

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА. I. ВЛИЯНИЕ НА ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.В.Бадокин, Ю.Л.Корсакова

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Резюме

Цель. Оценить эффективность высоких доз метотрексата в сочетании с метипредом у больных с тяжелым течением псориатического артрита (ПА).

Материал и методы. 20 больных ПА с тяжелыми проявлениями суставного и кожного синдромов, включая злокачественную форму этого заболевания. Все больные были резистентны к низким и средним дозам метотрексата и другим базисным противовоспалительным препаратам. Программа интенсивной терапии ПА включала внутривенное введение 100 мг метотрексата и синхронно 250 мг метипреда. Всего проводилось 4 сеанса пульс-терапии в первые 2 мес лечения, а в дальнейшем больных переводили на метотрексат 15 мг/нед. Длительность лечения составляла 12 мес. Оценивали интенсивность боли и ригидность в суставах и позвоночнике, число болезненных (ЧБС) и воспаленных (ЧВС) суставов, индекс Ричи и BASDAI, а также индексы DAS4, Δ DAS, ACR, PsARC, PASI. Функциональный статус оценивали с помощью опросника состояния здоровья HAQ, а рентгенологическое прогрессирование модифицированным методом Ларсена.

Результаты. После 4 сеансов интенсивной терапии все клинические показатели, характеризующие суставной синдром, подверглись статистически значимой положительной динамике. Длительность утренней скованности уменьшилась в 16 раз, интенсивность боли в суставах - в 2 раза, ЧБС - в 2,2 раза, ЧВС - в 4,5 раза, индекс Ричи - в 2,2 раза, индекс HAQ - в 2 раза по сравнению с исходными значениями. Согласно индексу DAS, у 15% больных активность заболевания стала низкой и у 11 (50%) - умеренной, в то время как до лечения она во всех случаях была высокой. К концу 2 мес. лечения все больные имели хороший эффект терапии по критериям EULAR. Спустя 12 мес. от начала лечения хороший эффект терапии наблюдался у всех больных, при этом критериям ACR50 и ACR70 соответствовали 75% больных. За этот период СРБ - снизился в 8,8 раз, СОЭ - в 2,3 раза, серомукоид - в 2,2 раза. Снижение индекса PASI на 75% и более наблюдалось у 25% больных после 4 сеансов пульс-терапии, у 85% - через 6 мес и у 80% - к концу 1 года непрерывной терапии МТ. Индекс Ларсена не претерпел существенных изменений.

Заключение. Интенсивная терапия высокими дозами метотрексата активно воздействует на суставной и кожный синдромы ПА и способствует значительному снижению воспалительной активности заболевания. Интенсивная терапия является методом выбора в лечении наиболее тяжелого течения ПА и его злокачественной формы.

Ключевые слова: псориатический артрит, интенсивная терапия, метотрексат

Псориатический артрит (ПА) является одним из основных воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, которое приводит к деструкции суставных поверхностей, различным вариантам костной резорбции, анкилозированию суставов, сакроилииту и спондилоартриту, многочисленным системным проявлениям. Хроническое прогрессирующее течение ПА способствует развитию функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата и пораженных органов, значительному снижению качества жизни, потере трудоспособ-

ности и стойкой инвалидизации. Эти данные определяют актуальность поисков адекватных методов терапии, способных контролировать основные проявления этого своеобразного воспалительного процесса.

По своей тяжести ПА близок к ревматоидному артрит (РА). По данным D. Gladman, при осложненном псориазе эрозии суставных поверхностей выявляются у 67% больных и анкилозы - у 30%. О неблагоприятном течении заболевания свидетельствует увеличение смертности по сравнению с по-

пуляционной у мужчин на 59% и у женщин - на 65% [1]. Основными причинами летальных исходов являются метаболические нарушения и вызванные ими обструктивные поражения сосудов сердца и мозга, хроническая почечная недостаточность как следствие амилоидной нефропатии, болезни системы дыхания, злокачественные опухоли, а также осложнения проводимой терапии (желудочные кровотечения, гемоцитопении, печеночная недостаточность).

Объем терапевтических мероприятий при ПА определяется, прежде всего, состоянием и течением кожного и суставного синдромов. Близость клинических проявлений ПА к РА и серонегативным спондилоартритам позволяет использовать при этом заболевании базисные противовоспалительные препараты (БПВП), которые с успехом применяются при вышеуказанных ревматических заболеваниях и которые направлены на подавление иммунного воспаления, основной составляющей патогенеза ПА [2]. Среди этих препаратов первостепенное значение имеет метотрексат (МТ).

Болезнь-модифицирующие свойства МТ при ПА являются общепризнанным фактом. Этот препарат отличает наиболее выгодное соотношение эффективности и переносимости по сравнению с другими цитотоксическими лекарственными средствами [3]. Как известно, МТ для лечения псориаза и ПА впервые был применен в 1951 г и с того времени не потерял своей значимости [4]. Он обладает высокой терапевтической активностью при лечении распространенного вульгарного, экссудативного, пустулезного и эритродермического псориаза, т.е. наиболее тяжелых вариантов этого дерматоза, которые, как правило, протекают с системными проявлениями и особенно часто сопровождаются развитием артрита и/или спондилита [5].

При ПА доказано положительное влияние метотрексата на различные параметры суставного синдрома и активность воспалительного процесса. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований по сравнительной оценке эффективности 7 БПВП препаратов (сульфасалазина, ауронафина, тауредона, этретината, азатиоприна и МТ), применяющихся при ПА, показал, что только сульфасалазин и МТ обладают достоверным терапевтическим действием и демонстрируют свою эффективность с позиций доказательной медицины [7]. Однако применение низких доз этого препарата далеко не во всех случаях позволяет контролировать активность воспалительного процесса в суставах и позвоночнике или обрывать прогрессирующую стадию псориаза. Исходя из дозозависимого действия МТ, значительный интерес представляет использование высоких доз МТ в наиболее тяжелых случаях ПА, рефрактерных к другим видам терапии, что основывается на предварительных обнадеживающих результатах, полученных нами у от-

дельных больных с указанной патологией.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности высоких доз МТ в сочетании с метипредом (МП) у больных с наиболее тяжелыми проявлениями ПА. Такими проявлениями, по нашему мнению, являются злокачественная форма этого заболевания, распространенный или генерализованный артрит с выраженным экссудативным компонентом, торпидный к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или БПВП на протяжении 6 и более мес., висцеральные проявления с функциональной недостаточностью пораженных органов, быстрое прогрессирование деструктивных изменений в суставах, наличие распространенного экссудативного, пустулезного или эритродермического псориаза.

Материал и методы

Интенсивная терапия была проведена у 20 больных ПА. Достоверный диагноз этого заболевания ставился на основании диагностических критериев, разработанных экспертным методом группой исследователей, и соответствовал 11 и более баллам [8]. Среди наблюдавшихся больных преобладали мужчины (табл. 1). Возраст больных колебался в широких пределах - от 21 года до 72 лет, а давность заболевания - от 1 до 34 лет. Суставной синдром был представлен преимущественно полиартритическим вариантом с распространенным или генерализованным артритом (число воспаленных суставов колебалось от 14 до 66) и выраженными экссудативными явлениями и, наиболее неблагоприятными по своему прогнозу, спондилоартритическим и остеолитическим вариантами. Активность воспалительного процесса у всех больных была высокой, преимущественно максимальной (у 16) или умеренной. Почти у всех больных рентгенологические изменения в периферических суставах соответствовали IIБ и III стадиям. Поражение осевого скелета проявлялось двусторонним сакроилиитом и реже - анкилозирующим спондилоартритом, при этом у 5 больных выявлен частичный или полный анкилоз крестцово-подвздошных суставов. Функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата соответствовала 2 и 3 степени.

О тяжести больных, подвергнутых интенсивной терапии, свидетельствуют и многочисленные внесуставные проявления ПА. У всех пациентов выявлялась лимфаденопатия, которая в половине случаев была генерализованной. Лихорадка наблюдалась у 15 больных, причем у 3 из них она носила гектический характер. Трофические нарушения имелись у 13 больных и проявлялись быстрой потерей массы тела (до 10 кг за 8 мес. болезни). Реже наблюдались аортит (у 5 больных), адгезивный перикардит (у 5), гепатомегалия (у 5) и еще реже - ми-

окардит (у 1), вальвулит митрального клапана (у 1), полинейропатия (у 1), амилоидоз с преимущественным поражением почек (у 1). У 17 больных наблюдалось сочетание нескольких экстраартикулярных проявлений, причем у 5 из них имелось от 5 до 7 системных проявлений. У 3 больных отмечалась злокачественная форма заболевания, характеризующая длительной гектической лихорадкой, максимальной активностью воспалительного процесса, генерализованным полиартритом и поливисцеритами.

Кожный синдром был представлен наиболее тяжелыми вариантами псориаза (табл. 1). С одинаковой частотой встречались распространенный вульгарный и генерализованный экссудативный псориаз (у 12 больных). Так же часто наблюдался эритродермический и пустулезный псориаз (у 8). Последний имел место у всех больных со злокачественной формой. Почти у всех больных определялась прогрессирующая стадия псориаза, свидетельствующая об его обострении. Помимо поражения кожи у них отмечалось поражение ногтевых пластинок по типу онихолизиса и онихогрифоза, а также вовлечение слизистых оболочек полости рта в виде мукозита и/или хейлита. Представленный материал позволил дать объективную оценку эффективности предлагаемого метода лечения у больных с тяжелым течением заболевания и выявить его влияние на различные параметры патологического процесса.

Программа интенсивной терапии предусматривала внутривенное введение 100 мг МТ 1 раз в 2 нед на протяжении 2-х мес. Синхронно с МТ внутривенно вводили 250 мг метипреда. Однократная доза МТ в пересчете на площадь тела в среднем равнялась $54,8 \pm 5,03$ мг/м². Всего проводилось 4 таких сеанса. Все больные, которые были подвергнуты вышеуказанному методу лечения, принимали фолиевую кислоту по 5 мг в течение трех дней, начиная со следующего дня после каждого сеанса интенсивной терапии. В программу интенсивной терапии метипред был включен не столько для усиления противовоспалительного действия метотрексата, сколько для лучшей его переносимости. После завершения курса интенсивной терапии больных переводили на поддерживающую дозу МТ, которая составляла 15 мг/нед и вводилась внутримышечно. Длительность такой терапии составляла в целом 12 мес.

Оценка эффективности терапии проводилась с учетом выраженности суставного и кожного синдромов, динамики различных показателей, характеризующих активность заболевания, качество жизни, функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата. Для анализа рентгенологического прогрессирования заболевания использовали модифицированный метод Ларсена. Сустав-

ной синдром оценивали по интенсивности боли в суставах и позвоночнике (ВАШ, мм), длительности утренней скованности (мин) и ее выраженности (ВАШ, мм), числу болезненных (ЧБС) и воспаленных (ЧВС) суставов, суставному индексу Ричи, модифицированному для ПА, индексу BASDAI, глобальной оценке активности заболевания врачом и пациентом (ВАШ). Результаты терапии также оценивали по комбинированному индексу активности DAS4, индексу ответа на проводимую терапию Δ DAS, критериям ACR, опроснику состояния здоровья HAQ.

Эффективность лечения определяли и по критерию ответа на терапию, специально разработанного для ПА - PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) [9]. Соответствие этим критериям означает улучшение двух из следующих четырех показателей, одним из которых должно быть число болезненных или воспаленных (припухших) суставов: 1). общая оценка активности заболевания пациентом (по шкале Likert), 2). общая оценка активности заболевания врачом (по шкале Likert), 3). число болезненных суставов (улучшение >30%) и 4). число припухших суставов (улучшение >30%), при этом не должно быть ухудшения какого-либо критерия. Для характеристики кожного синдрома использовали индекс тяжести и распространенности псориаза - PASI, который представляет собой суммарную величину, основывающуюся на оценке индурации, эритемы, десквамации эпидермиса и площади распространения кожных высыпаний [10].

До включения в исследование все больные принимали НПВП и 6 - системные глюкокортикоиды (ГК) [5 - преднизолон (от 10 до 30 мг/сут) и 1 метипред (8 мг/сут)]. На период интенсивной терапии доза НПВП и ГК оставалась стабильной. Все больные принимали и БПВП, при этом лечение МТ от 7,5 до 30 мг/нед проводилось у 18 пациентов и продолжалось от 1,5 мес. до 11 лет. Кроме того, 1 больной принимал сульфасалазин и еще 1 - циклоспорин, который привел к токсическому поражению почек. У всех пациентов болезнь-модифицирующая терапия не контролировала течение основных синдромов и активность воспалительного процесса.

Статистическая обработка полученных результатов производилась на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 2000 и статистического пакета Statistica 6.0. Применялись методы описательной статистики, методы проверки статистических гипотез: Т-тест для зависимых и независимых выборок, дисперсионный анализ, критерии множественных сравнений (Ньюмена-Кейлса), критерий Манна-Уитни, Фишера (??). Проведен корреляционный анализ с использованием метода ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

		Число больных
Всего		20
Пол:	мужской	15/ 75%
	женский	5/ 25%
Средний возраст, годы		42,6±13,7
Давность псориаза, годы		15,95±11,9
Давность ПА, годы		7,95±9,02
Клиническое течение:	тяжелое	17/ 85%
	злокачественное	3/ 15%
Клинико-анатомический вариант суставного синдрома:		
		полиартритический 16/ 80%
		остеолитический 1/ 5%
		спондилоартритический 3/ 15%
Системные проявления		20/100%
Воспалительная активность:	умеренная	4/ 20%
	максимальная	16/ 80%
Рентгенологическая стадия артрита (Steinbroker):		
		II 9/ 45%
		III 10/ 50%
		IV 1/ 5%
Стадия сакроилита (Dale)	I	1/ 5%
	II	10/ 50%
	III	2/ 10%
	IV	1/ 5%
	V	2/ 10%
Функциональная недостаточность:	II	13/ 65%
	III	7/ 35%
Псориаз:	распространенный вульгарный	6/ 30%
	экссудативный	6/ 30%
	пустулезный	4/ 20%
	эритродермический	4/ 20%
Стадия псориаза:	стационарная	1/ 5%
	прогрессирующая	19/ 95%

Таблица 2

ДИНАМИКА СУСТАВНОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (M±σ)

Показатель	До лечения n=20	1 мес. n=20	2 мес. n=20
Интенсивность боли в суставах (ВАШ, мм), p<0,001	79,8±3,7	47,2±15,7	36,5±11,7
Число болезненных суставов, p<0,05	41,6±16,3	26,4±11,7	15,8±6,6
Число воспаленных суставов, p<0,05	34,1±15,9	14,7±9,9	7,5±5,3
Выраженность утренней скованности (ВАШ, мм), p<0,05	78,4±19,9	29,6±27,0	12,8±17,5
Длительность утренней скованности (мин), p<0,001	161,3±109,6	31,3±54,5	9,7±13,5
Глобальная оценка активности заболевания пациентом (ВАШ, мм), p<0,05	83,1±12,7	49,1±15,7	38,3±14,7
Глобальная оценка активности заболевания врачом (ВАШ, мм), p<0,01	84,0±10,7	47,8±12,8	35,8±13,2
Индекс Ричи (баллы), p<0,05	20,6±6,1	12,3±5,6	9,2±3,6
HAQ (баллы), p<0,001	2,4±0,5	1,6±0,6	1,2±0,5

Использован критерий Ньюмена-Кейлса

Результаты и обсуждение

МТ обладает патогенетическим действием и рассматривается как один из наиболее мощных и эффективных препаратов, используемых для лечения широкого круга иммуновоспалительных заболеваний человека [11]. Он является "золотым" стандартом не только терапии РА, но и ПА, тем бо-

лее что способствует регрессу наиболее резистентных к другим видам лечения клинических вариантов кожного псориаза. Эффективность этого препарата у больных осложненным псориазом не вызывает сомнений. Согласно "Рекомендациям по лечению системного псориаза" National Psoriatic Foundation, именно МТ, применяющийся уже бо-

Таблица 3

ДИНАМИКА СУСТАВНОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	До лечения n=20	6 мес. n=20	12 мес. n=20
Интенсивность боли в суставах (ВАШ, мм), p<0,001	79,8±3,7	28,8±18,7**	29,5±3,1**
Число болезненных суставов, p<0,05	41,6±16,3	13,3±6,6**	8,1±3,5**
Число воспаленных суставов, p<0,05	34,1±15,9	6,5±4,7	3,5±5,8
Выраженность утренней скованности (ВАШ, мм), p<0,05	78,4±19,9	12,3±17,5	8,15±14,5
Длительность утренней скованности (мин), p<0,001	161,3±109,6	6,5±7,9**	5,3±14,4**
Глобальная оценка активности заболевания пациентом (ВАШ, мм), p<0,05	83,1±12,7	29,4±13,8**	29,6±15,3**
Глобальная оценка активности заболевания врачом (ВАШ, мм), p<0,01	84,0±10,7	29,0±12,8	26,9±13,9
Индекс Ричи (баллы), p<0,05	20,6±6,1	7,95±1,5**	6,8±1,2**
HAQ, p<0,05	2,4±0,5	0,9±0,6**	0,9±0,6**

Использован критерий Ньюмена-Кейлса. **~*** - p>0,05

Таблица 4

ДИНАМИКА DAS4 НА ФОНЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ПРИЕМА МТ 15 мг/нед (M±σ; абс/ %)

DAS	До лечения n=20	1 мес n=20	2 мес n=20	6 мес n=20	12 мес n=20
DAS4, p≤0,05	6,4±1,3	4,1±0,94	3,4±0,8	2,9±1,2	2,7±1,2
DAS4≤2,4	-	-	3/ 15%*	8/ 40%*	7/ 35%**
2,4<DAS4≤3,7	-	6/ 30%*	10/ 50%*	8/ 40%**	9/ 45%**
DAS4>3,7	20/ 100%	14/ 70%*	7/ 35%*	4/ 20%*	4/ 20%**

Использованы парные критерии Стьюдента и Фишера (χ^2).

*~** - p<0,05; ***~**** - p>0,05

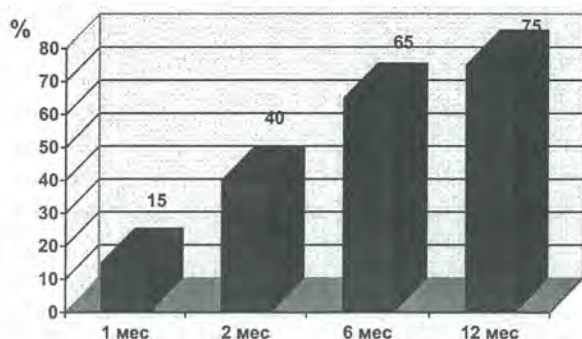
лее 50 лет, остается самым эффективным из современных препаратов при лечении псориаза и ПА [12]. Однако нередко при ПА наблюдается крайне тяжелое течение, сопровождающееся генерализованным артритом и спондилитом, множественными системными проявлениями, максимальной воспалительной активностью. В таких случаях обычно наблюдаются быстрое прогрессирование деструктивных изменений в суставах и торпидность к массивной противовоспалительной терапии, а порой и парадоксальная на нее реакция. Эти данные явились основанием к разработке программы и тактики базисной терапии МТ с использованием высоких доз препарата.

Для более объективной оценки эффективности проводимой терапии у больных ПА использовались современные критерии, включая ACR, DAS4, ΔDAS, PASI. В настоящее время эти критерии широко используются при апробации лекарственных препаратов при ПА, в том числе в мультицентровых, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях по изучению эффективности современных медикаментозных препаратов и биологи-

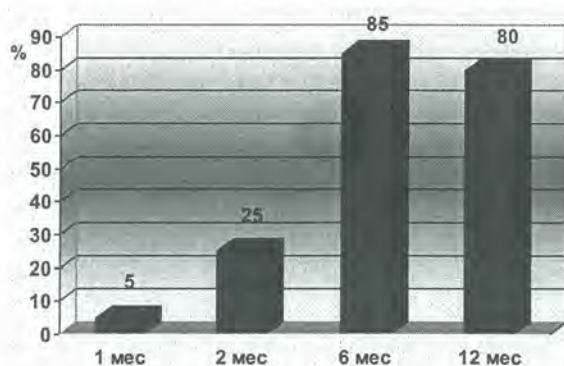
ческих агентов [13]. Для характеристики эффективности лечения впервые в отечественной литературе были применены критерии ответа на терапию ПА - PsARC.

После первого синхронного введения МТ и МП у большинства больных ПА наблюдалось отчетливое уменьшение болей и скованности в суставах, а также уменьшение инфильтрации и эритемы пораженной псориазом кожи, купирование лихорадки. Однако к середине двухнедельного интервала между первым и вторым сеансами интенсивной терапии нарастала интенсивность боли и скованности в суставах и позвоночнике, хотя их выраженность была меньше, чем до начала лечения. Более отчетливая положительная динамика основных проявлений ПА наблюдалась после двух сеансов интенсивной терапии, т.е. к концу первого месяца лечения (табл. 2). Длительность утренней скованности уменьшилась в 5 раз по сравнению с исходным уровнем, а ее выраженность - в 2,6 раза. У 4 больных ригидность была полностью купирована. Также уменьшились интенсивность болей в суставах (в 1,8 раза), ЧБС (в 1,6) и ЧВС (в 2,3), суставной ин-

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕГО ПРИЕМА МТ 15 мг/нед ПО КРИТЕРИЯМ ЗНАЧИТЕЛЬНОГО УЛУЧШЕНИЯ (ACR50+ACR70)



75% УЛУЧШЕНИЕ ИНДЕКСА PASI НА ФОНЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕГО ПРИЕМА ЛЕЧЕНИЯ МТ 15 мг/нед



декс Ричи (почти в 2 раза). Активность заболевания по оценке пациента и врача снизилась на 41% и 43%, соответственно. На этом этапе лечения функциональный статус больных по опроснику НАQ улучшился в 1,5 раза.

После 4 сеансов интенсивной терапии все показатели, характеризующие суставной синдром, подверглись статистически значимой положительной динамике. Особенно яркой была динамика длительности утренней скованности, которая уменьшилась в 16 раз и у 9 больных полностью купировалась. Интенсивность боли в суставах снизилась более чем в 2 раза, ЧБС - в 2,2 раза, а ЧВС - в 4,5 раза. Индекс Ричи уменьшился с 20,6 до 9,2, т.е. в 2,2 раза. Активность заболевания по оценке пациента и врача снизилась на 54% и 57%, соответственно. Заметно улучшилось функциональное состояние опорно-двигательного аппарата. Величина индекса НАQ снизилась до 1,2 баллов, т.е. в 2 раза по сравнению с исходной. У 4 из 6 больных, принимавших ГК, подавление воспалительной активности дало возможность приступить к снижению их суточной дозы.

После интенсивной терапии больных переводили на поддерживающую дозу МТ, которая составля-

ла 15 мг/нед. В последующие 4 и 10 мес. (6 и 12 мес. от начала лечения) продолжалось дальнейшее подавление воспалительного процесса в суставах, о чем свидетельствует обратное развитие ряда параметров суставного синдрома (табл. 3). Так, через 6 мес. от начала лечения интенсивность боли в суставах уменьшилась с 79,8 до 28,8 мм ВАШ, т.е. в 2,8 раза, ЧБС - в 3,1 раза, а ЧВС - в 5,2 раза, индекс Ричи - в 2,6 раза. Существенную динамику претерпела длительность утренней скованности (с 2,7 час до 6,5 мин). Глобальная оценка активности заболевания пациентом, как и глобальная оценка активности заболевания врачом, снизилась на 65%. На фоне приема поддерживающей дозы МТ продолжал улучшаться функциональный статус пациентов, а значение НАQ снизилось в 2,7 раза. Незначительное увеличение ЧБС и ЧВС по сравнению с состоянием после интенсивной терапии наблюдалось лишь у 3 больных.

Через 12 мес. положительная динамика многих параметров патологического процесса стала еще более отчетливой. Продолжала снижаться интенсивность боли в суставах. ЧБС уменьшилось в 5,1 раза, причем диапазон значений этого показателя колебался от 4 до 18, в то время как до лечения - от 16 до 66. ЧВС сократилось в 9,7 раз. У 4 больных к этому периоду не было выявлено ни одного воспаленного сустава и еще у 2 - по 1 суставу. Длительность утренней скованности уменьшилась до 5 мин. Глобальная оценка активности заболевания пациентом осталась приблизительно такой же, как и к концу 6 мес. лечения, а глобальная оценка активности заболевания врачом уменьшилась на 68% по сравнению с исходным уровнем. Наблюдалось и дальнейшее снижение индекса Ричи.

Положительное влияние МТ на суставной синдром при осложненном псориазе, вероятно, связано с его высокой концентрацией не только в синовиальной жидкости, но и в кортикальном слое кости и воспаленных энтезах [14]. Это представляет особенно важным, так как ПА является наиболее ярким примером энтез-ассоциированной патологии и рассматривается как частный вариант генерализованной энтезопатии [15]. В этом плане заслуживает внимание обратное развитие таких проявлений псориатической энтезопатии, как осевое поражение трех суставов одного пальца или параартикулярные изменения. Энтезиты оказались более устойчивыми к проводимой терапии по сравнению с разрешением экссудативных явлений в пораженных суставах.

Выраженные позитивные изменения произошли и с показателями воспалительного процесса в позвоночнике. Интенсивность боли в позвоночнике к концу 2 мес. лечения уменьшилась в 2,6 раза, выраженность и продолжительность утренней ско-

ванности в позвоночнике (в 4,7 и 13,6 раза соответственно). В дальнейшем положительная динамика этих показателей продолжалась. К концу наблюдения интенсивность боли в позвоночнике была незначительной и колебалась от 0 до 40 мм, в то время как до начала лечения – от 49 до 97 мм ВАШ. Длительность утренней скованности через 6 мес. уменьшилась с 3,5 часов до 8 мин и спустя 12 мес. – до 6,8 мин. К концу наблюдения существенную динамику претерпел индекс BASDAI: с $6,3 \pm 0,7$ до $1,9 \pm 0,3$ баллов. Явный положительный эффект высоких доз МТ на воспалительный процесс в осевом скелете имеет преимущество перед другими БПВП, которые при этом заболевании подавляют воспалительный процесс в периферических суставах, но не в позвоночнике [16].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что позитивные сдвиги, достигнутые после проведения интенсивной терапии, не только сохраняются, но и нарастают при дальнейшем приеме поддерживающей дозы МТ, приводя к более значимым изменениям всех показателей суставного синдрома и функционального статуса больных.

Системные проявления ПА также претерпели явные изменения. Если в первые 2 мес. применения интенсивной терапии наблюдалось обратное развитие реактивно-воспалительной полиадении, быстрое купирование лихорадки, прекращение дальнейшей потери массы тела, то на более поздних этапах лечения зарегистрировано обратное развитие симптоматики миокардита и полинейропатии. У 4 из 5 больных с гепатомегалией на начальном этапе лечения размеры печени нормализовались. Что касается аортита и вальвулита митрального клапана, то, по данным эхокардиографии, их симптоматика сохранялась и к концу 12 мес. лечения. Такой вид терапии оказался высоко эффективным при злокачественной форме заболевания, которая закономерно протекает с многочисленной внесуставной и висцеральной симптоматикой, резистентной к массивной противовоспалительной терапии, включая и высокие дозы ГК.

Существенной положительной динамике подверглись лабораторные тесты активности воспалительного процесса, динамика которых коррелировала с длительностью терапии. СОЭ к концу первого мес снизилась в среднем с 44,5 мм/час до 32,6 мм/час. К концу курса интенсивной терапии СОЭ уменьшилась до 26,2 мм/час, причем у 8 больных она не превышала нормальные величины. Через 6 мес. от начала лечения у 16 больных СОЭ не превышала 21 мм/час и у 4-х – была выше 30 мм/час. Через 12 мес. от начала терапии этот показатель снизился в 2,6 раза по сравнению с исходной величиной, причем у 13 больных он находился в пределах

от 4 до 20 мм/час. Особенно выраженной динамике подвергся СРБ, значения которого к концу 12 мес. у большинства больных стали нормальными, а его концентрация в среднем снизилась в 5,5 раз по сравнению с исходным уровнем.

Комбинированный индекс активности DAS4 у всех 20 больных до начала лечения превышал 3,7, что свидетельствовало о высокой активности заболевания (табл. 4). Достоверное снижение данного показателя наблюдалось на всех этапах лечения. Уже после проведения 2 сеансов интенсивной терапии у 6 больных активность снизилась до умеренной. После 4 сеансов у 15% больных активность заболевания стала низкой, у 50% – умеренной, а число больных с высокой активностью уменьшилось в 3 раза. В последующие месяцы наблюдения на фоне приема МТ 15 мг/нед активность воспалительного процесса продолжала снижаться. После 6 мес. терапии число больных с высокой активностью уменьшилось с 5 раз по сравнению с аналогичным показателем до начала терапии. Через 12 мес. лечения воспалительная активность была в целом такой же, как и после 6 мес.

Высокая эффективность рассматриваемой противовоспалительной терапии прослеживается по критериям EULAR (Δ DAS). После 2 сеансов интенсивной терапии хороший результат лечения наблюдался у 17 (85%) больных и у 2 – удовлетворительный. К концу 2 мес. лечения все больные соответствовали критериям хорошего эффекта терапии, который сохранялся и в дальнейшем при приеме низких доз МТ и держался в течение всего периода наблюдения.

Оценка эффективности терапии по критериям ACR имела ту же направленность. 4 сеанса пульс-терапии способствовали хорошему (ACR50) и очень хорошему эффекту лечения (ACR70) у 40% больных и минимальному (ACR20) – еще у 55% (рис.1). Из 11 больных, соответствующих ACR20, у 9 – оцениваемые параметры улучшились на 30–40%. Положительная динамика сохранялась на протяжении остальных месяцев наблюдения, при этом заметно возросло число больных, соответствующих ACR50 и ACR70 (65% – через 6 мес. и 75% – через 12 мес.), что позволяет дать высокую оценку терапевтической эффективности рассматриваемого метода лечения. О его значительной эффективности свидетельствуют и результаты изучения критериев ответа на терапию ПА – PsARC. После двух сеансов интенсивной терапии 80% больных отвечали этим критериям, а к концу 2 мес. и в последующие месяцы наблюдения все больные выполняли эти критерии.

Интенсивная терапия способствовала существенным изменениям кожного синдрома. На фоне терапии высокими дозами МТ быстро уменьша-

лись экссудативный компонент псориапических высыпаний, выраженность эритемы, индурации и шелушения кожи, исчезал симптом Кёбнера, в центре псориапических бляшек разрешался псориаз, что соответствовало купированию прогрессирующей стадии дерматоза. Проводимая терапия способствовала трансформации экссудативного псориаза в наиболее благоприятный - вульгарный. Обратное развитие кожных высыпаний наблюдалось также при универсальной эритродермии и пустулезном псориазе, что редко удается достигнуть при применении топических ГК, ароматических ретиноидов, производных витамина D. Положительной динамике подвергалась и псориапическая онихопатия, которая характеризуется чрезвычайной торпидностью к другим видам лечения.

Позитивное влияние МТ на кожные проявления псориаза демонстрирует динамика индекса PASI (рис. 2). К концу 1 мес. интенсивной терапии его значение уменьшилось с $35,4 \pm 4,4$ до $24,3 \pm 3,5$ (на 33%), через 2 мес. - до $14,5 \pm 2,6$ (на 59%), через 6 мес. - до $5,7 \pm 2,2$ (на 84%), а к концу года - до $6,2 \pm 2,4$ (на 82%). Значительное улучшение индекса PASI на 75% и более, которое рассматривается как яркий положительный эффект, было выявлено у 1 больного после 2 сеансов пульс-терапии, у 5 - после 4, у 17 - через 6 мес. и у 16 больных к концу 1 г непрерывной терапии МТ (рис.2). Следует отметить, что у 4 больных с регрессом дерматоза и наличием в анамнезе четко выраженной сезонности обострений спустя 6 - 8 мес. от начала лечения наблюдалось относительно небольшое обострение псориаза, которое удавалось легко снять назначением соответствующих мазевых препаратов. Столь хороший эффект высоких доз МТ на псориаз объясняется угнетением пролиферации эпидермиса за счет его влияния на основную иммунокомпетентную клетку кожи - кератиноцит [17, 18].

Интенсивная терапия способствовала уменьшению суточной потребности в симптоматических противовоспалительных препаратах. У 3-х больных, принимавших ГК, к концу 2 мес. терапии удалось их полностью снять без последующего обострения ПА и еще у 3-х - преднизолон был снижен с 20-30 мг/сут до 10-15 мг/сут. После проведения 4 сеансов интенсивной терапии существенно уменьшилась потребность в НПВП, и доза этих препаратов в некоторых случаях была снижена в 2 раза.

Таким образом, пульс-терапия высокими дозами МТ у больных с тяжелым течением ПА и его злокачественной формой способствовала значительной и быстрой регрессии суставного и кожного синдромов, нормализации функциональной способности опорно-двигательного аппарата и значительному снижению воспалительной активности. Достигнутый на этом этапе лечения эффект про-

должал нарастать, и к концу первого года терапии преобладающее большинство больных отвечало критериям значительного улучшения, а у 80% - наблюдалась регрессирующая стадия псориаза, что соответствовало значительной позитивной динамике этого дерматоза.

Как влияет интенсивная терапия на структурные (рентгенологические) изменения в опорно-двигательном аппарате? В ранее проведенной работе мы показали, что применение МТ 15 мг/нед и 30 мг/нед сопровождалось достоверным нарастанием индекса Ларсена, что свидетельствовало об отсутствии протективного действия таких доз на прогрессирование костно-суставной деструкции. В этом плане представляет интерес исследование, в котором проводилась терапия МТ 15-20 мг/нед в течение 24 мес. [19]. Такое лечение привело к рентгенологическому прогрессированию у 63% больных ПА и сопровождалось, прежде всего, приростом эрозий. Интересно, что при этом не было параллелизма в эволюции клинических и рентгенологических данных. У больных, подвергнутых интенсивной терапии высокими дозами МТ, индекс Ларсена, свидетельствующий о костной и хрящевой деструкции, в течение 12-мес. периода наблюдения практически не изменился (до лечения он составлял $47,4 \pm 43,8$ и через 12 мес. - $49,1 \pm 43,3$, различие статистически недостоверно). Представленные результаты позволяют высказать предположение, что в противоположность низким дозам МТ пульс-терапия высокими дозами, тем более плановая пульс-терапия, может привести к существенному торможению костно-хрящевой деструкции и, соответственно, к замедлению темпов прогрессирования ПА.

Полученные нами результаты, свидетельствующие о высокой эффективности при ПА интенсивной терапии МТ, согласуются с приведенными в мировой литературе данными. Уже в первом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании R.L Black. и соавт. назначали МТ в достаточно высоких дозах - от 1 до 3 мг/кг с 10-дневными перерывами в течение 3 мес. [20]. В этом исследовании авторы продемонстрировали достоверное улучшение различных показателей суставного и кожного синдромов и воспалительной активности, причем МТ в дозе 3 мг/кг обладал более ярким действием, чем 1 мг/кг. Позже была показана достоверная эффективность МТ от 30 до 60 мг/нед с развитием ремиссии воспалительного процесса в опорно-двигательном аппарате, регрессирующей стадии псориаза и обратным развитием псориапической онихопатии [21, 22]. Значительная терапевтическая активность пульс-терапии высокими дозами МТ продемонстрирована и при РА [23]. При торпидном течении этого заболевания хороший эффект удастся

достигнуть при применении МТ в дозе 500 мг/м² [24].

Высокие дозы МТ имеют иные точки приложения своего действия, чем стандартные. По-видимому, они обладают не только непосредственно противовоспалительным действием, присущим низким дозам препарата и связанным с высвобождением аденозина, но и иммуносупрессивным. В этом плане высокие дозы МТ следует рассматривать с позиций патогенетического (болезнь-модифицирующего) действия. Следует иметь в виду, что при лечении традиционными дозами МТ зачастую развивается резистентность к препарату, что может быть связано с нарушением транспорта МТ в клетку, ослаблением полиглутаминирования, нарушением связывания препарата с дегидрофолатредуктазой или усилением разрушения полиглутаминированных метаболитов МТ [25]. В таких случаях лечение высокими дозами может существенно изменить результаты терапии.

Результаты проведенного исследования позволяют дать высокую оценку эффективности интен-

сивной терапии ПА нестандартными дозами МТ. Такая терапия обладает значительным позитивным потенциалом и способствует снижению клинических и лабораторных показателей активности воспалительного процесса, а также разрешению экссудативных изменений в суставах, приводит к обратному развитию экстраартикулярной симптоматики и кожных проявлений псориаза, модифицирует течение ПА. Основным показанием к ее проведению является злокачественная форма ПА, где лечение высокими дозами МТ является терапией выбора. Проведение интенсивной терапии также показано больным с быстро прогрессирующим течением ПА, максимальной воспалительной активности, генерализованном поражении суставов с выраженными экссудативными явлениями и функциональной способности суставов 3 степени, распространенном экссудативном, пустулезном или эритродермическом псориазе, поливисцеритах, неэффективности низких и средних доз МТ или наличия рефрактерности к каким-либо двум другим БПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gladman D.D. Psoriatic arthritis. In Oxford textbook of rheumatology. Eds. Maddison P.J., Isenberg D.A., Woo P., Glass D.N. New-York: Oxford university Press, 1998, 1071-1084.
2. Veale D.J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 26-29.
3. Marguerie L., Flipo R.M., Grasset B. et al. Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*, 2002, 69, 275-281.
4. Gubner R., August S., Gimberg V. Therapeutic suppression in tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am. J. Med. Sci.*, 1951, 221, 176-182.
5. Roenigk H.H., Auerbach R., Maibach H. et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J. Am. Acad. Derm.*, 1998, 38, 478-485.
6. Weinstein G.D., Velasco J. Selective action of methotrexate on psoriatic epidermal cells. *J. Invest. Dermatol.*, 1972, 59, 121-127.
7. Jones G., Crotty M., Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000, 3, CD000212.
8. Агабабова Э.Р., Бадюкин В.В., Эрдес Ш.Ф. и соавт. Разработка и апробация диагностических критериев псориазического артрита. *Тер. архив*, 1988, 12, 117-121.
9. Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 2013-2020.
10. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 1978, 157, 238-244.
11. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. М., Филоматис, 2005, 198 с.
12. Solganick J., Tan M-H, M.D., Lebwohl M. Mt. A guide to systemic psoriasis treatment: methotrexate. *Psoriasis forum*, 2000, 6, 4-5.
13. Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D., Taylor W.J. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64 (suppl. II), 49-54.
14. Bologna C., Endo L., Anaya L.M. et al. Methotrexate concentrations in synovial membrane and trabecular and cortical bone in rheumatoid arthritis patients. *Arthr. Rheum.* 1994, 37, 1770-1773.
15. McGonagle D., Conaghan P.G., Emery P. Psoriatic arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1080-1086.
16. Khan M.A., Gladman D.D. Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, 1022-1026.
17. Cuellar M.L., Espinoza L.R. Methotrexate use in psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 1997, 23, 797-809.
18. Schwartz P.M., Barnett S.K., Atillasoy E.S. et al. Methotrexate induces differentiation of human keratinocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1992, 89, 594-598.

19. Abu-Shakra M., Gladman D.D., Thorne J.C. et al. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis; clinical and radiological outcome. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 241-245.
20. Black R.L., O'Brien W.M., van Scott E.G. et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis: double blind study on 21 patients. *JAMA*, 1964, 189, 743-747.
21. Eeckhout E., Suys E., Buydens P. et al. Short-term, high-dose methotrexate therapy in a case of severe psoriatic arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1988, 27, 160-162.
22. Ortiz A.M., Garcia-Vicuna R., Vincente E. et al. Intravenous methotrexate pulses for refractory chronic polyarthritis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 40, suppl., 193.
23. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. Пособие для врачей. М., "МИК", 2001, 40 с.
24. Shiroky J., Neville C., Skeeton J.D. High dose intravenous methotrexate for refractory rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1992, 19, 247-251.
25. Gorlick R., Goker E., Trippet T. et al. Intrinsic and acquired resistance to methotrexate in acute leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1041-1048.

Поступила 15.01.06

Abstract

V.V. Badokin, Korsacova Yu.L.

Intensive therapy of psoriatic arthritis. I. Influence on the main syndromes of the disease

Objective. To assess efficacy of methotrexate high doses combined with methypred in severe psoriatic arthritis (PA).

Material and methods. 20 PA pts with severe signs of articular and skin syndromes including malignant form of the disease were followed up. All pts were resistant to low and moderate doses of methotrexate and other DMARDs. PA intensive therapy program included intravenous infusion of methotrexate 100 mg and synchronously methypred 250 mg. Pulse therapy was performed 4 times during the first two months of treatment. Later the pts received methotrexate 15 mg/week. The treatment was continued during 12 months. Joint and spine pain and rigidity, tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), Ritchie index, BASDAI as well as DAS4, Δ DAS, ACR, PsARC, PASI were assessed. Functional status was evaluated with HAQ. Radiological progression was studied according to modified Larsen method.

Results. After 4 procedures of intensive therapy all clinical signs of joint pathology significantly improved. Morning stiffness duration was 16, joint pain - 2, TJC -2,2, SJC -4,5, Ritchie index -2,2, HAQ index - 2 times less than respective baseline values. According to DAS disease activity became low in 15% and moderate in 50% while before the treatment it was high in all pts. To the end of the 2nd month of the treatment all pts fulfilled EULAR good response criteria. After 12 months of follow up good effect was achieved in 100%. 75% of pts fulfilled ACR50 and ACR 70 response criteria. To that time CRP was 8,8, ESR 2,3, seromucoid 2,2 times less than at baseline. PASI 75% decrease was achieved after 4 procedures of pulse therapy in 25%, after 6 months - in 85% and after 1 year - in 80% of pts. There were no significant changes of Larsen index.

Conclusion. Intensive therapy with high doses of methotrexate is highly effective for joint and skin signs of the disease and provides significant decrease of inflammatory activity. Such therapy is a method of choice in the treatment of the most severe forms of PA.

Key words: *psoriatic arthritis, intensive therapy, methotrexate*