

УДК: 616.5-004.1-08:616-052-098

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-08>

Оптимизация лечения очаговой склеродермии, ассоциированной с метаболическим синдромом

Л. А. Порошина

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить клиническую эффективность применения статинов при лечении очаговой склеродермии у пациентов с метаболическим синдромом, изучить динамику маркеров воспаления на фоне применения аторвастатина.

Материалы и методы. В комплекс лечения пациентам с очаговой склеродермией, ассоциированной с метаболическим синдромом, был включен аторвастатин в дозе 20 мг в сутки. Клиническая эффективность оценивалась через 3, 6 и 9–12 месяцев на основании динамики модифицированного индекса тяжести очаговой склеродермии mLoSSI, изменения лабораторных маркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа)), которое оценивалось у 27 пациентов.

Результаты. У пациентов, в комплекс лечения которых был включен аторвастатин, отмечалось стойкое клиническое улучшение, что проявлялось в более выраженном снижении модифицированного индекса тяжести очаговой склеродермии mLoSSI по отношению к контрольной группе через 6, 9–12 месяцев приема лекарственного средства, выраженном снижении количества рецидивов заболевания. При приеме аторвастатина у пациентов с очаговой склеродермией с сопутствующим метаболическим синдромом отмечалось статистически значимое снижение уровней маркеров воспаления: СРБ и ФНО-альфа ($p < 0,05$).

Заключение. Применение аторвастатина в дозе 20 мг в сутки у пациентов, страдающих ограниченной склеродермией в сочетании с метаболическим синдромом, показало выраженную клиническую эффективность, уменьшало количество рецидивов заболевания. Отмечено снижение уровней провоспалительных маркеров (СРБ, ФНО-альфа) при приеме аторвастатина у пациентов с очаговой склеродермией, ассоциированной с метаболическим синдромом. Применение аторвастатина у пациентов с очаговой склеродермией и сопутствующим метаболическим синдромом является эффективным в отношении профилактики рецидивов очаговой склеродермии, уменьшения степени ее тяжести.

Ключевые слова: аторвастатин, С-реактивный белок, фактор некроза опухолей-альфа

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках работы по теме, выполняемой за счет средств инновационного фонда ГОИК № 20201769 от 09.11.2020 г. «Разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения ограниченной склеродермии у пациентов, страдающих метаболическим синдромом».

Для цитирования: Порошина Л.А. Оптимизация лечения очаговой склеродермии, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(2):59–64. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-08>

Optimization of treatment of morphea associated with metabolic syndrome

Larysa A. Paroshyna

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the efficacy of statins in the treatment of morphea in patients with metabolic syndrome and to study the dynamics of inflammatory markers on the background of atorvastatin use.

Materials and methods. Atorvastatin at a dose of 20 mg per day was included in the treatment of patients with morphea associated with metabolic syndrome. Clinical efficacy was evaluated after 3, 6, and 9–12 months on the basis of the dynamics of the modified localized scleroderma skin severity index mLoSSI, changes of laboratory markers of inflammation (C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)), which was evaluated in 27 patients.

Results. In patients whose treatment complex included atorvastatin, there was a persistent clinical improvement, which was manifested in a more pronounced decrease in the modified severity index of morphea mLoSSI relative to the control group after 6, 9–12 months of taking the drug, a marked decrease in the number of recurrences of the disease. When

taking atorvastatin in patients with morphea with concomitant metabolic syndrome, there was a statistically significant decrease in the levels of inflammatory markers: CRP and TNF-alpha ($p < 0.05$).

Conclusion. The use of Atorvastatin at a dose of 20 mg per day in patients with limited scleroderma in combination with metabolic syndrome showed pronounced clinical efficacy, reduced the number of recurrences of the disease. There was a decrease in the levels of proinflammatory markers (CRP, TNF-alpha) when taking atorvastatin in patients with morphea associated with metabolic syndrome. The use of atorvastatin in patients with morphea and concomitant metabolic syndrome is effective in preventing relapses of morphea, reducing its severity.

Keywords: atorvastatin, CRP, alpha-TNF

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. The study was carried out as part of the work on the topic conducted at the expense of Gomel regional executive committee innovation fund "To develop and implement an algorithm for diagnosing the treatment of limited scleroderma in patients with metabolic syndrome".

For citation: Paroshyna LA. Optimization of treatment of morphea associated with metabolic syndrome. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):59–64. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-08>

Введение

В практике дерматовенеролога заболевания с хроническим рецидивирующим течением и недостаточно изученным этиопатогенезом встречаются достаточно часто. Одним из таких заболеваний является очаговая склеродермия (ОС), которая представляет собой аутоиммунное поражение соединительной ткани, характеризуется рецидивирующим и часто прогрессирующим течением и может вызывать необратимые косметические и функциональные последствия. Заболевание наиболее часто возникает у женщин в возрасте после 50 лет, в период перименопаузы. У пациентов этой возрастной категории, как правило, имеются сопутствующие заболевания, в том числе и метаболический синдром (МС), который характеризуется комплексом патогенетически взаимосвязанных состояний и риском развития сахарного диабета, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и имеет большое медико-социальное значение [1, 2]. Частота возникновения МС увеличивается с возрастом, и в возрастной группе старше 60 лет МС определяется у 50 %, причем женщины подвержены его развитию больше, чем мужчины [1]. Таким образом, как развитию МС, так и ОС больше подвержены женщины старшего возраста. В патогенезе этих заболеваний также выделяют общие звенья, такие как дисфункция эндотелия, нарушение микроциркуляции, активация фиброобразования, нарушения липидного и углеводного обмена, окислительный стресс [2]. При хронической активации иммунного ответа наблюдается гиперпродукция молекул воспаления (ФНО-альфа, интерлейкина-6 (ИЛ-6), СРБ, при бактериальном воспалении — прокальцитонина).

Современные программы лечения ОС не учитывают наличие сопутствующей патологии у пациентов, в том числе изменений углеводного,

липидного обмена, патологии сердечно-сосудистой системы, МС. В лечении ОС основную группу системной терапии составляют глюкокортикоиды и цитостатики. Данные лекарственные средства обладают выраженной токсичностью, при этом недостаточно контролируют заболевание. В настоящее время перспективным направлением в лечении аутоиммунных болезней, в том числе коллагенозов, осложненных коморбидной патологией, является использование лекарственных средств с многоцелевым действием. Широким спектром плейотропных эффектов обладают статины: противовоспалительным, антиоксидантным, ангиопротекторным, антифибротическим, иммуномодулирующим [2, 3, 4, 5]. Эти эффекты могут быть использованы при терапии ОС, учитывая и тот факт, что их ангиопротекторное противовоспалительное и антифиброзное действие у пациентов с системным склерозом продемонстрировано многими исследователями [3, 6, 7, 8, 9]. Статины могут как улучшить отдаленный прогноз ОС, так и снизить риск сердечно-сосудистых катастроф у этих пациентов, что является особенно важным при сочетании ОС и МС.

Цель исследования

Изучить эффективность применения аторвастатина при лечении ОС у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, провести сравнительный анализ частоты рецидивов и активности ОС у пациентов, применявших статины, и пациентов со стандартным лечением, изучить концентрацию маркеров воспаления и фиброза в сыворотке крови пациентов с ОС, ассоциированной с МС, и динамику некоторых маркеров воспаления на фоне приема аторвастатина.

Материалы и методы

Для определения изменения уровня маркеров воспаления и фиброза проводилось

сравнение их уровня в плазме крови пациентов, страдающих ОС, с группой пациентов без ОС. Для проведения исследования были сформированы две группы: основная группа — пациенты, получавшие аторвастатин в дозе 20 мг в сутки, и группа контроля, которая получала стандартное лечение. Концентрацию ФНО-альфа, СРБ в плазме крови пациентов определяли у 27 пациентов до начала лечения аторвастатином и через 3 месяца.

Всем пациентам для оценки активности процесса проводился подсчет индекса mLoSSI (Modified Localized Scleroderma Skin Severity Index), где по шкале от 0 до 3 проводилась оценка эритемы (0 — нет, 1 — розовая, 2 — красная, 3 — темно-красная/фиолетовая), утолщения кожи (0 — нормальная толщина кожи, 1 — незначительное утолщение, мобильность не нарушена, 2 — умеренное, мобильность нарушена, 3 — увеличение толщины, отсутствие подвижности), а также учитывали появление новых очагов в 18 различных анатомических областях. Подсчет индекса проводился в начале лечения, через 3, 6, 9–12 месяцев с начала лечения. Клинические результаты лечения оценивались у 35 пациентов, в комплекс лечения которых был включен аторвастатин, и у 36 пациентов контрольной группы, которые принимали стандартное лечение согласно клиническим протоколам лечения болезней кожи и подкожной клетчатки [10]. Возраст пациентов группы исследования составил 61 (58,5; 67) год; возраст в группе контроля составил 60 (51; 66) лет и статистически не отличался от аналогичного показателя в группе исследования ($p = 0,23$).

Концентрацию ФНО-альфа, СБР, галектина-3 человека, прокальцитонина в плазме крови пациентов определяли методом ИФА с применением микропланшетного фотометра «SunriseTecan» (Австрия).

Критериями включения в группу исследования было наличие у пациентов ОС, добровольное согласие пациента на участие в проводимых исследованиях. Критериями исключения из группы был детский возраст, беременность, наличие сопутствующей патологии в виде онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, наличие признаков деменции и явно психотических состояний, отказ пациента от проведения исследования.

Статистический анализ проводился при помощи пакета прикладного программного обеспечения StatSoft «Statistica», 10.0 (USA). Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. В случае распределения количественных показателей, отличавшихся от нормального,

данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей: Me (25–75 %), при нормальном распределении признаков — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ($M \pm SD$). Для сравнения показателей опытной группы и группы контроля использовались Т-критерий и критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты и обсуждение

Метаболический синдром наблюдался у пациентов с ОС чаще (63,83 %), чем в контрольной группе (42,53 %) ($p = 0,012$). Уровень СРБ в сыворотке крови пациентов, страдающих ОС, составил 3,6 (1,85; 7,57) мг/л и статистически отличался от аналогичного показателя у пациентов контрольной группы, у которых его концентрация находилась на уровне 1,36 (0,56; 3,57) мг/л ($p = 0,002$). Концентрация СРБ у пациентов с ОС, сочетанной с МС, составила 4,365 (2,18; 8,73) мг/л и была выше, чем у пациентов без МС — 3,1 (1,8; 5,68) мг/л ($p = 0,02$). Концентрация ФНО-альфа в сыворотке крови пациентов группы исследования составила 3,49 (2,67; 4,46) пг/мл и статистически значимо отличалась от таковой в контрольной группе, где его концентрация составила 2,57 (1,76; 3,78) пг/мл ($p = 0,009$). Концентрация ФНО-альфа у пациентов с ОС, сочетанной с МС, составила 3,665 (2,68; 4,72) пг/мл и была выше, чем у пациентов без МС — 3,06 (2,7; 4,0575) пг/мл ($p = 0,02$). Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови пациентов с ОС составила $0,07 \pm 0,01$ и $0,08 \pm 0,002$ — в группе контроля и статистически не отличалась. Также не выявлено отличия данного показателя у пациентов с МС и без него. Отсутствие повышения уровня прокальцитонина в сыворотке крови может говорить против бактериальной природы ОС. Концентрация галектина-3 в сыворотке крови пациентов, страдающих ОС, составила 42,64 (14,79; 64,42) нг/мл и статистически значимо отличалась от таковой в группе контроля, где она составила 27,34 (15,04; 38,04) нг/мл. Концентрация галектина-3 у пациентов с ОС, сочетанной с МС, составила 55,12 (29,27; 68,42) нг/мл и была выше, чем у пациентов без МС — 30,18 (10,1; 47,05) нг/мл ($p = 0,02$). Концентрация галектина-3 умеренно коррелировала с концентрацией ФНО-альфа в сыворотке крови ($R = 0,39$).

Значение индекса mLoSSI у пациентов, получавших аторвастатин, составило 17,5 (12,0; 29,5), у пациентов со стандартным лечением — 14,0 (10,0; 22,25) и статистически не отличалось ($p = 0,09$). Индекс массы тела пациентов находился на уровне 31,62 (27,64; 35,08) и 30,66 (27,58; 34,08) соответственно ($p = 0,58$). Всем пациентам проводилось лечение согласно клиническим

протоколам диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки [10] с применением пенициллина, витаминотерапии, сосудистых препаратов, местных глюкокортикоидов, физиотерапии. 35 пациентам, которые составили группу исследования, в комплексе терапии был назначен аторвастатин в дозе 20 мг в сутки. Контроль изменений на коже проводился через 3, 6, 9–12 месяцев от начала терапии с определением модифицированного индекса тяжести очаговой склеродермии mLoSSI.

У пациентов обеих групп через 3 месяца после проведенного лечения отмечалось клиническое улучшение, которое проявлялось значительным уменьшением эритемы и уплотнения в очагах, а также отсутствием формирования новых очагов высыпаний на коже и/или роста очагов. Это фиксировалось и при подсчете индекса mLoSSI, который характеризовался выраженным снижением. Значение индекса mLoSSI через 3 месяца после проведенного лечения составило 6,5 (4,25; 11,5) у пациентов, принимавших аторвастатин, и 5,0 (3,0; 8,25) у пациентов, получавших лечение согласно протоколу. Не было выявлено статистической разницы индекса mLoSSI у пациентов обеих групп ($p = 0,12$). Через 6 месяцев после проведенного лечения значение индекса mLoSSI составило 4,0 (2,0; 6,0) у пациентов, получавших статины, и 4 (2,75; 6,0) — у пациентов со стандартным лечением. Статистической

разницы между двумя группами выявлено не было, при этом отмечалось более выраженное клиническое улучшение и отсутствие рецидивов заболевания в группе пациентов, в комплекс лечения которых был включен аторвастатин. В другой группе у 4 пациентов отмечалось появление и/или расширение очагов ОС, что свидетельствовало о рецидиве заболевания.

При оценке клинического состояния через 9–12 месяцев среди пациентов, получавших аторвастатин, признаки активности, которые проявлялись расширением очагов, наличием синюшной эритемы по периферии очага, определялись у 3 (8,57 %) и значительно чаще у пациентов, не принимавших статины, — у 13 (36,11 %) ($\chi^2 = 6,21$, $p = 0,013$). Значение модифицированного индекса тяжести очаговой склеродермии mLoSSI составило 2,0 (1,0; 3,0) и 5,5 (3,0; 10,0) соответственно ($p < 0,001$).

Уровень СРБ у пациентов, получавших аторвастатин, до начала его приема составлял 5,28 (2,01; 4,18) ммоль/л и снижался после 3–6 месяцев приема препарата до уровня 2,17 (0,88; 2,065) ммоль/л ($p = 0,016$) (рисунок 1А). Концентрация ФНО-альфа в сыворотке крови пациентов до начала приема аторвастатина была 3,42 (2,78; 3,42) пг/мл и снижалась через 3–6 месяцев после начала приема аторвастатина до 2,7 (2,30; 2,64) пг/мл ($p = 0,019$) (рисунок 1В).

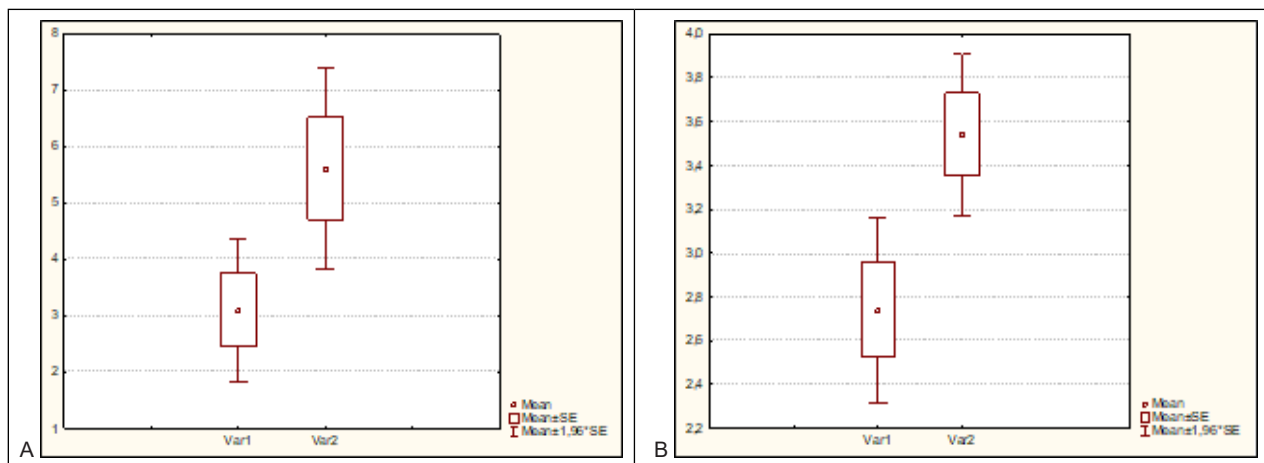


Рисунок 1. Сопоставление уровней провоспалительных маркеров у пациентов с ОС при лечении аторвастатином: А — уровни СРБ (VAR1 — СРБ до начала приема аторвастатина; VAR2 — СРБ через 6 месяцев приема аторвастатина); В — уровни ФНО-альфа (VAR1 — ФНО-альфа до начала приема аторвастатина; VAR2 — ФНО-альфа через 6 месяцев приема аторвастатина)

Figure 1. Comparison of proinflammatory marker levels in OS patients treated with atorvastatin:

А — CRP levels (VAR1 - CRP before atorvastatin; VAR2 — CRP after 6 months of atorvastatin); В — TNF-alpha levels (VAR1 — TNF-alpha before atorvastatin; VAR2 — TNF-alpha after 6 months of atorvastatin)

Заключение

МС среди пациентов, страдающих ОС, выявлялся у 63,83 % и встречался чаще, чем в группе

пациентов без ОС ($p = 0,012$). У пациентов с ОС в сыворотке крови определялась более высокая концентрация ФНО-альфа, СРБ, а также марке-

ра фиброза галектина-3 ($p < 0,05$). Не было выявлено различий концентрации прокальцитонина у пациентов с ОС и без него. Уровни ФНО-альфа, СРБ, галектина-3 в сыворотке крови были выше у пациентов с ОС, ассоциированной с МС ($p < 0,05$).

После проведенного лечения ОС через 3 месяца у всех пациентов вне зависимости от приема статинов отмечалось клиническое улучшение, что проявлялось снижением интенсивности эритемы и уплотнения в очагах, отсутствием прогрессирования заболевания. В дальнейшем положительная динамика сохранялась более выражено в группе пациентов, которым в комплекс лечения был введен аторвастатин в дозе 20 мг в сутки. Через 9–12 месяцев в этой группе пациентов рецидивы отмечались намного реже по сравнению с группой пациентов, не принимав-

ших статины (8,57 % против 37,14 %), и достоверно снизился модифицированный индекс тяжести очаговой склеродермии mLoSSI ($p < 0,001$). Противовоспалительное действие аторвастатина проявлялось в статистически значимом снижении уровней СРБ и ФНО-альфа ($p < 0,05$).

Таким образом, применение аторвастатина у пациентов с ОС и сопутствующим МС является эффективным не только в отношении положительного влияния на липидный обмен, но и в отношении профилактики рецидивов ОС, уменьшения степени ее тяжести. Полученные достоверные результаты снижения уровней воспалительных маркеров могут свидетельствовать о рецессии хронического воспаления, что является предупреждением развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений.

Список литературы / References

1. Шалина М.А. Метаболический синдром у женщин старшего возраста. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(3):81-88.
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD68381-88>
Shalina MA. Metabolic syndrome in older women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):81-88. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD68381-88>
2. Бакалец Н.Ф., Порошина Л.А. Метаболический синдром как фактор риска кожной патологии. Проблемы здоровья и экологии. 2018;58(4):9-15.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-4-2>
Bakalets NF, Poroshina LA. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Skin Pathology. *Health and Ecology Issues*. 2018;(4):9-15. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-4-2>
3. Алекперов Р.Т., Корзенева Е.Г., Александрова Е., Новиков А.А., Ананьева Л.П., Насонов Е.Л. Влияние аторвастатина на динамику маркеров воспаления при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2011;(2):40-46.
DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-601>
Alekperev RT, Korzeneva EG, Alexandrova E, Novikov AA, Ananyeva LP, Nasonov EL. Effect of atorvastatin on the dynamics of inflammatory markers in systemic sclerosis. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2011;(2):40-46. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-601>
4. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть II Некардиальные плейотропные эффекты статинов. Кардиосоматика. 2012;3(4):46-54.
Aronov DM, Bubnova MG Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part II Noncardiac pleiotropic effects of statins. *Cardiosomatics*. 2012; 3(4): 46-54. (In Russ.).
5. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов. РМЖ. 2001;(13):55-64.
Aronov DM. Pleiotropic effects of statins. *RMJ*. 2001;(13):55-64. (In Russ.).
6. Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, Horita T, Atsumi T, Koike T. Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1118-1120.
DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2005.046870>
7. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Yu, Yasuoka H, Kawakami Yu, Ikeda Ya. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthr Rheum*. 2006;54(6):1946-1951.
DOI: <https://doi.org/10.1002/art.21899>
8. Derk CT, Jimenez SA. Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: Potential therapeutic agents? *Autoimmun Rev*. 2005;5(1):25-32.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.06.010>
9. Louneva N, Huaman G, Fertala J, Jimenez SA. Inhibition of Systemic Sclerosis Dermal Fibroblast Type I Collagen Production and Gene Expression by Simvastatin. *Arthritis & rheumatism*. 2006;54(4):1298-1308.
DOI: <https://doi.org/10.1002/art.21723>
10. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки [Электронный ресурс]. Приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 25.02.2008, № 142. [дата обращения 2023 апрель 30]. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/dermatovenerologiya.php>
Clinical protocols of diagnostics and treatment of patients with skin and subcutaneous fat diseases [Electronic resource]. Appendix 3 to the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 25.02.2008 № 142. [дата обращения 2023 April 30]. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/dermatovenerologiya.php> (In Russ.).

Информация об авторе / Information about author

Порошина Лариса Александровна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575>
e-mail: plary@mail.ru

Larysa A. Paroshyna, Senior Lecturer at the Department of Internal Diseases №2 with the course of FPDR, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575>
e-mail: plary@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Порошина Лариса Александровна
e-mail: plary@mail.ru

Larysa A. Paroshyna
e-mail: plary@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 22.05.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 23.05.2023

Принята к публикации / Revised 29.05.2023