

# Отношение к риску возникновения опоясывающего герпеса (herpes zoster) на фоне лечения ревматоидного артрита метотрексатом

Ю.В. Муравьев, Г.И. Гриднева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» Российской академии медицинских наук

**Резюме:** *Описывается клиническое наблюдение развития опоясывающего герпеса (ОГ) на фоне лечения ревматоидного артрита (РА) метотрексатом (МТ), показывающее возможность эффективного продолжения применения МТ после купирования симптомов ОГ. Обсуждается возможность причинно-следственной связи между применением МТ и развитием ОГ, а также тактика ведения больных в подобных ситуациях.*

**Ключевые слова:** *ревматоидный артрит, опоясывающий герпес, метотрексат.*

## HERPES ZOSTER IN RA PATIENT TREATED WITH METHOTREXATE

Yu. Muraviev, G. Gridneva

FSBI «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova» under the Russian Academy of Medical Sciences

**Summary:** *This article describes herpes zoster (HZ) manifestation in RA patient treated with Methotrexate (MTX). The possibility of effective continuation of MTX after the symptoms of HZ resolve is demonstrated. The possibility of a causal relationship between the use of the MT and the manifestation HZ infection, and treatment options are discussed.*

**Key words:** *Rheumatoid Arthritis, Herpes Zoster, Methotrexate*

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1,2]. Достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания является основной целью лечения, которое должно проводиться ревматологом. В лечении РА ведущее место занимает метотрексат (МТ), поскольку убедительно доказана его эффективность и безопасность при этом заболевании [3,4]. Следует отметить, что применяемые в ревматологии низкие дозы МТ (препарат обычно назначают с дозы 10-15 мг/неделю с увеличением, при наличии показаний, на 5 мг каждые 2-4 недели до 25-30 мг/неделю) не обладают четко подтвержденным иммуносупрессивным эффектом в отличие от его высоких доз, применяемых в онкологии [5]. Тем не менее практикующие врачи, назначая МТ больным РА, нередко испытывают боязнь перед риском возникновения неблагоприятных реакций (НР), в том

числе связанных с вирусом ветряной оспы (ВО) и опоясывающего герпеса (ОГ) и при возникновении ОГ обычно не рекомендуют больным продолжение лечения, несмотря на его эффективность [6]. Чрезвычайно важно избавляться от переоценки такого риска.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная С., 57 лет, обратилась в июле 2012 г. с жалобами на скованность в течение всего дня, боли в суставах кистей, стоп, коленных, локтевых, а также плечевых суставах, общую слабость, невозможность выполнять работу по дому и заниматься профессиональной деятельностью (бухгалтер), изменение формы кистей. Больна в течение 2 лет. По месту жительства состояние расценивалось как остеоартроз, постоянно принимала НПВП с недостаточным эффектом.

Из анамнеза: в возрасте 9 лет болела ВО, контакт с детьми, переболевшими вирусной инфекцией, отрицает. Острые респираторные вирусные инфекции, herpes labialis в течение 6 месяцев,

предшествовавших возникновению кожной симптоматики, не наблюдались.

При осмотре: больная гиперстенической конституции, рост 168 см, вес 93 кг. Обращает на себя внимание: бледность кожных покровов, ульнарная девиация пальцев кистей, артрит мелких суставов кистей, стоп, лучезапястных, правого локтевого, правого плечевого, коленных суставов. Сила кистей (сжатие) снижена. Число припухших суставов (ЧПС) = 8, число болезненных суставов (ЧБС) = 8. Движения во всех указанных группах суставов ограничены из-за боли. В анализах крови: СОЭ 54 мм/ч (норма до 30), С-реактивный белок (СРБ) 24 г/л (норма до 6), ревматоидный фактор (РФ) 125 МЕ/мл (норма до 12), антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) более 200 ед. (норма до 0,5). На рентгенограммах кистей - эрозии суставных поверхностей ряда проксимальных межфаланговых, а также лучезапястных суставов. Установлен диагноз: РА серопозитивный по РФ и АЦЦП, развернутая клиническая стадия, активность 3, эрозивный, рентгенологическая стадия 2,

функциональный класс 2. Начата базисная противовоспалительная терапия МТ подкожно в дозе 10 мг неделю в сочетании с приемом фолиевой кислоты 5 мг в неделю; в течение 3 месяцев доза МТ увеличена до 25 мг в неделю. На фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения продолжительности утренней скованности до 15 минут, увеличения силы кистей и объема движений, улучшения клинических и лабораторных показателей (ЧПС= 4, ЧБС = 4, СОЭ = 4 мм/ч, СРБ = 6,9 г/л), больная отказалась от приема нестероидных противовоспалительных препаратов. НР на фоне лечения не наблюдалось, решено было продолжить терапию в прежнем объеме. После выполнения в дальнейшем 12 введений по 25 мг (суммарная кумулятивная доза 465 мг, общее время лечения 6 месяцев), отметила появление на коже правой подлопаточной и правой боковой областей болезненных высыпаний (пузырьков), в дальнейшем вскрывавшихся с образованием корочек и гиперпигментации (рис.1).



Рисунок 1 - ОГ у больной РА на фоне применения МТ

В крови отмечалось повышение уровня IgM и IgG антител к вирусу ВО. Дерматологом состояние было расценено как ОГ, МТ отменен, назначена терапия

ацикловиром по 800 мг x 2 раза в сутки в течение 14 дней, с последующей отменой.

После 2 недель лечения высыпания купировались, сохранялась гиперестезия кожи пораженной области.

Терапия МТ возобновлена в дозе 15 мг в неделю с последующим повышением дозы до 20 мг в неделю, которую решено не увеличивать, поскольку достигнут целевой (низкий) уровень активности РА.

11.06.2013 (через полгода после появления первых пузырьков на коже) выявлено повышение уровня IgG антител к вирусу ВО более 4000 г/л (нормы лаборатории: менее 150 г/л – отрицательный ответ, более 150 г/л – положительный).

Рецидивов ОГ не отмечалось. На фоне лечения активность заболевания низкая, DAS28 = 2,82; СОЭ 14 мм/ч, СРБ 11,4 г/л. Лечение МТ продолжается.

### **Обсуждение**

Герпесвирусы – семейство вирусов, геном которых представлен ДНК, восемь его типов вызывают болезни человека [7]. Вирус ВО – человеческий герпесвирус 3 типа (ЧВГ-3). Инфицирование вирусом ВО вызывает два разных клинических состояния. ВО наблюдается главным образом у детей и подростков. Реактивация вируса ВО является причиной ОГ наиболее часто среди пожилых взрослых, иногда это происходит через несколько десятилетий после начального инфицирования. Только в США ежегодно наблюдается около 1 млн случаев ОГ. Наиболее распространенное осложнение ОГ – постгерпетическая невралгия, продолжающаяся месяцы и даже годы. Гипотетически все взрослые инфицированы вирусом ВО [8], однако пока не разработаны специфические иммунологические параметры для выявления тех людей, у которых разовьется ОГ. По мнению некоторых авторов, уровень антител к вирусу ВО не имеет значения в предупреждении ОГ [9]. В систематическом обзоре специально посвященном связи между применением МТ и развитием ОГ [10] представлены неоднозначные данные. В трех обсервационных наблюдениях была отмечена такая связь, хотя в пяти случаях больные одновременно принимали глюкокортикоиды (ГК). В восьми

обсервационных наблюдениях не отмечено связи между приемом МТ и возникновением ОГ. Последнее подтверждаются многолетними (период с 1980 г по 2007 г) исследованиями сотрудников клиники Мейо [11]. Ранее уже было показано, что больным, подвергающимся значительному риску заразиться ВО (например, контакт с больным диссеминированным ОГ), следует проверить уровень антивирусных IgG антител. Если они обнаруживаются, то никакого профилактического лечения не требуется и прием МТ следует продолжить, если не обнаруживаются, то больному предлагается 7-ми дневный курс лечения ацикловиром (800 мг пять раз в сутки) с 7-го дня после контакта.

Больным с неосложненным ОГ следует назначить пероральный прием антивирусного препарата в течение 72 часов после появления сыпи, а лечение МТ можно продолжить. В случае выраженных проявлений (системные симптомы, появление новых пузырьков спустя 5 дней), антивирусный препарат вводится внутривенно. В таких случаях МТ отменяется до полного клинического выздоровления [12]. В представленном нами случае клиническая симптоматика ОГ подтверждена наличием антител класса IgM и IgG к вирусу ВО. Следует отметить, что последний класс антител определяется в крови длительное время после выздоровления. Недавно было показано, что лечение МТ не является фактором риска возникновения ОГ у больных РА [13]. Более того, за последние несколько лет наблюдается рост заболеваемости ОГ не только при РА, но и среди населения в целом [14]. Возможно это связано с такими общими факторами риска, как увеличение возраста и соответственно сопутствующих заболеваний [15].

Вывод. Результаты нашего наблюдения показали, что после купирования симптомов ОГ, возникшего в период лечения МТ больной РА, возможно продолжение эффективного лечения МТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. Издательство «Алмаз», Москва, 2006, 118 стр.
3. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis* 2009.
4. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1100-1104.
5. Malavina AN, Sharma A, Agrawal D, Kapoor S, Garg S, Sawhney S. Low-dose and high-dose methotrexate are two different drugs in practical terms. *Int J Rheum Dis*. 2010 ;13(4):288-93.
6. Goblyn JS. Infections, drugs, and rheumatoid arthritis. What have we learned? *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):375-6.
7. Pellett PE, Roizman B. "The family herpes viridae: a brief introduction," in Field's Virology, D.M. Knipe and P. M.Howley, Eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 5th edition, 2007.
8. Kilgore PE, Kruszon-Moran D, Seward JF, Jumaan A, Van Loon FP, Forghani B, McQuillan GM, Wharton M, Fehrs LJ, Cossen CK, Hadler SC. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *J Med Virol*. 2003;70 Suppl 1:S111-8
9. Webster A, Grint P, Brenner MK, Prentice HG, Griffiths PD. Titration of IgG antibodies against varicella zoster virus before bone marrow transplantation is not predictive of future zoster. *J Med Virol*. 1989 Feb;27(2):117-9.
10. Zhang N, Wilkinson S, Riaz M, Östör AJ, Nisar MK .Does methotrexate increase the risk of varicella or herpes zoster infection in patients with rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Nov-Dec;30(6):962-71 Epub 2012 Dec 17.
11. Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, Gabriel SE, Green AB, Crowson CS. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jun;65(6):854-61. doi: 10.1002/acr.21928
12. McLean-Tooke A., Aldridge C., Waugh S., Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):867-71. doi: 10.1093/rheumatology/kep101. Epub 2009 May 15.
13. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1370-5. Epub 2006 Sep 26
14. Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, Gabriel SE, Green AB, Crowson CS. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(6):854-61. doi: 10.1002/acr.21928.
15. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE, Fraser VJ, Cunningham F, Eisen SA. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009 ;48 (10):1364-71. doi: 10.1086/598.