

Оценка эффективности и безопасности комбинированного лечения больных псориазом метотрексатом и широкополосной средневолновой фототерапией

Д.В. Григорьев¹, В.В. Владимиров²

¹ МУЗ «Коломенская центральная районная больница»
140407, Московская область, г. Коломна, ул. Октябрьской революции, д. 318

² ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России»
125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинированного применения метотрексата и широкополосной УФБ-терапии в лечении больных псориазом.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 356 больных псориазом. В зависимости от метода лечения больные были разделены на три группы: больные 1-й группы получали широкополосную (ШП) УФБ-терапию, 2-й группы — лечение метотрексатом, 3-й группы — комбинированное лечение метотрексатом и широкополосной УФБ-терапией.

Результаты. Комбинированная терапия ШП УФБ-терапией и метотрексатом оказалась более эффективной, чем монотерапия метотрексатом или ШП УФБ-терапией. Применение комбинированной терапии повышает эффективность лечения больных псориазом за счет снижения кумулятивных доз УФ-излучения и метотрексата. Кроме того, установлено, что ШП УФБ-терапия не усиливает типичные побочные эффекты, наблюдаемые при лечении метотрексатом.

Ключевые слова: псориаз, лечение, метотрексат, широкополосная УФБ-терапия.

Контактная информация: intermedimport@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (6): 131—135.

Evaluation of the efficacy and safety of combined treatment with methotrexate and a broadband medium-wave phototherapy for psoriasis patients

D.V. Grigoriyev¹, V.V. Vladimirov²

¹ MUZ Kolomenskaya Central District Hospital
October revolution str., 318, Kolomna, 140407, Moscow region, Russia

² FGBOU DPO Institute of Advanced Training at the Federal Medical and Biological Agency of Russia
Volokolamskoye Highway, 91, Moscow, 125371, Russia

Goal. To evaluate the efficacy and safety of combined treatment with methotrexate and a broadband medium-wave phototherapy for psoriasis patients.

Materials and methods. As many as 365 psoriasis patients underwent examination and treatment. The patients were divided into three groups by the treatment method. The first group of patients received a broadband medium-wave phototherapy, the second group received treatment with methotrexate, and the third group received combined treatment with methotrexate and a broadband medium-wave phototherapy.

Results. Combined treatment with a broadband medium-wave phototherapy and methotrexate turned out to be more efficient than a monotherapy with methotrexate or a broadband medium-wave phototherapy. The administration of a combined therapy enhances the efficacy of treatment for psoriasis patients due to the reduction of cumulative doses of ultraviolet irradiation and methotrexate. In addition, it was revealed that a broadband medium-wave phototherapy does not enhance typical side effects observed during the treatment with methotrexate.

Key words: psoriasis, treatment, methotrexate, broadband medium-wave phototherapy.

Corresponding author: intermedimport@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 6: 131—135.

■ Псориаз является опосредованным иммунной системой мультифакториальным кожным заболеванием. Распространенность псориаза в мировой популяции составляет 2%, при этом у 1/3 больных имеется тяжелое или средней тяжести поражение кожи.

В 2012 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 8 888 102 человека, страдающих болезнями кожи и подкожной клетчатки, из них 318 598 больных псориазом и 17 390 псориатическим артритом, что составило 3,8% всех больных дерматозами [1]. В стационарном кожно-венерологическом отделении МУЗ «Коломенская ЦРБ» в 2012 г. на койках дневного стационара больные псориазом составили 47%, а на койках круглосуточного пребывания — 17%.

Псориаз продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой, в связи с чем совершенствование уже известных сравнительно недорогих методов лечения по-прежнему востребовано.

Еще в 80-е годы прошлого века была установлена эффективность комбинированного лечения псориаза с помощью метотрексата и широкополосной средневолновой фототерапии — ШП УФБ-терапии [2]. Фототерапия наряду с медикаментозными средствами продолжает занимать значительное место в лечении больных псориазом [3].

В литературе нет единства взглядов на безопасность комбинированного лечения псориаза ШП УФБ-терапией и метотрексатом. Одни авторы считают такую комбинацию возможной и указывают на ее эффективность [4—6], другие не упоминают об этом способе лечения [7], третьи считают такую комбинацию опасной и не рекомендуют к использованию в клинической практике, полагая, что на фоне вызываемой метотрексатом иммуносупрессии может произойти усиление процессов фотоканцерогенеза [8].

Нашими предыдущими исследованиями [9, 10] подтверждена высокая эффективность комбинированного лечения псориаза ШП УФБ-терапией и метотрексатом.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимного влияния метотрексата и ШП УФБ-терапии на возможное возникновение или усиление побочного действия каждого вида лечения в краткосрочной перспективе.

Изучено влияние метотрексата на частоту рецидивов простого герпеса у больных во время фототерапии, с одной стороны, и влияние фототерапии на возникновение отсроченной фототоксичности, а также гепато-, нефро- и гематотоксичности при лечении метотрексатом, с другой стороны.

Материал и методы

Под нашим наблюдением в период с 2008 по 2013 г. находилось 356 больных псориазом, которые, в зависимости от метода лечения были разделены на три группы.

В 1-ю группу вошли больные со средней степенью тяжести и тяжелой формой псориаза, получавшие ШП УФБ-терапию.

Во 2-ю группу включены больные с тяжелым течением псориаза, в том числе с поражением косметически важных зон, псориатической эритродермией и артропатическим псориазом, получавшие лечение метотрексатом.

В 3-ю группу для комбинированного лечения метотрексатом и ШБ УФБ-терапией отбирали больных с тяжелым течением хронического бляшечного псориаза, в том числе с поражением косметически важных областей тела, а также больные со средней степенью тяжести заболевания, не ответившие должным образом на фототерапию и лечение препаратами наружного действия, больные с выраженной инфильтрацией очагов поражения.

Степень тяжести псориаза определялась исходя из площади поражения кожи: до 2% включительно площади поверхности тела псориаз расценивался как легкий; поражение от 2 до 10% площади поверхности тела считалось среднетяжелым, при поражении более 10% поверхности кожи псориаз расценивали как тяжелый. Кроме того, к тяжелым формам псориаза относили псориатическую эритродермию, поражение кожи косметически важных зон — лица, волосистой части головы, тыльной поверхности кистей и голеней у женщин, ладонно-подошвенный псориаз.

ШП УФБ-терапию проводили с применением ламп, генерирующих излучение в спектре от 285 до 350 нм на ультрафиолетовой кабине UV 1000 KL (Г. Вальдманн ГмбХ).

У всех больных определяли фототип кожи по классификации В.В. Владимирова [11]. До и после лечения больным проводили общеклинические исследования крови и мочи; анализы крови на ВИЧ, гепатиты В и С (только больным, получавшим метотрексат); анализы крови на сифилис; биохимический анализ крови (билирубин, общий белок, холестерин, аспартат-, аланинаминотрансфераза — АСТ, АЛТ, глюкоза крови, креатинин, мочевины, мочевая кислота, С-реактивный белок, фибриноген); рентгенографию пораженных суставов; изучали, регистрировали и оценивали побочные эффекты, возникающие как от метотрексата, так и от ШП УФБ-терапии.

Пациентам с вирусными гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, нарушениями функции печени и почек, лейкопенией, анемией и тромбоцитопенией лечение метотрексатом не проводили.

При оценке исхода лечения клиническое выздоровление констатировали у пациентов с полным очищением кожи от высыпаний либо уменьшением площади поражения не менее чем на 90—95%.

Клиническое улучшение отмечали у пациентов с уменьшением площади очагов поражения не менее чем на 2/3. Отсутствие эффекта констатировали у па-

циентов с уменьшением площади очагов поражения менее чем на 10% либо при отсутствии какой-либо положительной динамики симптомов заболевания.

Математическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Результаты

Лечение ШП УФБ-терапией проведено у 197 пациентов, средний возраст $32,9 \pm 3,76$ года. Пациентов с I, II и III фототипами кожи было 2, 190 и 5 соответственно.

ШП УФБ-терапию проводили без предварительного определения минимальной эритемной дозы (МЭД) и с начальных разовых доз облучения $0,05\text{—}0,1$ Дж/см², являющихся заведомо меньшими, чем МЭД для подавляющего числа пациентов. Практически у всех больных при достижении дозы УФ-облучения $0,2\text{—}0,3$ Дж/см² возникал разной степени выраженности фотодерматит. Курс лечения составил 25—30 сеансов.

Увеличение разовой дозы УФ-облучения проводили по следующей схеме: при отсутствии эритемы дозу увеличивали на 40%, при минимальной эритеме — на 20% каждый второй сеанс фототерапии. При возникновении умеренной эритемы доза УФ-облучения не увеличивалась, при появлении болезненной эритемы, а также при отеке кожи или появлении пузырей лечение прерывалось. При возобновлении лечения фототерапию начинали с уменьшенной наполовину дозы, в дальнейшем дозу увеличивали на 10%.

Метотрексат был использован 88 больным, средний возраст $51,97 \pm 5,32$ года, курсовая доза препарата колебалась от 60 до 120 мг. У 71 пациента метотрексат применялся в форме таблеток *per os*, у 17 — внутримышечно в виде раствора для инъекций.

У 3 пациентов с псориазической эритродермией вторым системным препаратом был преднизолон (начальная доза 50 мг/сут с дальнейшим снижением до полной отмены).

Двенадцать пациентов с сопутствующей псориазической артропатией дополнительно получали преднизолон в дозе 10 мг/сут в течение 4—8 нед. и нестероидные противовоспалительные средства: нимесулид 200 мг/сут или диклофенак-ретард 100 мг/сут.

Метотрексат применяли по следующей схеме: первая доза была тестовой и составляла 5 мг с последующим через 3—5 дней забором крови и мочи для общеклинических и биохимических исследований, а также клинической оценкой состояния пациента для раннего выявления идиосинкразии на метотрексат.

При отсутствии неблагоприятных реакций на тестовую дозу метотрексат применяли на ночь с режимом 1 раз в неделю дважды по 7,5 мг; затем дважды по 10 мг и далее по 15 мг. Необходимость дальнейшего повышения недельной дозы метотрексата до максимально допустимой дозы 25—30 мг в неделю оцени-

валась по клиническим результатам и переносимости метотрексата 1 раз в 4—5 нед.

Комбинированное лечение получил 71 больной, средний возраст $41,04 \pm 6,87$ года. С I фототипом кожи был 1 пациент, со II фототипом — 69 и с III фототипом — 1.

Во время проведения сеансов фототерапии для профилактики фототоксических реакций в данной группе пациентов увеличение дозы УФ-излучения при отсутствии эритемы проводили на 20%, при минимальной эритеме доза увеличивалась через сеанс на 10%. У большинства пациентов фотодерматит возникал при достижении дозы $0,15\text{—}0,25$ Дж/см². Курс фототерапии составлял 20—25 сеансов.

Метотрексат после тестирования применялся 1 раз в неделю на ночь в дозе 7,5 мг весь курс лечения, и лишь у 2 пациентов еженедельная доза составила 10 мг в таблетках. У 42 пациентов метотрексат применялся в форме таблеток, у 29 — в виде раствора для инъекций внутримышечно.

Наряду с описанным лечением пациенты всех трех групп получали медикаментозную терапию, включающую внутримышечные инъекции витаминов группы В (В1, В6, В12), внутривенные инъекции глюконата кальция и тиосульфата натрия, при зуде — антигистаминные средства, топические стероиды, пиритион цинка, кальципотриол, 2—3% салициловую мазь. Пациенты, получавшие метотрексат, весь курс принимали фолиевую кислоту 2 мг/сут. Пациентам, получавшим метотрексат в сочетании с преднизолоном, для профилактики язвенных поражений желудочно-кишечного тракта назначался омез в дозе 20 мг/сут.

В табл. 1 приведены данные о сравнительной эффективности лечения больных псориазом с применением ШП УФБ-терапии, метотрексата и комбинированной терапии.

В 1-й группе во время курса фототерапии у 5 пациентов возник рецидив простого герпеса на губах, 1 пациент сообщил о рецидиве генитального герпеса, 20 больных беспокоили сильная сухость кожи и умеренный зуд.

Во 2-й группе переносимость метотрексата была хорошая — только 3 пациентов беспокоила тошнота вскоре после приема препарата, которая прекращалась в течение 30—60 мин, 1 больной сообщил о легком головокружении в день приема препарата на протяжении нескольких часов, у 1 пациента развилась диффузная телогеновая алопеция и 1 пациент жаловался на утомляемость. Во время лечения у 2 больных наблюдались герпетические высыпания на губах, у 2 больных развилась очаговая пневмония, что потребовало временной отмены метотрексата.

У 8 пациентов во время курса лечения отмечалось повышение содержания АСТ/АЛТ в сыворотке крови, но не более двухкратного превышения верхней границы нормальных величин, что не требовало снижения

Таблица 1

Сравнительная эффективность лечения больных псориазом ШП УФБ-терапией, метотрексатом и комбинацией метотрексата и ШП УФБ-терапии

Способ лечения	Число больных	Курсовая доза		Исход лечения, абс. (%)		
		метотрексат, мг	УФ-облучение, Дж/см ²	выздоровление	улучшение	без эффекта
УФБ-терапия	197	—	9,1—18,5	118 (60)	55 (28)	24 (12)
Метотрексат	88	60—120	—	59 (67)	16 (18)	13 (15)
УФБ-терапия + метотрексат	71	45—100	10,75—15,3	62 (87)	9 (13)	0 (0)

Таблица 2

Гематологические показатели в группах терапии

Показатель	ШП УФБ-терапия (n = 197)		Метотрексат (n = 88)		ШП УФБ-терапия + метотрексат (n = 71)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эритроциты · 10 ¹² /л	4,57 ± 0,47	4,46 ± 0,56	4,58 ± 0,3	4,46 ± 0,32	4,78 ± 0,68	4,49 ± 0,50
Гемоглобин, г/л	141,7 ± 11,86	138,33 ± 17,52	138,8 ± 9,06	135,2 ± 8,77	149,81 ± 16,76	142,36 ± 16,29
Лейкоциты · 10 ⁹ /л	5,18 ± 2,98	7,41 ± 2,19	8,12 ± 1,95	7,52 ± 1,51	8,56 ± 2,44	7,64 ± 1,72
Тромбоциты · 10 ⁹ /л	244 ± 72,54	254,77 ± 59,46	207,4 ± 60,35	228 ± 71,66	235,54 ± 46,63	236,72 ± 43,87
СОЭ, мм/ч	12,2 ± 9,69	13,11 ± 9,4	19,9 ± 10,9	14 ± 9,26	8,27 ± 9,05	10 ± 10,06

Таблица 3

Биохимические показатели в группах терапии

Показатель	ШП УФБ-терапия (n = 197)		Метотрексат (n = 88)		ШП УФБ-терапия + метотрексат (n = 71)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий белок, г/л	81,65 ± 8,06	73,2 ± 6,47	69,71 ± 13,35	79,06 ± 17,72	75,22 ± 8,64	75,76 ± 8,79
Билирубин общий, мкмоль/л	19,1 ± 9,51	22,21 ± 9,59	15,82 ± 3,80	14,84 ± 3,48	17,43 ± 6,58	15,96 ± 4,74
АСТ, МЕ/л	39,64 ± 21,19	40,81 ± 16,60	37,73 ± 13,19	44,9 ± 19,61	30,53 ± 10,47	31,42 ± 12,97
АЛТ, МЕ/л	39,95 ± 24,91	43,98 ± 23,69	36,14 ± 23,73	45,5 ± 18,2	26,95 ± 11,35	36,09 ± 13,00
Холестерин, ммоль/л	5,33 ± 1,27	4,81 ± 0,91	5,31 ± 1,41	5,55 ± 1,65	5,08 ± 1,13	4,70 ± 1,18
Глюкоза, ммоль/л	5,20 ± 0,72	5,14 ± 0,83	5,62 ± 0,58	5,47 ± 0,50	5,39 ± 0,41	5,52 ± 0,48
Креатинин, мкмоль/л	86 ± 14,5	85,66 ± 16,56	86,77 ± 10,61	95,88 ± 14,81	94,55 ± 10,58	91,88 ± 10,44
Мочевина, ммоль/л	6,16 ± 1,15	5,27 ± 0,65	5,20 ± 0,86	5,06 ± 0,71	5,46 ± 1,54	4,58 ± 1,48
Мочевая кислота, ммоль/л	349,89 ± 43,28	350,88 ± 51,63	339,55 ± 38,47	350,77 ± 36,20	321,11 ± 71,82	329,77 ± 73,00
С-реактивный белок, мг/л	9,38 ± 4,13	—	10,67 ± 5,28	—	8,38 ± 2,91	—
Фибриноген, г/л	3,46 ± 0,81	—	3,89 ± 0,60	—	3,55 ± 0,84	—

дозы метотрексата. У 2 пациентов величина АСТ/АЛТ была повышена более чем в 3 раза, что потребовало снижения дозы препарата.

В 3-й группе пациентов субъективные жалобы предъявляли 2 больных — один на головокружение в день приема метотрексата, второй — на слабость

и утомляемость, 6 больных беспокоила выраженная сухость кожи и непостоянный зуд. Случаев фототоксических реакций не было.

У 2 пациентов во время курса отмечался не требовавший снижения дозы метотрексата 2,5-кратный подъем уровня АСТ/АЛТ. Еще у одной больной вско-

ре после начала лечения выявлена гиперурикемия с повышением показателя на 5—10% от верхней границы нормы.

У 3 пациентов во время курса терапии возник рецидив простого герпеса на губах.

Гематологические и биохимические показатели до и после лечения в группах пациентов существенным образом не различались, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния метотрексата на кроветворение, функцию печени и почек (табл. 2, 3).

Обсуждение

Комбинированная терапия метотрексатом и ШП УФБ-терапией более эффективна, чем монотерапия метотрексатом или ШП УФБ-терапией.

Более того, проведенное нами исследование позволяет сделать выводы о том, что комбинированное применение ШП УФБ-терапии и метотрексата не усиливает типичные побочные эффекты, наблюдаемые при лечении метотрексатом, и не увеличивает частоту развития фототоксических реакций. Полученные

данные свидетельствуют о том, что ближайших отрицательных последствий, препятствующих использованию в клинической практике комбинированного лечения псориаза ШП УФБ-терапией и метотрексатом, нет.

В свою очередь, не отмечено значимого повышения частоты рецидивирующей герпетической инфекции у лиц, получающих метотрексат и ШП УФБ-терапию.

Комбинированная терапия псориаза широкополосной средневолновой фототерапией с метотрексатом при рациональном подборе пациентов открывает реальные возможности в повышении эффективности лечения больных псориазом, снижении кумулятивных доз УФ-излучения и метотрексата за счет снижения разовых доз.

Однако было выявлено, что порог чувствительности к УФ-излучению и, вероятно, МЭД снижен у пациентов, получающих метотрексат и ШП УФБ-терапию, что необходимо учитывать при дозировании УФ-излучения. ■

Литература

1. Obshhaja zabolevaemost' vsego naselenija Rossii v 2012 godu. Statisticheskie materialy. Chast' II. Ministerstvo zdravooxranenija Rossijskoj Federacii. Departament analiza, prognoza i innovacionnogo razvitija zdravooxranenija FGBU «Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravooxranenija» Minzdrava. Moskva 2013; 109, 111, 113. [Общая заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы. Часть II. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. Москва 2013; 109, 111, 113.]
2. Paul B.S., Momtaz K., Stern R.S., Arndt K.A., Parrish J.A. Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 758—62.
3. Zanolli Michael. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatologic Clinics* 2004; 22: 397—406.
4. *Clinical Dermatology* /fifth edition/ Thomas P. Habif Mosby Elsevier 2010; 284—285.
5. Braun-Falco's *Dermatology* 3rd edition Burgdorf W.H.C.; Plewig G.; Wolff H.H. Springer 2008; 513—518, 1596—1597.
6. Rook's *Textbook of Dermatology*, 4 Volume Set — Print and Online Package Wiley-Blackwell 2010; 898—906.
7. *Dermatology E-Book*, 3rd Edition By Jean L. Bolognia M.D., Joseph L. Jorizzo M.D. and Julie V. Schaffer M.D. Imprint: Saunders Copyright: 2012; 129—130, 2016—2017.
8. Fitzpatrick's *Dermatology In General Medicine* (2-Volume Set) seventh edition McGraw-Hill 2007; 185—187, 2243—2249.
9. Grigor'ev D.V., Vladimirov V.V. Shirokopolosnoe srednevолновое ul'trafiолетовое izluchenie v sochetanii s metotreksatom v terapii bol'nyh psoriazom. V Vserossijskij kongress dermatovenerologov i kosmetologov Tezisy nauchnyh rabot Kazan', 2013; 16. [Григорьев Д.В., Владимиров В.В. Широкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение в сочетании с метотрексатом в терапии больных псориазом. V Всероссийский конгресс дерматовенерологов и косметологов Тезисы научных работ Казань, 2013, с. 16.]
10. Grigor'ev D.V. Kombinirovannoe lechenie psoriaza shirokopolosnym srednevолновым ul'trafiолетовым izlucheniem i metotreksatom. *Russkij medicinskij zhurnal*, 2013, 8; 413—416. [Григорьев Д.В. Комбинированное лечение псориаза широкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением и метотрексатом. *Рус мед журн*, 2013, (8): 413—416.]
11. Vladimirov V.V. Classification of skin phototypes for administration of an efficient phototherapy. *Vestn Dermatol Venerol* 2009; 4: 65—68. [Владимиров В.В. Роль классификации фототипов кожи при выборе рациональной фототерапии. *Вестник дерматологии и венерологии* 2009; (4): 65—67.]

об авторах: ▶

Д.В. Григорьев — врач-дерматовенеролог МУЗ Коломенская ЦРБ

В.В. Владимиров — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье