

Нежелательные реакции в полости рта, ассоциированные с приемом низких доз метотрексата

*Н. В. Изможерова, А. А. Попов, Е. Ф. Гайсина, М. Н. Добринская, В. М. Бахтин, М. К. Шатунова,
А. М. Захватошина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

Резюме. Врачи различных специальностей в своей практике часто встречаются с нежелательными реакциями при применении лекарственных средств. Метотрексат может вызывать нежелательные реакции в полости рта, прежде всего эрозивно-язвенные поражения. Цель работы: анализ данных научной литературы о распространенности, патофизиологических механизмах, факторах риска развития поражений слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с применением низких доз метотрексата, профилактике и лечении этих повреждений. Показано, что наиболее частыми нежелательными реакциями, возникающими в полости рта при применении низких доз метотрексата, являются длительно незаживающие болезненные участки некроза слизистой оболочки полости рта, часто неправильной формы (в том числе афты, язвы). Спектр гистопатологических изменений варьирует от неспецифического изъязвления до лихеноидных реакций. Лечение поражений полости рта, индуцированных применением низких доз метотрексата, заключается в прекращении приема препарата или снижении его дозы. При необходимости назначают прием фолиевой кислоты, местную симптоматическую терапию. Для своевременного выявления нежелательных реакций и проведения эффективной терапии практикующим врачам следует знать о возможности развития поражений слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с применением метотрексата, а также об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики препарата, способствующих их возникновению.

Ключевые слова: метотрексат; низкие дозы; нежелательные реакции; слизистая оболочка полости рта

Для цитирования: Изможерова НВ, Попов АА, Гайсина ЕФ, Добринская МН, Бахтин ВМ, Шатунова МК, Захватошина АМ. Нежелательные реакции в полости рта, ассоциированные с приемом низких доз метотрексата. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):205–210. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-205-210>

***Контактное лицо:** Изможерова Надежда Владимировна; nadezhda_izm@mail.ru

Adverse Oral Reactions Associated with Low Doses of Methotrexate

*N. V. Izmozherova, A. A. Popov, E. F. Gaysina, M. N. Dobrinskaya, V. M. Bakhtin, M. K. Shatunova, A. M. Zakhvatoshina

Ural State Medical University,
3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russian Federation

Abstract. Doctors of various medical specialties often encounter adverse drug reactions in their clinical practice. Methotrexate (MTX) can cause adverse reactions in the oral cavity, primarily erosions and ulcerations. The aim of the study was to analyse scientific literature on the prevalence, pathophysiological mechanisms, risk factors for oral lesions associated with low doses of MTX, their prevention and treatment. It was demonstrated that the most frequent oral adverse reactions associated with low doses of MTX are hard-to-heal painful necrotic and often irregularly shaped lesions of the oral mucosa (including aphthae and ulcers). The spectrum of histopathological changes ranges from nonspecific ulcerations to lichenoid reactions. Treatment of oral lesions induced by low doses of MTX consists in drug withdrawal or dose tapering. Folic acid and local symptomatic therapy can also be used, if necessary. Practitioners should be aware of the potential development of MTX-induced oral lesions, and specific aspects of the drug pharmacokinetics and pharmacodynamics in order to be able to ensure timely detection of adverse reactions and their effective treatment.

Key words: methotrexate; low doses; adverse reactions; oral mucosa

For citation: Izmozherova NV, Popov AA, Gaysina EF, Dobrinskaya MN, Bakhtin VM, Shatunova MK, Zakhvatoshina AM. Adverse oral reactions associated with low doses of methotrexate. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):205–210. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-205-210>

***Corresponding author:** Nadezhda V. Izmozherova; nadezhda_izm@mail.ru

Метотрексат (МТ) является препаратом первой линии для лечения ревматоидного артрита (РА), ювенильного идиопатического (ЮИА) и псориатического артрита (ПА), а также ряда других ревматических и значительной части онкологических заболеваний¹. Активность МТ

связывают в первую очередь с его антифолатными свойствами [1].

Применение МТ может сопровождаться развитием ряда нежелательных реакций (НР), связанные с дефицитом фолатов, развившимся вследствие применения МТ, проявляются в виде

¹ Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. ID: KP250. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/173>

Capell H, Madhok R, McInnes IB. Practical prescribing guidelines in rheumatoid arthritis. London, New York: Martin Dunitz; 2003.

поражений слизистой оболочки полости рта (СОПР) и супрессии кроветворения [2]. Наиболее характерными поражениями СОПР на фоне приема низких доз МТ являются эрозивно-язвенные поражения [3]. Кроме того, при применении МТ могут развиваться инфекционные процессы (реактивация вируса простого герпеса и грибов рода *Candida*), идиосинкразические (лейкопения, анемия, нейтропения), аллергические реакции (например, пневмонит) и НР, связанные с накоплением полиглутаминированных метаболитов (поражение печени)².

Актуальность работы определяется недостаточным освещением в научной литературе влияния применения МТ в низких дозах на состояние СОПР.

Цель работы — анализ данных научной литературы о распространенности, патофизиологических механизмах, факторах риска развития поражений слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с применением низких доз метотрексата, профилактике и лечении этих поражений.

Поиск источников литературы, посвященных развитию НР в полости рта при применении низких доз МТ, осуществлялся по состоянию на 01.11.2019 в базе данных PubMed® по ключевым словам «methotrexate side effects», «methotrexate-induced oral mucositis», «ulcerative stomatitis», «methotrexate treatment», «methotrexate toxicity», а также в базе данных «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ).

МТ благодаря наличию иммунодепрессивных и противовоспалительных свойств используется для лечения многих заболеваний: аутоиммунных (РА, ЮИА, ПА и др.) — в низких дозах (до 30 мг/нед.), различных опухолевых заболеваний (лейкоз, неходжкинская лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, хориокарцинома и др.) — в высоких дозах (до 5000 мг/нед.) [5–8].

Применение МТ в низких дозах при ревматических заболеваниях обусловлено его противовоспалительным действием вследствие стимуляции образования аденозина, противовоспалительного медиатора, что приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, -8, -10, фактора некроза опухоли альфа), а также подавлению адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграции через посткапиллярные венулы в зону воспаления [3]. Назначение МТ при злокачественных новообразованиях обусловлено его способностью подавлять синтез и репарацию ДНК. МТ является ингибитором дигидрофолатредуктазы (ДГФ), превращающей дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, которая служит основным донором метильных групп для синтеза пуринового нуклеотида тимидилата, необходимого для формирования молекулы ДНК. В клетке МТ подвергается

полиглутаминированию с образованием метаболитов, которые оказывают ингибирующее действие не только на ДГФ, но и на другие фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу [9]. Обладая S-фазовой специфичностью, он оказывает влияние на ткани с высокой пролиферативной активностью клеток: тормозит рост ревматоидного паннуса и злокачественных новообразований. Наиболее чувствительны к действию МТ активно делящиеся клетки опухолей, а также костного мозга, СОПР, кишечника, мочевого пузыря. Именно эти ткани организма подвергаются цитотоксическому действию МТ [9].

Патогенез нежелательных реакций

Все НР, ассоциированные с применением низких доз МТ, могут быть разделены на 4 патогенетические группы [10, 11]:

1) дозозависимые цитотоксические реакции (А), обусловленные антагонизмом МТ и фолиевой кислоты. В эту группу входят повреждения эпителиальных тканей, костного мозга и др.;

2) идиосинкратические и аллергические реакции (В), например интерстициальный пневмонит;

3) реакции, связанные с кумулятивным эффектом МТ (С), в том числе поражения печени и сердечно-сосудистой системы;

4) отсроченные реакции (D), в том числе токсичность.

Повреждения СОПР, ассоциированные с применением низких доз МТ, относят к цитотоксическим реакциям. Механизм их развития при использовании низких и высоких доз препарата, предположительно, схож. Один из факторов повреждения СОПР — нарушение пролиферации эпителия вследствие ингибирования ДГФ и нарушения синтеза пуриновых азотистых оснований *de novo* [11]. Описано также повреждение микроциркуляции в результате подавления роста и дифференцировки эндотелиальных клеток и их предшественниц, в том числе в присутствии факторов роста эндотелиоцитов [12].

Гистопатологические изменения в очагах повреждений включают в себя гипертрофию эпителиоцитов и их ядер, гидропическую дистрофию базального слоя клеток, полиморфноклеточную инфильтрацию, сниженную кератинизацию, акантоз, язвообразование и воспаление [11].

В ряде источников показано, что возникновение НР в полости рта зависит от получаемой дозы МТ незначительно [7, 13, 14]. Предположительно, это может объясняться секрецией препарата со слюной, повышением его концентрации в ротовой жидкости и развитием местного токсического эффекта даже при использовании минимальных дозировок [11]. НР в полости рта могут

² Capell H, Madhok R, McInnes IB. Practical prescribing guidelines in rheumatoid arthritis. London, New York: Martin Dunitz; 2003.

быть обусловлены не только цитотоксическим действием МТ на эпителиоциты, но и развитием вторичного иммунодефицита с активацией оппортунистических инфекций, таких как кандидоз слизистых оболочек и оролабиальный герпес [11].

В большинстве случаев НР в полости рта, возникающие на фоне лечения низкими дозами МТ, сопровождаются выраженным болевым синдромом, который приводит к нарушению пищевого поведения из-за сложности пережевывания и глотания пищи, подавлению алиментарного поступления фолиевой кислоты, снижению массы тела и ухудшению общего состояния [10, 11].

Клинические варианты нежелательных реакций в полости рта

В научной литературе НР в полости рта, ассоциированные с терапией низкими дозами МТ, описываются преимущественно собирательными терминами «стоматит» или «язвы». В некоторых исследованиях было показано, что поражения СОПР являлись наиболее частым побочным эффектом при применении низких доз МТ [11]. По данным различных исследований, частота развития стоматита при монотерапии низкими дозами МТ колебалась от 5,7 до 17,0% [10, 13–15], в одном исследовании — достигала 60,7% [16]. Такое существенное различие может быть обусловлено разными схемами терапии, сопутствующим приемом фолиевой кислоты.

Чаще всего изменения в полости рта при терапии низкими дозами МТ описываются как длительно незаживающие болезненные участки некроза СОПР (в том числе афты, язвы), часто неправильной формы, при этом боль усиливается при приеме пищи. Элементы поражения локализуются на различных участках СОПР: дорсальные и латеральные поверхности языка, слизистая оболочка нижней губы, верхней и нижней челюсти, дна полости рта, щек. Спектр гистопатологических изменений варьирует от неспецифического изъязвления до лихеноидных реакций [10].

В научной литературе имеется небольшое количество описаний случаев НР в полости рта на фоне применения низких доз МТ у пациентов с разными ревматологическими заболеваниями. Опубликованные систематические обзоры объединяют в рамках метаанализа случаи развития поражений СОПР, ассоциированные с приемом МТ у пациентов с РА, псориазом, ПА и другими заболеваниями [13, 17]. Описан случай острой слизисто-кожной токсичности у пациента 79 лет с псориазом, получавшего низкие дозы МТ. У пациента наблюдали везикулярные и эрозивные поражения СОПР, а также поражения на псориатических бляшках и интактных участках кожи [18]. В другом клиническом случае были описаны множественные эрозии на слизистой оболочке щек, мягкого и твердого нёба у пациентки 58 лет,

развившиеся в течение 3 сут после начала терапии МТ в дозе 10 мг/нед. с сопутствующим еженедельным приемом фолиевой кислоты в дозе 5 мг [19]. Среди 28 больных ревматоидным артритом, получавших низкодозовую терапию МТ, было выявлено 17 случаев оральной токсичности, проявившейся в виде эрозивно-язвенных поражений [16].

МТ-индуцированный иммунодефицит способствует развитию лимфопролиферативных расстройств, которые могут появляться после 3–5 лет непрерывного лечения, хотя риск их развития у пациентов с РА исходно в 2,0–5,5 раза выше, чем в общей популяции [11, 20]. Основной механизм развития лимфопролиферативных расстройств не ясен. Иммунологические нарушения, имеющиеся у пациентов с РА, могут способствовать клональному отбору, приводящему к злокачественной трансформации В-клеток, снижению апоптоза пораженных В-клеток, уменьшению активности естественных киллеров, пролиферации латентной инфекции вируса Эпштейна—Барр, а также оказывать прямое онкогенное действие. Частота встречаемости лимфопролиферативных расстройств достоверно увеличивается при применении МТ в лечении РА у пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна—Барр [21]. Однако прямое влияние длительности терапии и дозы МТ на развитие лимфопролиферативных расстройств остается спорным [7]. Описан клинический случай развития В-клеточной лимфомы с положительной реакцией на вирус Эпштейна—Барр в десневой области у пациента с РА на фоне терапии МТ. Было обнаружено изъязвление десны с обнажением альвеолярной кости. Диагноз лимфопролиферативного заболевания был подтвержден гистологически [22].

Изменения в полости рта на фоне применения низких доз МТ связывают с неправильным дозированием препарата — ошибочным приемом еженедельной дозы ежедневно или сокращением времени между дозами. В соответствии со схемой дозирования МТ должен приниматься в виде однократного введения всей дозы 1 раз/нед. Деление недельной дозы на 2–3 раза, обычно с интервалом в 12 ч, допустимо, но не рекомендуется. Применение пациентом очередной дозы МТ раньше запланированного времени увеличивает количество пораженных клеток СОПР [23]. Токсичность МТ для СОПР увеличивается при снижении функции почек, приводящем к повышению уровня лекарственного средства в крови из-за сниженного почечного клиренса. Одновременный прием с сульфаниламидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, пожилой возраст, индивидуальная восприимчивость, сопутствующие заболевания, употребление алкоголя и наличие сопутствующих инфекционных процессов также повышают вероятность развития НР [23].

Поражения инфекционной этиологии в полости рта

Часть НР в полости рта на фоне применения низких доз МТ проявляется не цитотоксически, а инфекционными процессами и включает в себя реактивацию вируса простого герпеса и грибов рода *Candida* [11]. Герпетический гингивостоматит чаще проявляется локализованными везикулярными высыпаниями в области кожно-слизистого перехода губ. Однако описан случай тяжелого герпетического стоматита у пациентки 79 лет с дерматомиозитом, получавшей МТ, при котором процесс сопровождался формированием множественных эрозий на слизистой оболочке нижней губы и мягкого нёба, резким подъемом температуры и панцитопенией [24]. Отмена МТ, а также терапия лейковорином и меропенемом не дали эффекта. На пятый день лечения изменения на СОПР приобрели вид везикул, склонных к слиянию друг с другом. С учетом подозрения на герпетическую этиологию процесса была инициирована внутривенная терапия ацикловиром, что привело к значительному улучшению состояния пациента на следующие сутки. Инфекция была подтверждена путем выявления генетического материала *Herpes simplex virus 1* (HSV-1) в полученном до инициации противовирусной терапии биоптате. Для проведения дифференциального диагноза мукотоксической и герпетической этиологии орального эрозивно-язвенного процесса требуется тщательный сбор анамнеза, исследование крови и этиологическая диагностика (выявление генетического материала вирусов). В клинической практике дифференцировать два процесса на ранних этапах представляется затруднительным [24]. Подозрение на герпетическую этиологию процесса может возникнуть, если стоматит прогрессирует даже при отмене МТ, после приема фолиевой или фолиновой кислоты, а также в случае быстрого нарастания симптоматики с формированием выраженного болевого синдрома [24].

Реактивация инфекции, вызванной грибами рода *Candida*, возникает чаще при использовании высоких доз МТ, например при его применении для подавления реакции «трансплантат против хозяина» после пересадки костного мозга [11]. Описаны случаи возникновения орального кандидоза при использовании низких доз МТ для лечения РА [16].

Подходы к профилактике и лечению поражений, в полости рта

Токсическое действие МТ может быть усугублено исходным дефицитом фолиевой кислоты в организме. По этой причине пациентам,

получающим низкие дозы МТ, рекомендуется дополнительно принимать фолиевую или фолиновую кислоту не менее 5 мг/нед. в дни, свободные от приема МТ [25, 26]. Восполнение дефицита фолиевой кислоты способствует редукции НР, обусловленных ингибированием ДГФ, нарушением синтеза пуриновых азотистых оснований *de novo* и цитостатическим эффектом. Существующие данные относительно эффективности применения фолиевой кислоты противоречивы. Метаанализ [17] не показал статистически значимого влияния приема фолиевой кислоты на частоту язвенного поражения СОПР при использовании низких доз МТ (отношение шансов 0,83, 95% доверительный интервал 0,57–1,22).

Лечение МТ-индуцированных поражений полости рта заключается в прекращении приема препарата или снижении его дозы. Поражения полости рта при этом, как правило, полностью регрессируют в течение 2–3 нед. При необходимости назначают дополнительный прием фолиевой кислоты, местную симптоматическую терапию [16, 23, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее частыми НР, возникающими в полости рта при применении низких доз МТ, являются эрозивно-язвенные поражения СОПР. Наиболее частыми причинами возникновения НР в полости рта являются нарушения дозирования и режима приема низких доз МТ. Лечение МТ-индуцированных поражений полости рта заключается в прекращении приема препарата или снижении его дозы. При необходимости назначают дополнительный прием фолиевой кислоты, местную симптоматическую терапию. Особое внимание следует уделять постоянному контролю режима приема и дозировки МТ. Повышение информированности врачей различных специальностей, в том числе стоматологов, ревматологов, химиотерапевтов, гастроэнтерологов и других специалистов, участвующих в ведении пациента, получающего МТ, о НР, обусловленных приемом препарата, важно для их своевременного выявления и проведения эффективной терапии.

Вклад авторов. Н. В. Изможерова — идея, концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; А. А. Попов — существенный вклад в дизайн исследования, обобщение результатов исследования, написание, редактирование текста и доработка рукописи, утверждение окончательной версии статьи; Е. Ф. Гайсина — идея исследования, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; М. Н. Добринская — сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование рукописи; В. М. Бахтин — сбор и анализ данных

литературы, доработка рукописи, написание разделов «Клинические варианты нежелательных реакций в полости рта», «Нежелательные реакции инфекционной этиологии в полости рта»; **М. К. Шатунова** — сбор и анализ данных литературы, написание текста; **А. М. Захватюшина** — сбор и анализ данных литературы, написание текста.

Authors' contributions. *Nadezhda V. Izmozherova*—elaboration of the idea, concept and design of the study, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper; *Artem A. Popov*—made a significant contribution to the elaboration of the design of the study, summarising of the study results, writing, editing and finalisation of the text, approval of the final version of the paper; *Elena F. Gaysina*—elaboration of the idea of the study, compilation and analysis of scientific literature, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper; *Maria N. Dobrinskaya*—compilation

and analysis of scientific literature, writing and editing of the text; *Viktor M. Bakhtin*—compilation and analysis of scientific literature, finalisation of the text, writing the parts “Clinical variants of adverse oral reactions during treatment”, “Infectious adverse oral reactions during treatment”; *Maria K. Shatunova*—compilation and analysis of scientific literature, writing the text; *Anna M. Zakhvatoshina*—compilation and analysis of scientific literature, writing the text.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, Salouage I, Charfi R, Lakhal M, Klouz A. Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol.* 2012;3(4):1–5. <https://doi.org/10.4172/2157-7609.1000125>
2. Yildiz H, Tayci I, Yildiz Ö, Demir MV. Pancytopenia and stomatitis induced by low-dose methotrexate use. *CHRISMED J Health Res.* 2017;4(1):52–4. <https://doi.org/10.4103/2348-3334.196068>
3. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018; 158:502–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.027>
4. de Rotte MC, den Boer E, de Jong PH, Pluijm SM, Calasan MB, Weel AE, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):408–14. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203725>
5. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Никишина ИП, Денисова РВ, Подчерняева НС, Сухорукых ОА и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. *Вопросы современной педиатрии.* 2018;17(2):110–25. [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, Denisova RV, Podchernyayeva NS, Sukhorukikh OA, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 2. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2018;17(2):110–25 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1877>
6. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32–9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manah klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):32–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>
7. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. [Caprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, eds. *The state of cancer care for the population of Russia in 2018.* Moscow; 2019 (In Russ.)]
8. Souza CFD, Suarez OMZ, Silva TFM, Gorenstein ACLA, Quintella LP, Avelleira JCR. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis patient. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):375–7. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20163960>
9. Horie N, Kawano R, Kaneko T, Shimoyama T. Methotrexate-related lymphoproliferative disorder arising in the gingiva of a patient with rheumatoid arthritis. *Aust Dent J.* 2015;60(3):408–11. <https://doi.org/10.1111/adj.12235>
10. Chamorro-Petronacci C, García-García A, Lorenzo-Pouso AI, Gómez-García FJ, Padín-Iruegas ME, Gándara-Vila P, et al. Management options for low-dose methotrexate-induced oral ulcers: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019;24(2):e181–e189. <https://doi.org/10.4317/medoral.22851>
11. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT, Morgan PR, Odell EW. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(1):52–62. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.08.020>
12. Annussek T, Szuwart T, Kleinheinz J, Koiky C, Wermker K. In vitro inhibition of HUVECs by low dose methotrexate — insights into oral adverse events. *Head Face Med.* 2014;10:19. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-10-19>
13. Lalani R, Lyu H, Vanni K, Solomon DH. Low-dose methotrexate and mucocutaneous adverse events: results of a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(8):1140–6. <https://doi.org/10.1002/acr.23999>
14. Nakarmi S, Pudasaini K, Adhikari B, Vaidya B. Adverse events profile of low-dose methotrexate in nepalese patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *J Nepal Health Res Counc.* 2020;18(3):360–5. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v18i3.2743>
15. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153740>
16. Pedrazas CH, Azevedo MN, Torres SR. Oral events related to low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Braz Oral Res.* 2010;24(3):368–73. <https://doi.org/10.1590/s1806-83242010000300018>
17. Liu L, Liu S, Wang C, Guan W, Zhang Y, Hu W, et al. Folate supplementation for methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Clin Rheumatol.* 2019;25(5):197–202. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000810>
18. Ferguson NN, Asarch A, VanBeek M, Swick BL. Acute mucocutaneous methotrexate toxicity associated with interface dermatitis and numerous eosinophils. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(4):e63–6. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e31827b7674>
19. Souza CF, Suarez OM, Silva TF, Gorenstein AC, Quintella LP, Avelleira JC. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis patient. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):375–7. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20163960>
20. Furukawa S, Oobu K, Moriyama M, Kawano S, Sako S, Hayashida JN, et al. Oral methotrexate-related lymphoproliferative disease presenting with severe osteonecrosis of the jaw: a case report and literature review. *Intern Med.* 2018;57(4):575–81. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8946-17>
21. Ishida M, Hodohara K, Yoshii M, Okuno H, Horinouchi A, Nakanishi R, et al. Methotrexate-related Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder occurring in the gingiva of a patient with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(10):2237–41.
22. Horie N, Kawano R, Kaneko T, Shimoyama T. Methotrexate-related lymphoproliferative disorder arising in the gingiva of a patient with rheumatoid arthritis. *Aust Dent J.* 2015;60(3):408–11. <https://doi.org/10.1111/adj.12235>
23. Dervisoglou T, Matiakis A. Oral ulceration due to methotrexate treatment: A report of 3 cases and literature review. *Balkan*

- Journal of Dental Medicine*. 2015;19(2):116–20. <https://doi.org/10.1515/bjdm-2015-0045>
24. Akagi T, Mukai T, Fujita S, Yamamoto T, Fukuda M, Morita Y. Severe oral stomatitis due to reactivation of herpes simplex virus type 1 in a methotrexate-treated patient with dermatomyositis. *Immunol Med*. 2020;1–5. <https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1787585>
25. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Kat-chamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(5):CD000951. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000951.pub2>
26. Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, Kosugi M, Takahashi S, Wakasa K, et al. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):258–64. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.53>
27. Troeltzsch M, von Blohn G, Krieglstein S, Woodlock T, Gassling V, Berndt R, Troeltzsch M. Oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: report of 2 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(5):e28–33. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.12.008>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Изможерова Надежда Владимировна, д-р мед. наук, доцент. *Nadezhda V. Izmozherova*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Попов Артем Анатольевич, д-р мед. наук, доцент. *Artem A. Popov*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Гайсина Елена Фахаргалеевна, канд. мед. наук, доцент. *Elena F. Gaysina*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1223-5790>

Добринская Мария Николаевна, канд. мед. наук, доцент. *Maria N. Dobrinskaya*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9208-9417>

Виктор Михайлович Бахтин. *Viktor M. Bakhtin*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

Мария Константиновна Шатунова. *Maria K. Shatunova*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2679-020X>

Анна Михайловна Захватюшина. *Anna M. Zakhvatoshina*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3421-5590>

Статья поступила 19.11.2020

После доработки 11.12.2020

Принята к печати 11.12.2020

Article was received 19 November 2020

Revised 11 December 2020

Accepted for publication 11 December 2020



Подписку на журнал
«Безопасность и риск фармакотерапии»
можно оформить в любом почтовом отделении России.

- Подписной индекс в каталоге Агентства «Роспечать»
«Издания органов научно-технической информации» — 57940
- В региональных агентствах подписки
Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57940
- По объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Т57940