. Simon J. Bond. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre / Simon J. Bond, Vernon T. Farewell, Catherine T Schentag, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 370–376.
20. Soderlin M.K. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern / M.K. Soderlin, B.O. Sweden, H. Kautiainen, T. Skogh, M. Leirisalo-Repo // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 911–915.
21. Taylor W. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor, D. Gladman, P. Helliwell, A. Marchesoni, P. Mease, H. Mielants // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 2665–2673.
22. Trabace S. Psoriatic arthritis: a clinical, radiological and genetic study of 58 Italian patients / S. Trabace, S. Cappellacci, P. Ciccarone, S. Liaskos, R. Polito, L. Zorzin // *Acta. Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.)*. – 1994. – Vol. 186. – P. 69–70.
23. Veale D. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis / D. Veale, S. Rogers, O. Fitzgerald // *Br. J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 33. – P. 133–138.
24. Zink A. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / A. Zink, K. Thiele, D. Huscher, et al. // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 86–90.