

УДК: 616.72.517-08

## АУРОТЕРАПИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

В.В.Бадюкин

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

### Резюме.

В статье приводятся данные литературы и собственный опыт применения соединений золота при псориатическом артрите. Показана высокая эффективность тауредона как препарата, активно влияющего на симптомы поражения суставов и осевого скелета, а также активность заболевания и темпы его прогрессирования. Обсуждается воздействие ауротерапии на кожные проявления псориаза.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, тауредон.

Псориатический артрит (ПА) представляет собой хроническое воспалительное прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом, которое характеризуется преимущественной локализацией патологического процесса в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита [1]. Распространенность ПА среди больных псориазом, по данным разных авторов, колеблется от 13.5 до 47% [18]. Если учесть, что псориаз встречается повсеместно, а его распространенность в популяции составляет 2.5% [20], то становится очевидным наличие большого числа больных, страдающих ПА.

Клинические проявления ПА и его течение чрезвычайно многообразны и простираются от моно-олигоартрита или изолированного энтезита до генерализованного поражения суставов и позвоночника с яркой внесуставной симптоматикой. Нередко с самого начала заболевания протекает с выраженным экссудативным компонентом в пораженных суставах, максимальной активностью воспалительного процесса, характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием стойкой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата уже в течение первых двух лет болезни. Все это приводит к существенному снижению качества жизни и к ранней инвалидизации больных.

В развитии и клинической эспрессии ПА принимают участие многие факторы, включая генетические, иммунологические и приобретенные [1]. Первостепенное значение принадлежит иммунопатологическим нарушениям, как гуморальным, так и клеточным. Многочисленными исследованиями доказаны гиперпродукция циркулирующих иммунных комплексов, содержащих IgA, поликлональная гаммапатия, преобладание CD4+Т-лимфоцитов в клеточных инфильтратах синови, депрессия ответа лимфоцитов на специфические и неспецифические антигены, повышенная экспрессия тромбоцит-зависимого фактора роста, стимуляция пролиферации кератиноцитов Т-лимфоцитами, выделенными из синовиальной жидкости, высокий уровень провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости и в биоптатах поврежденной синови.

Участие иммунных механизмов в патогенезе ПА дало основание к использованию при этом заболевании иммуноактивных (болезнь-модифицирующих) препаратов, в частности, метотрексата, циклоспорина-А, азатиоприна, хинолиновых, Д-пенициллина, ретиноидов, колхицина,

дериватов витамина Д. Далеко не все они нашли широкое применение в терапии осложненного псориаза из-за относительно низкой эффективности и возможности развития серьезных побочных реакций при длительном применении.

Одним из иммуноактивных средств в терапии ПА являются соли золота. Клетками мишенями для этих препаратов оказываются макрофаги и эндотелиальные клетки, участвующие в развитии патологического процесса, включая самые ранние этапы [5, 8, 9]. Соли золота тормозят высвобождение цитокинов, в частности, интерлейкина-1 и интерлейкина-8, усиливают функциональную активность нейтрофилов и моноцитов, ингибируют презентацию антигена Т-клеткам, уменьшают инфильтрацию Т- и В-лимфоцитами синовиальной оболочки и пораженной псориазом кожи, тормозят дифференциацию макрофагов.

Препараты золота в клинической практике применяются уже более 70 лет. Их высокая эффективность при ревматоидном артрите (РА) доказана результатами многочисленных контролируемых исследований и до последнего времени они, наряду с метотрексатом, остаются препаратами выбора среди базисных антиревматических средств, способных активно воздействовать на темпы прогрессирования заболевания и, прежде всего, на формирование эрозий [3, 10, 12]. По своей эффективности ауротерапия не уступает метотрексату, который считается эталонным болезнью-модифицирующим препаратом при РА [4]. Соединения золота нашли применение также в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита, болезни Стилла, палиндромном ревматизме, вульгарной пузырчатке, ПА. Интересно, что J. Forestier, который является родоначальником введения в клиническую практику солей золота, в 1935 г опубликовал свой опыт лечения 550 больных аллокризином (тиопропанол-сульфонат), при этом среди показаний к ауротерапии автор приводит и серонегативные спондилоартриты [11].

Впервые о положительном действии солей золота при ПА было сообщено в 1973 г [15]. В последующем во многих работах была показана высокая эффективность ауротерапии при осложненном псориазе, позволяющая позитивно влиять на многие параметры суставного синдрома и контролировать воспалительную активность. М.Н. Риго и J.M. Cash [17] провели анализ опубликованных открытых исследований по изучению эффективности и переносимости ауротиомалата натрия. Достоверное улучшение, по данным различных авторов, наблюдалось у 63% – 82% больных, принимавших препарат в течение 12 мес, при этом кумулятивная доза колебалась от 250 до 825 мг. Авторы полагают, что использование ауротиомалата натрия может рассматриваться в качестве альтернативы при рефрактерном течении ПА.

Адрес для переписки:

В.В. Бадюкин,

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 115-93-95.

J. Pait и соавт. [16] в многоцентровом, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании сравнивали эффективность и безопасность аурутиомалата и аурапафина у 82 больных ПА. Длительность лечения составила 6 мес. Отмечено достоверное снижение суставного индекса Ричи, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале ВАШ и СОЭ у больных, принимавших как аурутиомалат, так и аурапафин, хотя более высокий эффект был получен при парентеральном введении солей золота. Побочные реакции при приеме аурапафина были менее выраженными и в целом были близки к тем, которые встречаются у больных ПА. Создалось впечатление, что эффективность соединений золота прямо зависит от частоты и выраженности побочных реакций, как это наблюдается при лечении и другими препаратами, например, салицилатами или цитотоксиками. В другом исследовании также сравнивали терапевтический эффект аурутиомалата натрия и аурапафина [6]. Длительность лечения равнялась 12 мес. На фоне парентерального введения соединений золота обратное развитие симптоматики суставного синдрома было также более отчетливым, чем на фоне аурапафина.

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании проводилась сравнительная оценка аурапафина и плацебо у 238 больных ПА. Снижение числа воспаленных и болезненных суставов отмечено в обеих группах, но динамика этих показателей до и после лечения была менее выраженной в группе контроля [7]. В этой работе зарегистрировано небольшое число побочных явлений (10%) и они были относительно легкими. Однако, пероральное применение солей золота нецелесообразно у больных ПА из-за меньшей эффективности, что, скорее всего, связано с низкой концентрацией золота в крови и синовиальной жидкости, недостаточной для подавления псориатического синовита.

Представляют интерес исследования по сравнительной оценке соединений золота и метотрексата при ПА, тем более что метотрексат рассматривается как лучший болезнь-модифицирующий препарат при этом заболевании. С этим положением согласны не все исследователи. Так, в работе D. Lascaille и соавт. [14] метотрексат в дозе 12,5 мг/нед показал более высокую эффективность по сравнению со 150 мг/мес тауредона, как в плане ряда показателей суставного синдрома, так и активности заболевания в целом. В то же время А. П. Бурдейный, напротив, оценивает терапевтическую эффективность солей золота, в частности, кризанола, у больных ПА выше, чем сульфасалазина и метотрексата [2]. По мнению автора, кризанол оказывал положительное воздействие как на пораженные периферические суставы, так и на воспалительный процесс в осевом скелете, что сопровождалось уменьшением боли и скованности в позвоночнике и увеличением его подвижности. Наибольшую эффективность кризанол проявил при полиартритическом и дистальном вариантах суставного синдрома, соответственно в 88% и 100%. В этой работе также показано, что ауротерапия способна достоверно замедлить темпы рентгенологического прогрессирования ПА.

При индуцировании полной или частичной клинико-лабораторной ремиссии ауротерапию следует проводить неопределенно долго. Однако и в случае положительного ее эффекта нередко дальнейшее применение солей золота прекращают, что приводит к последующему обострению заболевания. В противоположность мнению, что повторные курсы ауротерапии менее эффективны по сравнению с первым курсом, исследованиями A.V.Klinkhoff и A.Teufel [13] показано, что второй курс лечения солями золота дает положительный эффект, сравнимый с эффектом, полученным в конце первого курса.

Одним из обстоятельств, затрудняющих широкое внедрение соединений золота в комплексную терапию ПА, является их способность вызывать обострение кожных проявлений псориаза [19]. Это выражается в появлении новых папул и синдрома Кебнера, периферическом росте бляшек, распространении дерматоза на ранее непораженные участки, появлении выраженного воспалительного компонента кожных высыпаний. Описаны единичные случаи трансформации вульгарного дерматоза в пустулезный псориаз. Обычно обострение при применении аурутиомалата наступает на 5 – 16 нед от начала терапии, хотя возможно появление пустулезных элементов уже после первой инъекции препарата. Однако риск обострений псориаза несомненно завышен. Многие исследователи не наблюдали отрицательной динамики дерматоза, даже при длительном применении солей золота [2, 16], а в некоторых случаях регистрировали даже положительную динамику кожного синдрома. Так, в исследовании W. Bruckle и соавт. [6] из 21 больного, получавшего в течение 1 г аурутиомалат натрия, у 2 наблюдалось умеренное улучшение псориаза и у 3 – незначительное улучшение.

Вышеприведенные данные позволяют сделать вывод о том, что при проведении болезнь-модифицирующей терапии ПА соединениями золота следует иметь определенную настороженность в плане возможного развития прогрессирующей стадии дерматоза, препараты не следует назначать больным с генерализованным вульгарным, экссудативным и пустулезным псориазом или с псориатической эритродермией. Обострение дерматоза нередко встречается и при лечении другими препаратами базисного действия, включая Д-пеницилламин и хинолиновые производные, а также при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и кортикостероидов. Что касается солей лития и б-блокаторов, то при их применении возможно развитие псориаза *de novo*. Другие побочные эффекты ауротерапии у больных ПА практически не отличаются от таковых у больных РА, хотя некоторые авторы отмечают, что переносимость парентеральных препаратов солей золота и аурапафина заметно лучше при осложненном псориазе.

Нами проведено клиническое испытание тауредона у 12 больных ПА в возрасте от 24 до 57 лет с длительностью заболевания от 5 до 19 лет. Полиартритический вариант суставного синдрома был у 7 больных, остеолитический – у 3 и спондилоартритический – у 2. Данные рентгенографии суставов соответствовали II стадии у 1 больного, III – у 9 и IV стадии – еще у 2. У 5 больных выявлен двусторонний сакроилеит III-IV стадии, а анкилозирующий спондилоартрит, сопровождающийся множественным синдесмофитозом и анкилозированием межпозвоночных суставов – у 2. Активность заболевания расценивалась как максимальная у 5 и умеренная у 7. Кожный синдром был представлен ограниченным (у 6) и распространенным (у 6) вульгарным псориазом, при этом прогрессирующая стадия дерматоза наблюдалась у 7 больных, стационарная – у 4 и регрессирующая – у 1.

Препарат вводился внутримышечно 1 раз в нед в дозе 50 мг. Лишь в первую нед больные получали 20 мг тауредона и во вторую – 40. Суммарная доза колебалась от 310 до 1260 мг. Длительность терапии у 7 из 12 больных составила 26 нед, а у остальных она была прервана в связи с развитием побочных реакций или по другим причинам. Эффективность терапии оценивали по динамике выраженности боли в суставах и в позвоночнике по ВАШ, числу болезненных и воспаленных суставов, продолжительности утренней скованности и ее интенсивности, функциональному индексу, лабораторной воспалительной актив-

ности. Все больные продолжали принимать НПВП в тех же дозах, что и до начала ауротерапии.

Отчетливая положительная динамика суставного синдрома наблюдалась уже спустя 16 нед от начала заболевания, при этом в 1,5-2 раза уменьшилась интенсивность боли в суставах и позвоночнике, число воспаленных суставов и функциональный индекс, в 2,7 раза - выраженность утренней скованности и в 2,3 - ее продолжительность. В дальнейшем сохранялись достоверные положительные сдвиги. К концу курса лечения число воспаленных суставов уменьшилось в 3,1 раза по сравнению с исходным показателем, а утренняя скованность полностью прошла у каждого второго больного. Существенные сдвиги отмечены и в лабораторной активности. Так, максимальная активность заболевания из 5 больных оставалась лишь у одного, а умеренная - у 4 из 7. За время исследования обострений суставного синдрома не наблюдалось. Существенных изменений в характере кожных проявлений псориаза не отмечено. Сохранялась, как это было и ранее, сезонность обострений дерматоза. Не было трансформации вульгарного псориаза в экссудативный или пустулезный, увеличения площади кожных высыпаний или их распространения на ранее непораженные области.

Полный 26 нед курс терапии завершили 7 больных, что составляет 58,3%. Побочные явления зарегистрированы у 6 больных. В двух случаях наблюдалась транзиторная следовая или незначительная цифровая (0.033г/л) протеинурия без изменения осадка мочи, но в дальнейшем мочевого синдром полностью разрешился без изменения программы лечения тауредоном. Среди других побочных реакций фигурировали стоматит, кожный зуд, распространенная папулезная сыпь, боли в правом подреберье без увеличения печени и изменений печеночных тестов и

умеренная тромбоцитопения (до 106.000). Поводом к отмене препарата явились стойкий кожный зуд (у 2 больных), папулезная сыпь (у 1), тромбоцитопения (у 1). Два больных прекратили лечение по субъективным причинам. Многие побочные реакции на тауредон связаны, скорее всего, с первичным токсическим эффектом и при продолжении лечения они полностью проходят. Представляется целесообразным при развитии относительно не тяжелых проявлений лекарственной непереносимости уменьшить в 2 раза еженедельную дозу препарата до полного разрешения возникших побочных реакций и/или временно ввести в комплексную терапию небольшую дозу преднизолона (5 мг - 10 мг/сут).

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения и проведенные нами исследования позволяют дать высокую оценку тауредону как одному из болезнь-модифицирующих препаратов в лечении ПА. Ауротерапия позволяет контролировать течение этого заболевания, воздействует на симптоматику поражения периферических суставов и осевого скелета, уменьшает число рецидивов суставного синдрома, снижает клиническую и лабораторную активность заболевания. Однако необходимо проведение дальнейших исследований с целью выявления конкретных показаний к ее проведению, уточнения влияния солей золота на рентгенологическое прогрессирование заболевания, целесообразности проведения повторных курсов ауротерапии, определения возможного спектра побочных реакций у больных ПА и путей их профилактики. Важным аспектом является поиск оптимальной комбинированной базисной терапии при рефрактерном течении заболевания, где помимо тауредона возможно присоединение других препаратов, прежде всего, метотрексата и/или сульфасалазина.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Бадюкин В.В. Псориаз и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука. М., 2001, 82-90.
2. Бурдейный А.П. Сравнительная эффективность медленно действующих противоревматических препаратов при псориазическом артрите. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 50.
3. Насонов Е.Л., Балабанова Р.М. Лечение ревматоидного артрита препаратами золота. Пособие для врачей. Медпрактика-М. М., 2002, 24 с.
4. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. М., 2001, 328.
5. Bollow M., Fischer T., Reishauer M, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cell and macrophages predominate in early and active sacroileitis cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. Ann. Rheum. Dis, 2000, 59, 2, 135-140.
6. Bruckle W., Dixel T., Grasedyck K., Schattenkirchner M. Treatment of psoriatic arthritis with auranofin and gold sodium thiomalate. Clin. Rheumatol., 1994, 13, 2, 209-216.
7. Carette S., Calin A., McCafferty J.P., Wallin B.A. A double-blind placebo-controlled study of auranofin in patients with psoriatic arthritis. Br. J. Rheumatol., 1989, 32, 158-165.
8. Dannig C.L., Illei G.G., Hitchon C. et al. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor  $\kappa$ B p 65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. Arthr. Rheum., 2000, 43, 6, 1244-1256.
9. Espinoza L.R., Cuellar M.L. Management of psoriatic arthritis. Practical Rheumatology. Eds. J.H. Klippel, P.A. Dieppe. Mosby, St. Louis, 1995, 243-248.
10. Farr M. Management of psoriatic arthritis. Rheumatology in Europe, 1998, 27, 4, 139-141.
11. Forestier J. Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. J. Lab. Clin. Med., 1935, 20, 827-840.
12. Jones G., Brooks P.M. Injectable gold compounds: an overview. Brit. J. Rheumatol., 1966, 35, 1154-1158.
13. Klinhoff A.V., Teufel A. The second course of gold. J. Rheumatol., 1995, 22, 9, 1655-1656.
14. Lacaille D., Stein H.B., Klinhoff A.V. Longterm therapy of psoriatic arthritis with gold or methotrexate. Arthr. Rheum., 1996, 39, 6, suppl., 1367.
15. Moll J.M.H., Wright V. Psoriatic arthritis. Semin. Arthr. Rheum., 1973, 3, 1, 55-78.
16. Palit J., Hill J., Capell N.A. et al. A multicenter double-blind comparison auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis. Br. J. Rheumatol., 1990, 29, 280-283.
17. Piro M.H., Cash J.M. Treatment of refractory psoriatic arthritis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 1995, 21, 1, 129-149.
18. Salvarani C., Lo Scocco G., Macchioni P. Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic arthritis. J. Rheumatol., 1995, 22, 8, 1499-1503.
19. Smith D.L., Wernick R. Exacerbation of psoriasis by chrysotherapy. Arch. Dermatol., 1991, 127, 2, 268-270.
20. Zanolli M.D., Camisa C., Feldman S., et al. Program of the American Academy of Dermatology, 2000.

#### Abstract.

The article reveals literature data and own experience in application of gold in psoriatic arthritis. High Tauredon efficacy is demonstrated by its active influence on the symptoms of joints and axial skeleton diseases, as well as disease activity and its progressing. Aurotherapy influence on dermal psoriatic manifestations is discussed.

**Key words:** psoriatic arthritis, tauredon.

Поступила 20.03.02.