



Результаты лечения препаратом метотрексат у пациентов с ограниченной склеродермией

З.А. Невозинская, к.м.н.¹, А.В. Косталевская, к.м.н.¹, Л.Р. Сакания, к.м.н.^{1,2}, Н.Н. Потекаев, д.м.н., проф.¹, И.М. Корсунская, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Ирина Марковна Корсунская, marykor@bk.ru

Для цитирования: Невозинская З.А., Косталевская А.В., Сакания Л.Р. и др. Результаты лечения препаратом метотрексат у пациентов с ограниченной склеродермией. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (12): 14–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-12-14-17

В течение многих лет основным методом лечения ограниченной склеродермии было применение препаратов пенициллинового ряда, однако их использование не всегда обеспечивало длительную ремиссию. В настоящее время основной этиологической теорией при склеродермии является аутоиммунная теория, в связи с чем логично предположить, что препараты, применяемые при лечении данного заболевания, должны воздействовать на иммунную систему. Одним из таких препаратов является метотрексат. Проведен обзор литературных данных на тему лечения склеродермии данным препаратом в электронной базе данных PubMed. Были обследованы 32 пациента (24 женщины и 7 мужчин) в возрасте от 48 до 73 лет, получивших лечение раствором метотрексат в дозировке 15 мг один раз в неделю в период от 9 до 12 месяцев. Длительность заболевания колебалась от одного года до пяти лет. 20 больным метотрексат был назначен на этапе индурации и 12 пациентам – на этапе атрофии. На фоне проводимой терапии у пациентов отмечалась положительная динамика: плотность очагов уменьшалась, очаги приобретали буроватый оттенок, венчик роста по периферии очагов разрешался. До начала лечения трое больных предъявляли жалобы на чувство стянутости кожи, которое после окончания лечения полностью исчезло. Для определения эффективности проводимой терапии у 10 пациентов с наиболее распространенным кожным процессом и быстрым прогрессированием заболевания было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) кожи до и после получения терапии. По результатам УЗИ кожи выявлено, что на фоне применения препарата метотрексат у пациентов отмечаются уменьшение толщины и снижение акустической плотности эпидермиса, а также уменьшение толщины и увеличение акустической плотности дермы, что клинически проявлялось в уменьшении плотности очага, возможности собрать кожу в складку и исчезновении чувства стянутости кожи.

Ключевые слова: локализованная склеродермия, метотрексат, ультразвуковое исследование кожи

Локализованная склеродермия является аутоиммунным заболеванием вследствие коллагеноза и проявляется склерозом кожи. Этиология данного дерматоза до сих пор остается невыясненной. Особое внимание в развитии заболевания уделяется сосудистым нарушениям, фиброзу кожи и нижележащих тканей, иммунным нарушени-

ям, изменениям уровней Т- и В-лимфоцитов, а также уровней интерлейкинов (ИЛ).

В связи с тем что патогенез дерматоза до конца не изучен, подбор методов терапии данного заболевания также является трудной задачей для врача-дерматолога. В последнее время в специальной литературе все больше внимания уделяется терапии ограниченной

склеродермии препаратом метотрексат. Особенно тщательно исследуются возможности препарата при лечении тяжелых форм склеродермии у детей, в частности инвалидизирующей пансклеротической [1–3] и линейной [4, 5]. Также имеются сведения в отношении лечения ограниченной формы склеродермии раствором метотрексата у взрослых [6, 7].

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, который препятствует синтезу пурина и пиримидина и обладает противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. Есть мнение, что при склеродермии метотрексат оказывает противовоспалительное, антифиброзное действие и регулирует экспрессию определенных видов цитокинов.

Противовоспалительное действие метотрексата обусловлено высвобождением аденозина вследствие ослабления оксидативного взрыва нейтрофилов и моноцитов, снижения хемотаксиса лейкоцитов и подавления секреции медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , ИЛ-10, ИЛ-12, интерферона γ) и активности моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов [8]. Антифиброзный эффект метотрексата может быть обусловлен его противовоспалительным действием или его прямым воздействием на фибробласты в дерме [9]. Кроме того, метотрексат ингибирует ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 [9], что связано с улучшением состояния кожного процесса у пациентов со склеродермией. Противопоказаниями для применения препарата метотрексат является повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому другому компоненту препарата – тяжелое нарушение функции печени и почек, нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе, тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция, алкоголизм, синдром иммунодефицита, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта в активной фазе, беременность и период грудного вскармливания.

Эффективность проводимой терапии у дерматологических пациентов можно определять различными способами, в том числе и с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) кожи. Данная методика является безопасным, безболезненным, неинвазивным методом исследования. Важным является также тот факт, что при необходимости его можно повторять несколько раз. Ю.А. Сапожникова доказала, что данная диагностическая методика является эффективной и при ограниченной склеродермии [10].

Под нашим наблюдением находилось 52 пациента в возрасте от 18 до 73 лет. Клиническая картина патологического кожного процесса была представлена множественными очагами розовато-сиреневого цвета или пятнами цвета слоновой кости с венчиком роста по периферии розовато-сиреневого цвета, а также очагами атрофии размером от 5,0 × 3,0 до 8,0 × 12,0 см в диаметре, локализованными на коже туловища и конечностей. Кожа в области очага была уплотнена и с трудом собиралась в складку.

Всем пациентам был назначен препарат метотрексат, 10 пациентам (двум женщинам и восьми мужчинам) в возрасте от 51 до 70 лет было проведено ультразвуковое сканирование кожи до и после терапии метотрексатом. При этом в возрастном промежутке от 51 до 60 лет было четверо, а в возрастном промежутке от 61 до 70 лет – шестеро пациентов. Длительность заболевания колебалась от двух до пяти лет, при этом по трое больных страдали ограниченной склеродермией в течение двух и пяти лет и по двое пациентов – в течение трех и четырех лет соответственно. Количество курсов терапии, предшествующих назначению раствора метотрексата, колебалось от четырех до девяти. Трое пациентов получили по четыре и трое – по пять курсов комбинированной терапии. Еще двое больных были пролечены по шесть раз и по одному пациенту получили по семь и девять курсов комбинированной терапии соответственно.

Предшествующие курсы комбинированной терапии включали в себя назначение раствора бензилпенициллина натриевой соли 1 млн два раза в день в течение 10 дней внутримышечно, раствор депротеинизированного гемодеривата крови телят 40 мг/мл 5 мл внутривенно капельно, раствор азоксимера бовгиалуронидазы 3000 МЕ внутримышечно один раз в три дня или раствор гиалуронидазы 64 ЕД внутримышечно, пентоксифиллин 100 мг по одной таблетке три раза в день внутрь, хлоропирамина гидрохлорид 25 мг по одной таблетке два раза в день. В качестве наружной терапии на высыпания наносили депротеинизированный гемодериват крови телят в виде крема или мази два раза в день или крем Бетаметазон 0,05% (15 г) два раза в день. Однако проводимая ранее терапия не показала выраженного эффекта. Таким образом, показаниями для применения препарата метотрексат для пациентов были длительное течение заболевания и отсутствие положительного эффекта либо обострение кожного процесса на фоне проведения нескольких курсов комбинированной терапии, а также наличие противопоказаний к применению системных глюкокортикостероидов.

Пациенты, которым был назначен раствор метотрексата, страдали рядом хронических заболеваний: патологией сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом второго типа, бронхиальной астмой, железодефицитной анемией, патологией суставов и патологией мочевыделительной системы. Противопоказания для применения метотрексата отсутствовали.

При назначении раствора метотрексата в дозировке (в зависимости от веса пациента) 10–15 мг один раз в неделю в течение от девяти до 12 месяцев побочных эффектов отмечено не было. Также всем больным назначали фолиевую кислоту пять раз в неделю, кроме дня инъекции и следующего дня, на протяжении всего времени применения раствора метотрексата.

На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение кожного процесса: высыпные элементы приобретали буровато-коричневый оттенок, венчик роста по периферии свежих высыпаний разрешался, плотность очага уменьшалась, кожа в этой области легко собиралась в складку.



Рис. 1. Пациентка Г. до начала терапии



Рис. 2. Пациентка Г. после проведенной терапии

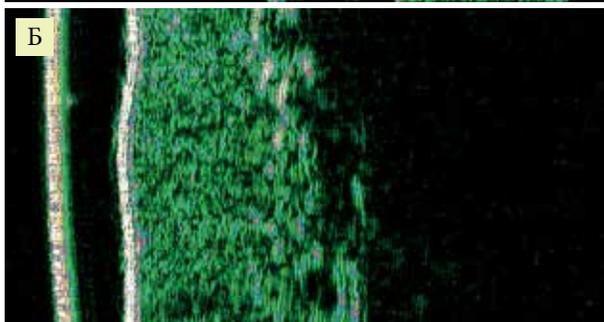
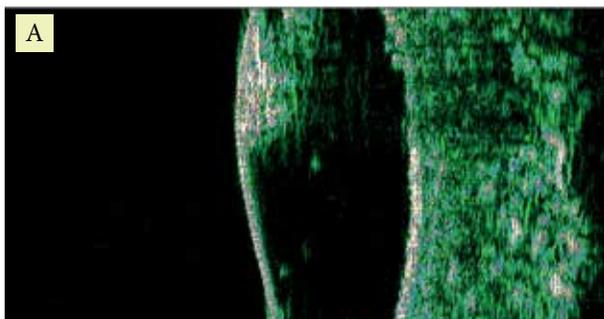


Рис. 3. УЗИ кожи пациентки Г. перед лечением: А – участок кожи рядом с очагом поражения; Б – высыпной элемент на стадии индурации

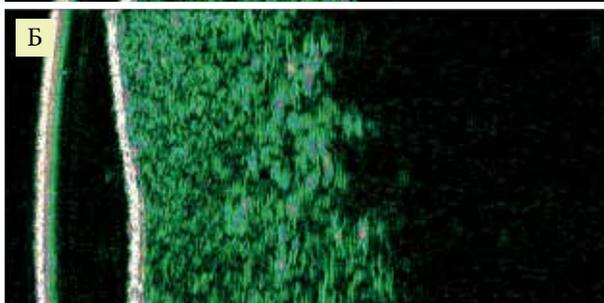
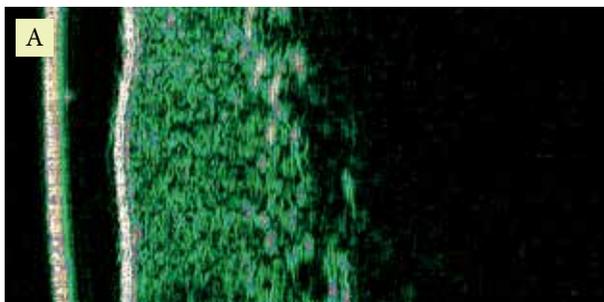


Рис. 4. УЗИ кожи пациентки Г. после окончания курса лечения: А – УЗИ кожи до начала терапии; Б – УЗИ кожи после проведенной терапии

Для оценки эффективности проводимой терапии было проведено УЗИ кожи до начала и после окончания лечения при помощи системы цифровой ультразвуковой визуализации DUB (Digital Ultraschall Bildsystem) ScinScanner (Германия). Ультразвуковое сканирование кожи проводили у пациентов в двух областях – в очаге поражения и в непосредственной близости от очага в области визуально непораженного участка кожи на частоте зондирующего сигнала 22 МГц и глубине сканирования до 0,7–0,8 см. В зависимости от экзогенности структуры цветовая палитра изображений меняется: гипоэхогенные участки с развитой сосудистой сетью окрашены в черный, а роговой слой эпидермиса (гиперэхогенный) – в беловатый цвет. С увеличением количества жидкости в ткани ее экзогенность снижается и цветовой спектр смещается в сине-зеленый оттенок.

В качестве примера приведена история болезни 51-летней пациентки Г., страдающей ограниченной склеродермией в течение пяти лет, у которой после третьего курса комбинированной терапии отмечалось обострение кожного процесса в виде появления на коже туловища новых очагов розовато-сиреневого цвета размером до 10–15 см в диаметре. Пациентка жаловалась на чувство стянутости кожи, которое до этого времени не отмечалось. Кожа в области очагов с трудом собиралась в складку (рис. 1). По результатам гистологического исследования кожи, диагноз ограниченной склеродермии был подтвержден. Пациентке был назначен раствор метотрексата в дозировке 15 мг в неделю с сопровождающей терапией в течение 12 месяцев. На фоне проводимой терапии отмечено улучшение – очаги приобрели буроватый оттенок, кожа в области очагов легко собиралась в складку (рис. 2). Через восемь месяцев после начала применения препарата пациентка обратила внимание на то, что ощущение стянутости кожи уменьшилось, а через 10 месяцев – исчезло.

Перед назначением лечения больной было проведено УЗИ кожи. На рис. 3 представлена ультразвуковая картина до лечения: очаг неизменной кожи рядом с высыпным элементом (рис. 3 А) и высыпной элемент на стадии индурации (рис. 3 Б). Как видно на сканограмме (рис. 3 Б), отмечается незначительное увеличение толщины и повышение акустической плотности эпидермиса по сравнению со сканограммой (рис. 3 А). На сканограмме (рис. 3 Б) также отмечаются равномерное увеличение толщины дермы вследствие увеличения количества коллагеновых волокон и повышение акустической плотности дермы вследствие более плотного расположения коллагеновых волокон по сравнению с неизменной кожей (рис. 3 А).

Для определения эффективности терапии пациентке после окончания курса лечения повторно было проведено УЗИ кожи. На рис. 4 представлена ультразвуковая картина до лечения (рис. 4 А) и после проведенной терапии (рис. 4 Б). Как видно на сканограмме из рис. 4 Б, после проведенного курса лечения отмечается незначительное уменьшение толщины

и повышение акустической плотности эпидермиса по сравнению с рис. 4 А, а также уменьшение толщины дермы на рис. 4 Б по сравнению с рис. 4 А, что свидетельствует об эффективности терапии препаратом метотрексат.

Представленные данные демонстрируют успешность лечения пациентов, страдающих ограниченной склеродермией, с применением препарата метотрексат, который является эффективным сред-

ством для лечения данного дерматоза. Назначение раствора метотрексата привело к положительному клиническому эффекту, что было подтверждено УЗИ кожи. Важно также то, что полученные результаты согласуются с данными отечественной и зарубежной литературы. Описанный подход к терапии и оценке ее эффективности может быть внедрен в повседневную работу с пациентами с различными формами склеродермии. ●

Литература

1. Mahendra M.K., Saurabh R.J. Disabling pansclerotic morphea of childhood with extracutaneous manifestations. *Indian J. Dermatol.* 2013; 58 (2): 159.
2. Indirakshi J., Harikrishna R.M., Abhilash K. Disabling pansclerotic morphoea of childhood. *Case Reports BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2017222132.
3. Ventéjou S., Schwieger-Briel A., Nicolai R., et al. Case report: pansclerotic morphea-clinical features, differential diagnoses and modern treatment concepts. *Front. Immunol.* 2021; 12: 656407.
4. Legendre L., Cuinat L., Curot J., et al. Facial linear scleroderma associated with neurological abnormalities relating to microangiopathy. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2016; pii: S0151-9638(16)30331-3.
5. Peña-Romero A.G., García-Romero M.T. Diagnosis and management of linear scleroderma in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019; 31 (4): 482-490.
6. Mertens J.S., van den Reek J.M., Kievit W., et al. Drug survival and predictors of drug survival for methotrexate treatment in a retrospective cohort of adult patients with localized scleroderma. *Acta Derm. Venereol.* 2016; 96 (7): 943-947.
7. Platsidaki E., Tzanetakou V., Kouris A., Stavropoulos P.G. Methotrexate: an effective monotherapy for refractory generalized morphea. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2017; 10: 165-169.
8. Галлямова Ю.А., Асоскова А.В. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике. *Лечащий врач.* 2021; 5 (24): 46-51.
9. Guo Q., He M., Cen J., et al. Efficacy and safety of ablative fractional laser-assisted delivery of methotrexate in adults with localized scleroderma: a randomized and controlled clinical trial. *Pharmaceutics.* 2022; 14 (11): 2261.
10. Сапожникова Ю.А. Ультразвуковое сканирование в оценке морфологии кожи у больных хроническими дерматозами: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016.

Results of Methotrexate Treatment in Patients with Localized Scleroderma

Z.A. Nevozinskaya, PhD¹, A.V. Kostalevskaya, PhD¹, L.R. Sakaniya, PhD^{1, 2}, N.N. Potekaev, PhD, Prof.¹, I.M. Korsunskaya, PhD, Prof.²

¹ *Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology*

² *Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS, Moscow*

Contact person: Irina M. Korsunskaya, marykor@bk.ru

For many years, the main treatment for localized scleroderma were penicillin drugs, but it doesn't always provide long-term remission. Currently, the main etiological theory of scleroderma is the autoimmune theory, and therefore it is logical to assume that the drugs used for treatment should affect the immune system. One of such kind of drug is Methotrexate. A review of the literature regarding the treatment of scleroderma with this drug was conducted in the PubMed electronic database. We examined 32 patients (24 women and 7 men) aged 48 to 73 years who received Methotrexate solution treatment with a dosage of 15 mg once a week for a period of 9 to 12 months. The duration of the disease ranged from one year to five years. Methotrexate was prescribed to 20 patients at the induration stage and to 12 patients at the atrophy stage. During the therapy, patients showed positive dynamics: the density of the lesions decreased, the lesions acquired a brownish tint, and the growth ring along the periphery of the lesions resolved. Before the start of treatment, three patients complained about a feeling of skin tightness, which completely disappeared after the end of treatment. To determine the effectiveness of the therapy, a skin ultrasound was performed before and after receiving therapy in 10 patients with the most common skin process and rapid progression of the disease. According to the results of skin ultrasound, it was revealed that during the Methotrexate treatment, patients experienced a decrease in thickness and the acoustic density of the epidermis, as well as a decrease in thickness and an increase in the acoustic density of the dermis, which was clinically manifested in a decrease in the density of the lesion, the ability to gather the skin into a fold and the disappearance of skin tightness feeling.

Keywords: *localized scleroderma, Methotrexate, skin ultrasound*