

Опыт терапии больных псориазом препаратом метотрексат в форме подкожных и внутримышечных инъекций

Н. В. Зильберберг, ORCID: 0000-0002-7407-7575, zilberberg@mail.ru

Я. В. Кащеева, ORCID: 0000-0002-1974-3336, yan-kashheeva@yandex.ru

Н. В. Киселева, ORCID: 0000-0002-2609-7977, enkisa@rambler.ru

М. М. Кохан, mkokhan@yandex.ru

ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

Резюме. Псориаз является одним из наиболее распространенных хронических дерматозов, в мире зарегистрировано около 125 млн больных этим заболеванием, причем частота встречаемости в структуре дерматологических заболеваний составляет около 40%. Несмотря на то, что в большинстве случаев псориаз не представляет угрозы для жизни, тем не менее он является непосредственной причиной появления весьма серьезных патологических проблем, социальной дезадаптации. В последнее время все большее число исследователей говорят о псориазе не как об изолированном кожном заболевании, а как о системной псориатической болезни с доминирующими проявлениями на коже. Системность заболевания проявляется в частом вовлечении в процесс не только кожного покрова, но и других систем и органов, в частности опорно-двигательного аппарата при артропатической форме псориаза (псориатическом артите). Распространенность псориатического артрита у больных псориазом колеблется от 7% до 47%, причем у 15% пациентов артрит развивается до поражения кожи, при обычном псориазе артрит бывает в 6-7% случаев, а при уже выявленной псориатической артропатии у 73,2% больных встречается пустулезный или экссудативный псориаз, а также псориатическая эритрoderмия. В статье представлены результаты применения в терапии больных среднетяжелым и тяжелым псориазом препарата метотрексат в виде подкожных инъекций в сравнении с аналогичной схемой использования внутримышечных инъекций метотрексата. Показана высокая эффективность курса терапии метотрексатом в лечении псориаза и псориатического артрита. Приведены данные о более высокой безопасности, более значимом позитивном влиянии на качество жизни, о лучшей переносимости и более длительной ремиссии, достигнутых в группе пациентов, получавших подкожные инъекции метотрексата.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, терапия, метотрексат для подкожного введения, метотрексат для внутримышечного введения.

Для цитирования: Зильберберг Н. В., Кащеева Я. В., Киселева Н. В., Кохан М. М. Опыт терапии больных псориазом препаратом метотрексат в форме подкожных и внутримышечных инъекций // Лечащий Врач. 2021; 11 (24): 11-17. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.002

Experience of therapy of psoriasis patients with methotrexate in the form of subcutaneous and intramuscularly injections

Nataliya V. Zilberberg, ORCID: 0000-0002-7407-7575, zilberberg@mail.ru

Yana V. Kascheeva, ORCID: 0000-0002-1974-3336, yan-kashheeva@yandex.ru

Nataliya V. Kiseleva, ORCID: 0000-0002-2609-7977, enkisa@rambler.ru

Muza M. Kokhan, mkokhan@yandex.ru

Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia

Abstract. Psoriasis is one of the most common chronic dermatoses. About 125 million patients with this disease are registered in the world, and the frequency of occurrence in the structure of dermatological diseases is about 40%. Despite the fact that in most cases psoriasis does not pose a threat to life, but, nevertheless, it is the direct cause of the appearance of very serious pathological problems, social maladjustment. Recently, an increasing number of researchers speak of psoriasis not as an isolated skin disease, but as a systemic «psoriatic disease» with dominant skin manifestations. The «systemic nature» of the disease is manifested in the frequent involvement in the process of not only the skin, but also other systems and organs, in particular, the musculoskeletal system in the arthropathic form of psoriasis (psoriatic arthritis). The prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis ranges from 7 to 47%, and in 15% of patients arthritis develops before skin lesions, with ordinary psoriasis, arthritis occurs in 6-7% of cases, and with already identified psoriatic arthropathy in 73,2%, pustular or exudative psoriasis, as well as psoriatic erythroderma. The article presents the results of the use of methotrexate in the form of subcutaneous injections in clinical practice in the treatment of patients with moderate and severe psoriasis, in comparison with a similar scheme of using intramuscular injections of methotrexate. The course of methotrexate therapy has been shown to be highly effective in the

treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. The data on higher safety, a more significant positive effect on the quality of life, better tolerability and longer remission of the process achieved in a group of patients receiving subcutaneous injections of methotrexate are presented.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, therapy, methotrexate for subcutaneous administration, intramuscularly administration.

For citation: Zilberberg N. V., Kashcheeva Ya. V., Kiseleva N. V., Kokhan M. M. Experience of therapy of psoriasis patients with methotrexate in the form of subcutaneous and intramuscular injections // Lechaschi Vrach. 2021; 11 (24): 11-17. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.002

Псориаз (ПсО) – системное иммуноассоциированное стрессогенное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся дисбалансом в иммунной сфере, выраженным психоэмоциональными нарушениями, патологией системы пероксидации, частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. ПсО является одним из наиболее распространенных хронических дерматозов, в мире зарегистрировано около 125 млн больных этим заболеванием, причем частота встречаемости в структуре дерматологических заболеваний составляет около 40%. Несмотря на то, что в большинстве случаев ПсО не представляет угрозы для жизни, тем не менее он является непосредственной причиной появления весьма серьезных патологических проблем, социальной дезадаптации [1-4]. При обострении процесса у пациентов возникает тяжелый психологический стресс, сопровождающийся чувством собственной неполноценности, психологического и социального дискомфорта, существенное снижение качества жизни больных [5]. В последнее время все большее число исследователей говорят о ПсО не как об изолированном кожном заболевании, а как о системной псориатической болезни с доминирующими проявлениями на коже. Системность заболевания проявляется в частом вовлечении в процесс не только кожного покрова, но и других систем и органов, в частности опорно-двигательного аппарата при артропатической форме ПсО (псориатическом артите – ПсА) [6, 7]. Распространенность ПсА среди больных ПсО колеблется от 7% до 47%, причем у 15% больных артрит развивается до поражения кожи, при обычном ПсО артрит бывает в 6-7% случаев, а при уже выявленной псориатической артропатии в 73,2% встречается пустулезный или экссудативный ПсО, а также псориатическая эритродермия [6, 7]. Примерно у 50% больных ПсА протекает с поражением мелких суставов. Коварной особенностью ПсА является то, что у части пациентов заболевание

может протекать безболезненно, что приводит к поздней постановке диагноза, когда изменения в суставах, приводящие в итоге к ограничению движений, уже необратимы [6, 7]. Все это диктует необходимость подбора адекватной терапии, сдерживающей прогрессирование заболевания, в том числе цитостатических средств.

Метотрексат (4-амино-10-метил-фолиевая кислота, МТХ) относится к цитостатическим препаратам и является антагонистом фолиевой кислоты. МТХ конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу и некоторые фолатзависимые ферменты, что приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и, как следствие, подавлению синтеза ДНК и РНК. При этом подавление синтеза нуклеиновых кислот осуществляется во всех делящихся клетках, к которым в организме относятся костный мозг, клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, иммунной системы, кожи, синовия [8]. МТХ угнетает продукцию медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, ФНО- α , ИЛ-1 β и молекулы адгезии (Е-селектин и VCAM-1). Препятствует адгезии лейкоцитов к сосудистому эндотелию. Лечение МТХ уменьшало долю ФНО-позитивных CD4+ Т-клеток в периферической крови пациентов с ревматическими заболеваниями, но увеличивало количество ИЛ-10-позитивных Т-клеток [9, 10].

У больных ПсО МТХ рекомендуется при наличии показаний к системной терапии: при резистентности к проводимой наружной терапии, при распространенных высыпаниях (при ПсО средней или тяжелой степени тяжести) [13-16]. Вместе с тем длительное применение МТХ у больных ПсО и ПсА в клинической практике позволяет констатировать его эффективность, однако не исключает возможность формирования нежелательных побочных явлений, к которым относятся гепатотоксичность, анемия и нейтропения, желудочно-кишечные проявления (тошнота, рвота, стоматит, потеря аппетита и другие), что снижает комплаентность терапии и ограничивает применение препарата [17].

Одним из путей минимизации нежелательных явлений при терапии МТХ

является изменение его пути введения: вместо перорального приема, что наиболее часто применяется в практике дерматовенерологов и ревматологов, проведение подкожных инъекций в аналогичном дозовом и временном режиме [17, 18].

На фармацевтическом рынке России с 2009 г. зарегистрирован препарат МТХ-ПК (Методжект), применяемый специалистами при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях [10-12].

Начиная с 2014 г. было опубликовано несколько статей, посвященных эффективности и безопасности МТХ, вводимого подкожно (МТХ-ПК) при лечении заболеваний суставов и ПсО. Исследователи подчеркивают клинический эффект лечения как в формате монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения ПсО; МТХ-ПК обладает более высокой биодоступностью при различных дозах препарата (в том числе в высоких дозах) без увеличения частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ по сравнению с сопоставимыми дозами, применяемыми *per os*. МТХ-ПК также продемонстрировал улучшение качества жизни пациентов, приверженности к терапии [18].

Более поздние данные применения МТХ-ПК в терапии среднетяжелого и тяжелого ПсО продемонстрировали не только снижение индекса PASI на 72,15% от исходного через 12 недель подкожных инъекций препарата в дозе 15 мг, но и достоверное снижение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови на 50%, стабильные уровни других показателей биохимической гепатограммы [19].

Нами проведено наблюдательное сравнительное неинтervенционное исследование по оценке эффективности и переносимости 15 мг МТХ-ПК (Методжект) в сравнении с инъекционной формой МТХ (Веро-метотрексат, МТХ-ВМ), вводимой внутримышечно в той же дозе 1 раз в неделю. Больные получали формы МТХ методом случайной выборки, без рандомизации, подбор групп осуществляли по методу «случай-контроль» в соответствии с данными пациентов основной группы. Группы были сопоставимы по тяжести ПсО, активности

суставного процесса (индекс PASI), показателю влияния болезни на качество жизни (Дерматологический индекс качества жизни, ДИКЖ).

Целью данного исследования было изучить эффективность и безопасность препарата МТХ-ПК для подкожного введения пациентам с бляшечным ПсО среднетяжелой и тяжелой степени и сопутствующим ПсА в сравнении с эффективностью и безопасностью терапии с использованием МТХ, вводимого внутримышечно.

В задачи исследования входило:

1) установить эффективность применения препаратов МТХ-ПК и МТХ-ВМ путем оценки:

- доли пациентов, достигших PASI 50, PASI 75, PASI 90 после трехкратного введения препарата (1 раз в неделю) в дозе 15 мг подкожно или внутримышечно;

- число болезненных и припухших суставов до и после окончания курса терапии;

- 2) оценить безопасность применения препаратов, в том числе воздействия на основные показатели гемограммы и биохимической гепатограммы сыворотки крови;

- 3) определить частоту развития нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных, при применении препаратов МТХ-ПК и МТХ-ВМ;

- 4) определить динамику показателя ДИКЖ до и после проведения терапии в наблюдаемых группах.

Материалы и методы исследования

Критерии включения в исследование:

1. Возраст от 18 лет включительно и старше, наличие подписанного инфор-

Таблица 2
Характеристика пациентов с ПсО до начала терапии МТХ / Characteristics of patients with psoriasis before starting MTX therapy

Показатели	Группа 1	Группа 2
Пол: женский (n) мужской (n)	7 13	9 11
Возраст, (min – max, M ± m) лет	(18-54); 27,9 ± 6,9	(18-57); 29,8 ± 8,7
Оценка распространенности и тяжести ПсО по индексу PASI (n, M ± m), из них:	20; 36,3 ± 8,4	20; 34,8 ± 7,9
PASI более 10 баллов (n, M ± m)	16; 17,5 ± 6,4	14; 18,7 ± 7,5
PASI более 20 баллов (n, M ± m)	4; 39,9 ± 9,0	6; 38,2 ± 8,2
Определение уровня С-реактивного белка (n, M ± m)	20; 6,7 ± 1,6	20; 8,1 ± 1,1
Подсчет числа припухших суставов (M ± m)	3,2 ± 1,4	4,0 ± 1,6
Подсчет числа болезненных суставов (M ± m)	5,1,2 ± 1,6	5,4 ± 1,7
СОЭ, мм/час (M ± m)	15,9 ± 10,9	13,9 ± 9,6
Индекс ДИКЖ, баллы (n, M ± m), из них:	20; 27,1 ± 2,3	20; 28,9 ± 1,9
PASI более 10 баллов (n, M ± m)	16; 10,5 ± 3,0	14; 10,2 ± 2,5
PASI более 20 баллов (n, M ± m)	4; 19,7 ± 1,7	6; 21,9 ± 1,9

мированного согласия (ИС) на участие в исследовании.

2. У пациента установлен диагноз бляшечного ПсО среднетяжелой и тяжелой степени, при этом длительность заболевания составляет не менее 6 месяцев до момента подписания ИС.

3. У пациента на момент скрининга площадь поверхности тела, пораженной ПсО, $\geq 10\%$ (BSA), оценка распространности и тяжести ПсО по индексу PASI ≥ 10 баллов.

4. Отрицательный мочевой тест на беременность при включении у женщин (тест не проводится у женщин, которые находятся в менопаузальном периоде более двух лет или хирургически стерилизованы).

5. Способность пациента, по мнению исследователя, соблюдать процедуры исследования.

6. Готовность пациентов обоего пола и их половых партнеров с сохраненной репродуктивной функцией использовать надежные методы контрацепции, начиная с момента подписания ИС и до четырех недель после получения последней дозы препарата.

Критерии исключения: в исследование не включались пациенты, имеющие хотя бы одно противопоказание к применению МТХ из указанных в инструкции к препарату.

В исследование были включены 40 взрослых больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным ПсО (с длительностью заболевания не менее 6 месяцев до даты подписания ИС), у которых распространенность и тяжесть заболевания по индексу PASI ≥ 10 и более 20 баллов, в том числе больные с установленным сопутствующим псориатическим полиартритом с числом болезненных и/или припухших суставов ≥ 3 . Допускалось применение наружной терапии псориатических высыпаний с использованием глюкокортикоидов умеренной и сильной активности.

Схема процедур и визитов в исследовании представлена в табл. 1.

Результаты исследования

Пациенты получали терапию в режиме стационара и в амбулаторных условиях в ГБУ СО УрНИДВИИ. Препарат МТХ-ПК (группа 1) или МТХ-ВМ (группа 2) вводили 1 раз в неделю, через 24 часа больные получали таблетиро-

Таблица 1
Схема процедур и визитов в исследовании / Scheme of procedures and visits in the study

Номер визита	Скрининг	№ 1	№ 2	№ 3*
Неделя/визит	Неделя 0 – неделя 4	Неделя 0	Неделя 4	Неделя 24
Получение информированного согласия	+	-	-	-
Сбор анамнеза и жалоб	+	+	+	+
Сбор данных о предшествовавшей/ сопутствующей терапии	+	+	+	+
Подсчет индекса ДИКЖ	+	-	+	+
Введение препарата МТХ-ПК или МТХ-ВМ	-	+	+	-
Клинический анализ крови	+	-	+	-
Биохимический анализ крови	+	-	+	-
Оценка местных реакций	-	+	+	-
Регистрация НЯ/серьезных НЯ	-	+	+	+

Примечание. * Визит № 3 осуществлялся через 24 недели после окончания курса лечения в целях фиксации длительности клинической ремиссии.

Таблица 3
Эффективность терапии больных ПсО препаратом МТХ в группах 1 и 2 /
The effectiveness of therapy of patients with psoriasis MTX in groups 1 and 2

Подгруппы больных	Группа 1		
	PASI 50	PASI 75	PASI 90
PASI более 10 баллов (n, %)	4; 25,0	10; 62,5	2; 12,5
PASI более 20 баллов (n, %)	1; 25,0	2; 50,0	1; 25,0
Группа 2			
PASI более 10 баллов (n, %)	4; 29,0	9; 64,0	1; 7
PASI более 20 баллов (n, %)	3; 50,0	2; 33,0	1; 17,0

Таблица 4
Результаты терапии больных ПсО после введения МТХ-ПК и МТХ-ВМ / The results of therapy of patients with psoriasis after the introduction of MTX subcutaneously and MTX intramuscularly

Показатели	Группа 1	Группа 2
Оценка ПсА: подсчет числа припухших/болезненных суставов	1/0	2/0
Индекс ДИКЖ (баллы)	4,5 ± 2,5	5,0 ± 1,9
Длительность ремиссии, месяцев	6,3 ± 2,9	5,6 ± 2,3

ванную фолиевую кислоту в дозе 5 мг. В табл. 2 представлены характеристики групп пациентов до начала лечения.

Все пациенты находились под наблюдением одного лечащего врача от начала до завершения исследования, выбывших и утерянных для наблюдения и анализа пациентов не было.

В табл. 3 показаны данные о достижении эффективности терапии при различных формах введения МТХ, исчисленные по показателям регресса псориатического процесса: PASI 50, PASI 75 и PASI 90. Исследования показали, что введение МТХ-ПК и МТХ-ВМ еженедельно трехкратно было эффективно у всех пациентов как с умеренной

тяжостью ПсО (PASI более 10 баллов), так и у пациентов с более выраженной тяжестью заболевания (PASI более 20 баллов). Среди 40 больных первичных и вторичных «неответчиков» на терапию МТХ не было.

Рис. 1 демонстрирует процентное соотношение достигнутых показателей регресса индекса PASI у больных обеих групп.

Наиболее частым результатом лечения являлся показатель PASI 75, который был зафиксирован после окончания терапии МТХ-ПК у 62,5% больных со среднетяжелым ПсО и у 50% пациентов с более выраженным псориатическим процессом, до лечения у которых индекс PASI

был более 20 баллов. В группе больных, получавших МТХ-ВМ, результат лечения с достижением PASI 75 был практически аналогичным для пациентов с исходным PASI более 10 баллов, а среди больных с более тяжелым ПсО (PASI более 20 баллов) только одна треть больных достигала показателя PASI 75. Интересным оказалось, что показатель PASI 90 был зафиксирован у 3 больных 1-й группы и у 2 пациентов 2-й группы вне зависимости от исходной тяжести заболевания. Если суммировать показатели регресса PASI 75 и PASI 90 у больных ПсО различной тяжести, то налицо достижение клинической ремиссии после окончания курса лечения: введение МТХ-ПК было эффективно у 75% больных в обеих подгруппах, а при лечении МТХ-ВМ – у 71% пациентов со среднетяжелым и у 50% – с тяжелым ПсО (исходный индекс PASI более 20 баллов). Введение МТХ-ПК и МТХ-ВМ, кроме значимого регресса псориатических высыпаний, способствовало снижению суставных проявлений: полному исчезновению болезненности суставов, уменьшению в 2,0–2,5 раза числа припухших суставов (табл. 4). Проведенная терапия МТХ с достижением неполной и полной клинической ремиссии способствовала восстановлению качества жизни у пациентов обеих групп (4,5 ± 2,5 и 5,0 ± 1,9 балла соответственно).

Таблица 5
Нежелательные явления, зафиксированные в процессе терапии больных ПсО препаратом МТХ / Adverse events recorded during the treatment of patients with psoriasis with MTX

Нежелательные явления (n/%)	Группа 1	Группа 2
Гастроинтестинальные: ● тошнота ● отрыжка ● диарея ● рвота ● стоматит	3/15 2/10 0 0 0	13/65 11/55 3/15 1/5 0
Головокружение, слабость	3/15	9/45
Повышение температуры тела	0	1/5
Повышение трансаминаз в сыворотке крови более чем в 2 раза	1/5	3/15
Инфекции: ● герпетическая ● фолликулит	0 0	1/5 2/10
Оценка местных реакций	2/10	1/5

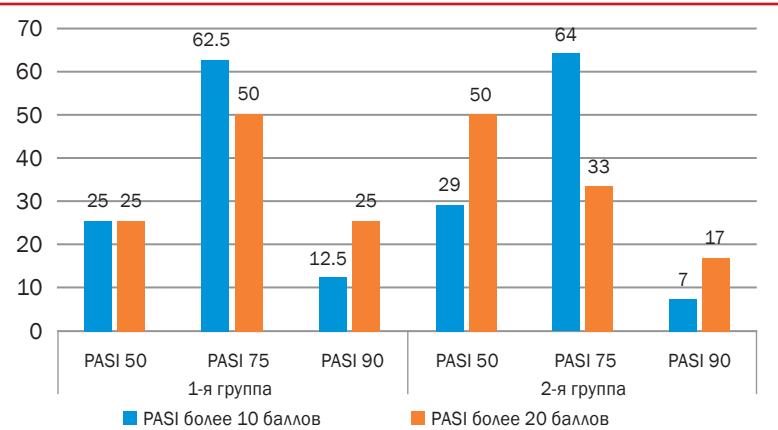


Рис. 1. Процентное соотношение достижения регресса индекса PASI в обеих группах пациентов в зависимости от тяжести проявлений псориаза / Percentage ratio of achieving regression of the PASI index in both groups of patients, depending on the severity of psoriasis manifestations

Таблица 6

Показатели гемограммы у пациентов с ПсО в динамике проведенной терапии /
Hemogram indices in patients with psoriasis in the dynamics of the therapy

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,57 \pm 0,56	4,78 \pm 0,78	5,58 \pm 0,3	4,21 \pm 0,23*
Гемоглобин, г/л	146,7 \pm 11,86	138,33 \pm 12,52	148,8 \pm 9,06	115,2 \pm 8,77*
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,12 \pm 1,65	7,52 \pm 1,71	8,89 \pm 2,9	6,64 \pm 1,32*
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	235,24 \pm 56,67	223,77 \pm 43,85	255,77 \pm 59,36	202,4 \pm 45,35
СОЭ, мм/ч	15,9 \pm 10,9	12 \pm 4,26	12,2 \pm 9,68	10,11 \pm 7,4

Примечание. * Достоверность различий средних до и после лечения $p \leq 0,05$.

Таблица 7

Основные показатели биохимического анализа сыворотки крови у пациентов с ПсО в динамике проведенной терапии /
The main indicators of biochemical analysis of blood serum in patients with psoriasis in the dynamics of the therapy

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	81,65 \pm 8,06	73,2 \pm 6,47	69,71 \pm 13,35	79,06 \pm 17,72
Билирубин общий, мкмоль/л	16,82 \pm 3,80	17,84 \pm 2,48	18,43 \pm 3,58	21,96 \pm 4,74
АСТ, МЕ/л	22,64 \pm 11,19	23,81 \pm 16,60	24,73 \pm 13,19	44,9 \pm 19,61
АЛТ, МЕ/л	29,95 \pm 14,91	25,98 \pm 23,69	26,14 \pm 13,73	45,5 \pm 32,2
Холестерин, ммоль/л	4,33 \pm 1,27	4,81 \pm 0,91	4,31 \pm 1,41	5,55 \pm 1,65
Глюкоза, ммоль/л	3,62 \pm 0,58	4,47 \pm 0,50	4,39 \pm 0,41	3,52 \pm 0,48
Креатинин, мкмоль/л	86,4 \pm 14,5	89,66 \pm 26,56	89,77 \pm 10,61	98,88 \pm 17,81
Мочевина, ммоль/л	5,20 \pm 1,86	5,11 \pm 0,89	5,06 \pm 1,99	6,58 \pm 2,48
Мочевая кислота, ммоль/л	379,11 \pm 65,82	329,77 \pm 73,00	388,55 \pm 48,47	398,77 \pm 56,20
С-реактивный белок, мг/л	3,46 \pm 0,81	3,24 \pm 0,60	3,89 \pm 0,60	3,55 \pm 0,84

Установлены более длительные сроки клинической ремиссии у больных ПсО, которые получали терапию МТХ-ПК (6,3 \pm 2,9 месяца).

В процессе клинического наблюдения были зарегистрированы нежелательные явления (НЯ), представленные в табл. 5.

Наиболее часто пациенты отмечали НЯ со стороны ЖКТ, такие как тошнота и отрыжка, частота этих НЯ была в 5,0-5,5 раза выше в группе 2, где больные получали терапию МТХ-ВМ. В 3 раза чаще больные группы 2 жаловались на головокружение, слабость; у 3 из 20 пациентов после лечения отмечалось значимое увеличение содержания трансаминаз в сыворотке крови. Серьезных НЯ после лечения МТХ не отмечалось.

Безопасность терапии, влияние МТХ на показатели гемограммы (табл. 6) и основные параметры биохимической гепатограммы (табл. 7) оценивались по динамике до и после окончания лечения.

Исследования выявили у пациентов с ПсО после курса МТХ тенденцию к снижению содержания эритроцитов и гемоглобина, лейкоцитов в периферической крови (табл. 6), а у больных группы 2, получавших МТХ-ВМ, эти изменения были статистически значимы ($p \leq 0,05$).

Среди основных показателей биохимической гепатограммы (табл. 7), изученных до и после курса МТХ, фиксировалось увеличение среднего содержания в сыворотке крови аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с ПсО 2-й группы до $44,9 \pm 19,61$ МЕ/л и $45,5 \pm 32,2$ МЕ/л соответственно, то есть повышение данных показателей после лечения в 1,8-1,7 раза в сравнении с таковыми до терапии, что свидетельствует о возможном влиянии МТХ-ВМ на функцию гепатоцитов.

Аналогичные показатели у пациентов 1-й группы, получавших МТХ-ПК, практически не изменились после курса терапии. Проведенная успешная

терапия МТХ-ПК проиллюстрирована клиническим примером (рис. 2).

Заключение

ПсО остается распространенным иммуноассоциированным заболеванием, часто сопровождается патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, коморбидными состояниями и существенно снижает качество жизни пациентов. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания показана системная терапия ПсО и ПсА, и наиболее частым и доступным средством патогенетического лечения является препарат МТХ, обладающий цитотоксическим и иммунодепрессивным действием, который в течение многих лет используется специалистами дерматовенерологами и ревматологами в клинической практике.

Появление в арсенале специалистов новой формы МТХ для подкожного введения определило интерес клиницистов к обобщению собственного опыта применения препарата МТХ-ПК.

В клинике ГБУ СО УрНИИДВИИ проведено сравнительное исследование по оценке эффективности и переносимости еженедельного трехкратного введения по 15 мг МТХ-ПК (1-я группа) по сравнению с инъекционной формой МТХ, вводимой внутримышечно в той же дозе, также 1 раз в неделю трехкратно (2-я группа). Всего наблюдали 40 пациентов с ПсО среднетяжелого (PASI более 10 баллов) и тяжелого течения (PASI более 20 баллов), по 20 больных в каждой группе, сопоставимых по полу, возрасту и тяжести заболевания. Исследования показали, что введение МТХ-ПК и МТХ-ВМ еженедельно трехкратно было эффективно у всех пациентов как с умеренной тяжестью ПсО, так и с более выраженной тяжестью заболевания. Показатель PASI 75 был зафиксирован после окончания терапии МТХ-ПК у 62,5% больных со среднетяжелым ПсО и у 50% пациентов с более выраженным псориатическим процессом, до лечения у которых индекс PASI был более 20 баллов.

В группе больных, получавших МТХ-ВМ, результат лечения с достижением PASI 75 был практически аналогичным для пациентов с исходным PASI более 10 баллов, а среди больных с более тяжелым ПсО (PASI более 20 баллов) только одна треть достигали показателя PASI 75. В целом показатели регресса PASI 75 и PASI 90 у больных ПсО, то есть достижение клинической ремиссии после окончания курса лечения, при введении

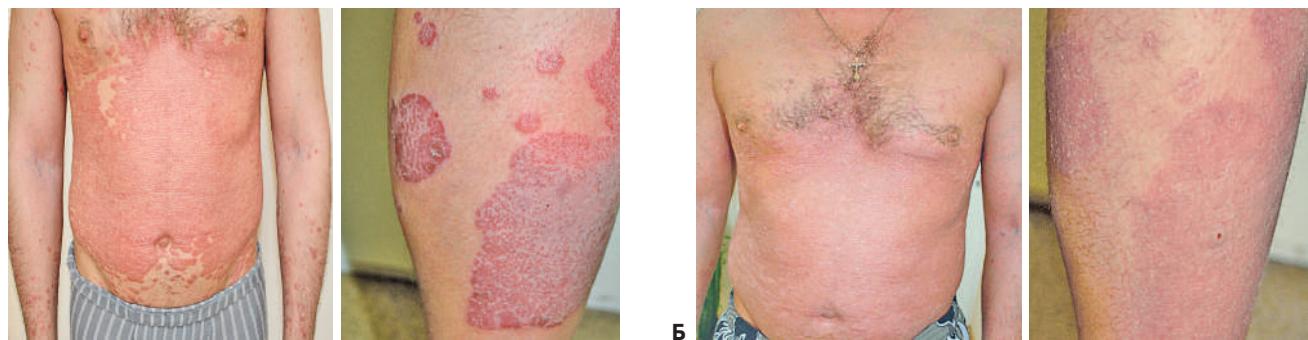


Рис. 2. Пациент К., 46 лет. Диагноз: «Распространенный папулезный и крупнобляшечный псориаз, прогрессирующая стадия с площадью поражения 50%, внеsezонная форма». А – до лечения, PASI – 33,3 балла; Б – через неделю после 3 подкожных инъекций МТХ, PASI 7,5 баллов, регресс PASI составил 77,3% от исходного. НЯ не фиксировались. Длительность ремиссии более 6 месяцев, сохраняется по настоящее время / Patient K., 46 years old. Diagnosis: Widespread papular and large-plaque psoriasis, progressive stage with a lesion area of 50%, non-seasonal form. A – before treatment, PASI 33,3 points; B – One week after 3 subcutaneous injections of MTX, PASI 7,5 points, the regression of PASI was 77,3% of the baseline. Adverse events were not recorded. The duration of remission is more than 6 months, it remains to the present time

МТХ-ПК было эффективно у 75% больных в обеих подгруппах, а при лечении МТХ-ВМ – у 71% пациентов со среднетяжелым ПсО и у 50% – с тяжелым ПсО (исходный индекс PASI более 20 баллов). Терапия МТХ-ПК способствовала снижению суставных проявлений – полностью исчезновению болезненности суставов, уменьшению в 2,0-2,5 раза числа припухших суставов, восстановлению качества жизни пациентов, а длительность клинической ремиссии у больных ПсО, получавших терапию МТХ-ПК, составляла $6,3 \pm 2,9$ месяца. Частота НЯ, как гастроинтестинальных, так и со стороны нервной системы, инфекционных осложнений была значительно выше при лечении МТХ-ВМ, серьезных НЯ зафиксировано не было. Показатели гемограммы в динамике закономерно показали тенденцию к снижению содержания эритроцитов и гемоглобина, лейкоцитов в периферической крови, однако у больных группы 2, получавших МТХ-ВМ, эти изменения были статистически значимы. Среди основных показателей биохимической гепатограммы, изученных до и после курса МТХ, фиксировалось увеличение среднего содержания в сыворотке крови ферментов АСТ и АЛТ у пациентов с ПсО 2-й группы в 1,8-1,7 раза в сравнении с таковыми до терапии, что свидетельствует о возможном влиянии МТХ-ВМ на функцию гепатоцитов, тогда как аналогичные показатели у пациентов 1-й группы, получавших МТХ-ПК, практически не изменились после курса терапии.

Таким образом, исследования показали общую высокую эффективность

курса терапии МТХ в лечении ПсО и ПсА. Результаты, достигнутые в группе пациентов, получавших МТХ-ПК (препарат Методжект), свидетельствуют о его более высокой эффективности, безопасности, лучшей переносимости и более длительной ремиссии процесса после окончания терапии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Global report on psoriasis. World Health Organization. 2016. Доступно: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/978924156189_eng.pdf.
2. Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Псориатическая болезнь. М.: МДВ, 2014. 264 с.
[Potekayev N. N., Kruglova L. S. Psoriatic disease. Moskva. MDV, 2014. P. 264.]
3. Олисова О. Ю., Гаранян Л. Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факты // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 20 (4): 214-219.
[Olisova O. Yu., Garanyan L. G. Epidemiology, etiopathogenesis and comorbidity of psoriasis – new facts // Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2017; 20 (4): 214-219.]
4. Бакулов А. Л. Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния // Клин. фармакол. тер. 2019; 28 (1): 35-39.
[Bakulev A. L. Psoriasis: clinical features, risk factors and associated comorbid conditions. Klin. farmakol. ter. 2019; 28 (1): 35-39.]
5. Шаповалов Р. Г., Силина Л. В., Бобынцев И. И., Письменная Е. В. Исследование показателей качества жизни больных распространенным псориазом с использованием опросника SP-36 // Вестник новых медицинских технологий. 2011; 18 (1): 90-92.
[Shapovalov R. G., Silina L. V., Bobyntsev I. I., Pis'mennaya Ye. V. Study of quality of life indicators in patients with widespread psoriasis using the SP-36 questionnaire // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011; 18 (1): 90-92.]
6. Бунчук Н. В., Бадокин В. В., Коротаева Т. В. Псориатический артрит. В кн.: Ревматология национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. С. 355-366.
[Bunchuk N. V., Badokin V. V., Korotayeva T. V. Psoriatic arthritis // V kn. Revmatologiya natsional'noye rukovodstvo / Pod red. Ye. L. Nasonova, V. A. Nasonovoy. M.: GEOTAR-MEDIA, 2008. P. 355-366.]
7. Бурдейный А. П. Псориатический артрит. В кн. Ревматические болезни / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчук. М.: Медицина, 1997. С. 314-324.
[Burdeynyy A. P. Psoriatic arthritis // V kn. Revmaticheskiye bolezni / Pod red. V. A. Nasonovoy, N. V. Bunchuk. M.: Meditsina, 1997. S. 314-324.]
8. Schnabel A., Gross W. L. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases – Efficacy, side effects, and risk factors for side effects // Semin. Arthritis Rheum. 1994; 23: 310-327. DOI: 10.1016/0049-0172(94)90027-2.
9. Rudwaleit M., Yin Z., Siegert S., Grolms M., Radbruch A. et al. Response to methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell derived tumour necrosis factor α , increase of interleukin 10, and predicted by the initial concentration of interleukin 4 // Ann. Rheum. Dis. 2000; 59: 311-314.
10. Bedoui Y., Guillot X., Sélambarom J., Guiraud P., Giry C., et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks // Int J Mol Sci. 2019; 20 (20): 5023.

11. Насонов Е. Л. Метотрексат при ревматоидном артите – 2015: новые факты и идеи // Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (5s): 64-76. [Nasonov E. L. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2015; 53 (5s): 64-76.]
12. Галлямова Ю. А., Асоскова А. В. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике // Лечащий Врач. 2021; 5 (24): 46-51. [Gallyamova Yu. A., Asoskova A. V. Methotrexate in dermatology: from theory to practice. The Lechaschi Vrach Journal. 2021; 5 (24): 46-51.]
13. Saurat J. H., Langley R. G., Reich K. et al. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study // Br J Dermatol. 2011; 165 (2): 399-406.
14. Матушевская Е. В., Свирщевская Е. В., Матушевская Ю. И. Вопросы безопасности и эффективности системной терапии псориаза // Клиническая дерматология и венерология. 2014; 2: 4-9. [Matushevskaya E. V., Svirshchevskaya Ye. V., Matushevskaya Yu. I. Issues of safety and effectiveness of systemic therapy for psoriasis // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2014; 2: 4-9.]
15. Carrascosa J. M., de la Cueva P., Ara M. et al. Methotrexate in moderate to severe psoriasis: review of the literature and expert recommendations // Actas Dermosifiliogr. 2016; 107 (3): 194-206.
16. Клинические рекомендации. Псориаз. 2020. Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend.
17. Romão V. C., Lima A., Bernardes M., Canhão H., Fonseca J. E. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: Can we predict toxicity? // Immunol. Res. 2014; 60: 289-310. DOI: 10.1007/s12026-014-8564-6.
18. Manalo I. F., Gilbert K., Wu J. J. Subcutaneous methotrexate for symptomatic control of severe recalcitrant psoriasis: safety, efficacy, and patient acceptability // Psoriasis: Targets and Therapy. 2015; 5: 65-69.
19. Owczarczyk-Saczonek A., Drozdowski M., Maciejewska-Radomska A., Choszcz D., Placek W. The effect of subcutaneous methotrexate on markers of metabolic syndrome in psoriatic patients – preliminary report // Dermatol Allergol 2018; 35 (1): 53-59. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2017.71358>.

Сведения об авторах:

- Зильберберг Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУ СО УрНИИДВиИ по научной работе; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; zilberberg@mail.ru**
- Кашеева Яна Викторовна, к.м.н., заведующая отделением дерматовенерологии ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; yan-kashheeva@yandex.ru**
- Киселева Наталья Валерьевна, младший научный сотрудник научного экс-**

периментально-лабораторного отдела ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; enkisa@rambler.ru

Кокhan Муза Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая научным клиническим отделом дерматологии ГБУ СО УрНИИДВиИ; mkokhan@yandex.ru

Information about the authors:

- Nataliya V. Zilberberg, Dr. of Sci. (Med.), Professor; Deputy Director for Research at Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; zilberberg@mail.ru**
- Yana V. Kascheeva, MD; Head of the Department of Dermatovenereology at Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; yan-kashheeva@yandex.ru**
- Natalia V. Kiseleva, Junior researcher of the Scientific Experimental Laboratory Department at Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; enkisa@rambler.ru**
- Muza M. Kokhan, Dr. of Sci. (Med.), Professor; Head of the Scientific Clinical Department of Dermatology at Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; mkokhan@yandex.ru**