

2. Котельников Г.П., Чеснокова И.Г. Травматическая болезнь. - М., 2002.

3. Котельников Г.П. Материалы юбилейной научно-практической конференции СамГМУ "Панорама Самарской ортопедии" - Самара, 2003. - С. 90-95.

4. Скупченко В.В., Богданова Л.П. // Пат. физиол. - 1989. - № 1. - С. 66-68.

5. Шапошников Ю.Г., Назаренко Г.И., Мионов Н.П. // Ортопед., травматол. - 1989. - № 9. - С. 65-70.

6. Шевелев И.Н., Басков А.В., Яриков Д.Е. и др. // Вopr. нейрохир. - 2000. - № 3. - С. 35-39.

7. Cifu D., Seel R., Kreutzer J. // Neurorehabilitation. - 1999. - Vol. 12. - P. 177-185.

8. Dunkan A., McDonagh M. // Sci. Meet. Physiol. Soc. - 2000. - Vol. 20. - P. 523-533.

9. Morelli M., Chapman C., Sullivan S. // Electromyogr. and Clin. Neurophysiol. - 1999. - Vol. 39. - P. 441-447.

Поступила 07.10.04.

УДК 616. 517 - 06 : 616. 72 - 002 - 08 - 073. 75

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПРОСПИДИНОМ И МЕТОТРЕКСАТОМ БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

О.В. Симонова, Б.Ф. Немцов

Кафедра госпитальной терапии (зав. - проф. Б.Ф. Немцов) Кировской государственной медицинской академии

Псориатический артрит (ПА) представляет собой хроническое воспалительное прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом, характеризующееся развитием эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита. Распространенность ПА в популяции составляет около 1%, а среди больных псориазом, по данным разных авторов, колеблется от 13,5 до 47%. Нередко в дебюте заболевания наблюдаются высокая активность воспалительного процесса и генерализованный суставной синдром, приводящий к стойкой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата, снижению качества жизни (КЖ) и ранней инвалидизации уже в течение первых двух лет болезни.

Традиционно критериями эффективности лечения у больных ПА являются клинические показатели суставного и кожного синдромов, функционального статуса (ФС), лабораторные показатели и способность сдерживать рентгенологическое прогрессирование болезни. В настоящее время КЖ, связанное со здоровьем, служит одним из важных и в ряде случаев основным критерием определения эффективности лечения в клинических исследованиях [4, 5, 11]. В России наиболее широко применяется стандартный опросник

DISORDERS OF NEUROMUSCULAR APPARATUS IN TRAUMATIC DISEASE OF SPINAL CORD

G.P. Kotelnikov, L.P. Bogdanova

Summary

Clinical-myography studies were carried out in 68 patients of 18-39 years of age to determine the pathophysiological mechanisms of development of movement disorders in patients with trauma of lower-toracic and lumbar segments of vertebrae with damage of spinal cord at various stages of traumatic disease. "Bio-electrical silence" or potentials of fasciculations, emerging at the attempts of voluntary contraction of paralysed muscles, of low amplitude with decreased total excitability of spinal moto-neurons were registered on legs' muscles of patients with symptoms of total or partial blockage of spinal conductivity in acute phase and in period of developed clinical presentation. In rehabilitation period restoration of spinal functions or automatism of the segments lower to the site of damage was accompanied by the increase in electrical activity of muscles, total excitability of spinal motoneurons, involvement of large alpha-motoneurons and inhibition processes of the central nervous system.

SF-36 [1]. Он прошел культурную и языковую адаптацию, доказаны его надежность, чувствительность, валидность. Возможности метода оценки КЖ как критерия эффективности лечения у больных серонегативными спондилоартропатиями используется зарубежными и отечественными авторами [6, 12]. Нами изучено КЖ больных ПА, получающих комбинированную терапию проспидином (П) и метотрексатом (МТ), в сравнении с теми, кого лечили только МТ, в рамках открытого контролируемого исследования. Следует отметить, что этому исследованию предшествовали клиническое изучение терапевтической эффективности комбинированной терапии П и МТ, сравнительный анализ с монотерапией МТ, оценка побочных действий.

Цель исследования: оценка влияния комбинированной терапии П и МТ на показатели рентгенологического прогрессирования, ФС и КЖ у больных ПА по сравнению с таковыми при монотерапии МТ.

Открытое контролируемое 12-месячное исследование проведено у 63 больных достоверным ПА. Формула включения больных в сопоставимые группы - 1:1. 30 больных получали комбинированную терапию П и МТ (1-я группа), 33 - монотерапию МТ (2-я группа). В обеих группах преобладали женщины (по 21). Средний возраст -

43,2 9,5 и 40,5 8,4 года. Длительность суставного синдрома - 4,8 4,7 и 4,7 5,7 года. Стаж кожного псориаза - 12,4 11,2 и 11,6 12,1 года. У всех больных был вульгарный очаговый (12 и 21) или распространенный (18 и 12) псориаз в прогрессирующей (18 и 11) или стационарной (11 и 22) стадиях, полиартритический вариант суставного синдрома (63), I-III рентгенологические стадии. У 16 больных 1-й группы и у 22 из 2-й группы был выявлен сакроилеит III стадии, у 10 в каждой группе - признаки спондилоартрита. Около трети больных в группах имели высокую активность и тяжелую форму болезни с системными проявлениями в виде лихорадки, анемии, похудания, лимфаденопатии и увеита (11 и 12). Большинство больных (22) получали до включения в 1-ю группу другие виды базисной терапии, которые были отменены в связи с отсутствием эффекта или из-за тяжелых побочных действий. 7 больным со стажем болезни до 2 лет с тяжелой формой ПА комбинированная терапия была назначена в качестве первого варианта базисной терапии. Комбинированную терапию П и МТ начинали не ранее чем через 2 месяца после отмены предшествующей базисной терапии при очередном обострении заболевания на фоне тех доз нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или стероидов, которые больные принимали до поступления в клинику без эффекта. Критериями включения больных в исследование считали достоверный диагноз ПА, II-III степени активности, наличие системных проявлений, I-III рентгенологические стадии болезни, отсутствие эффекта от НПВС и предшествующей базисной терапии или ее непереносимость, отсутствие приема базисных средств в течение 8-12 недель до начала лечения, информированное согласие больного. Критериями исключения были ПА без признаков активности, IV рентгенологическая стадия болезни, выраженные признаки вторичного остеоартроза, нарушение функции печени, почек, беременности, период лактации, индивидуальная непереносимость препаратов, тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов с функциональной недостаточностью, сахарный диабет, цереброваскулярная недостаточность, инфекции.

На стационарном этапе больные 1-й группы получали внутривенно капельно медленно на 200 мл 5% глюкозы П в дозе 300 мг в неделю (всего 4 внутривенных вливания). МТ на стационарном этапе назначали в дозе 10 мг в неделю внутри-

мышечно на 3-и сутки после введения П. Поддерживающую терапию на амбулаторном этапе проводили П в дозе 100-200 мг в неделю внутримышечно в зависимости от степени активности, доза МТ оставалась прежней (10 мг в неделю внутримышечно). Монотерапию МТ в условиях стационара назначали в дозе 10 мг в неделю внутримышечно. При проведении поддерживающей терапии в амбулаторных условиях дозу МТ не меняли (10 мг/нед). Больных лечили в условиях специализированного ревматологического отделения после тщательного клинико-лабораторного обследования для уточнения диагноза и выявления противопоказаний после получения их согласия на лечение. Выраженность клинического эффекта оценивали по динамике АСР (Американского колледжа ревматологов) критериев (20%, 50%, 70%) [9], влиянию на потребность в НПВС, частоту и характер побочных действий, степень рентгенологического прогрессирования - по модифицированной методике Шарпа [2]. ФС изучали по опроснику HAQ, HAQ-AS [11], тесту Lee, КЖ - по шкале SF-36 [13]. Влияние заболевания на КЖ оценивали путем сравнения показателей КЖ больных ПА и популяционных норм, которые были получены Межнациональным центром исследования КЖ в Санкт-Петербурге [4] с вычислением 8 основных показателей: ФФ - физическое функционирование, РФФ - ролевое физическое функционирование, РЭФ - ролевое эмоциональное функционирование, Ж - жизнеспособность, ПЗ - психическое здоровье, СФ - социальное функционирование, Б - боль, ОЗ - общее здоровье. Оценку изучаемых показателей проводили до лечения, в конце стационарного этапа терапии и через 3, 6, 12 месяцев. Для статистического анализа использовали показатели средних величин ($\bar{X}$), стандартных отклонений (σ), критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, χ^2 .

Общие результаты лечения представлены в табл. 1. Как видно из данной таблицы, клиническая эффективность комбинированной терапии П и МТ была выражена на более ранних этапах наблюдения (1 мес) и оказывала более заметный эффект при поддерживающей терапии. Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией МТ чаще приводила к клиническому улучшению на стационарном этапе (соответственно 85,7% и 54,8%, $\chi^2=5,2$; $p=0,022$) и в ходе поддерживающей терапии (соответственно 92% и 68,2%, $\chi^2=2,89$; $p=0,089$). Причем

Таблица 1

Оценка общих результатов лечения (ACR-критерии) у больных ПА обеих групп				
ACR-критерии	Этапы наблюдения (мес) и число больных			
	1 n=28/31	3 n=27/30	6 n=25/29	12 n=25/22
ACR 20%	<u>24 /85,7</u>	<u>23 /85,2</u>	<u>22 /88,0</u>	<u>23 /92,0</u>
$\rho=$	17 /54,8	22 /73,3	19 /65,5	15 /68,2
ACR 50%	<u>15 /53,6</u>	<u>14 /51,8</u>	<u>12 /48,0</u>	<u>11 /44,0</u>
$\rho=$	2 /6,5	9 /30,0	6 /20,7	6 /27,3
ACR 70%	<u>8 /28,6</u>	<u>7 /25,9</u>	<u>7 /28,0</u>	<u>7 /28,0</u>
$\rho=$	0,0001	0,16	0,067	0,375
Отсутствие эффекта	<u>4 /14,3</u>	<u>4 /14,8</u>	<u>3 /12,0</u>	<u>2 /8,0</u>
$\rho=$	14 /45,2	8 /26,7	10 /34,5	7 /31,8
$\rho=$	0,022	0,44	0,108	0,089

Примечание: в числителе - показатели больных 1-й группы (абс./%), в знаменателе - 2-й (абс./%).
 ρ - достоверность различий между показателями 1 и 2 групп по χ^2 . То же в табл. 2, 3, 4.

Таблица 2

Влияние комбинированной терапии П и МТ и монотерапии МТ на рентгенологическую картину суставов у больных ПА (X σ)			
Показатели	Этапы наблюдения		
	до лечения n=30/33	через 6 месяцев n=25/29	через 12 месяцев n=25/22
Количество эрозий	<u>2,19 3,06</u>	<u>2,28 3,22</u>	<u>2,27 3,12</u>
$\rho\#$	2,44 2,85	3,5 4,1	4,78 5,1*
Количество эрозированных суставов	<u>1,65 2,47</u>	<u>1,8 2,75</u>	<u>1,82 2,66</u>
$\rho\#$	1,72 2,03	3,0 3,7	4,11 4,6*
Коэффициент костной деструкции	—	<u>0,19 0,24</u>	<u>0,12 0,18</u>
$\rho\#$	—	0,52 0,56	0,58 0,63
Коэффициент хрящевой деструкции	—	<u>5,69 4,59</u>	<u>3,62 1,88***</u>
$\rho\#$	—	6,18 1,63	6,28 2,31
$\rho\#$	—	—	—

Достоверность по отношению к исходным показателям: * $\rho < 0,05$, ** $\rho < 0,01$, *** $\rho < 0,001$; $\rho\#$ - достоверность различий между показателями 1 и 2-й групп по критерию Стьюдента.

на стационарном этапе улучшение показателей более ACR 50% отмечалось у 53,6% больных 1-й группы, у 6,5% из 2-й ($\chi^2=13,7$; $\rho=0,0001$). К концу 12-го месяца лечения клиническая эффективность более 50% наблюдалась у 44% больных после комбинированной терапии и у 27,3% больных после МТ ($\chi^2=0,78$; $\rho=0,375$). Значительное улучшение (более 70%) на фоне комбинированной терапии констатировано у 28,6% больных на стационарном этапе ($\chi^2=7,95$; $\rho=0,005$) и у 28% к концу 12-го месяца лечения. Монотерапия МТ приводила к заметному улучшению (более 70%) лишь на 3-м месяце лечения у 16,7% пациентов, и к концу 12-го месяца сохранялось у 13,6%. Оба способа лечения оказывали положительное влияние на течение

кожного синдрома у 13,3% пациентов 1-й и у 12,1% из 2-й группы. У 30% пациентов после комбинированной терапии и у 6,1% после монотерапии МТ кожный синдром был полностью купирован через 1-3 месяца лечения. На фоне комбинированной терапии исчезли все системные проявления ПА уже к концу 1-го месяца лечения. Их рецидивов в процессе поддерживающей терапии П и МТ не наблюдалось. В группе больных, получавших монотерапию МТ, на стационарном этапе было купировано 11 из 26 (42,3%) системных проявлений, а к концу 12-месячного курса лечения - 23 (88,5%). У 10 больных (у 7 из 1-й группы и у 3 из 2-й) наступила ремиссия заболевания. У всех длительность суставного синдрома была в пределах 2 лет.

Таблица 3

Динамика функциональных показателей у больных ПА под влиянием комбинированной терапии П и МТ и монотерапии МТ (Х σ)

Показатели, баллы	Этапы наблюдения				
	до лечения n=30/33	через 1 мес n=28/31	через 3 мес n=27/30	через 6 мес n=25/29	через 12 месяцев n=25/22
Функциональный тест Lee	14,7 5,1 15,0 4,3	7,4 5,3* 13,4 4,5 p#	6,1 5,0* 12,9 4,4 p#	5,3 5,2* 12,2 5,7 p#	4,8 5,1* 11,5 5,4* p#
HAQ	1,9 0,6 1,8 0,7	0,7 0,6* 1,5 0,7 p#	0,6 0,5* 1,5 0,6 p#	0,5 0,6* 1,2 0,7* p#	0,4 0,6* 1,3 0,6* p#
HAQ-AS	1,0 0,6 1,1 0,6	0,5 0,6* 1,1 0,6 p#	0,4 0,5* 1,0 0,7 p#	0,4 0,5* 1,0 0,7 p#	0,3 0,5* 1,1 0,6 p#

* Достоверность различий по отношению к показателям до лечения по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони; p# — между показателями 1 и 2-й групп по критерию Стьюдента (во всех случаях $p < 0,001$). То же в табл. 4.

Средний срок ремиссии на фоне комбинированной терапии составил 6 месяцев, монотерапии - 5. У 2 больных 1-й группы ремиссия сохранялась в течение 9 месяцев. На фоне ремиссии больные продолжали принимать комбинированную терапию П и МТ и монотерапию МТ в поддерживающих дозах. В 1-й группе по сравнению со 2-й ремиссия заболевания регистрировалась существенно чаще (соответственно 23,3% и 9,1%) и реже отмечались случаи отсутствия эффекта.

Оценка динамики рентгенологических изменений (табл. 2), проводимая каждые 6 месяцев, выявила стабилизацию костных изменений в первые 6 месяцев у всех больных 1-й группы, через 6-12 месяцев - у 93,3% больных, во 2-й группе - соответственно у 87,9% и у 81,8%. В целом переход в следующую стадию болезни был отмечен у 12 (19%) больных на всех сроках наблюдения (у 2 после комбинированной терапии и у 10 после монотерапии МТ). У всех этих пациентов было тяжелое течение болезни, резистентное, в том числе к комбинированной терапии у 2 больных и к терапии МТ у 6 больных, которые были отменены в связи с неэффективностью. Комбинированная терапия П и МТ по сравнению с монотерапией МТ не приводила к достоверному увеличению количества эрозий и эрозированных суставов за 12 месяцев наблюдения. Кроме того, в группе комбинированной терапии были отмечены достоверное снижение коэффициента хрящевой деструкции по Шарпу ($p < 0,001$) и тенденция к снижению коэффициента костной деструкции.

Влияние способов лечения на функциональные показатели больных представлены в табл. 3. Как видно из данной таблицы, улучшение функционального теста Lee и HAQ наблюдалось в обеих группах,

но в 1-й группе по сравнению со 2-й оно было более ранним (уже на стационарном этапе) и выраженным на всех этапах наблюдения. Достоверное улучшение HAQ-AS было только в 1-й группе. Оба способа лечения достоверно улучшали показатели физического здоровья (РФФ, Б) и РЭФ (табл. 4), однако влияние комбинированной терапии на эти показатели КЖ было более существенным уже на стационарном этапе. Достоверное улучшение показателей ФФ прослеживалось только на фоне комбинированной терапии П и МТ. В ходе поддерживающей терапии влияние комбинированной терапии на ФФ, РФФ, Б, РЭФ также было более заметным. Изменения показателей ОЗ, Ж и СФ были недостоверными, но на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией МТ отмечалась их положительная тенденция.

Первое упоминание об эффективности МТ при псориазе относится к 1951 г. и до настоящего времени МТ - один из наиболее часто используемых базисных препаратов для лечения ПА [8]. Результаты, полученные нами во 2-й группе, в основном соответствуют данным литературы о его влиянии на клинические показатели, отражающие активность заболевания, темпы рентгенологических изменений, ФС и КЖ у больных ПА и другими серонегативными спондилоартропатиями, хотя и уступают в этом отношении таковым после монотерапии инфликсимабом или этанерцептом [6, 8]. Исследований, посвященных оценке рентгенологического прогрессирования, ФС и КЖ у больных ПА, получающих комбинированную терапию базисными препаратами, мы не нашли. Немногочисленные работы, по оценке клинической эффективности комбинированной терапии

Таблица 4

Динамика показателей КЖ у больных ПА под влиянием комбинированной терапии П и МТ и монотерапии МТ (Х σ)

Показатели, баллы	Этапы наблюдения				
	до лечения n=30/33	через 1 мес n=28/31	через 3 мес n=27/30	через 6 мес n=25/29	через 12 месяцев n=25/22
ФФ	27,5 22,2 24,4 16,8	50,9 22,3* 28,6 18,7 #	53,6 22,3* 29,7 16,6 #	54,2 23,2* 30,6 21,2 #	51,2 23,8* 33,1 22,4 #
РФФ	3,4 15,6 4,7 9,3	51,1 46,1* 10,6 23,6 #	53,4 45,4* 27,8 35,2* #	55,9 44,9* 23,6 31,7* #	62,5 45,9* 29,2 35,6* #
Б	28,2 15,3 27,8 13,5	65,5 18,0* 41,7 18,9* #	67,7 17,8* 43,9 21,8* #	68,1 20,6* 42,8 17,5* #	66,9 24,1* 42,2 19,0* #
ОЗ	39,6 11,2 42,5 5,8	41,2 10,2 42,5 5,7 #	41,6 9,4 43,6 6,6 #	41,6 9,3 42,7 5,1 #	40,8 8,4 42,5 4,7 #
Ж	42,6 10,7 44,2 10,5	46,6 11,2 44,5 10,2 #	47,9 10,1 44,0 9,5 #	46,7 12,5 42,3 10,0 #	44,9 12,9 42,0 9,8 #
СФ	43,2 8,2 47,2 11,4	45,1 9,3 46,5 11,6 #	45,1 9,4 46,7 11,3 #	44,2 8,7 45,8 11,7 #	44,0 8,3 45,9 11,2 #
РЭФ	15,2 31,3 9,3 14,9	56,1 45,3* 20,4 31,7 #	57,6 47,3* 33,3 43,0* #	60,3 46,7* 33,3 42,1* #	56,2 45,2* 35,2 42,2* #
ПЗ	41,8 7,9 45,3 10,4	48,9 12,1 45,5 10,3 #	49,5 11,7* 46,3 11,3 #	49,4 12,5 48,7 12,8 #	47,0 11,7 47,9 11,5 #

базисными препаратами с включением МТ при ПА [20]. G. Provenzano et al. [10] оценивали эффективность комбинированной терапии инфликсимаба и МТ в низких дозах у больных ПА, ранее не отвечавших на монотерапию МТ, комбинированную терапию МТ и сульфасалазином, МТ и циклоспорином А. Исследователи наблюдали улучшение (ACR 20%) у 50% больных через 10 недель лечения и у 83,3% - через 26. Клинический эффект на уровне ACR 70% регистрировался у 25% через 2,5 месяца и у 33,3% - через 6. В нашем исследовании эффективность комбинированной терапии (ACR 20%) оказалась более высокой и на стационарном этапе (85,7%) и в процессе поддерживающей терапии (92%), а влияние на темпы рентгенологических изменений, ФС и КЖ было сопоставимо с результатами, полученными нами ранее в группе больных РА [3].

Следовательно, комбинированная терапия П и МТ, в отличие от монотерапии МТ, позволяет сдерживать темпы рентгенологического прогрессирования через 12 месяцев непрерывной терапии, оказывает быстрый эффект на показатели, отражающие активность болезни, ФС и КЖ больных ПА. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности комбинированной базисной терапии П и МТ у больных ПА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирджанова В.Н., Койлубаева Г.М. // Научно-практич. ревматол. - 2003. - № 2. - С. 72-76.

2. Крель А.А., Болотин Е.В., Каневская М.З. и др. // Вопр. ревматол. - 1981. - № 3. - С. 11-15.

3. Немцов Б.Ф., Симонова О.В., Политова Н.Н. // Научно-практич. ревматол. - 2003. - № 2. - С. 76.

4. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. - СПб, 1999.

5. Эрдес Ш., Эрдес К.Ш. // Научно-практич. ревматол. - 2003. - № 2. - С. 47-52.

6. Braun J., Sieper J., Breban M. et al. // Ann. Rheum. Dis. - 2002. - Vol. 61. - P. 51-60.

7. H. Lawren Daltroy, G. Larson Martin, Roberts W. Neal et al. // J. Rheumatol. - 1990. - Vol. 17. - P. 946-950.

8. Marguerie L., Flipo RM., Grardel B. et al. // Rev. du Rhumat. - 2002. - Vol. 69. - P. 498-505.

9. Mease P.J. // Ann. Rheum. Dis. - 2002. - Vol. 61. - P. 298-304.

10. Provenzano G., Termini A., Le Moli C. et al. // Ann. Rheum. Dis. - 2003. - Vol. 62. - P. 680-681.

11. Sokka T., Mottonen T., Hannonen P. // Rheumatology. - 2000. - Vol. 39. - P. 34-42.

12. Tubergen A van, Landewe R., Heuft-Dorenbosch L. et al. // Ann. Rheum. Dis. - 2003. - Vol. 62. - P. 140-145.

13. Ware J.E., Sherbourne C.D. // Medical Care. - 1992. - Vol. 30. - P. 473-483.

Поступила 13.05.04.

COMBINATION THERAPY WITH PROSPIDINE AND METHOTREXATE IN PATIENTS WITH PSORIASIS ARTHRITIS

O.V. Simonova, B.F. Nemtsov

Summary

63 patients with psoriatic arthritis of II-III activity and I-III roentgenologic stages were examined. 30 patients were treated with prospidine combination. In combination treatment versus monotherapy with methotrexate progression of roentgenologic changes were not observed. Both treatment methods improved indices of test Lee, HAQ, role physical, emotional functioning and pain. Indices of physical functioning, HAQ-AS and psychological health improved only in patients treated with prospidine combination.