



Рахматов А.Б. ✉, Медетова Ж.С.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан

Коррекция метаболического синдрома у пациентов с псориазом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 04.03.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: rakhmatov1953@gmail.com

Резюме

При лечении 109 пациентов с различными формами псориаза был использован инъекционный метотрексат в дозе 15 мг в неделю в течение 8 недель, что позволило получить терапевтический эффект у 89 (81,7%) пациентов и улучшить показатели липидного обмена.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, диагностика, лечение

Rakhmatov A. ✉, Medetova J.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

Correction of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the creation of the article.

Submitted: 04.03.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: rakhmatov1953@gmail.com

Abstract

In the treatment of 109 patients with various forms of psoriasis, injectable methotrexate was used at a dose of 15 mg per week for 8 weeks, which allowed therapeutic effects in 89 (81.7%) patients and normalized lipid metabolism parameters.

Keywords: psoriasis, metabolic syndrome, diagnosis, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Псориаз рассматривается как хроническое иммуноассоциированное мультифакториальное заболевание, занимающее одно из ведущих мест среди всей дерматологической патологии [6, 9, 20]. Неуклонный рост заболеваемости псориазом с тяжелым рецидивирующим течением, манифестацией дерматоза в детском возрасте определяют актуальность проблемы [9]. В воспалительный процесс при псориазе вовлекаются различные органы и системы организма (иммунная, сердечно-сосудистая, опорно-двигательная с развитием псориатического артрита (ПА)) [2, 6, 8, 15, 18]. Распространенность ПА среди пациентов с псориазом (Пс) колеблется от 7% до 47%, причем у 15% пациентов артрит развивается до поражения кожных покровов. Примерно у 50% пациентов ПА протекает с поражением мелких суставов. Коварной особенностью ПА является то, что у части пациентов заболевание может протекать безболезненно, что приводит к поздней постановке диагноза, когда изменения в суставах, приводящие в итоге к ограничению движений, уже необратимы [2]. Понятие «псориатическая болезнь» отражает системность патологических проявлений у пациентов с указанным дерматозом. У большинства пациентов с псориазом выявляются признаки метаболического синдрома, который способен влиять не только на клинические проявления, но и на эффективность проводимой терапии, что значительно ухудшает качество жизни пациентов [9].

Само понятие метаболического синдрома представляет собой сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, вызывающих раннее развитие атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений [8, 10, 12, 16]. Термин «метаболический синдром» был введен еще в 1923 г. Е. Kylin, когда у одного пациента была выявлена артериальная гипертензия, гипергликемия и гиперурикемия [13]. Согласно протоколам Международной диабетической федерации от 2005 г., в понятие метаболического синдрома включаются: абдоминальное ожирение, гипертоническая болезнь, ИБС, дислипидемия, гиперинсулинемия. В доступной литературе имеются данные о значительном повышении частоты сахарного диабета у пациентов с псориазом, с одной стороны, и о том, что среди пациентов с сахарным диабетом частота псориаза составляет примерно 10%, хотя в популяции всего 1%, с другой стороны [17].

В настоящее время предлагается концепция, согласно которой при метаболическом синдроме формируются цитокинзависимые патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, ИБС, псориаз, артриты, болезнь Крона и другие [10, 19].

При многих кожных заболеваниях могут наблюдаться нарушения липидного обмена, в частности при псориазе, которые должны учитываться при проведении соответствующей терапии [4, 11]. Ранее было отмечено, что у пациентов с псориазом в большинстве случаев отмечается повышенное содержание холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), что являлось свидетельством наличия атерогенности при данном дерматозе [9].

Лечение пациентов с псориазом направлено на уменьшение клинических проявлений заболевания, увеличение периода ремиссии и улучшение их качества жизни. Выбор метода зависит от данных анамнеза, клинической формы заболевания, тяжести течения процесса, возраста пациента и наличия сопутствующих заболеваний (преморбидное состояние пациента с псориазом).

В настоящее время существует широкий выбор средств для лечения пациентов с псориазом, включая фототерапию, иммуносупрессивные, цитостатические препараты и системные ретиноиды [1, 3, 7, 9, 20]. Наряду с иммуносупрессивными препаратами в терапии пациентов с псориазом (Пс) и псориатическим артритом (ПА) используется цитостатический препарат метотрексат, который относится к группе антиметаболических препаратов и является антагонистом фолиевой кислоты [5, 14, 18]. Многочисленными исследованиями доказана его эффективность, и в настоящее время он остается препаратом выбора при лечении пациентов с тяжелыми распространенными формами псориаза и «золотым стандартом» для лечения пациентов с ПА [2, 9].

Метотрексат (MTX) относится к цитостатическим препаратам и является антагонистом фолиевой кислоты. MTX конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу и некоторые фолатзависимые ферменты, что приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и, как следствие, синтеза ДНК и РНК. MTX угнетает продукцию медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, ФНО- α , IL-1 β и другие. У пациентов с псориазом MTX рекомендуется при наличии показаний к системной терапии: при резистентности к проводимой наружной терапии, при распространенных высыпаниях (индекс PASI >20 баллов). Вместе с тем длительное применение MTX у пациентов с Пс и ПА в клинической практике позволяет констатировать его эффективность, однако не исключает возможность формирования нежелательных побочных явлений, к которым относятся гепатотоксичность, анемия и нейтропения, желудочно-кишечные проявления (тошнота, рвота, стоматит, потеря аппетита и др.), что снижает комплаентность терапии и ограничивает применение препарата [18].

Одним из путей минимизации нежелательных явлений при терапии MTX является изменение его пути введения вместо перорального приема, что наиболее часто применяется в практике дерматовенерологов и ревматологов, – проведение подкожных инъекций в аналогичном дозовом и временном режиме [14]. Имеются единичные сообщения, указывающие не только на снижение индекса PASI на 72,15% от исходного уровня через 12 недель подкожных инъекций препарата в дозе 15 мг, но и на достоверное снижение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови на 50%, а также на стабилизацию уровней других показателей биохимической гепатограммы [16].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность и безопасность инъекционного метотрексата (метортрит) при лечении пациентов с псориазом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 109 пациентов с псориазом (мужчин – 47, женщин – 62) в возрасте от 20 до 55 лет, причем в возрастной группе 20–30 лет было 27 пациентов; 30–40 лет – 32; 40–50 лет – 20; 50–60 лет – 17 и старше 60 лет – 17. Были диагностированы следующие клинические формы псориаза: вульгарная – у 36 (33,1%) пациентов; ладонно-подошвенная – у 10 (9,2%); экссудативная – у 8 (7,3%); артропатическая – у 45 (41,3%); эритродермическая – у 10 (9,1%). Для оценки тяжести псориатического процесса был использован индекс PASI. Были изучены показатели липидного обмена на автоанализаторе MINDRAY BS-200 (Китай). Контрольная группа была представлена 22 практически здоровыми лицами в возрасте 20–40 лет.

Исследования по липидному изучению показателей липидного обмена были проведены у 92 пациентов с псориазом в возрастной группе 20–55 лет. Лечение метотрексатом (монотерапия) получали все 109 пациентов с псориазом с обязательным назначением через 24 часа 5 мг фолиевой кислоты.

Следует указать, что у пациентов с псориазом были выявлены следующие сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистые (33,9%), желудочно-кишечные (20,2%), ожирение (66,1%), сахарный диабет (16,5%), дыхательной системы (8,3%).

Нами были выделены критерии, позволяющие проводить настоящее исследование по инъекционному метотрексату: возраст от 18 лет и старше, наличие подписанного информированного согласия на участие в данном исследовании; у пациента устанавливался диагноз крупнобляшечного псориаза среднетяжелой или тяжелой степени при длительности заболевания не менее 6 месяцев; у пациентов определялся индекс PASI >10 баллов; исключение беременности; способность пациента соблюдать процедуры исследования.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты получали лечение инъекционным метотрексатом как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Метотрексат вводился в дозе 15 мг подкожно 1 раз в неделю в течение 8 недель. Эффективность терапии инъекционным метотрексатом была оценена с помощью показателя регресса псориатического процесса: PASI 50, PASI 75, PASI 90, что представлено в табл. 1.

Проведенное лечение показало, что оно было эффективно у всех пациентов как с умеренной тяжестью псориаза (индекс PASI >10 баллов), так и с более тяжелыми проявлениями дерматоза (индекс PASI >20 баллов). Среди всех наблюдаемых пациентов «неответчиков» на проводимую терапию метотрексатом не наблюдалось. Наиболее частым результатом лечения являлся показатель PASI 75, который был зафиксирован после окончания лечения метотрексатом в группе пациентов с индексом PASI >10 баллов в 62,8% случаев, с индексом PASI >20 баллов в 74,2%. Следует отметить, что лечение инъекционным метотрексатом, кроме значимого регресса псориатических элементов, способствовало уменьшению клинических проявлений суставного синдрома: исчезновению артралгий и скованности и тугоподвижности мелких суставов кистей и стоп, уменьшению примерно в 2 раза явлений энтезитов и отсутствию появления дактилитов.

Нами было отдельно изучено состояние липидного обмена у пациентов с псориазом, результаты которого представлены в табл. 2.

Как видно из приведенных данных, у пациентов с псориазом в общей группе отмечаются значительные нарушения липидного обмена практически по всем изученным

Таблица 1
Эффективность терапии пациентов с псориазом инъекционным метотрексатом
Table 1
Efficacy of therapy for patients with psoriasis injected

Пациенты с псориазом	PASI 50	PASI 75	PASI 90
PASI >10 баллов (n, %) n=43	4 9,3%	27 62,8%	12 27,9%
PASI >20 баллов (n, %) n=66	8 12,1%	49 74,2%	9 13,6%

Таблица 2
Состояние показателей липидного обмена у пациентов с псориазом
Table 2
State of lipid metabolism indicators in patients with psoriasis

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Пациенты с псориазом (n=92)
ХС (mmol/L)	3,15±0,23	5,65±0,21*
ТГ (mmol/L)	1,22±0,09	6,25±0,33**
ХС ЛПВП (mmol/L)	1,55±0,12	0,87±0,02
ХС ЛПНП (mmol/L)	2,35±0,09	4,75±0,35*

Примечания: * достоверность различий при $p<0,05$; ** достоверность различий при $p<0,001$.

Таблица 3
Динамика показателей липидного обмена у пациентов с псориазом в процессе терапии метотрексатом
Table 3
Dynamics of lipid metabolism indicators in psoriasis patients in the process of therapy with methotrexate

Показатели	Вульгарная форма (n=34)	Ладонно-подошвенная форма (n=10)	Экссудативная форма (n=7)	Артропатическая форма (n=33)	Эритродермическая форма (n=8)
ХС (mmol/L)	4,95±0,8 2,2±0,5*	4,12±0,9 3,03±0,7	4,75±0,3 2,5±0,09*	6,55±0,6 3,88±0,5*	6,12±0,9 3,23±0,1*
ТГ (mmol/L)	5,11±0,9 2,15±0,3*	5,45±0,3 2,45±0,2*	5,33±0,7 3,05±0,1*	7,33±0,6 3,85±0,9*	7,21±1,2 3,11±0,9*
ХС ЛПВП (mmol/L)	0,75±0,01 2,15±0,3*	0,69±0,09 1,77±0,7*	0,85±0,01 2,22±0,5*	0,51±0,02 2,75±0,2*	0,41±0,05 1,35±0,2
ХС ЛПНП (mmol/L)	3,05±0,3 1,22±0,5*	3,15±0,7 1,45±0,2*	3,95±0,4 1,05±0,05*	5,25±0,4 3,03±0,5*	5,05±0,1 3,55±0,7*

Примечание: * достоверность различий показателей липидного обмена до и после лечения инъекционным метотрексатом.

показателям, хотя особо надо выделить значительное повышение количества триглицеридов (6,25±0,33 mmol/L против 1,22±0,09 mmol/L в контроле при $p<0,001$) и ХС ЛПНП (4,75±0,35 mmol/L против 2,35±0,09 mmol/L в контроле при $p<0,05$), что является доказательством атерогенности у пациентов с псориазом. Кроме того, было важно определить взаимосвязь нарушения показателей липидного обмена с клиническими проявлениями псориазического процесса, что и отражено в табл. 3.

Как видно из представленных данных, при всех формах псориазического процесса отмечается тенденция к снижению показателей липидного обмена, в большей степени это наблюдается в динамике лечения инъекционным метотрексатом пациентов с вульгарной и артропатической формами дерматоза. Сохранялась общая тенденция улучшения липидного обмена, что выражалось снижением уровня ХС, ТГ и ХС ЛПНП, т. е. инъекционный метотрексат оказывал у пациентов с псориазом гиполипидемическое действие (антиметаболический эффект).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Псориаз остается заболеванием, при котором выявляются признаки метаболического синдрома: одним из первых – дислипидемия, склонность к атеросклеротическому процессу, в последующем приводящая к атеросклеротическому процессу и

развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие этих коморбидных состояний приводит к снижению качества жизни у пациентов с псориазом, а также значительно затрудняет эффективность применяемых методов терапии. Наиболее частым и доступным средством патогенетического лечения псориаза является метотрексат, обладающий цитотоксическим и иммунодепрессивным действием, который в течение многих лет используется специалистами-дерматовенерологами и ревматологами в клинической практике. Появление в арсенале специалистов новой формы (инъекционная) метотрексата позволило минимизировать побочные явления препарата наряду с повышением комплаентности проводимой терапии. Кроме того, в настоящих исследованиях было показано влияние метотрексата на один из факторов развития метаболического синдрома (дислипидемия), когда было отмечено уменьшение содержания отдельных показателей липидного обмена в процессе использования инъекционного метотрексата.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования с метотрексатом указывают на целесообразность использования инъекционного метотрексата у пациентов с различными формами псориаза, включая и псориазический артрит, а также возможности влияния указанного препарата на изученные показатели липидного обмена.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Amosova E.N. Statins – from effectiveness to safety: focus on rosuvastatin. *Heart and vessels*. 2008;1:94–104.
2. Bunchuk N.V., Badikin V.V., Korotaeva T.V. Psoriatic arthritis. In: *Revmatologiya. Nacionalnoye rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2008. P. 355–366.
3. Galljamova Ju.A., Asoskova A.V. Methotrexate in dermatology: from theory to practice. *Lechashhij vrach*. 2021;24(5):46–51.
4. Dmitruk V.S., Zuev A.V., Soldatova V.M., Striga A.V. Study of the lipid spectrum of the skin in patients with psoriasis. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija*. 2011;2:25–27.
5. Zil'berberg N.V., Kashheeva Ja.V., Kisileva N.V., Kohan M.M. Experience in treating patients with psoriasis with methotrexate in the form of subcutaneous and intramuscular injections. *Lechashhij vrach*. 2021;24(11):11–17.
6. Kungurov N.V., Filimonkova N.N., Topychkanova E.P. Systemic inflammatory response and dyslipidemia in psoriasis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;9:188–194.
7. Matushevskaja E.V., Svishhevskaja E.V. Methotrexate in dermatology: new forms and new applications. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii*. 2012;4:59–64.
8. Popova I.B., Dudchenko N.A., Artemenko A.F. Some aspects of the influence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Ukrainskij zhurnal dermatologii, venerologii i kosmetologii*. 2013;2:48–55.
9. Rakhmatov A.B. *Psoriatic disease*. Tashkent; 2019. 237 p.
10. Chazova I.E., Mychka V.B. *Metabolic syndrome*. Moskva: Media Medika; 2004. 168 p.
11. Shirinskij I.V., Barovskaja N.A., Leonova M.I., Kozhevnikov V.S. Experience with the use of simvastatin in psoriasis vulgaris. *Vestn dermatol*. 2009;5:88–92.
12. De Drandt E, Hillary T. Comorbid psoriasis and metabolic syndrome: clinical implications and optimal management. *Psoriasis*. 2022;12:113–126.
13. Kylin E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamie syndrome. *Zentralbl Inn Med*. 1923;44:105–127.
14. Manalo IF, Gilbert K, Wu JJ. Subcutaneous methotrexate for symptomatic control of severe recalcitrant psoriasis: safety, efficacy and patient acceptability. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2015;5:65–69.
15. Merola JF, Kavanaugh A, Lebwohl MG. Clinical efficacy and safety of psoriasis treatment in patients with concomitant metabolic syndrome: a narrative review. *Dermatol Ther*. 2022;12(10):2201–2216.
16. Owczarczyk-Saczonek A, Drozdowski M, Choszcz D, Placek W. The effect of subcutaneous methotrexate on markers of metabolic syndrome in psoriatic patients. *Dermatol Allergol*. 2018;35(1):53–59.
17. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;39:101–106.
18. Romao VC, Lima A, Bernardes M, Canhao H. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity. *Immunol Res*. 2014;60:289–310.
19. Toussiot E, Gallais-Sezeral I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriasis disease. *Front Immunol*. 2022;13:970371.
20. Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, Merola JF. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):797–806.