

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© ОЛИСОВА О.Ю., АНПИЛОГОВА Е.М., 2020

*Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М.***Метотрексат в лечении псориаза: одноцентровое ретроспективное исследование за 2018–2020 гг.**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Несмотря на наличие широкого спектра терапевтических возможностей дерматологов при среднетяжёлом и тяжёлом псориазе, лечение этого дерматоза по-прежнему остаётся нелёгкой задачей. В настоящее время наиболее часто назначаемым системным препаратом во всём мире является метотрексат (MTX), который благодаря низкой стоимости и неплохой эффективности смог сохранить своё место в арсенале врачей наряду с вновь появившимися высокоэффективными биологическими препаратами и, согласно мировым рекомендациям, является препаратом выбора при псориазе тяжёлой и средней степени тяжести.

ЦЕЛЬ – изучить эффективность и безопасность метотрексата в лечении псориаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Мы провели ретроспективное исследование с участием пациентов с псориазом, находившихся на стационарном лечении в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета в период с августа 2018 по октябрь 2020 г. На основании электронных медицинских карт пациентов были проанализированы демографические характеристики, длительность заболевания, коморбидности, степень тяжести псориаза на момент госпитализации и после лечения MTX, побочные эффекты терапии MTX.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование было включено 655 больных со среднетяжёлым (373; 57%) и тяжёлым (282; 43%) течением псориаза, из них (279; 42,6%) женщин в возрасте от 18 до 79 лет и (376; 57,4%) мужчин в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст 44,9 и 41,6 года соответственно). Период пребывания пациентов в стационаре длился от 17 до 21 дня. Во всех случаях в дополнение к системным препаратам или фототерапии проводилась местная терапия. Наиболее часто назначаемым медикаментозным средством был MTX в дозе 25 мг/нед внутримышечно – у 326 (49,7%). В виде монотерапии MTX получали 29 пациентов. Однако чаще всего препарат назначали в комбинации с фототерапией: MTX + ПУВА ($n = 140$), MTX + UVB-311 нм ($n = 157$). В результате на момент выписки из стационара в группе MTX у 53% пациентов достигнуто улучшение, у 47% – значительное улучшение; в группах MTX + ПУВА и MTX + UVB-311 нм – у 10,3; 75,7; 14 и 17,4; 71,2; 11,4% пациентов соответственно. Наблюдаемые побочные эффекты были незначительными и не послужили причиной досрочного прекращения лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Метотрексат продемонстрировал высокий уровень эффективности при неплохой безопасности, в очередной раз подтвердив статус препарата выбора в лечении среднетяжёлой и тяжёлой форм псориаза.

Ключевые слова: псориаз; метотрексат; фототерапия; лечение.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Метотрексат в лечении псориаза: одноцентровое ретроспективное исследование за 2018–2020 гг. // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(6):373–380.

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv57129>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.12.2020

Принята к печати 29.01.2021

Для корреспонденции:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: olisovaolga@mail.ru

For correspondence:

Olga Yu. Olsiova, MD, PhD, DSc., Head of Department of Dermatology and Venereology of IM Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: olisovaolga@mail.ru

Information about authors:

Olsiova O. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Anpillogova E.M., <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>

*Olisova O.Yu., Anpilogova E.M.***Methotrexate in psoriasis treatment: a single-center retrospective study (2018–2020)**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Despite the wide range of therapeutic options for moderate-to-severe psoriasis, dermatologists still experience some difficulties in its treatment. To date, methotrexate (MTX) is the most commonly prescribed systemic drug for the treatment of psoriasis worldwide. Given its low cost and good effectiveness, this drug has been continuously used along with recently developed highly effective biological drugs. According to international guidelines, MTX is a drug of choice for the treatment of moderate-to-severe psoriasis.

AIM: To evaluate the efficacy and safety of MTX in the treatment of moderate-to-severe psoriasis.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a retrospective study on patients with psoriasis who had been admitted to the Dermatology Department of Sechenov University in 2018–2020. Based on electronic medical documents of the patients, we analyzed the demographic characteristics, disease duration, comorbidities, psoriasis severity before and after treatment with MTX, and its side effects.

RESULTS: The study included 655 patients with moderate (373; 57%) and severe (282; 43%) psoriasis. Of these patients, 279 (42.6%) were women aged 18–79 years, and 376 (57.4%) were men aged 18–86 years (median age: 44.9 and 41.6 years, respectively). The duration of stay in the hospital varied from 17 days to 21 days. In all cases, topical therapy was performed in addition to systemic drugs administration or phototherapy. The most commonly prescribed medication was MTX 326 (49.7%) in a dose of 25 mg/week. A total of 29 patients received MTX as monotherapy. However, the drug was most often prescribed in combination with phototherapy: MTX + PUVA ($n = 140$) and MTX + UVB-311 nm ($n = 157$). At the time of discharge from the hospital, 53% of patients in the MTX group had improved, 47% had a significant improvement. In the MTX group + PUVA – in 10.3; 75.7; 14% of patients, respectively; in the MTX + UVB-311 nm group – in 17.4; 71.2; 11.4% of patients, respectively. The side effects were mild and did not lead to treatment discontinuation.

CONCLUSION: MTX is a highly effective therapeutic option with a good safety profile and is a confirmed drug of choice for the treatment of moderate-to-severe psoriasis.

Key words: psoriasis; methotrexate; phototherapy; treatment.

For citation: Olisova OYu, Anpilogova EM. Methotrexate in psoriasis treatment: a single-center retrospective study (2018–2020). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(6):373–380. (in Russian)
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv57129>

Acknowledgements. No funding was received for this study.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 29 Dec 2020

Accepted 29 Jan 2021

Обоснование

Псориаз считается одним из наиболее часто встречаемых генетически обусловленных дерматозов. Сегодня в мире насчитывается примерно 125 млн больных псориазом [1]. Распространённость увеличивается примерно на 6,5 новых случаев на 100 тыс. населения с каждым градусом на территории Соединённого Королевства [2]. По данным А. Qassimi и соавт. [3], распространённость псориаза в мире за период с 1990 до 2017 г. увеличилась с 758 до 812 на 100 тыс. населения, при этом наиболее высокие показатели были зафиксированы в Америке (с 1326 до 1437 на 100 тыс. населения), наиболее низкие – в западной части Тихого океана (с 423 до 528 на 100 тыс. населения). Выросла и мировая заболеваемость псориазом – с 92,3 до 99,5 на 100 тыс. населения [3]. В Российской Федерации, по данным за 2019 г., число зарегистрированных случаев псориаза составило 362 881. Впервые диагноз был установлен 95 821 пациенту. Показатели распространённости и заболеваемости составили 247,2 и 65,3 на 100 тыс. населения соответственно [4]. Псориаз значительно ухудшает качество жизни пациентов, приводя к социальной дискриминации

и развитию ряда коморбидных заболеваний (псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, психоэмоциональные нарушения) [5]. Согласно актуальным мировым рекомендациям, терапия пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым псориазом предусматривает назначение системных препаратов, среди которых первое место по предпочтению как врачей, так и самих пациентов по праву занимает метотрексат [6].

Метотрексат (methotrexate, MTX), применяемый с 1958 г., остаётся наиболее широко используемым препаратом в лечении среднетяжёлой и тяжёлой форм псориаза и сегодня. MTX обладает иммуносупрессивным, цитостатическим и противовоспалительным эффектом. Механизм его действия основан на ингибировании важных ферментов. Так, ингибирование дигидрофолат редуктазы, ответственной за метаболизм фолиевой кислоты, приводит к уменьшению количества тетрагидрофолата, наличие которого является необходимым для образования *de novo* пуриновых и пиримидиновых оснований. Кроме того, MTX ингибирует ещё один важный фермент – тимидилат синтазу, который ответственен за трансформацию уридилата в тимидилат. Конечным результатом ингибирования ферментов MTX является блокировка

синтеза ДНК и РНК. Противовоспалительный эффект MTX обусловлен ингибированием аминокимидазо-4-карбоксиамида рибонуклеотида трансформилазы, что приводит к накоплению аденозина – мощного противовоспалительного фактора [7]. Немаловажной является роль MTX в снижении активности адгезивных молекул, участвующих в важнейшем этапе патогенеза псориаза – миграции Т-клеток из интра-васкулярного пространства в дерму. Так, сообщается о значительном снижении экспрессии ICAM-1 после применения MTX в терапевтических концентрациях 10^{-6} – 10^{-7} М [8]. В исследовании Н. Sigmundsdottir и соавт. [9] было продемонстрировано прогрессивное снижение уровня Е-селектина у больных псориазом после лечения низкими дозами MTX, при этом также отмечалось заметное уменьшение числа CLA+ лейкоцитов в зоне высыпаний. Уменьшение количества CLA+ и Е-селектина в инфильтрате коррелировало с клиническим улучшением состояния пациентов.

Эффективность MTX в лечении среднетяжёлых и тяжёлых форм псориаза и псориатического артрита была продемонстрирована в многочисленных научных работах. В исследовании METOP назначение MTX на протяжении 52 нед позволило достичь по индексу площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 75; 90 и 100% улучшения в 73; 45 и 18% случаев соответственно [10]. При псориатическом артрите в результате 12-недельной терапии препаратом, согласно критериям Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology, ACR), ACR20 был получен у 40,8%, ACR50 – у 18,8%, ACR70 – у 8,6% пациентов [11]. А. Ele-Refaei и F. El-Esawy [12] применяли MTX в дозе 12,5 мг у пациентов с тяжёлой формой псориаза в течение 12 нед. В результате лечения средний показатель PASI снизился с $26,5 \pm 3,8$ до $9,7 \pm 2,9$.

Интересное исследование проведено недавно дерматологами из Египта [13]. Пациенты были разделены на три группы, где в течение 3 мес были назначены, соответственно, UVB-311 нм (ultraviolet B, фототерапия узкого спектра 311 нм) по схеме трёхразового облучения в неделю, MTX в дозе 0,3 мг/кг в неделю и комбинации MTX с UVB-311 нм. Через 3 мес PASI снизился с $29,10 \pm 5,5$ до $6,64 \pm 2,0$ в группе UVB, с $28,81 \pm 4,7$ до $6,45 \pm 1,7$ в группе MTX (редукция PASI $78,86 \pm 10,3\%$) и с $30,9 \pm 5,7$ до $2,8 \pm 1,2$ у пациентов группы комбинированной терапии [13]. Об эффективности комбинации MTX и UVB-311 нм сообщается и другими учёными. Так, при назначении MTX перорально в дозе 7,5 мг/нед и UVB-терапии 311 нм по методике 5-разового облучения в неделю в течение 1 мес PASI уменьшился на 68,82% (с $17,39$ до $5,48$); у пациентов, получавших монотерапию MTX, редукция PASI была значительно ниже и составила 57,62% (с $16,66$ до $7,06$) [14].

Являясь антагонистом фолиевой кислоты, MTX конкурирует с ней за связывание с одним и тем же рецептором. В связи с этим практикующие врачи одновременно с назначением MTX прописывают приём фолиевой кислоты каждый день, кроме дня приёма MTX. Добавление фолиевой кислоты снижает иммуносупрессивный и противовоспалительный эффект MTX, однако такая тактика позволяет снизить риск развития нежелательных побочных эффектов [15]. Самым опасным нежелательным явлением при приёме MTX является миелосупрессия. Она может возникать в начале терапии и приводить к разрушению костного мозга и панцитопении. Наиболее частый побочный эффект MTX – гепатотоксичность, в связи с чем целесообразно мониторировать уровень печёночных ферментов, аминотерминального пептида проколлагена-3 в крови и проводить ультразвуковое исследование брюшной полости [16]. При назначении высоких доз препарата возможны расстройство пищеварительного тракта, а также нарушение слизистой оболочки и кожных покровов. Кроме того, тератогенное действие MTX требует обеспечения надёжной контрацепции на время лечения и в течение 3 мес по его завершении [17].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность метотрексата в лечении псориаза.

Материал и методы

Мы провели ретроспективное наблюдательное исследование и проанализировали данные всех пациентов с псориазом, находившихся на стационарном лечении в клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета в период с августа 2018 по октябрь 2020 г. Все участники исследования были старше 18 лет с верифицированным псориазом среднетяжёлого и тяжёлого течения. Все пациенты прошли стандартное скрининговое обследование, включавшее общий и биохимический анализ крови; общий анализ мочи; иммуноферментный анализ крови на ВИЧ-инфекцию, сифилис, HBsAg (антитела к вирусу гепатита В), HCV (вирусный гепатит С); флюорографию, электрокардиографию; с марта 2020 г. в этот перечень вошла диагностика Coronavirus SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Кроме того, были проанализированы демографическая характеристика пациентов, длительность заболевания, коморбидность, степень тяжести псориаза на момент госпитализации и после лечения MTX, проведённое лечение, побочные эффекты терапии MTX.

Результаты

За изученный период в клинику было госпитализировано 655 пациентов со среднетяжёлым (373; 57%) и тяжёлым (282; 43%) течением псориаза, из них 279 (42,6%) женщин в возрасте от 18 до 79 лет и



Рис. 1. Больная Р., 75 лет. Вульгарный псориаз: *а* – до лечения; *б* – после лечения в объёме 2 инъекций метотрексата в дозе 25 мг/нед и 8 процедур UVB-311 нм.



Рис. 2. Больной С., 47 лет. Вульгарный псориаз: *а* – до лечения; *б* – после лечения в объёме 2 инъекций метотрексата в дозе 25 мг/нед и 8 процедур ПУВА.

Характеристика пациентов ($n = 326$), находившихся на стационарном лечении и получавших МТХ в период 2018–2020 гг.

Показатель	Терапия		
	МТХ, $n = 29$	МТХ + ПУВА, $n = 140$	МТХ + UVB, $n = 157$
Возраст, лет ($M \pm m$)	41,2 $\pm$ 11,6	43,9 $\pm$ 10,7	40,3 $\pm$ 12,5
Пол, %:			
мужской	58,6	64,3	49,7
женский	41,4	35,7	50,3
Средняя длительность псориаза, лет ($M \pm m$)	19 $\pm$ 8,6 (1,0–42,3)	23 $\pm$ 10,2 (1,3–58,9)	18 $\pm$ 10,1 (1,6–47,7)
Результат после лечения, %:			
улучшение	29	10,3	17,4
значительное улучшение	62	75,7	71,2
клиническая ремиссия	9	14	11,4
без эффекта	0	0	0
Степень тяжести псориаза, %:			
тяжёлый	65	90	88
среднетяжёлый	35	10	12
Коморбидность, %:			
псориатический артрит	25,3	32,1	29,6
гипертоническая болезнь	31,2	40,3	33,7
сахарный диабет	7,3	12,5	16,4
ожирение	70	83,8	73,4
сердечно-сосудистая патология	37,4	22	30
Побочные эффекты, %:			
тромбоцитопения	3	4,8	2,7
лейкопения	1	1,3	0
Функциональные пробы печени:			
↑ гамма-глутамилтрансферазы	9,3	8,2	5,6
аланинаминотрансфераза > верхней границы нормы	11,5	14,9	12,0
аспартатаминотрансфераза > верхней границы нормы	9,8	11,4	8,3
общий билирубин > верхней границы нормы	2,5	3,4	1,8
Побочные эффекты, приведшие к отмене лечения	–	–	–

376 (57,4%) мужчин в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст 44,9 и 41,6 года соответственно). Период пребывания пациентов в стационаре длился от 17 до 21 сут. Во всех случаях в дополнение к системным препаратам или фототерапии проводили местную терапию. Циклоспорин получали 10 (1,5%) больных, ацитретин – 16 (2,4%), биологические препараты – 36 (5,5%), апремиласт – 30 (4,6%), ПУВА-терапию (psoralen + ultraviolet A) – 128 (19,5%), UVB-311 нм – 109 (16,6%). Наиболее часто назначаемым медикаментозным средством был МТХ в дозе 25 мг/нед внутримышечно – у 326 (49,7%). В виде монотерапии МТХ получали 29 пациентов. Однако чаще всего препарат назначали в комбинации с фототерапией. Так, МТХ + ПУВА получали 140 пациентов, МТХ + UVB-311 нм – 157 больных. В результате на момент выписки из стационара в группе МТХ у 53% пациентов достигнуто

улучшение, у 47% – значительное улучшение; в группе МТХ + ПУВА – у 10,3; 75,7 и 14,0% пациентов соответственно, в группе МТХ + UVB-311 нм – у 17,4; 71,2 и 11,4% пациентов соответственно (рис. 1, 2). Более подробная характеристика пациентов, получавших МТХ, представлена в таблице.

В процессе лечения нарушения функции печени, тромбоцитопения и лейкопения наблюдались в среднем у 8; 12 и 9% пациентов групп МТХ, МТХ + ПУВА и МТХ + UVB-311 нм соответственно, однако побочные эффекты терапии были незначительными и не являлись причиной досрочного прекращения лечения, но требовали мониторинга.

При выписке из стационара всем больным было рекомендовано продолжить проведение инъекций МТХ по той же схеме с еженедельным контролем клинических и биохимических показателей крови.

Обсуждение

За период 2018–2020 гг. в стационаре клиники наиболее часто (в порядке уменьшения) пациентам назначали комбинированную терапию MTX и UVB-311 нм, MTX и ПУВА; монотерапию UVB-311 нм и ПУВА; генно-инженерные биологические препараты (ГИБП); ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (апремиласт, MTX, ацитретин, циклоспорин). При этом количество госпитализаций лиц мужского пола почти в 1,5 раза превышало количество госпитализированных женщин. Среди пациентов, получавших MTX, наиболее значительное улучшение кожного процесса отмечалось при применении MTX в комбинации с ПУВА-терапией, которое сопровождалось ожидаемо большим числом характерных побочных эффектов, чем при монотерапии MTX или MTX + UVB-311 нм.

По результатам проведённого нами исследования, MTX продемонстрировал высокую эффективность и надёжный уровень безопасности. Однако, учитывая токсичность MTX, описанную большинством учёных, следует иметь в виду, что отсутствие серьёзных характерных побочных эффектов у участников нашего наблюдения с большой долей вероятности может быть обусловлено незначительной (2 нед) длительностью терапии препаратом.

Безусловно, в настоящее время особое внимание в дерматологии уделяется применению генно-инженерной биологической терапии псориаза. С появлением ГИБП стало возможным говорить о новых конечных точках терапии – PASI 90 и PASI 100, эквивалентных достижению почти чистой и полностью чистой кожи. Тем не менее MTX, считающийся одним из базисных системных препаратов при псориазе, по-прежнему является самым часто назначаемым во всём мире [18], что, конечно, обусловлено его значительно более низкой стоимостью по сравнению с ГИБП и неплохой эффективностью.

Аналогичное нашему было выполнено исследование испанскими учёными из Университетской больницы Гран-Канария: проанализированы данные 218 пациентов с псориазом за 8-летний период. В 67% случаев MTX назначали как первый системный препарат в среднем на $17,2 \pm 13,6$ мес. PASI 75 был достигнут у 33,5% пациентов на 12-й нед терапии, у 34,9% – на 16-й нед, у 44,7% – на 24-й нед, у 52,8% – на 48-й нед. Досрочно приём MTX был прекращён в 6,6% случаев из-за отсутствия эффекта, в 6,6% – по причине индивидуальной непереносимости и только в одном случае вследствие дисфункции печени. Нарушение лабораторных показателей наблюдалось у 68% пациентов, однако было незначительным и быстропроходящим, без определённой симптоматики [19].

Французские дерматологи [20] опубликовали результаты своего проспективного многоцентрового

исследования с участием 256 пациентов. В общей сложности 88 человек были в течение первых 3 мес: в связи с неэффективностью терапии – 16, непереносимостью препарата – 16 пациентов, прекратили контактировать с лечащим врачом 56 больных. Из оставшихся 168 пациентов редукция PASI на 75% на 12–16-й нед при начальных показателях в среднем $14 \pm 7,5$ отмечалась у 98 (58,3%) пациентов. Наиболее часто пациенты сообщали о развитии астении (49; 19,1%), нарушениях пищеварительного тракта (38; 14,8%) и печени (20; 7,8%). О клиническом ответе PASI 75 на 12–16-й нед у 33–45% пациентов сообщают и другие исследователи [21–25].

MTX чаще всего назначают для усиления эффекта ГИБП при упорном течении псориаза. Согласно анализу 5 регистров PSNET, MTX назначали в 79,2% случаев комбинированной терапии ГИБП [26]. MTX также способен повысить показатели выживаемости биологических препаратов благодаря своему цитостатическому действию на лимфоциты, что приводит к уменьшению продукции антител, способных снизить эффект проводимой терапии [27].

Важным моментом является вопрос безопасности MTX. Мы наблюдали незначительные изменения в показателях функциональных проб печени и клиническом анализе крови, не ставшие причиной отмены терапии, что подразумевает приемлемый профиль безопасности MTX как минимум на краткосрочный период и согласуется с данными С. Garber и соавт. [28], которые в своём ретроспективном исследовании 194 пациентов продемонстрировали приблизительно одинаковые показатели безопасности ГИБП и MTX.

Заключение

В последнее время на фармацевтическом рынке представлено множество современных генно-инженерных биологических препаратов и малых молекул для лечения псориаза. Тем не менее MTX благодаря своей высокой эффективности и экономической доступности, обеспечивающих приверженность пациентов лечению, по-прежнему не теряет своей актуальности и продолжает оставаться золотым стандартом терапии среднетяжёлого и тяжёлого псориаза во всём мире.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parisi R., Iskandar I., Kontopantelis E., Augustin M., Griffiths C., Ashcroft D.; Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
2. Springate D., Parisi R., Kontopantelis E., Reeves D., Griffiths C., Ashcroft D. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):650-658. doi: 10.1111/bjd.15021
3. AlQassimi S., AlBrashdi S., Galadari H., Hashim M. Global burden of psoriasis – comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017. *Int J Dermatol*. 2020;59(5):566-71. doi: 10.1111/ijd.14864

4. Регистр больных хроническими заболеваниями кожи. Доступно на: <https://www.cnikvi.ru>. Доступ: декабрь 2020
5. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение // *Consilium Medicum. Дерматология*. 2010;(4):3-8.
6. Nast A., Amelunxen L., Augustin M., Boehncke W.H., Dressler C., Gaskins M., et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):645-69. doi: 10.1111/ddg.13516
7. Chan E., Cronstein B. Methotrexate – how does it really work? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(3):175-8.
8. Ciesielski C., Pflug J., Mei J., Piccinini L. Methotrexate regulates ICAM-1 expression in recipients of rat cardiac allografts. *Transpl Immunol*. 1998;6(2):111-21. doi: 10.1016/s0966-3274(98)80026-9
9. Sigmundsdottir H., Johnston A., Gudjonsson J., Bjarnason B., Valdimarsson H. Methotrexate markedly reduces the expression of vascular E-selectin, cutaneous lymphocyte-associated antigen and the numbers of mononuclear leucocytes in psoriatic skin. *Exp Dermatol*. 2004;13(7):426-34. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00177.x
10. Warren R., Mrowietz U., Kiedrowski R., Niesmann J., Wilsman-Theis D., Ghoreschi K., et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):528-37. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32127-4
11. Coates L., Helliwell P. Methotrexate efficacy in the Tight Control in Psoriatic arthritis (TICOPA) study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356-61. doi: 10.3899/jrheum.150614
12. Ele-Refaei A., El-Esawy F. Effect of narrow-band ultraviolet B phototherapy and Methotrexate on microRNA (146a) levels in blood of psoriatic patients. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:145769. doi: 10.1155/2015/145769
13. Carrascosa J., de la Cueva P., Ara M., Puig L., Bordas X., Carretero G., Ferrandiz L., et al. Methotrexate in Moderate to severe psoriasis: Review of the literature and expert recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(3):194-206. doi: 10.1016/j.ad.2015.10.005
14. Kaushik S., Lebowitz M. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):649-58. doi: 10.1111/ijd.14246
15. Cline A., Jorizzo J.L. Does daily folic acid supplementation reduce methotrexate efficacy? *Dermatol Online J*. 2017;23(11):13030/qt4hf5v2vk.
16. Whiting-O'Keefe Q.E., Fye K.H., Sack K.D. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med*. 1991;90(6):711-6.
17. Howard S., McCormick J., Pui C., Buddington R., Harvey R. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
18. Coates L., Merola J., Grieb S., Mease P., Duffin K. Methotrexate in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2020;96:31-5. doi: 10.3899/jrheum.200124
19. Cabello Zurita C., Grau Perez M., Hernandez Fernandez C., Gonzalez Quesada A., Valeron Almazan P., Vilar Alejo J., Carretero Hernandez G. Effectiveness and safety of Methotrexate in psoriasis: an eight-year experience with 218 patients. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):401-5. doi: 10.1080/09546634.2016.1273469
20. Tournier A., Khemis A., Maccari F., Reguiat Z., Begon E., Fougereousse A.C.; GEM Resopso. Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146(2):106-14. doi: 10.1016/j.annder.2018.11.011
21. West J., Ogston S., Foerster J. Safety and efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A meta-analysis of published trials. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153740. doi: 10.1371/journal.pone.0153740
22. Menting S., Dekker P., Limpens J., Hooft L., Spuls P. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: A systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):23-8. doi: 10.2340/00015555-2081
23. Montaudie H., Sbidian E., Paul C., Maza A., Gallini A., Aractingi S., et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(Suppl 2):12-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03991.x
24. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;16(4):20-4.
25. Otero M., van den Reek J., Seyger M., van de Kerkhof P., Kievit W., de Jong E. Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis, split according to different reasons for discontinuation: results of the prospective MTX-CAPTURE. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):497-504. doi: 10.1111/bjd.15305
26. Busard C., Cohen A., Wolf P., Gkalpakiotis S., Cazzaniga S., Stern R., et al. Biologics combined with conventional systemic agents or phototherapy for the treatment of psoriasis: real-life data from PSONET registries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):245-53. doi: 10.1111/jdv.14583
27. Kozub P., Simaljakova M. Systemic therapy of psoriasis: methotrexate. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(7):390-4.
28. Garber C., Plotnikova N., Au S., Sorensen E., Gottlieb A. Biologic and conventional systemic therapies show similar safety and efficacy in elderly and adult patients with moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(8):846-52.

REFERENCES

1. Parisi R., Iskandar I., Kontopantelis E., Augustin M., Griffiths C., Ashcroft D. Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
2. Springate D., Parisi R., Kontopantelis E., Reeves D., Griffiths C., Ashcroft D. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):650-658. doi:10.1111/bjd.15021
3. AlQassimi S., AlBrashdi S., Galadari H., Hashim M. Global burden of psoriasis - comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017. *Int J Dermatol*. 2020;59(5):566-71. doi: 10.1111/ijd.14864
4. Registry of patients with chronic dermatoses. Available at: <https://www.cnikvi.ru> Accessed: Dec 2020 (in Russian)
5. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. *Consilium Medicum. Дерматология. Russian Journal*. 2010;(4):3-8. (in Russian)
6. Nast A., Amelunxen L., Augustin M., Boehncke W.H., Dressler C., Gaskins M., et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):645-69. doi: 10.1111/ddg.13516
7. Chan E., Cronstein B. Methotrexate – how does it really work? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(3):175-8.
8. Ciesielski C., Pflug J., Mei J., Piccinini L. Methotrexate regulates ICAM-1 expression in recipients of rat cardiac allografts. *Transpl Immunol*. 1998;6(2):111-21. doi: 10.1016/s0966-3274(98)80026-9
9. Sigmundsdottir H., Johnston A., Gudjonsson J., Bjarnason B., Valdimarsson H. Methotrexate markedly reduces the expression of vascular E-selectin, cutaneous lymphocyte-associated antigen and the numbers of mononuclear leucocytes in psoriatic skin. *Exp Dermatol*. 2004;13(7):426-34. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00177.x
10. Warren R., Mrowietz U., Kiedrowski R., Niesmann J., Wilsman-Theis D., Ghoreschi K., et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):528-37. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32127-4
11. Coates L., Helliwell P. Methotrexate efficacy in the Tight Control in Psoriatic arthritis (TICOPA) study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356-61. doi: 10.3899/jrheum.150614

12. Ele-Refaei A, El-Esawy F. Effect of narrow-band ultraviolet B phototherapy and Methotrexate on microRNA (146a) levels in blood of psoriatic patients. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:145769. doi: 10.1155/2015/145769
13. Carrascosa J, de la Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G, Ferrandiz L, et al. Methotrexate in Moderate to severe psoriasis: Review of the literature and expert recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(3):194-206. doi: 10.1016/j.ad.2015.10.005
14. Kaushik S, Lebwohl M. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):649-58. doi: 10.1111/ijd.14246
15. Cline A, Jorizzo JL. Does daily folic acid supplementation reduce methotrexate efficacy? *Dermatol Online J*. 2017;23(11):13030/qt4hf5v2vk.
16. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med*. 1991;90(6):711-6.
17. Howard S, McCormick J, Pui C, Buddington R, Harvey R. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
18. Coates L, Merola J, Grieb S, Mease P, Duffin K. Methotrexate in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2020;96:31-5. doi: 10.3899/jrheum.200124
19. Cabello Zurita C, Grau Perez M, Hernandez Fernandez C, Gonzalez Quesada A, Valeron Almazan P, Vilar Alejo J, Carretero Hernandez G. Effectiveness and safety of Methotrexate in psoriasis: an eight-year experience with 218 patients. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):401-5. doi: 10.1080/09546634.2016.1273469
20. Tournier A, Khemis A, Maccari F, Reguiat Z, Begon E, Fougereousse AC. GEM Resopso. Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146(2):106-14. doi: 10.1016/j.annder.2018.11.011
21. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A meta-analysis of published trials. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153740. doi: 10.1371/journal.pone.0153740
22. Menting S, Dekker P, Limpens J, Hooft L, Spuls P. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: A systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):23-8. doi: 10.2340/00015555-2081
23. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(Suppl 2):12-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03991.x
24. Olisova OYu., Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;16(4):20-4. (in Russian)
25. Otero M, van den Reek J, Seyger M, van de Kerkhof P, Kievit W, de Jong E. Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis, split according to different reasons for discontinuation: results of the prospective MTX-CAPTURE. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):497-504. doi: 10.1111/bjd.15305
26. Busard C, Cohen A, Wolf P, Gkalpakiotis S, Cazzaniga S, Stern R, et al. Biologics combined with conventional systemic agents or phototherapy for the treatment of psoriasis: real-life data from PSONET registries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):245-53. doi: 10.1111/jdv.14583
27. Kozub P, Simaljakova M. Systemic therapy of psoriasis: methotrexate. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(7):390-4.
28. Garber C, Plotnikova N, Au S, Sorensen E, Gottlieb A. Biologic and conventional systemic therapies show similar safety and efficacy in elderly and adult patients with moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(8):846-52.