

Реакция со стороны кожных покровов и придатков кожи у больных ревматоидным артритом в период подкожного применения метотрексата: описание трех случаев

Муравьев Ю.В.¹, Гриднева Г.И.¹, Раденска-Лоповок С.Г.¹, Харитонов Н.И.²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ФГБУ «Федеральный медицинский центр» Росимущества, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²107078 Москва, Каланчевская улица, 31

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Federal Medical Center, Russian Federal Property Management Agency, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²31, Kalanchevskaya Street, Moscow 107078

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
myrawyiw@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
myrawyiw@mail.ru

Поступила 22.01.16

Сообщается о развитии неблагоприятных реакций со стороны кожных покровов и придатков кожи у больных ревматоидным артритом в период подкожного применения метотрексата, служащих проявлением его токсичности. Обсуждаются возможные механизмы их возникновения, хотя как клиническая картина, так и гистологические изменения неспецифичны.

Ключевые слова: метотрексат; подкожное применение; ревматоидный артрит; неблагоприятные реакции. **Для ссылки:** Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Раденска-Лоповок СГ, Харитонов НИ. Реакция со стороны кожных покровов и придатков кожи у больных ревматоидным артритом в период подкожного применения метотрексата: описание трех случаев. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):478-481.

THE REACTION OF THE SKIN AND ITS APPENDAGES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS USING SUBCUTANEOUS METHOTREXATE: A DESCRIPTION OF THREE CASES

Muravyev Yu.V.¹, Gridneva G.I.¹, Radenska-Lopovok S.G.¹, Kharitonova N.I.²

The paper reports the development of the adverse events of the skin and its appendages due to subcutaneous methotrexate, which serve as a manifestation of its toxicity in patients with rheumatoid arthritis. It discusses the possible mechanisms of their occurrence, although both clinical presentations and histological changes are not specific.

Key words: methotrexate; subcutaneous use; rheumatoid arthritis; adverse events.

For reference: Muravyev YuV, Gridneva GI, Radenska-Lopovok SG, Kharitonova NI. The reaction of the skin and its appendages in rheumatoid arthritis patients using subcutaneous methotrexate: A description of three cases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):478-481 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-478-481>

В настоящее время метотрексат (МТ) во всем мире признан основным базисным противовоспалительным препаратом (БПВП), используемым в лечении ревматоидного артрита (РА). Подавляя дегидрофолат редуктазу, МТ уменьшает клеточную пролиферацию [1], с чем, очевидно, связаны такие неблагоприятные реакции (НР), как образование язв слизистых оболочек у 17% и кожных эрозий у 5% онкологических больных, получавших очень большие дозы препарата [2]. Поэтому возникновение кожных язв считается признаком токсичности МТ [3], однако подобные НР, согласно единичным наблюдениям, встречаются и при назначении низких доз МТ [4, 5]. При этом как клиническая картина реакций со стороны кожных покровов и придатков кожи [6], так и гистологические изменения не специфичны [7, 8]. По-видимому, этим в значительной мере можно объяснить столь редкие публикации по данной проблеме.

В недавно опубликованных работах показано, что подкожное применение МТ заметно увеличивает как его биодоступность [9], так и эффективность при РА по сравнению с пероральным [10], что, естественно, вызывает повышенный интерес к такой лекарственной форме у практических врачей,

занимающихся лечением РА. Следует отметить, что в инструкции по медицинскому применению препарата (регистрационный номер – ЛСР-006731/09 от 21.08.2009; международное непатентованное название – метотрексат; лекарственная форма – раствор для инъекций) указано: «Побочное действие со стороны кожных покровов и придатков кожи, часто (т. е. $\geq 1/100$, но $< 1/10$): экзантема, эритема, дерматит, кожный зуд; реже ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) – фотосенсибилизация, облысение, васкулит, инфекции, вызванные *Herpes zoster*, герпетиформные высыпания на коже, крапивница; редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) – повышенная пигментация; очень редко ($< 1/10000$) – изменения пигментации ногтей, острые паронихии, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)».

В отечественной медицинской литературе мы не встретили сообщений о связанных с этой лекарственной формой МТ НР со стороны кожных покровов и придатков кожи. Поэтому приводим собственные наблюдения развития НР со стороны кожных покровов и придатков кожи (после назначения МТ подкожно) у трех больных РА, включенных в исследование РЕМАРКА [11].

Больная 1, 73 лет, в октябре 2013 г. обратилась в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на ноющие боли в коленных, плечевых суставах в покое и при ходьбе, утреннюю скованность в течение 10–15 мин. Дебют заболевания с января 2013 г. — припухлость проксимальных межфаланговых суставов кистей, правого, а затем и левого коленного сустава. В мае 2013 г. — санаторно-курортное лечение в Крыму, после которого отмечала улучшение общего состояния. В сентябре 2013 г. отметила ухудшение общего состояния и усиление болей в суставах. Была госпитализирована, и на основании характерной клинической картины и данных лабораторного и инструментального обследования был установлен диагноз: РА, серопозитивный, ранняя стадия, активность III (DAS28=6,19), неэрозивный (II рентгенологическая стадия), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)+, II функциональный класс (ФК). Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II стадии, 2-й степени риска. Нарушение ритма сердца: наджелудочковая экстрасистолия. Дислипидемия. Мочекаменная болезнь, вне обострения.

В качестве БПВП назначен МТ в форме раствора для подкожного применения. На фоне терапии отмечалось снижение клинико-лабораторной активности заболевания (DAS28=4,63). Однако в ноябре 2013 г. пациентка стала отмечать появление эритематозных зудящих пятен в местах инъекций МТ в области бедер (рис. 1).

Больная 2, 47 лет, обратилась в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой в апреле 2012 г. с жалобами на скованность в течение всего дня в суставах верхних и нижних конечностей, боли в суставах кистей и стоп, слабость мышц кистей и изменение формы кистей. Впервые боли в суставах кистей и скованность отметила в октябре 2010 г. В июле 2011 г. по месту жительства диагностирован РА. Назначался МТ 10 мг в неделю перорально, метипред максимально до 6,5 мг в сутки — эффект от лечения недостаточный, сохраняются боли в суставах, слабость, утомляемость. Подтвержден диагноз: РА, серопозитивный, развернутая стадия, активность III (DAS28=6,61), эрозивный (III рентгенологическая стадия), АЦЦП+, II ФК. Назначен МТ с 07.05.2012 г. (15 мг/нед, а затем 20 мг/нед), с 29.06.2012 г. — 25 мг/нед, с обязательным приемом фолиевой кислоты по 5 мг через сутки после подкожного введения МТ. Отмечалось улучшение как клинических, так и лабораторных показателей, что позволило снизить дозу метипреда до 4 мг/сут, реже нуждалась в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. С сентября 2012 г. в местах инъекций МТ на коже живота, бедер появились коричневые корочки на фоне синюшного оттенка кожных покровов (рис. 2).

Больная 3, 61 года, госпитализирована в клинику ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2013 г. Жалобы при поступлении на боль в коленных суставах при нагрузке (ходьба по лестнице), ноющие боли в мелких суставах кистей, утреннюю скованность около 40 мин. В марте 2012 г. появились боль в проксимальных межфаланговых суставах кистей и утренняя скованность до 40 мин. Принимала нимесулид, целекоксиб с недостаточным эффектом. В результате клинико-лабораторного инструментального обследования в клинике установлен диагноз: РА, серопозитивный, ранняя стадия, активность высокая (DAS28=5,11), неэрозивный (II рентгенологическая стадия), АЦЦП-, II ФК. В качестве БПВП был назначен МТ подкожно 10 мг/нед. Через 3 дня после первого подкожного введения препарата больная заметила небольшие язвочки в области проксимального межфалангового сустава II пальца правой кисти (рис. 3).



Рис. 1. Больная 1 — изменения кожи бедер в местах подкожных инъекций МТ



Рис. 2. Больная 2. Изменения на коже бедер (а) и живота (б) в местах подкожных инъекций МТ



Рис. 3. Больная 3. Изменения кожи в области проксимального межфалангового сустава II пальца правой кисти

Клиническая характеристика трех больных РА и симптомы НР со стороны кожных покровов и придатков кожи на фоне подкожного применения МТ

Характеристика	Больная 1	Больная 2	Больная 3
Возраст, годы	73	47	61
Пол	Женский	Женский	Женский
Применение МТ:			
длительность, нед	5	16	1
кумулятивная доза, мг	95	300	10
разовая доза	20 мг/нед	25 мг/нед	10 мг/нед
Клинические проявления НР:			
слизистые оболочки	Нет	Нет	Нет
кожа	Эритематозные зудящие пятна в местах инъекций МТ в области бедер (см. рис. 1)	В местах инъекций МТ на фоне синюшного оттенка кожных покровов в области живота и бедер появились корочки коричневого цвета (см. рис. 2)	Через 3 дня после подкожного введения МТ возникли небольшие язвочки на коже в области проксимальных межфаланговых суставов II пальцев правой и левой кисти и тыла стопы слева (см. рис. 3)
Анализ крови:			
изменения общего анализа крови	Анемия (Hb – 114 г/л)	Анемия (Hb – 102 г/л)	Нет
креатинин крови	В пределах нормы	В пределах нормы	В пределах нормы
аланинаминотрансфераза	То же	То же	То же
аспартатаминотрансфераза	« «	« «	« «
Исходы:			
отмена МТ	Да	Да	Да
исчезновение НР со стороны кожных покровов и придатков кожи	Да	Да	Да

Примечание. Hb – гемоглобин.

В таблице суммарно представлены клиническая характеристика больных и симптомы НР со стороны кожных покровов и придатков кожи на фоне подкожного применения МТ.

С целью верификации диагноза у всех трех больных взята биопсия измененных участков кожи с последующим морфологическим исследованием. Данные морфологического исследования биоптата первой больной (вакуолизация клеток базального слоя эпидермиса, отек сосочкового слоя дермы, в дерме определяются диффузные и очаговые, периваскулярные инфильтраты, стенки сосудов микроциркуляторного русла с признаками плазматического пропитывания) свидетельствовали о наличии выраженного дерматита (рис. 4).

Данные морфологического исследования биопсийного материала второй больной: эпидермис с признаками умеренного гиперкератоза. В сосочковом слое и верхней трети дермы имеет место выраженная диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью единичных эо-

зинофилов. Отмечается резко выраженный ангиоматоз, местами видны фокусы грануляционной ткани с вертикальными тонкостенными сосудистыми образованиями. Единичные лимфатические сосуды резко расширены (рис. 5). Заключение: морфологические признаки системного васкулита отсутствуют. Описанные изменения, вероятно, могут расцениваться как проявление аллергической реакции на повреждение.

Данные морфологического исследования биопсийного материала третьей больной: выраженный гиперкератоз, местами с паракератозом. В верхней трети дермы имеется массивный очаговый лимфогистиоцитарный инфильтрат с большим количеством макрофагов и вертикальными сосудами. Имеются единичные двуядерные клетки. Эндотелий активен, выбухает в просвет сосудов. Имеются очаги некроза базальных отделов эпидермиса, видны фигуры митоза. Инфильтрат тропен к эпидермису, клетки инфильтрируют его до зернистого слоя. Заключение: выраженный активный дерматит (рис. 6).

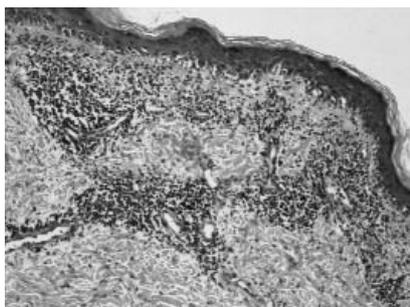


Рис. 4. Кожа больной 1. Выраженные очаговые лимфоцитарные инфильтраты периваскулярных пространств и верхней трети дермы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

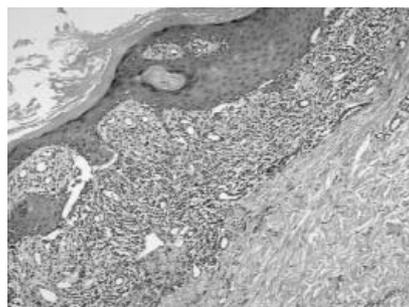


Рис. 5. Кожа больной 2. Гиперкератоз. Диффузный лимфогистиоцитарный инфильтрат с фокусами грануляционной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

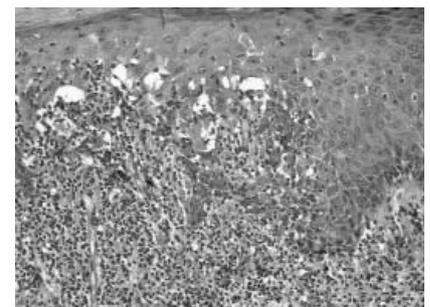


Рис. 6. Кожа больной 3. Выраженный лимфоцитарный инфильтрат в эпидермисе. Фокусы некроза розового цвета. Вакуолизация эпидермиса. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Обсуждение

Описанные нами НР со стороны кожных покровов и придатков кожи у больных РА в период подкожного применения МТ мало зависели от длительности лечения, разовой и кумулятивной дозы препарата и не сопровождались какими-либо изменениями общепринятых показателей, рекомендованных для мониторинга лечения, что делает практически невозможным прогнозирование их возникновения. При гистологическом исследовании биоптатов измененной кожи у всех наших больных отмечались воспалительные изменения в дерме различной степени выраженности. Инфильтрат был тропен к эпителиальным клеткам эпидермиса с проникновением лимфоцитов в базальный слой эпидермиса. Следовательно, лихеноидная лекарственная реакция обусловлена именно повреждением дермы с вторичным вовлечением эпидермиса в патологический процесс. Недавно опубликована работа, авторы которой описали больных (псориазом и РА) с язвами слизистой оболочки полости рта и эрозиями на коже, вызванными приемом МТ, и предположили, что низкие дозы МТ токсичны для кератиноцитов и приводят к дистрофии эпителиальных клеток [12]. Однако эти изменения, вероятно, обусловлены не только низкими дозами МТ (10–20 мг в неделю), как полагают исследователи, но и основным заболеванием, и прежде всего — изменениями в коже при псориазе.

ЛИТЕРАТУРА

- Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br J Haematol.* 2009;146(5):489–503. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07765.x
- Frei E, Blum RH, Pitman SW, et al. High-dose methotrexate with leucovorin rescue. Rationale and spectrum of antitumor activity. *Am J Med.* 1980;68(3):370–6. doi: 10.1016/0002-9343(80)90105-9
- Del Pozo J, Martinez W, Garcia-Silva J, et al. Cutaneous ulceration as a sign of methotrexate toxicity. *Eur J Dermatol.* 2001;11(5):450–2.
- Pearce HP, Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: an early sign of methotrexate toxicity. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(5 Pt 2):835–8. doi: 10.1016/S0190-9622(96)90097-3
- Yelamos O, Catala A, Vilarrasa E, et al. Acute severe methotrexate toxicity in patients with psoriasis: a case series and discussion. *Dermatology.* 2014;229(4):306–9. doi: 10.1159/000366501
- Jindal N, Arora K, Jindal P, et al. Inflamed psoriatic plaques: drug toxicity or disease exacerbation? *Ind J Pharmacol.* 2013;45(4):410–1. doi: 10.4103/0253-7613.115001
- Sanz-Sanchez T, Romero-Mate A, Tardxo JC, et al. Acantholytic dermatosis in psoriatic patient with methotrexate toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(10):1236–7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02551.x
- Gaigl Z, Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis-like skin toxicity. *Eur J Dermatol.* 2007;17(2):168–9.
- Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(4):645–8.
- Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al.; MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73–81. doi: 10.1002/art.23144
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117–25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
- Delyon J, Ortonne N, Benayoun E, et al. Low-dose methotrexate-induced skin toxicity: Keratinocyte dystrophy as a histologic marker. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):484–90. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.015
- Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood.* 2001;98:231–4. doi: 10.1182/blood.V98.1.231
- Toffoli G, Veronesi A, Boiocchi M, et al. MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF). *Ann Oncol.* 2000;11:373–4. doi: 10.1023/A:1008337900349
- Choe JY, Lee H, Jung HY, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, C677T and A1298C are associated with methotrexate-related toxicities in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32:1837–42. doi: 10.1007/s00296-011-1989-5