

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ ПСОРИАЗЕ

Л. С. Круглова — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, доктор медицинских наук; **Е. С. Понич** — Ханты-Мансийский клинический кожно-венерологический диспансер, главный врач, кандидат медицинских наук; **А. В. Осина** — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии; **Н. В. Грязева** — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии, кандидат медицинских наук.

ANALYSIS OF THE VARIOUS SCHEMES EFFICIENCY OF METHOTREXATE USE IN PSORIASIS TREATMENT

L. S. Kruglova — Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Professor, Doctor of Medical Science; **E. S. Ponich** — the Khanty-Mansiysk Clinical Skin and Venereologic Clinic, Chief Physician, Candidate of Medical Science; **A. V. Osina** — Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Medical Resident; **N. V. Gryazeva** — Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 30.06.2017 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2017 г.

Круглова Л. С., Понич Е. С., Осина А. В., Грязева Н. В. Анализ эффективности различных схем применения метотрексата. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (3): 662–668.

В настоящее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости псориазом, в том числе тяжелыми формами. Крайне важным при псориазе является своевременное назначение лекарственных средств. Метотрексат тормозит усиленную пролиферацию кератиноцитов, угнетает продукцию таких медиаторов воспаления, как лейкотриены, TNF- α , коллагеназа, IL-1, IL-6, но в то же время повышает продукцию противовоспалительного IL-10. **Цель:** провести анализ эффективности терапии метотрексата при различных формах псориаза. **Материал и методы.** Под наблюдением в период с 2011 по 2016 г. находились 516 пациентов, в том числе получавших метотрексат. Метотрексат был назначен по схеме: 1 инъекция 10 мг/нед.; при отсутствии развития нежелательных явлений 20–25 мг/нед. Все пациенты получали фолиевую кислоту в дозе 20–40 мкг/сут. на протяжении пяти дней, начиная с 3-го дня после инъекции метотрексата. Оценка эффективности проводилась с использованием индексов дерматологического статуса и качества жизни. **Результаты.** Достижение клинической ремиссии отмечалось у 257 (49,7%) пациентов; достижение значительного улучшения у 32 (6,2%) пациентов; достижение улучшения у 126 (24,4%) пациентов; отсутствие эффекта у 33 (6,4%) пациентов; ухудшение (дальнейшее прогрессирование кожного процесса) установлено у 68 (13,2%) пациентов. **Заключение.** Метотрексат обладает высокой эффективностью при таких клинических формах псориаза, как вульгарный (64,9%), инверсный (63,9%), экссудативный (44,7%), при пустулезном ладонно-подошвенном псориазе эффективность метотрексата лишь 12,9%.

Ключевые слова: псориаз, метотрексат, фолиевая кислота.

Kruglova LS, Ponich ES, Osina AV, Gryazeva NV. Analysis of the various schemes efficiency of methotrexate use in psoriasis treatment. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (3): 662–668.

Currently, there has been a steady increase in the incidence of psoriasis, including severe forms. It is extremely important for psoriasis to administrate medicines in time. Methotrexate inhibits the increased proliferation of keratinocytes, inhibits the production of such inflammatory mediators as leukotrienes, TNF- α , collagenase, IL-1, IL-6, but at the same time it increases production of anti-inflammatory IL-10. **Objective:** to analyze the efficacy of methotrexate in various forms of psoriasis. **Material and Methods.** Under observation in the period from 2011 to 2016 were 516 patients, including those treated with methotrexate. Methotrexate was assigned according to the scheme: 1st injection 10 mg/week, with no adverse effects 20–25 mg/week. All patients received folic acid at a dose of 20–40 mg/day for 5 days starting 3 days after the injection of methotrexate. Evaluation of efficiency was carried out using indices of dermatological status and quality of life. **Results.** Achievement of clinical remission was observed in 257 (49.7%) in patients; achieving a significant improvement was noted in 32 (6.2%) patients; achieving improvements in 126 (24.4%) patients; no effect 33 (6.4%) patients, and deterioration (further progression of skin lesions) were observed in 68 (13.2%) patients. **Conclusion.** Methotrexate has a high efficacy in such clinical forms of psoriasis as vulgar (64.9%), inverse (63.9%), exudative (44.7%), and pustular palmar-plantar psoriasis 12.9%.

Key words: psoriasis, methotrexate, folic acid.

Введение. Псориаз является хроническим, рецидивирующим, воспалительным кожным заболеванием, при котором генетические и экологические факторы играют важную роль. Согласно данным различных авторов, псориазом страдают от 2 до 4% населения земного шара [1].

Актуальность проблем лечения псориаза продиктована прежде всего неуклонным ростом заболеваемости, увеличением удельного веса тяжелых, торпидных форм и выраженным негативным влиянием

на качество жизни больных, связанным с потерей трудоспособности и ранней инвалидизацией [2–6].

Псориаз является мультифакторным заболеванием, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение кератинизации, характеризующееся гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки и инфильтрацией пораженных участков кожи клетками иммунной системы [1, 2, 7–9]. Основным патологическим изменением кожи при данном дерматозе становится ускоренный митоз эпидермоцитов, носящий транзитный характер и сопровождающийся нарушением их дифференцировки [2]. Морфогенез псориаза характеризуется нарушением архитектоники дермы, клеточной активацией и ло-

Ответственный автор — Грязева Наталья Владимировна
Тел.: +79645785711
E-mail: tyirik@yandex.ru

кальной инфильтрацией кожи воспалительными клетками (Т-лимфоциты, нейтрофилы) [10].

На основании анализа многочисленных исследований, посвященных изучению этиологии и патогенеза псориаза, можно выделить ряд концепций его развития: генетическую, инфекционно-иммунологическую, обменную, нейроэндокринную [1, 11, 12].

Согласно современным представлениям, одним из основных механизмов в развитии псориаза является иммунные нарушения, при этом происходит девиация цитокинового профиля по Th-1 типу [13]. Иммунопатологическая основа псориаза включает в себя дисрегуляцию иммунной системы, для которой характерна активация Т-лимфоцитов, дендритных клеток и многочисленных цитокинов. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , ИЛ-12 и ИЛ-23, играют ключевую роль в патофизиологии псориаза. ФНО- α также является ключевым цитокином, связанным с коморбидными состояниями при псориазе. Уровень ФНО- α плазмы крови коррелирует с выраженностью заболевания [14]. У больных с обострением распространенного псориаза рядом авторов было выявлено повышение общего числа лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, ИЛ-2, а также вторичная гранулоцитопатия с повышением поглотительной и киллинговой активности нейтрофилов [9, 15]. Эти данные свидетельствуют о разнообразных нарушениях в иммунорегуляторном и эффекторном звеньях иммунитета, а также подтверждают аутоиммунный характер заболевания [16–18].

На сегодняшний день крайне важным представляется своевременное назначение лекарственных средств при псориазе, снижающих вероятность необратимого повреждения опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. В связи с отсутствием лекарственных средств для проведения этиотропной терапии псориаза, основным направлением лечения является воздействие на воспалительный процесс — основополагающий патогенетический механизм заболевания [19–22]. Метотрексат является антиметаболитом группы структурных аналогов фолиевой кислоты, подавляет синтез и репарацию ДНК, клеточный митоз, влияет на синтез РНК и белка. При псориазе тормозит усиленную пролиферацию кератиноцитов, угнетает продукцию таких медиаторов воспаления, как лейкотриены, TNF- α , коллагеназа, ИЛ-1, ИЛ-6, но в то же время повышает продукцию противовоспалительного ИЛ-10 [23, 24].

Основной механизм действия метотрексата определяется антифолатными свойствами лекарственного препарата [25–27]. Поступление метотрексата в клетки опосредуется несколькими транспортными системами, к которым относятся редуцированные фолатные носители и мембранные транспортные белки, рассматриваемые как фолатные рецепторы [28, 29]. К фундаментальным фармакологическим эффектам высоких доз метотрексата, лежащим в основе антипролиферативного действия, относится инактивация фермента ДГФ, что приводит к уменьшению запасов внутриклеточных фолатов. Другой механизм действия метотрексата связан с воздействием на синтез полиаминов [30, 31] за счет ингибирования внутриклеточной регенерации метионина из гомоцистеина и поступления его в клетки.

Метотрексат как препарат для лечения псориаза применяется с 1958 г.; первые методические рекомендации по использованию метотрексата для терапии псориаза разработаны в 1972 г. Н. Roenigk и соавт. [32]. Впоследствии они не раз подвергались

изменениям. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) после изучения побочных эффектов одобрило применение метотрексата в терапии тяжелого, резистентного к лечению псориаза, ограничивающего функциональные возможности пациента.

По мнению R. E. Kalb et al., перед началом применения метотрексата у больных псориазом следует провести предварительное обследование больного, включающее: общий анализ крови, почечные пробы, печеночные пробы, серологические исследования на гепатит В и С, рентгенологическое исследование грудной клетки для исключения латентной или активной форм туберкулеза, а также тест на беременность у женщин детородного возраста [33].

Согласно проведенным исследованиям, диапазон начальной дозы метотрексата у больных должен быть в промежутке от 5 до 15 мг/нед., с применением в большинстве случаев низкой начальной дозы для минимизации побочных эффектов [34]. Европейские рекомендации предлагают назначение более низкой дозы метотрексата в качестве начальной (5–10 мг/нед.) [35]; американские коллеги пришли к выводу, что не существует стандартных максимальных или минимальных доз, по результатам их исследований, диапазон числится от 7,5 до 25 мг/нед. [36]; а согласно результатам систематического обзора, проведенного С. Paul et al., рекомендуется начинать терапию метотрексатом с 5 до 10 мг/нед. в течение первой недели [37].

Согласно данным С. Paul et al. [37], терапевтическая доза метотрексата у больных псориазом составляет от 15 до 25 мг/нед., а максимальные дозы колебались в пределах от 20 до 25 мг/нед., в некоторых случаях достигая 30 мг/нед. Авторы европейских рекомендаций также пришли к выводу, что максимальная доза не должна превышать 30 мг/нед. [35].

Однако, исходя из результатов исследования CHAMPION (Comparative Study of adalimumab vs methotrexate vs placebo patients with psoriasis: Сравнительное исследование безопасности и эффективности применения адалимумаба, метотрексата и плацебо у больных псориазом), при отсутствии ожидаемого улучшения на фоне лечения метотрексатом в дозе 20 мг/нед. по истечении 12-недельного курса вероятность положительного ответа на терапию при увеличении дозы до 25 мг/нед. являлась крайне низкой [38].

Ряд исследований посвящен сравнению эффективности и безопасности применения метотрексата при различных путях введения препарата [19–22]. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании J. Brown et al. [39–41] 187 больных ревматоидным артритом получали метотрексат в дозе 15 мг в неделю перорально, а 188 больных 10 мг/мл метотрексата подкожно в течение 24 недель, по истечении которых оценивали эффект лечения, который был намного лучше у пациентов, получавших подкожные инъекции. В исследовании, проведенном В. Nameed et al., проводилось сравнение эффективности и побочных эффектов терапии при подкожном введении метотрексата (Методжект) и пероральном применении препарата у 92 больных ревматоидным артритом [42]. Результаты показали, что подкожное введение метотрексата было более безопасным и эффективным, нежели пероральное применение препарата в той же дозе. Преимущества парентерального пути введения метотрексата (внутримышечное, подкожное) перед пероральной формой исследователи связывают с лучшей биодоступностью препарата и меньшей частотой побочных

явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Данные этих исследований представилось возможным экстраполировать на больных тяжелыми формами псориаза, и в 2014 г. U. Pichlmeier et al. провели исследование по сравнению эффективности подкожного и перорального применения метотрексата у больных псориазом, в ходе которого использование подкожных инъекций метотрексата продемонстрировало более высокую относительную биодоступность и еще меньшее количество побочных явлений, чем пероральное применение [43].

Переносимость метотрексата к настоящему времени изучена достаточно хорошо благодаря практически 25-летнему опыту его использования в клинической практике, в том числе в терапии псориаза. При лечении псориаза нередко наблюдаются обусловленные приемом препарата побочные явления [6]. К самым распространенным побочным эффектам препарата относятся: стоматит и/или изъязвления в полости рта, непереносимость со стороны ЖКТ, алопеция и особенно гепатотоксичность. В соответствии с рекомендациями Американской академии дерматологии у пациентов, страдающих псориазом и получающих терапию метотрексатом, даже при отсутствии сопутствующей патологии печени должны регулярно проводиться печеночные пробы. Согласно рекомендациям, биопсию печени следует выполнять только в том случае, если наблюдается стойкое повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) крови в течение 12-месячного периода, а также в случае, если уровень альбумина в сыворотке крови падает ниже нормального диапазона у пациентов с хорошо контролируемым заболеванием [37]. Другие авторы выступают за использование менее инвазивных методов, таких как измерение уровня PIIINP и применение технологии VCTE (Vibration-controlled Transient elastography) [34, 35].

Обобщая данные литературы, можно сделать вывод, что метотрексат является полностью интегрированным в набор терапевтических средств препаратом для лечения псориаза. Таким образом, высокая и надежная эффективность, низкий и контролируемый риск возникновения токсических эффектов, а также возможность длительного применения препарата позволяют считать метотрексат препаратом первой линии в терапии тяжелых форм псориаза и псориазического артрита.

Материал и методы. Под наблюдением в период с 2011 по 2016 г. находились 516 пациентов, которым был назначен метотрексат по схеме: 1 инъекция 10 мг/нед. При отсутствии развития нежелательных яв-

лений дозу повышали до 20–25 мг/нед. Все пациенты получали фолиевую кислоту в дозе 20–40 мкг/сут. на протяжении пяти дней, начиная с 3-го дня после инъекции метотрексата.

Оценка эффективности проводилась с использованием индексов дерматологического статуса и качества жизни. Для оценки дерматологического статуса при псориазе использовались общепринятые, надежные и высоковалидные индексы: BSA (Body Surface Area), который отражает процентное соотношение площади высыпаний ко всей поверхности тела, и PASI (Psoriatic area and severity index), который включает изучение ведущих клинических признаков псориаза (эритема, инфильтрация и шелушение (десквамация)), а также степень их выраженности и локализацию. Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ: Dermatology Life Quality Index, Finlay, 1994) представляет собой стандартизованную форму самооценки пациентом своего функционирования с учетом социальных, бытовых и межличностных аспектов. Анкета включает 10 вопросов.

В соответствии с редукцией значений индексов дерматологического статуса и качества жизни интерпретация данных проводилась следующим образом:

достижение клинической ремиссии — совокупная редукция индексов: >95%;

достижение значительного улучшения — редукция индексов: <94–50%;

достижение улучшения — редукция индексов: <49–25%;

отсутствие эффекта — редукция индексов: <24%;

ухудшение — дальнейшее прогрессирование кожного процесса.

Результаты. Общая эффективность в 2-месячный срок следующая:

достижение клинической ремиссии отмечалось у 257 (49,7%) пациентов;

достижение значительного улучшения — у 32 (6,2%) пациентов;

достижение улучшения — у 126 (24,4%) пациентов;

отсутствие эффекта — у 33 (6,4%) пациентов;

ухудшение (дальнейшее прогрессирование кожного процесса) установлено у 68 (13,2%) пациентов.

Общая терапевтическая эффективность наблюдалась у 289 (56,0%) (рис. 1).

Данным пациентам в дальнейшем проводилась терапия со снижением дозы на 2,5 мг/нед. каждые 4 недели. После доведения дозы до 7,5–5,0 мг при сохранении эффективности пациенты получали метотрексат на протяжении 1 года. Первичная неэффективность метотрексата отмечалась у 101 (19,6%)

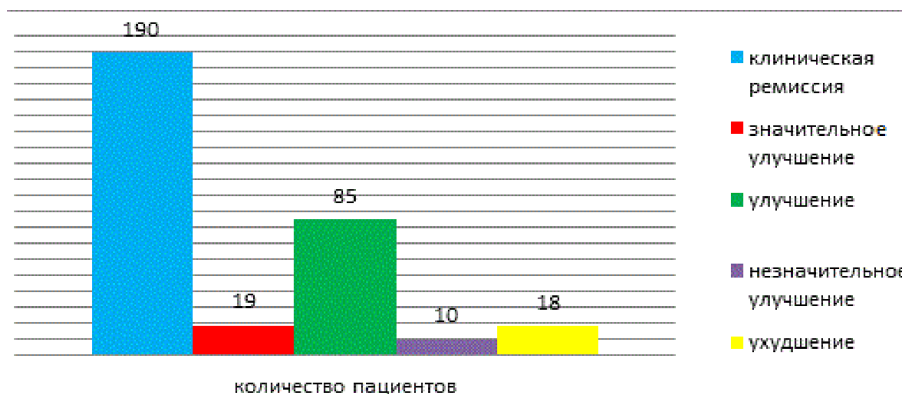


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от эффективности метотрексата (контроль через 2 месяца) по данным редукции индексов PASI и BSA

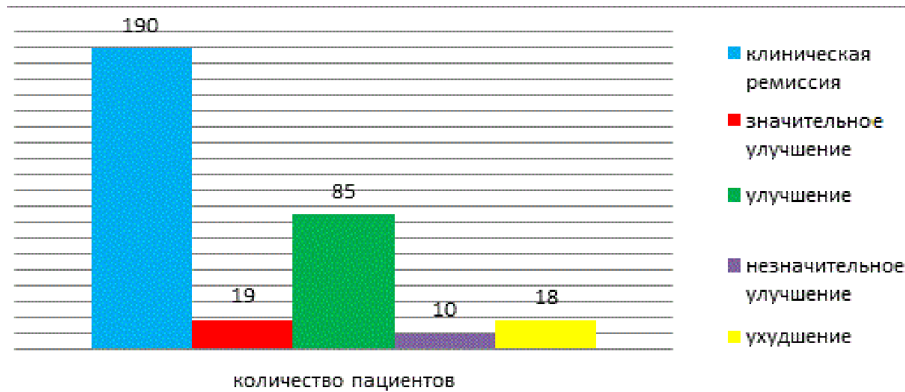


Рис. 2. Распределение пациентов с вульгарным псориазом в зависимости от эффективности метотрексата (контроль через 2 месяца) по данным редукции индексов PASI и BSA

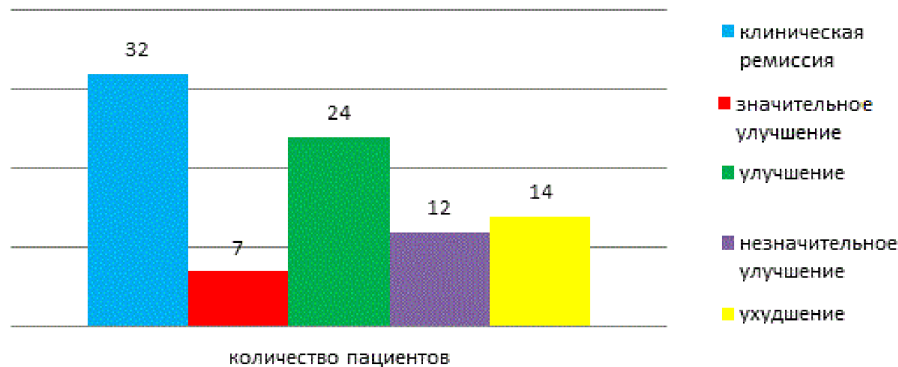


Рис. 3. Распределение пациентов с ладонно-подошвенным псориазом в зависимости от эффективности метотрексата (контроль через 2 месяца) по данным редукции индексов PASI и BSA

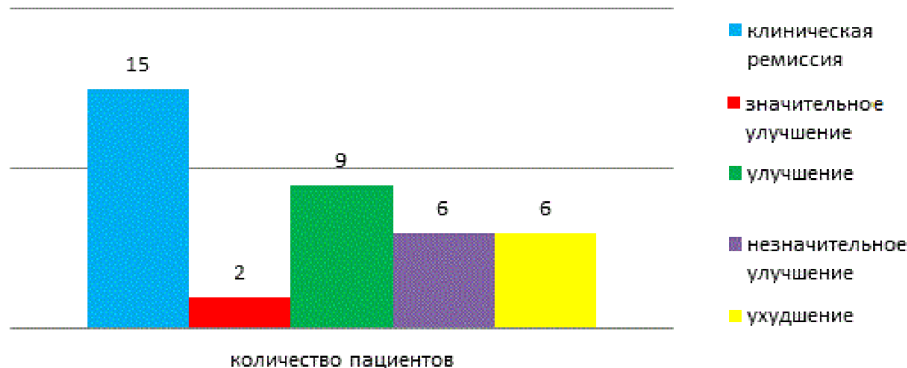


Рис. 4. Распределение пациентов с экссудативным псориазом в зависимости от эффективности метотрексата (контроль через 2 месяца) по данным редукции индексов PASI и BSA

больного. Пациентам с PASI менее 50% изменяли тактику ведения.

Анализ эффективности проводился и в зависимости от клинической формы псориаза: в исходе диагностированы следующие клинические формы: вульгарный псориаз — 322 (62,4%), ладонно-подошвенный псориаз — 89 (17,3%), экссудативный — 38 (7,4%), инверсный — 36 (6,9%), пустулезный ладонно-подошвенный псориаз — 31 (6,0%).

При вульгарном псориазе общая терапевтическая эффективность составила 64,9%, при этом PASI 100 было достигнуто у 59% пациентов. Неэффективность метотрексата наблюдалась у 8,7% пациентов (рис. 2). Индекс ДИКЖ улучшался пропорционально с динамикой индексов дерматологического статус-

са: наиболее выраженная динамика (снижение на 67,1%) отмечалась у пациентов с клинической ремиссией и значительным улучшением.

При ладонно-подошвенном псориазе общая терапевтическая эффективность составила 43,8%, при этом PASI 100 достигнуто у 35,9% пациентов. Неэффективность метотрексата наблюдалась у 29,2% пациентов (рис. 3). Индекс ДИКЖ у пациентов с PASI 90 и PASI 75 снизился на 57,3%.

При экссудативном псориазе общая терапевтическая эффективность составила 44,7%, при этом PASI 100 достигнуто у 39,5% пациентов. Неэффективность метотрексата наблюдалась у 31,6% пациентов (рис. 4). Индекс ДИКЖ у пациентов с PASI 90 и PASI 75 снизился на 61,4%.

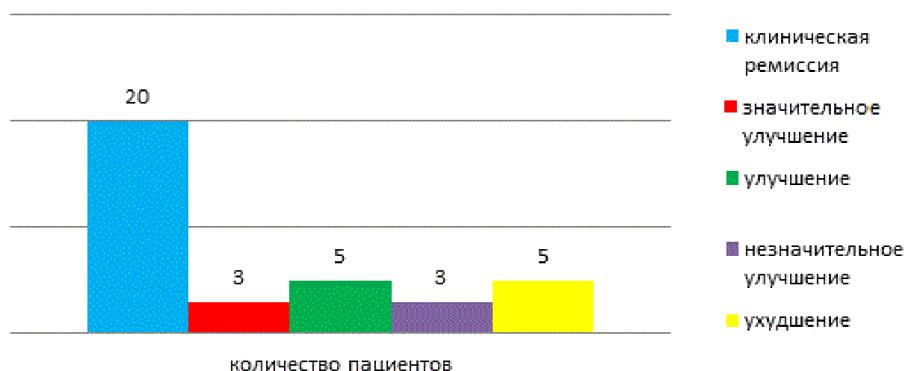


Рис. 5. Распределение пациентов с инверсным псориазом в зависимости от эффективности метотрексата (контроль через 2 месяца) по данным редукции индексов PASI и BSA

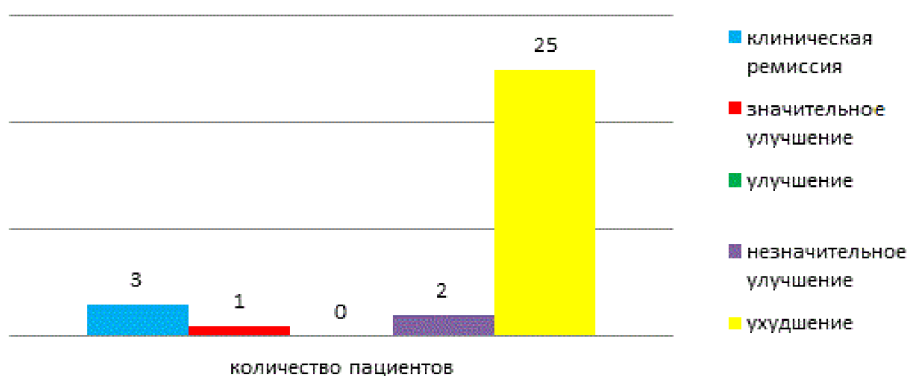


Рис. 6. Распределение пациентов с пустулезным ладонно-подошвенным псориазом в зависимости от эффективности метотрексата (контроль через 2 месяца) по данным редукции индексов PASI и BSA

При инверсном псориазе общая терапевтическая эффективность составила 63,9%, при этом PASI 100 достигнуто у 55,6% пациентов. Неэффективность метотрексата наблюдалась у 22,2% пациентов (рис. 5). Индекс ДИКЖ у пациентов с PASI 90 и PASI 75 снизился на 62,7%.

При пустулезном ладонно-подошвенном псориазе общая терапевтическая эффективность составила 12,9%, при этом PASI 100 достигнуто у 9,7% пациентов. Неэффективность метотрексата наблюдалась у 87,1% пациентов (рис. 6).

Транзиторное повышение трансаминаз отмечалось у 59 (11,4%), назначение эссенциальных фосфолипидов купировало эти побочные реакции. Тенденция к снижению абсолютного количества тромбоцитов наблюдалась у 127 (24,6%), однако значения оставались в пределах референтных.

Обсуждение. У половины больных (49,7%), получавших метотрексат по схеме: 1 инъекция 10 мг/нед., при отсутствии развития нежелательных явлений повышение дозы до 20–25 мг/нед. на протяжении двух месяцев отмечалось достижение клинической ремиссии; у 6,2% фиксировалось достижение значительного улучшения, т.е. у 56% пациентов наблюдалась выраженная положительная динамика на фоне монотерапии метотрексатом, что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности данного препарата.

После снижения дозы метотрексата у данных пациентов срок наблюдения за ними составил 1 год. При этом независимо от клинической формы псориаза клиническая ремиссия или значительное улучшение достигнуты примерно у половины пациентов. Исключение составили пациенты с пустулезным ла-

донно-подошвенным псориазом (общая терапевтическая эффективность 12,9%), что говорит о недостаточной эффективности метотрексата при данной форме псориаза.

Транзиторное повышение трансаминаз при лечении метотрексатом связано с тем, что препарат метаболизируется преимущественно в клетках печени с образованием метаболитов, оказывающих ингибиторное действие не только на ДГФ, но и на другие фолат-зависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимдазол-4-карбоксамидрибонуклеотид трансамилазу, обязательным является прием фолиевой кислоты в дозе 20–40 мкг/сут. на протяжении пяти дней, начиная с 3-го дня после инъекции метотрексата.

Выводы:

1. Метотрексат обладает высокой эффективностью при таких клинических формах псориаза, как вульгарный (64,9%), инверсный (63,9%), экссудативный (44,7%).

2. При пустулезном ладонно-подошвенном псориазе эффективность метотрексата не достаточна — лишь 12,9%.

3. Рекомендованный курс: 1 инъекция 10 мг/нед., при отсутствии развития нежелательных явлений дозу повышают до 20–25 мг/нед. При достижении PASI 90 рекомендуется снижение дозы на 2,5 мг/нед.

каждые 4 недели. После доведения дозы до 7,5–5,0 мг при сохранении эффективности курс проводится на протяжении 1 года.

4. Необходимо рекомендовать пациентам прием фолиевой кислоты в дозе 20–40 мкг/сут. на протяжении пяти дней начиная с 3-го дня после инъекции метотрексата, что предупреждает развитие прогнозируемых побочных явлений метотрексата.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — Л.С. Круглова; получение данных — Л.С. Круглова, Е.С. Понич; анализ данных — Л.С. Круглова, Е.С. Понич, А.В. Осина; интерпретация результатов — Л.С. Круглова, А.В. Осина; написание статьи — Л.С. Круглова, А.В. Осина, Н.В. Грязева.

References (Литература)

1. Kubanova AA, Kubanov AA, Nikolas JF, et al. Immune mechanisms of psoriasis: New strategies of biotherapy. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2010; 1: 35–47. Russian (Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Дж.Ф., Пьюиг Л. Иммуные механизмы псориаза: Новые стратегии биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии* 2010; 1: 35–47).
2. Potekaev NN, Kruglova LS. Psoriaticeskaya bolezni. Moscow: MDV, 2014; 264 p. Russian (Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь. М.: МДВ, 2014; 264 с.).
3. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1387–94.
4. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology* 2014; 170 (2): 274–303.
5. Kruglova LS, Moiseev SV Blockade of interleukin-17 — new horizons safety performance in the treatment of psoriasis. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2017; 26 (2): 40–49. Russian (Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокада интерлейкина-17 — новые горизонты эффективности безопасности в лечении псориаза. *Клиническая фармакология и терапия* 2017; 26 (2): 40–49).
6. Kruglova LS, Ponich ES. The use of methotrexate and UVB 311 nm phototherapy in patients with severe psoriasis receiving biologic therapy. *Kremlevskaya medicina* 2016; 4: 55–62. Russian (Круглова Л.С., Понич Е.С., Михайлова А.А. Применение метотрексата и УФВ 311 нм фототерапии у пациентов с тяжелыми формами псориаза, получающих биологическую терапию. *Кремлевская медицина* 2016; 4: 55–62).
7. Kruglova LS, Ponich ES. Differential application of phototherapy in psoriasis. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation* 2015; 6: 41–47. Russian (Круглова Л.С., Понич Е.С. Дифференцированное применение фототерапии при псориазе. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2015; 6: 41–47).
8. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cellular & Molecular Immunology* 2012; 9 (4): 302–309.
9. Raju SS. Psoriasis and lasting implications. *Expert Review of Clinical Immunology* 2014; 10 (21): 75–77.
10. Baker BS. Recent advances in psoriasis: the role of the immune system. Imperial College Press 2000; 180 p.
11. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, et al. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 587–590.
12. Olsen JH, Frenzt G, Moller H. Psoriasis and cancer. *Ugeskr Laeger* 1993; 155: 2687–2691.
13. Pinedo-Vega JL, Castaceda-Lopez R, Dóvila-Rangel JJ, Mireles-García F, RhosMartínez C, Lypez-Saucedo A. Skin cancer incidence in Zacatecas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014 May-Jun; 52 (3): 282–9.
14. Kruglova LS, Ponich ES, Korchagkina NB. Photodynamic and systemic biological therapy of severe forms of psoriasis. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation* 2015; 6: 17–20. Russian (Круглова Л.С., Понич Е.С., Корчажкина Н.В. Фотодинамическая и системная биологическая терапия тяжелых форм псориаза. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2015; 6: 17–20).
15. Richetta AG, Mattozzi C, Salvi M, Giancristoforo S. CD4+CD25+T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *European Journal of Dermatology* 2011; 21 (3): 344–348.
16. Ovcina-Kurtovic N, Kasumagic-Halilovic E. Serum levels of total immuno-globulin E in patients with psoriasis: relationship with clinical type of disease. *Medicinski Arhiv* 2010; 64 (1): 28–29.
17. Azarsiz E, Ertaml, Karaca N. IgG-anti-IgA antibodies: an autoimmune finding in patients with psoriasis vulgaris. *Minerva Medica* 2012; 103 (3): 183–187.
18. Quatresooz P, Hermanns-Le T, Pierard GE. Ustekinumab in psoriasis immunopathology with emphasis on the Th17-IL23 axis: a primer. *Journal of Biomedicine & Biotechnology* 2012: 147–413.
19. Kragballe K, Zachariae E, Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: A retrospective study. *Acta Derm Ven* 1983; 63: 165–7.
20. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to Methotrexate therapy. *J Rheum* 1992; 19: 872–7.
21. Espinoza LR, Cuellar ML. Psoriatic arthritis: Management. In: J.H. Klippel, P. A. Dieppe, eds. *Rheumatology*. Mosby, 1998; 6: 23–6.
22. Singh YN, Verma KK, Kumar A, Malavita AN. Methotrexate in psoriatic arthritis. *J Assoc Physic India* 1994; 23: 860–2.
23. Frenzt G, Olsen JH. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol* 1999; 140: 237–42.
24. Jeffes E, McCullough J, Pittelkow M. Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 183–8.
25. Vıcek F, Mikulikova D. The effect of methotrexate on activity of T-lymphocyte marker enzymes in patients with psoriasis vulgaris. *Bratisl Lek Listy* 1995; 96 (3): 137–140.
26. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthr Rheum* 2004; 50: 1370–82.
27. Chan ESL, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory disease. *Arthr Res Ther* 2002; 4: 266–73.
28. Cronstein BN. Low-doses methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacology* 2005; 57: 163–72.
29. Matherly LH, Wong SC, Angeles SM, et al. Distribution of the reduced folate carrier (RFC) versus the high affinity membrane folate binding protein (mFBP) in human tumors and tissues. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1994; 35: 307–15.
30. Antony AC. The biological chemistry of folate receptors. *Blood* 1992; 79: 2807–20.
31. Nesher G, Moore TL. The in vitro effects of methotrexate on peripheral blood lymphocytes: modulation by methyl-donors and spermidine. *Arthr Rheum* 1990; 32: 954–9.
32. Nesher G, Osborn TG, Moore TL. Effect of treatment with methotrexate, hydroxychloroquine, and prednisolone on lymphocytes polyamine levels in rheumatoid arthritis: correlation with the clinical response and rheumatoid factor synthesis. *Clin Exp Rheum* 1997; 15: 343–7.
33. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebowitz M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824–837.
34. Roenigk HH, Maibach HI, Weinstein GD. Use of methotrexate in psoriasis. *Arch Derm* 1972; 105: 363–5.
35. Carretero-Hernandez G. Metotrexato en psoriasis: ¿es necesaria una dosis de prueba? *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 1–4.
36. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1–70.
37. Paul C, Gallini A, Maza A, et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: Systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 2–11.
38. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451–85.

39. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158: 558–66.

40. Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: Past, present and future. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 573–88.

41. Braun J, Kestner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid

arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (1): 73–81.

42. Hameed B, Jones H. Subcutaneous methotrexate is well tolerated and superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2010; 13 (4): e83–e84.

43. Pichlmeier U, Heuer K. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (4): 563–71.

УДК 616.5–003.829.85–085«312»(048.8)

Обзор

ВИТИЛИГО: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ (ОБЗОР)

Е.Е. Тальникова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии; **Ю.И. Свенская** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», образовательно-научный институт наноструктур и биосистем, лаборатория «Дистанционно управляемые системы для тераностики», старший научный сотрудник, кандидат физико-математических наук; **А.Ю. Добдина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии; **Х.В. Фатахова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра дерматовенерологии и косметологии, студентка 6-го курса лечебного факультета; **С.Р. Утц** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, главный врач клиники кожных и венерических болезней, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, профессор, доктор медицинских наук.

VITILIGO: MODERN METHODS OF THERAPY (REVIEW)

E.E. Talnikova — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Assistant; **Yu.I. Svenskaya** — Saratov State University, Research and education Institution of Nanostructures and Biosystems, Remotely controlled systems for theranostics laboratory, Senior Researcher, Candidate of Physical and Mathematical Science; **A. Ju. Dobdina** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Assistant; **Kh. V. Fatakhova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, 6th-year student **S. R. Utz** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 3.07.2017 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2017 г.

Тальникова Е.Е., Свенская Ю.И., Добдина А.Ю., Фатахова Х.В., Утц С.Р. Витилиго: современные методы терапии (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (3): 668–673.

Обзор посвящен основным вопросам лечения витилиго. В статье приведены данные литературы о современных методах терапии дерматоза, их эффективности, безопасности, перспективности использования, а также представлены классические схемы лечения.

Ключевые слова: витилиго, фототерапия, фотосенсибилизатор, меланоциты.

Talnikova EE, Svenskaya Yul, Dobdina AJu., Fatakhova KhV, Utz SR. Vitiligo: modern methods of therapy (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (3): 668–673.

This brief review focuses on the main issues of vitiligo treatment. The article provides insight into modern methods of dermatosis therapy discussing their potential, efficiency, safety, as well as represents a variety of standard treatment regimens.

Key words: vitiligo, phototherapy, photosensitizer, melanocytes.

Витилиго — хроническое заболевание кожи, характеризующееся появлением депигментированных пятен и локализующееся на гладкой коже, ее производных (волосах) и на слизистых оболочках. Дерматоз не имеет расовой, гендерной специфики и поражает представителей различных социальных слоев общества. Распространенность витилиго составляет 0,1–2% от общей численности населения. Семейный характер заболевания регистрируется в 30% случаев. Как правило, дебют заболевания отмечается в возрасте до 20 лет [1].

Вопрос об этиологии и патогенезе витилиго остается открытым. Предполагается, что ключевая роль в его развитии принадлежит аутоиммунным процессам, оксидативному стрессу и/или нейрогуморальным нарушениям (рис. 1) [2]. По мнению других авторов [3],

генерализованная форма витилиго имеет аутоиммунную природу, а локализованные являются результатом изменений нейрорегуляторных механизмов. Кроме того, обсуждают меланоцитотоксическую, аутоцитотоксическую и конвергентную теории [4]. В соответствии с последней теорией, накопление токсичных соединений, мутации, аутоиммунные заболевания, инфекции, изменения клеточного состава окружающей среды в совокупности создают условия и провоцируют инициацию и прогрессирование заболевания. Среди триггеров, приводящих к развитию дерматоза, выделяют солнечные ожоги, сопутствующую аутоиммунную патологию, вирусные инфекции, физическое воздействие (давление, трение) и травмы [5].

Отсутствует консенсус в отношении единой классификации витилиго. Согласно рекомендациям Европейского дерматологического форума (2013) [6] следует выделять несегментарное, сегментарное, смешанное и неклассифицируемое витилиго. К несегментарным разновидностям относят фокальную,

Ответственный автор — Тальникова Екатерина Евгеньевна
E-mail: mina_ttt@mail.ru
Тел.: 89271391984