Оценка эффективности и безопасности применения малых доз метотрексата и УФ-В 311 нм у пациентов с распространенным псориазом

Л.С. КРУГЛОВА[1], О.В. ЖУКОВА, Е.Н. ШАРАПОВА

Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения

Evaluation of the efficiency and safety of using low-dose methotrexate and UV-B 311 nm in patients with disseminated psoriasis

L.S. KRUGLOVA, O.V. ZHUKOVA, E.N. SHARAPOVA

Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department

Ключевые слова: псориаз вульгарный, метотрексат, Методжект, фототерапия 311 нм, PASI, ДИКЖ.

Key words: psoriasis vulgaris, methotrexate, Metoject, 311-nm phototherapy, psoriasis area and severity index (PASI), dermatology quality of life index (DQLI).

Псориаз — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, которым страдают 2—7% населения планеты [1, 2]. Он относится к наследственно детерминированным, системным заболеваниям мультифакториальной природы с участием генетических, иммунных и средовых факторов [1—3]. В патогенезе псориаза ведущую роль занимает нарушение главной функции кожи — кератинизации, которая обусловлена изменением пролиферации, дифференцировки и гибелью кератиноцитов. В настоящее время большое внимание уделяется иммунологической концепции развития псориаза [2, 4]. Один из факторов иммунопатогенеза — миграция Т-лимфоцитов с кожно-лимфоцитарным антигеном в кожу после их взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками эпидермиса в регионарных лимфатических узлах. Инфильтрирующие кожу Т-лимфоциты, клетки моноцитарно-макрофагальной системы и кератиноциты вырабатывают провоспалительные цитокины, способствующие гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов.

К эффективным методам лечения больных псориазом традиционно относится ультрафиолетовая (УФ) терапия разных спектральных диапазонов. Совершенно новое развитие селективная УФ-терапия получила после того, как Пэрриш и Енике в 1981 г. установили, что наиболее эффективный спектр для фототерапии псориаза лежит в средневолновом диапазоне УФВ — около 313 нм. В соответствии с этим выявленным спектром действия был создан узкополосный флюоресцентный излучатель с максимумом эмиссии в диапазоне 311—313 нм. Новый узкополосный излучатель оказался не хуже традиционной широкополосной УФВ-терапии не только при лечении псориаза, но и при других дерматозах, тогда как эритемогенность данного вида излучения оказалась значительно сниженной. В настоящее время УФВ-терапия 311 нм практически полностью заменила широкополосную, так как ее терапевтическая эффективность (скорость достижения ремиссии и длительность поддержания результата) превосходит таковую у широкополосной [5—7].

Представления о том, что УФВ-излучение только замедляет ускоренную митотическую активность кератиноцитов и тем самым благоприятно влияет на псориаз, устарели. В качестве основного механизма действия в настоящее время рассматривается иммуномодулирующий эффект с преобладанием иммуносупрессии, провоцирования апоптоза и влияния на коллагеновый обмен [7, 8]. Иммуносупрессия приводит к обеднению и потере функциональности клеток, представляющих антиген: клеток Лангерганса в эпидермисе и дендритных клеток в коже. Апоптоз возникает не только в кератиноцитах эпидермиса, но особенно в дерме и Т-клетках, инфильтрирующих эпидермис [9, 10].

© Коллектив авторов, 2013

[1]e-mail: kruglovals@mail.ru

Абсолютными противопоказаниями для назначения фототерапии являются генетические нарушения с повышенными светочувствительностью или вероятностью развития рака кожи, тяжелые соматические заболевания в декомпенсированном состоянии и другие противопоказания для общей физиотерапии. Перед началом терапии рекомендуется выяснить индивидуальную чувствительность к свету с помощью определения минимальной эритемной дозы (МЭД). В большинстве случаев используют стандартные схемы (без определения МЭД) начальной разовой дозы и ее увеличения в зависимости от фототипа кожи [10, 11].

В настоящее время особую актуальность приобрела разработка комбинированных с УФ-излучением методов, что позволяет увеличить эффективность и при этом минимизировать продолжительность воздействия УФ-излучения на пациента, снижая вероятность возникновения побочных эффектов. Одним из наиболее эффективных препаратов при лечении распространенных форм вульгарного и артропатического псориаза является антиметаболит метотрексат. Его высокая терапевтическая эффективность при псориазе доказана в многочисленных исследованиях [12, 13]. Метотрексат (4-дезокси-4-амино-10-метилфолиевая кислота) — цитостатическое средство группы антиметаболитов, веществ, имеющих структурные сходства с природными продуктами обмена веществ (метаболитами), но не идентичных им. Механизм их действия в общем виде можно представить следующим образом: видоизмененные молекулы пуринов, пиримидинов, фолиевой кислоты вступают в конкуренцию с нормальными метаболитами, замещают их в биохимических реакциях, но выполнять их функцию не могут. Процессы синтеза нуклеиновых оснований ДНК и РНК блокируются. Антиметаболиты действуют только на делящиеся клетки, т.е. являются циклоспецифическими препаратами. Метотрексат — антагонист фолиевой кислоты, его действие заключается в ингибировании фермента фолиевой кислоты — дегидрофолатредуктазы, катализатора в цепи реакций, превращающих фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую кислоту. Тетрагидрофолиевая кислота как кофермент участвует в переносе молекул углерода, необходимых для синтеза пуринов, пиримидинов и нуклеиновых кислот. Блокируя биосинтез нуклеиновых кислот, препятствуя нормальному митозу, метотрексат выступает как антиметаболит, цитостатик и иммунодепрессант. В силу этого его применение обосновано при заболеваниях с нарушением нормального роста клеток, а также патологических состояниях аутоиммунного характера. Умеренные дозы метотрексата мало влияют на нормальную кожу.

Другим становится его действие при псориазе, когда митотическая активность значительно выше, а цикл развития клеток эпидермиса завершается за 3—4 сут, а не 28—32 сут, как в нормальном эпидермисе. В клетке метотрексат подвергается полиглутаминированию с образованием метаболитов, которые имеют значение в реализации биологической активности метотрексата. Эти метаболиты, в отличие от «нативного» метотрексата, оказывают ингибиторное действие не только на ДГФ, но и на «дистальные» фолатзависимые ферменты, такие как тимидилатсинтетаза, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР) трансамилаза и др. Предполагается, что полное ингибирование ДГФ, приводящее к снижению синтеза ДНК, имеет место главным образом при назначении сверхвысоких доз метотрексата (100—1000 мг/квм) и составляет основу антипролиферативного действия препарата. При использовании низких доз метотрексата фармакологические эффекты препарата связаны с действие его глутаминированных метаболитов, ингибирующих активность АИКАР, что ведет к избыточному накоплению аденозина. Аденозин — пуриновый нуклеозид, образующийся после внутриклеточного расщепления АТФ, обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов и моделировать иммунные и воспалительные реакции. Эти данные позволяют рассматривать метотрексат, по крайней мере, при использовании его в низких дозах, как противовоспалительный препарат, эффект которого связан со стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления. Аденозин активирует аденозиновые рецепторы на поверхности нейтрофилов, что в свою очередь угнетает продукцию медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, фактор некроза опухоли-α, другие провоспалительные цитокины, и препятствует адгезии лейкоцитов к сосудистому эндотелию [14, 15]. В целом на фоне лечения низкими дозами метотрексата наблюдается переключение синтеза цитокинов с Th1 (интерлейкина-2, γ-интерферона) на Th2 (интерлейкин-10), что позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата, особенно очевидные при так называемых Th1-зависимых заболеваниях человека [16, 17].

К достоинствам метотрексата относятся разнообразие путей введения (перорально, внутримышечно, внутривенно, внутрисуставно), удобство применения, а также приемлемое соотношение стоимость/эффективность в отличие от многих препаратов патогенетического действия, применяемых при лечении псориаза. Среди системных противопсориатических препаратов по активности метотрексат уступает только препаратам биологического действия [18]. При этом не единичны случаи, когда таргетная терапия становится эффективной только после присоединения к лечению метотрексата [16, 18].

Как и любое системное медикаментозное средство, метотрексат имеет много побочных эффектов. Он влияет не только на иммунокомпетентные клетки и кератиноциты, но может тормозить деление и вызвать гибель других пролиферирующих клеток, в первую очередь желудочно-кишечного тракта, костного мозга и печени. Доказано, что токсичность метотрексата возрастает с увеличением его дозировки. Следует помнить, что клиренс метотрексата осуществляется за счет почечной экскреции, поэтому развитие побочных эффектов зависит от функционального состояния почек. Также имеет значение взаимодействие метотрексата с другими лекарственными средствами, что может усиливать токсическое действие препарата. Среди таких препаратов следует прежде всего назвать нестероидные противовоспалительные средства, которые также выводятся из организма посредством секреции в проксимальных почечных канальцах и соответственно конкурируют в этом с метотрексатом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 50 пациентов (29 женщин, 21 мужчина) в возрасте 29—60 лет с диагнозом «псориаз вульгарный, прогрессирующая стадия, тяжелое течение»: индекс PASI (Psoriatic area and severity index) [19] в среднем по группе составил 31,6±6,5 балла, давность заболевания — 16,2±3,8 года. У всех пациентов процесс носил распространенный характер, эффекта от традиционного лечения не наблюдалось. Все пациенты до начала терапии прошли тщательное обследование, включавшее клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, иммунный статус, ЭКГ, фиброгастроскопию, консультацию терапевта, кардиолога и гастроэнтеролога. Также проводились клинические методы исследования, включающие осмотр с оценкой дерматологического статуса с использованием общепринятого индекса PASI, изучение качества жизни с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Индекс PASI является объективным показателем, отражающим тяжесть псориатического процесса и высоковалидным инструментом оценки эффективности проводимого лечения. В соответствии с динамикой индекса PASI эффективность лечения оценивали следующим образом: клиническая ремиссия — снижение индекса более чем на 95%, значительное улучшение — снижение индекса на 94—75%, улучшение — снижение индекса менее чем на 74—50%, без эффекта — снижение индекса менее чем на 50%, ухудшение — сохранение отрицательной динамики или дальнейшее прогрессирование процесса.

Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по основным морфофункциональным параметрам. Лечение в 1-й группе (n=26) включало инъекции препарата *Методжект* (метотрексат) в дозе 7,5 мг. Инъекции назначали 1 раз в неделю на протяжении 4—6 нед и УФ-В 311 нм терапию. Процедуры фототерапии проводили с помощью аппарата Waldmann7001K («Waldmann Medikal Division», Германия) без определения МЭД. Начальная доза UVB составляла 0,1—0,3 Дж/см^2 в зависимости от типа кожи (классификация В.В. Владимирова). При отсутствии эритемы дозу каждой последующей процедуры увеличивали на 0,1—0,2 Дж/см^2 при 3-разовой методике облучения. Курс составил 15—22 процедуры (в среднем по группе 19,2±2,1 процедура) с суммарной дозой облучения 20,3±4,6 Дж/см^2. Лечение во 2-й группе (n=24) включало 2,5 мг метотрексата 2 раза в сутки в течение 5 дней (на курс — 25 мг). Интервалы между курсами составляли 3—4 сут. Всего пациенты получили по 4—6 курсов.

Результаты и обсуждение

В результате комплексного лечения индекс PASI у пациентов 1-й группы к концу 2-й недели в среднем снизился на 47%, во 2-й — на 25%. В дальнейшем снижение PASI было менее интенсивным, но стабильным. К концу лечения (4—6-я неделя) PASI составил 2,3±0,3 балла (p<0,01) и 6,7±1,4 (p<0,01) балла соответственно **(рис. 1)**.

Снижение PASI в 1-й группе в среднем составило 88%, а во 2-й — 72%.

В результате комплексного лечения у 23 (88%) пациентов 1-й группы и 10 (42%) пациентов 2-й группы достигнута клиническая ремиссия: PASI снизился на 95% и более. У 3 (12%) пациентов 1-й группы и 6 (25%) 2-й группы наблюдалось значительное улучшение (редукция PASI составила 95—75%) и у 8 (33%) из 2-й группы наблюдалось улучшение процесса (PASI снизился на 75—50%) **(рис. 2)**. Таким образом, эффективность лечения пациентов,

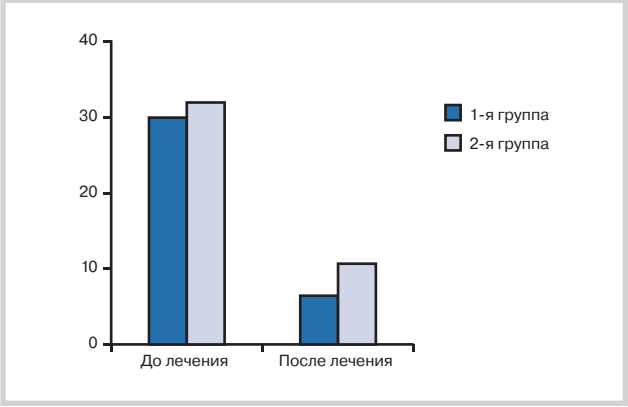


Рис. 1. **Изменение индекса PASI (баллы) после комплексного лечения, включающего применение УФ-В фототерапии и метотрексата (*Методжект*), и монотерапии метотрексатом.**

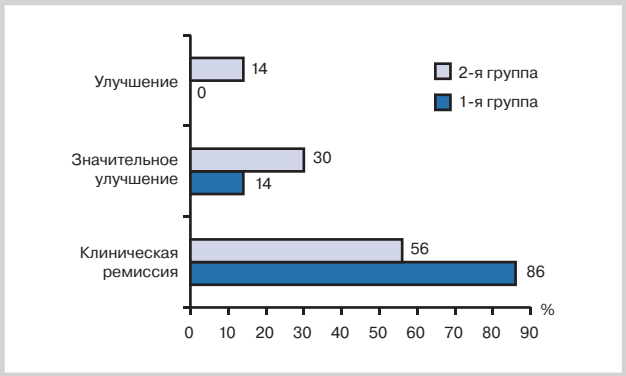


Рис. 2. **Сравнительные данные о терапевтической эффективности комбинированного фармако-физиотерапевтического метода.**

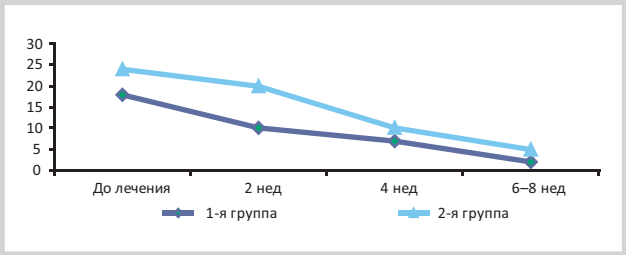


Рис. 3. **Динамика индекса ДИКЖ (баллы) у пациентов после применения комбинированного фармако-физиотерапевтического метода и монотерапии метотрексатом.**

получавших только метотрексат, оказалась ниже, чем у больных, получавших комбинированную терапию.

У пациентов 1-й группы побочных эффектов или осложнений после применения комбинированного фармако-физиотерапевтического метода не наблюдалось, что подтверждает его высокую безопасность. При этом у 18 (75%) пациентов 2-й группы отмечены побочные эффекты в виде тошноты, головной боли, у 9 (35%) — изменения показателей печеночных трансаминаз и умеренная тромбоцитопения, подтвержденные лабораторными методами.

Улучшение качества жизни является главной целью лечения пациентов с таким хроническим заболеванием, как псориаз, а информация о психическом, эмоциональном и социальном аспектах заболевания позволяет оценить эффективность лечения по данным индивидуального мониторинга и провести необходимую коррекцию лечения. Для оценки физического, психоэмоционального состояния пациентов, а также комфортности проводимого лечения в работе использовали ДИКЖ. До лечения интегральный показатель ДИКЖ у всех, находившихся под наблюдением больных, был значительно повышен и в среднем составлял 22,5±3,7 балла. В процессе лечения с улучшением клинической картины заболевания пропорционально улучшались и показатели качества жизни **(рис. 3)**.

Так, после лечения ДИКЖ у пациентов 1-й группы улучшился в среднем на 88,5% и к концу лечения составил 2,7±0,5 балла ($p<0,05$). Во 2-й группе качество жизни больных улучшилось в среднем на 61,5% (ДИКЖ составил 7,7±1,6 балла; $p<0,01$).

До лечения дисбаланс иммунорегуляции был обусловлен повышением Т-хелперов, которые определяют воспалительную реакцию, и уменьшением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов на фоне снижения общего числа Т-лимфоцитов. Также отмечалось повышение иммунорегуляторного индекса (ИРИ; соотношение $CD4^+/CD8^+$) в 1,5—1,8 раза за счет преобладания Т-хелперов ($CD4^+$) и снижения Т-супрессоров ($CD8^+$), которые сдерживают иммунный ответ.

После комбинированного лечения отмечалась нормализация показателей иммунорегуляторного звена клеточного иммунитета ($CD4^+/CD8^+$) в виде снижения уровня Т-хелперов и повышения цитотоксических Т-лимфоцитов. Содержание активированных $CD3\text{-}HLA\text{-}DR^+$-клеток после лечения существенно не менялось и оставалось в пределах нормы. Показатели, отражающие уровень естественных клеток-киллеров (ЕКК), не претерпели существенных изменений, в то время как во 2-й группе отме-

Показатели иммунного статуса у больных псориазом до и после комбинированного лечения и монотерапии метотрексатом

Показатель	Норма, %	До лечения, %	После лечения, %	
			1-я группа	2-я группа
Лимфоциты	31,2±1,87	26,4±1,18*	$30,8±2,36^{+x}$	$25,4±2,25^{*x}$
Т-лимфоциты $CD3^+$	67,6±3,4	53,42±2,1*	$59,42±2,19^{*+x}$	$50,02±1,19^{*x}$
Т-хелперы $CD4^+$	43,8±2,1	64,9±2,96**	$49,6±1,1^{++xx}$	54,2±1,2**
Т-супрессоры $CD8^+$	28,2±0,8	23,5±0,5*	$33,2±3,1^{++}$	26,5±3,3
ИРИ	1,6±0,2	2,68±0,11*	$1,5±0,12^{++xx}$	$2,3±0,11^{**++}$
ЕКК $CD16^+CD56^+$	16,2±1,1	16,7±1,3	16,2±1,2	14,6±2,1
Т-киллеры $CD3^+CD16^+CD56^+$	3,9±1,09	7,2±1,12*	$4,8±1,14^{++}$	$5,82±1,17^{*+}$
Активированные клетки $CD3^-HLA\text{-}DR^+$	15,2±2,3	15,6±1,1	15,4±0,7	12,2±1,3

Примечание. *— $p<0,05$, **— $p<0,01$ по сравнению с нормой, $^+$— $p<0,05$, $^{++}$— $p<0,01$ по сравнению с показателем до лечения, ^{x} — $p<0,05$, ^{xx} — $p<0,01$ по сравнению со 2-й группой.

чалась тенденция к ухудшению показателей Т-клеточного звена иммунитета **(см. таблицу)**.

Таким образом, применение малых доз метотрексата позволило избежать общего иммуносупрессивного действия препарата.

Заключение

Комплексное лечение, включающее комбинированное применение малых доз метотрексата (*Методжект*) и УФВ-фототерапию 311 нм является высокоэффективным, патогенетически обоснованным методом терапии тяжелых форм вульгарного псориаза, позволяющим достичь быстрого регресса клинической симптоматики, значительно уменьшить риск развития побочных эффектов и осуществлять длительный контроль над заболеванием, что значительно повышает качество жизни больных. Показаны патогенетическая обоснованность, безопасность и эффективность комбинированного метода лечения псориаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Drew G.S.* Psoriasis. Prim Care 2000; 23: 2: 385—406.
2. *Кочергин Н.Г.*Псориаз: последние новости. Cons Med (дерматология) 2007; 2: 14—17. Parrish J.A., Jaenicke K.F. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. J Invest Dermatol 1981; 76: 5: 359—362.
3. *Хобейш М.М., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В.* Пузырные дерматозы. Псориаз. Пособие для врачей. СПб 1999; 70—134.
4. *Krutmann J., Elmets C.A.* Phototherapy of psoriasis update with practical pearls. J Cutan Med 2002; 6: 3: 721—723.
5. *Goktas E., Aydin F., Senturk N. et al.* Mechanism of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. J EADV 2006; 20: 5: 553—557.
6. *Parsed D., Kanwar A., Kumar B.* Phototherapy (UVB and PUVA) in the treatment of psoriasis. JEADV 2006; 20: 2: 175—177.
7. *Walters I.B., Burack L.H., Coven T.R. et al.* Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 6: Pt 1: 893—900.
8. *Олисова О.Ю.* Современные подходы к ведению больных псориазом. Рус мед журн 2004; 12: 4: 182—185.
9. *Микрюков А.В., Олисова О.Ю., Верхотурова Е.Г.* Фототерапия узкого спектра 311 нм в дерматологии. Всероссийская научно-практическая конференция «Социально значимые заболевания в дерматовенерологии», 7-я: Материалы. М 2007; 65—66.
10. *Storbeck K., Holzle E., Schurer N., Lehmann P., Plewig G. Narrow*-band UVB (311 nm) versus conventional broadband UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 2: Pt 1: 227—231.
11. *Владимиров В.В.* Светотерапия в лечении кожных болезней. Les nouvellesesthetiques 2003; 2: 90—96.
12. *Адаскевич В.П., Базеко Н.П.* Псориаз. М: Медицинская литература 2007; 192.
13. *Заерко В.В.* Применение метотрексата в сочетании с ПУВА-терапией и селективной фототерапией в комплексном лечении псориаза. Вестн дерматол и венерол 1994; 3: 32—33.
14. *Кочергин Н.Г, Смирнова Л.М.* Как улучшить качество жизни больного псориазом. Клин фармакол и тер 2008; 17: 2: 43—53.
15. *Владимиров В.В., Владимирова В.В.* Псориаз: этиопатогенез, клиника, лечение и профилактика. Качество жизни 2006; 6: 38—39.
16. *Корсакова Ю.Л., Бадокин В.В.* Результаты шестимесячной базисной терапии метотрексатом больных псориатическим артритом. Вестн последипломн мед образов 2004; 3: 4: 29—33.
17. *Кашутин С.Л., Дегтяр Ю.С.* Проявление резервных и компесаторных возможностей иммунных реакций при псориазе. Рос журн кожн и вен бол 2007; 4: 15—17.
18. *Насонов Е.Л.* 50 лет применение метотрексата в ревматологии. Рус мед журн. Ревматология 2000; 8: 9: 372—376.
19. *Fredriksson T., Pettersson U.* Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157: 4: 238—244.