

Краткосрочная оценка эффективности и безопасности ПУВА-терапии в комбинации с метотрексатом у больных псориазом

Д.В. Прохоров, Е.В. Сёмкина, Г.А. Винцерская, Т.И. Кириллук, А.А. Чопикян

Short-term evaluation of the efficacy and safety of PUVA-therapy in combination with methotrexate in patients with psoriasis

D.V. Prokhorov, E.V. Semkina, G.A. Vincerskaya, T.I. Kirilyuk, A.A. Chopikyan

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: псориаз, метотрексат, ПУВА-терапия

Резюме

Краткосрочная оценка эффективности и безопасности ПУВА-терапии в комбинации с метотрексатом у больных псориазом

Д.В. Прохоров, Е.В. Сёмкина, Г.А. Винцерская, Т.И. Кириллук, А.А. Чопикян

ПУВА-терапия – один из наиболее эффективных способов лечения псориаза, а его одновременное использование с метотрексатом позволяет достичь быстрого очищения кожи, даже при тяжелой форме течения псориаза, и добиться длительной ремиссии заболевания.

Проведен краткосрочный анализ эффективности и безопасности применения комбинации метотрексат + ПУВА-терапия у 14 пациентов с тяжелой формой псориаза, находившихся на стационарном лечении в 2018 году в ГБУЗ РК «ККВД». Статистически доказано снижение индекса тяжести течения псориаза более, чем на 70% за период лечения. Прогрессивное снижение степени инфильтрации бляшек отмечалось уже после первого сеанса ПУВА-терапии (с первой недели по вторую инфильтрация снижалась наиболее быстро), в дальнейшем процесс регресса замедлялся и стабилизировался. Цвет псориазических бляшек у всех пациентов перед началом лечения был красным, к моменту выписки у абсолютного большинства (85,7%) оставшиеся высыпания были бледно-розового цвета. В исследовании не отмечено значимого повышения активности ферментов печени, доказано отсутствие изменения скорости клубочковой фильтрации, что позволяет оценить данную терапевтическую методику как эффективную и безопасную для пациентов в краткосрочной перспективе.

Ключевые слова: псориаз, метотрексат, ПУВА-терапия

Прохоров Дмитрий Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ул. А.Невского 25, d.prokhorov@ukr.net

Сёмкина Елена Владимировна, врач-дерматовенеролог высшей категории, заведующая мужским стационарным отделением ГБУЗ РК «ККВД», г. Симферополь, ул. А.Невского 25, elenasetkina72@mail.ru

Винцерская Галина Арнольдовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ул. А.Невского 25, bulovich31@mail.ru

Кириллук Татьяна Игоревна, врач-ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ул. А.Невского 25, tatyana.kir.ch@bk.ru

Чопикян Артавазд Арсенович, врач-ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ул. А.Невского 25, artavazdchopikyan@mail.ru

Abstract

Short-term evaluation of the efficacy and safety of PUVA-therapy in combination with methotrexate in patients with psoriasis

D.V. Prokhorov, E.V. Semkina, G.A. Vincerskaya, T.I. Kirilyuk, A.A. Chopikyan

PUVA-therapy is one of the most effective ways to treat psoriasis, and its simultaneous use with methotrexate allows to achieve a quick cleansing of the skin, even with severe forms of psoriasis and to achieve long-term remission of the disease.

A short-term analysis of the efficacy and safety of the use of a combination of methotrexate + PUVA-therapy was carried out in 14 patients with severe psoriasis who were hospitalized in 2018 in the health facility of the «Crimean Skin and Venerologic Dispanser». Statistically, a decrease in the index of the severity of psoriasis is more than 70% during the period of treatment. A progressive decrease in the rate of plaque infiltration was observed already after the first session of PUVA therapy (from the first week to the second, the infiltration decreased most quickly), then the regression process slowed down and stabilized. The color of psoriatic plaques in all patients before treatment was red, by the time of discharge, the absolute majority (85.7%) of the remaining eruptions were pale pink in color. The study did not indicate a significant increase in the activity of liver enzymes; it was shown that there is no change in the glomerular filtration rate, which makes it possible to evaluate this therapeutic technique as effective and safe for patients in the short term. Keywords: psoriasis, methotrexate, PUVA-therapy

Псориаз представляет собой иммуноассоциированное заболевание многофакторной этиологии с доказанной генетической природой, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Выбор лечебной тактики у больных псориазом определяется тяжестью течения дерматоза и качеством жизни пациентов, так при среднетяжелых и тяжелых формах преимущество отдается иммуносупрессантам (метотрексат, циклоспорин), ретиноидам (ацитретин), генно-инженерным биологическим препаратам (ГИПБ): устекинумаб, адалимумаб и др., и фототерапии (ПУВА-терапия, спектральная фототерапия (СФТ)) [1].

ПУВА-терапия (фотохимиотерапия) – аббревиатура из четырех букв, фактически означающая: П – псорален (фотосенсибилизатор), УВ – ультрафиолетовые лучи, А – длинноволновой спектр ультрафиолетовых лучей [1]. Многочисленными исследованиями доказан основной механизм действия данного вида лечения, который заключается в тормозящем влиянии фотосенсибилизатора и ультрафиолетового излучения А-спектра (длина волны 320-400 нм) на синтез ДНК в эпидермоцитах [2]. Длинноволновое излучение нарушает целостность нуклеиновых кислот, а образующиеся при разрушении свободные радикалы обладают способностью вступать в ковалентную связь с препаратами-фотосенсибилизаторами псораленового ряда. Новообразованные соединения оказывают тормозящее воздействие на дезоксирибонуклеиновые кислоты, что препятствует дальнейшей пролиферативной активности эпидермоцитов. Помимо подавления пролиферации клеток эпидермиса, ПУВА-терапия оказывает и другие фотобиологиче-

ские эффекты: иммунодепрессивное, противовоспалительное. Ключевое в отношении псориаза, иммуносупрессивное действие реализуется посредством индукции апоптоза Т-лимфоцитов в пораженной коже, минимизации дисбаланса клеток CD4+, CD25+ в периферической крови пациентов. Доказанным является факт снижения экспрессии гамма-интерферона, ИЛ-12 и ИЛ-23 в эпидермисе и дерме пораженных участков кожи у больных псориазом уже после 20 сеансов ПУВА-терапии [3].

Метотрексат (МТХ) – антиметаболит, напоминающий структурно фолиевую кислоту, но отличается от нее наличием карбоксильной группы в четвертом положении птеридиновой молекулы (у фолиевой кислоты в данном положении находится аминогруппа) и добавлением метиловой группы в десятом положении 4-аминобензойной кислоты. Основное фармакологическое свойство МТХ – антипролиферативное, реализуемое за счет инактивации фермента дигидроксифлавона (ДФФ), что ведет к уменьшению запасов фолатов внутри клеток. МТХ обладает ингибирующей активностью в отношении лимфоцитов, тормозит продукцию фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-8 (ИЛ-8), ИЛ-12 и увеличивает секрецию ИЛ-6, ИЛ-10. МТХ влияет на баланс CD4+, CD8+, подавляет функциональную активность нейтрофилов. Для лечения псориаза применяется с 1958 года, благодаря хорошему клиническому эффекту и удовлетворительной переносимости в сравнении с другими иммуносупрессантами препарат на протяжении долгого времени является наиболее назначаемым в терапии данного дерматоза [4].

При резистентности к традиционным видам терапии у пациентов с тяжелым течением псориаза возможно назначение комбинации метотрексата и ПУВА-терапии с учетом противопоказаний и регулярным мониторингом общего состояния пациен-

тов и лабораторных показателей. На сегодняшний день ПУВА-терапия – эффективный и экономически мало затратный вид терапии, а его одновременное использование с метотрексатом позволяет достичь быстрого очищения кожи даже при тяжелой форме течения псориаза и добиться длительной ремиссии заболевания [5, 6].

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность применения комбинации метотрексат + ПУВА-терапия у пациентов с тяжелой формой псориаза.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 14 пациентов мужского пола, проходивших стационарное лечение в течение 28 дней в ГБУЗ РК «ККВД» в 2018 г. с диагнозом: тяжелая форма распространенного псориаза. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 27 до 67 лет (средний возраст пациентов составил 47,36 лет), а средняя длительность течения заболевания – $17,54 \pm 8,7$ лет. У 85,7% пациентов-участников исследования были верифицированы как кожные, так и суставные проявления псориаза. Поражение ногтевых пластинок было отмечено в виде: точечных «наперстковидных» вдавлений — 41,7%, подногтевого гиперкератоза — 41,7%, онихолизиса — 25,0%, симптома «масляного пятна» — 58,3%. Два пациента были госпитализированы с диагнозом псориазическая эритродермия.

В связи с неэффективностью ранее проводимой терапии всем больным был назначен метотрексат в дозировке от 10 до 20 мг/неделю и фолиевая кислота 5 мг/нед. в комбинации с ПУВА-терапией. Препарат-фотосенсибилизатор — аммифурин использовался в дозировке от 60 до 100 мг per os за 2 часа до сеанса. Количество сеансов ПУВА-терапии составило от 10 до 15 (4 сеанса в неделю в среднем), начальная экспозиция определена в 7

минут. Топическая терапия включала в себя применение глюкокортикостероидов и эмольентов. Дополнительно пациентам с кожным зудом были назначены антигистаминные препараты. Учитывая доказанную гепатотоксичность иммуносупрессантов и фотосенсибилизаторов, пациенты получали фосфолипиды в дозировке 600 мг 3 р/д. С целью исключения наличия противопоказаний всем больным до госпитализации были проведены клинико-лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, развернутый биохимический профиль, флюорографическое обследование), консультация терапевта.

Суммарная полученная дозировка метотрексата ранее ни у одного пациента не превышала 700 мг. Побочных эффектов, которые можно отнести к категории «серьезных», при приеме метотрексата у пациентов, использовавших его в лечении до начала исследования, не обнаружено. Четверть пациентов уже получала ранее ПУВА-терапию, среднее количество процедур не превысило 30.

Всем пациентам в исследовании определялся индекс PASI — индекс площади и тяжести поражения псориазом, который позволяет оценить тяжесть течения дерматоза и эффективность используемой терапии [7]. Проводился регулярный четырехкратный контроль лабораторных показателей крови, анализировались результаты в день поступления, спустя 1 и 2 неделю терапии и за день до выписки из стационара. Анализ полученных данных проводился с помощью пакета STATISTICA for WINDOWS 6.0 (фирма StatSoft, США) с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [8].

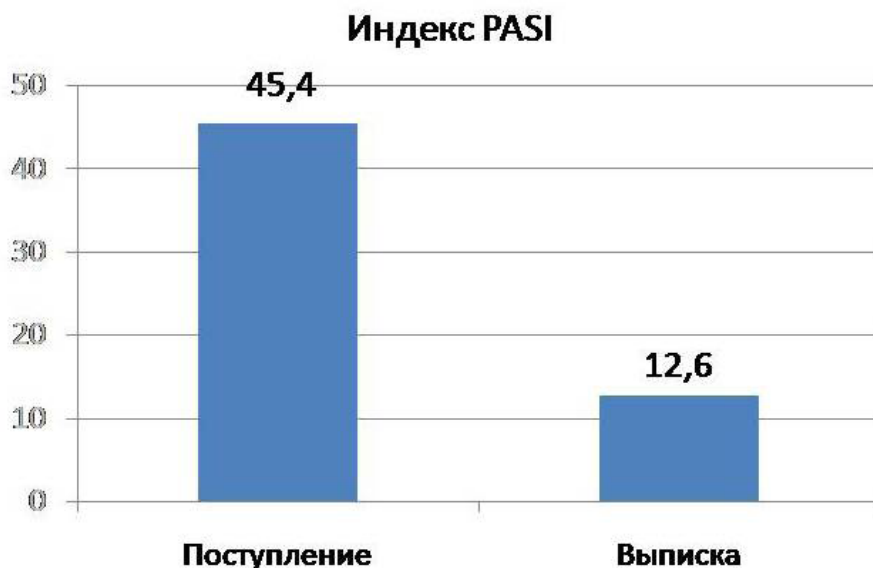


Рис. 1. Оценка индекса тяжести поражения псориазом (PASI) при госпитализации и при выписке

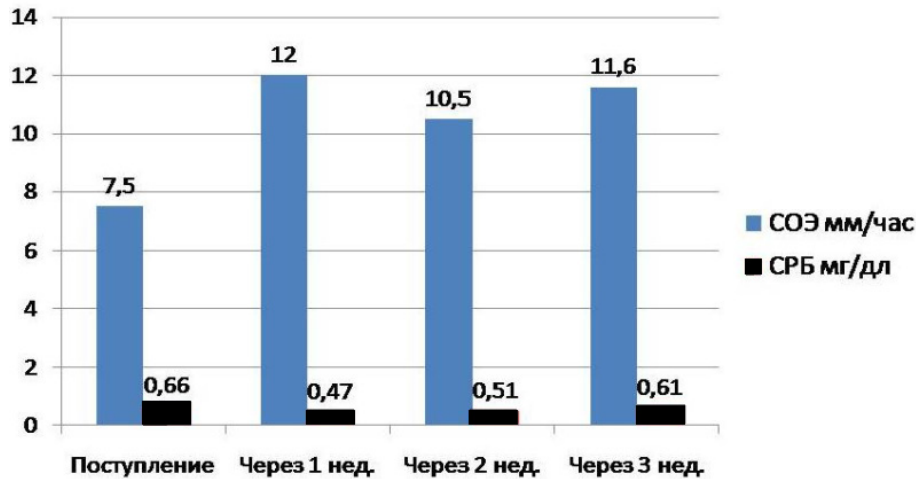


Рис. 2. Динамика показателей СОЭ и СРБ в процессе лечения

Результаты и обсуждение

Значение индекса тяжести поражения псориазом (PASI) при госпитализации составило $45,4 \pm 9,97$, что соответствовало тяжелому течению дерматоза. Оценивая данный показатель к моменту выписки, было отмечено его достоверное снижение до $12,62 \pm 5,67$ (PASI 72%), $p < 0,05$ (рис.1).

На момент поступления 86% пациентов предъявляли жалобы на зуд кожи, ко второй неделе исследования зуд беспокоил только 5 пациентов, при выписке ни один пациент не жаловался на субъективное ощущение зуда ($p < 0,05$). Прогрессивное снижение степени инфильтрации бляшек отмечалось уже после первого сеанса ПУВА-терапии (с первой недели по вторую инфильтрация снижалась наиболее быстро), в дальнейшем процесс регресса замедлялся и стабилизировался. Цвет псориазических бляшек у всех пациентов перед началом лечения был красным, с выраженным шелушением, спустя неделю использования описанной терапевтической комбинации бляшки и папулы побледнели, приобрели цвет от ярко-розового до бледно-розового. К моменту выписки у абсолютного большинства (85,7%) оставшиеся высыпания были бледно-розового цвета. Показатели интенсивности воспаления изменялись в динамике незначительно: так, СОЭ при поступлении – $7,4 \pm 3,97$ мм/ч, ко второй неделе лечения – $10,5 \pm 5,03$ мм/ч, за день до выписки $11,6 \pm 5,88$ мм/ч, показатели СРБ на протяжении всего лечения находились в пределах референсных значений – $0,66 \pm 0,19$ мг/дл, вторая неделя – $0,51 \pm 0,9$ мг/дл, при выписке – $0,61 \pm 0,11$ мг/дл. Статистически значимого изменения в ходе анализа СРБ и СОЭ не выявлено ($p > 0,05$), (рис.2).

В исследовании проводился мониторинг трансаминаз печени, при госпитализации среднее значение АЛТ и АСТ составило $33,60 \pm 7,94$ Ед/л и $25,77 \pm 5,66$ Ед/л, соответственно, спустя две недели лечения было отмечено возрастание показателей АЛТ на 39,0% и АСТ на 14,1%, данные при выписке: АЛТ – $42,58 \pm 9,08$ Ед/л и АСТ – $27,31 \pm 4,87$

Ед/л, что укладывается в пределы допустимых значений. Нами еженедельно оценивалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ [9]. При сдаче первого анализа на уровень креатинина средний показатель СКФ составил $77 \pm 4,42$ мл/мин/1,73м². А спустя три недели лечения – $71 \pm 2,29$ мл/мин/1,73м², значимого статистически снижения скорости клубочковой фильтрации не обнаружено ($p > 0,05$). Среди нежелательных явлений (НЯ) при использовании описанной терапевтической комбинации у 2 пациентов однократно возникла тошнота и головная боль. Других НЯ в ходе исследования отмечено не было.

Выводы

В ходе проведенного исследования применения комбинации ПУВА-терапии + метотрексат нами было отмечено достоверное снижение индекса PASI. Зуд у пациентов полностью разрешался уже ко второй неделе лечения. Значительное снижение инфильтрации бляшек и побледнение отмечались уже ко второй неделе лечения. Отсутствовали серьезные нежелательные явления; статистически значимого повышения уровня печеночных трансаминаз и снижения скорости клубочковой фильтрации обнаружено не было, что показывает высокую эффективность и безопасность применения данной комбинации в краткосрочной оценке лечения псориаза.

Литература

1. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6. — № 20. — С. 1318-1323.
2. Ronai Z.A., Lambert M.E., Weinstein I.B. Inducible cellular responses to ultraviolet light irradiation and other mediators of DNA damage in mammalian cells // Cell Biol. Toxicol. — 199. — 6(1) — P. 105-26.
3. Johnson-Huang L.M., Suárez-Fariñas M., Sullivan-W'halen M., Gil-leandean P., Krueger J.G., Lowes M.A. Effective narrow-band ultraviolet B radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques // J. Invest. Dermatol. — 2010. — 130(11). — P.2654-63.
4. Знаменская А.Ф., Чикин В.В., Бакулев А.А. [и др.] // Федеральные

клинические рекомендации по веде-

нию больных псориазом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – 2015. – С.59.

5. Morison W. L., Momtaz K., Parrish J. A., Fitzpatrick T. B. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis // *J Am Acad dermatol.* - 1982. - 6 (1) – P. 46-51.

6. Paul B.S., Momtaz K., Stern R.S. et al. Combined methotrexate—ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. // *J Am Acad dermatol.* - 1982. – 7 (6).- P. 758-762.

7. Адашкевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адашкевич // М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2014. – С.352.

8. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О.Ю. Реброва // М.: Медиасфера. – 2002. – С. 312.

9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Ann Intern Med.* – 2009. P. 150:604-612.