

Ю.В. Муравьев, И.А. Дорошкевич

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ В ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α ВОЗНИК ПСОРИАЗ?

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев murawyu@mail.ru

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev murawyu@mail.ru

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) — инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт — к апрелю 2009 г. получили более 2 млн больных во всем мире. Все эти препараты оказались одинаково эффективны (около 60% больных ответили на лечение) при ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите (АС), псориазе, псориаатическом артрите и одобрены для лечения этих болезней [1, 2]. Однако их использование может быть связано с целым рядом неблагоприятных реакций, одной из которых является обострение или развитие новых случаев псориаза [3].

Впервые о псориазе, индуцированном ингибиторами ФНО α у больных РА и АС, заговорили на очередном конгрессе EULAR в 2004 г. [4, 5]. В этом же году были опубликованы сообщения о развитии на фоне лечения инфликсимабом пустулезного псориаза у больного язвенным колитом [6], псориаза у больных АС и РА [7, 8]. Позднее появился еще целый ряд сообщений о развитии новых случаев псориаза в период лечения ингибиторами ФНО α [9–18], поэтому мы решили представить собственные наблюдения этой неблагоприятной реакции, индуцированной инфликсимабом у 4 больных АС (одна женщина и трое мужчин). Средний возраст больных на момент наблюдения составил $20,5 \pm 2,1$ года, длительность заболевания — $7,1 \pm 1,8$ года. У всех пациентов отмечалось ювенильное начало (от 10 до 16 лет) с вовлечением всех отделов позвоночника (боли воспалительного ритма, ограничение движений), с полиартритом, энтезопатиями, у двоих — с развитием увеита, высоким индексом BASDAI — $6,9 \pm 1,2$ и выраженными функциональными нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата (BASFI $4,5 \pm 1,3$). Все пациенты были позитивны по антигену HLA B27, у трех были выявлены антигены HLA B13 и B40, у двух больных имелся положительный семейный анамнез по псориазу (на момент обследования кожные проявления отсутствовали), всем пациентам до назначения инфликсимаба проводилась терапия различными базисными препаратами:

сульфасалазином 2 г/сут, метотрексатом от 10 до 15 мг/нед, назначались глюкокортикоиды (ГК) в виде пульс-терапии и внутрисуставно. Инфликсимаб всем больным вводился по стандартной схеме в дозе 300 мг внутривенно с хорошим терапевтическим эффектом. После первых трех инфузий отмечалось снижение индексов BASDAI до $3,2 \pm 1,1$ и BASFI до $4,1 \pm 0,8$. Однако после четвертой инфузии у одного пациента было отмечено появление единичных псориаатических бляшек на волосистой части головы, у двух пациентов

Псориаз, индуцированный инфликсимабом, у больных АС

Показатели	Больные			
	1	2	3	4
Пол	м.	ж.	м.	ж.
Возраст, годы	23	18	19	22
Возраст начала болезни, годы	14	10	14	16
Длительность болезни, годы	9	8	5	6
Псориаз в анамнезе	Нет	Семейный	Семейный	Нет
Воспаление периферических суставов	+	+	+	+
Поражение энтезисов	+	+	+	+
Системные проявления	+	+	—	—
Стадия сакроилиита	III–IV	III	III	III
Индекс BASDAI	6,4	7,3	7,1	6,8
Индекс BASFI	3,5	6,6	3,8	5,2
HLA B27	+	+	+	+
HLA B13, B40	+	+	+	+
Предшествующая терапия:				
НПВП	+	+	+	+
сульфасалазин	+	+	+	+
метотрексат	+	+	+	—
лефлуномид		+	+	+
ГК:				
системно	+	+	+	+
внутрисуставно	+	+	+	+
Инфликсимаб, доза, мг	300	300	300	300
Число инфузий до появления псориаатических бляшек	4	6	7	5
Лечение инфликсимабом:				
продолжено		+		
отменено	+		+	+

после соответственно пятого и шестого введения препарата псориазные бляшки появились над коленными и локтевыми суставами, пустулезный псориаз на ладонях стал беспокоить одного больного после седьмой инфузии. Все больные были осмотрены дерматологом, была назначена терапия глюкокортикоидными мазями, рекомендован прием антигистаминных препаратов. После лечения кожные высыпания были купированы. Дальнейшее применение инфликсимаба было продолжено у троих пациентов, а у одного больного препарат был отменен из-за развития вторичной неэффективности (см. таблицу).

Обсуждение. Больные на момент наблюдения соответствовали критериям АС [19], но отмечались следующие особенности:

- 1) дебют болезни в подростковом возрасте;
- 2) вовлечение в патологический процесс всех отделов позвоночника, полиартрит, увеит (у 2);
- 3) наличие антигенов HLA B27 (у всех), HLA B40 и B13 (у 3);
- 4) неэффективность традиционной терапии БПВП (не менее 2 препаратов), склонность к частым внутрисуставным введениям ГК;
- 5) возникновение псориаза после проведения нескольких инфузий инфликсимаба.

Специально проведенный сравнительный анализ частоты возникновения псориаза у больных РА, получавших ингибиторы ФНО α (9826 больных) и традиционные БПВП (2880 больных), позволил выявить 25 случаев псориаза среди получавших ингибиторы ФНО α и ни одного на фоне традиционной базисной терапии [20]. С января 1990 г. по сентябрь 2007 г. были опубликованы сообщения о 127 случаях псориаза наблюдавшегося в период применения ингибиторов ФНО α : 70 пациентов получали инфликсимаб, 35 — этанерцепт, 22 — адалимумаб. Женщин было 58%, средний возраст составил 45,8 года, среднее время от

начала лечения до возникновения кожных проявлений — 10,5 мес. У большинства были диагностированы РА, АС, болезнь Крона. У 40,5% больных наблюдался пальмоплантарный пустулезный псориаз, у 33,1% была бляшечная форма, у остальных — другие формы псориаза. В качестве лечения в основном применяли локальные формы ГК, что привело к исчезновению кожных изменений только у 26,8%. Переход на другой ингибитор ФНО α вызвал улучшение у 15,4%. Отмена ингибитора ФНО α и системное назначение ГК привели к улучшению у 64,3% больных [21]. Биоптаты псориазных кожных высыпаний, индуцированных ингибиторами ФНО α , оказались гистологически идентичны идиопатическому псориазу (в отличие от псориаза, индуцированного другими препаратами), что позволяет думать о схожести этих процессов [22].

Известно, что псориаз — это одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний человека, опосредованное Т-клетками [23], способствующими гиперпролиферации эпидермиса у генетически предрасположенных людей [24]. Ключевыми факторами в индукции псориаза являются плазмацитоидные преддендритные клетки (ППДК) периферической крови и продуцируемый ими интерферон α (ИНФ α), имеющие также важное значение в антивирусной защите [25] и стимуляции Th1-ответа [26].

Оказалось, что ППДК, инфильтрируя кожу, активно продуцируют ИНФ α в дебюте псориаза. Установлено также, что подавление способности ППДК продуцировать ИНФ α предупреждает развитие псориаза [27].

В норме ФНО α подавляет как созревание ППДК из гемопоэтических клеток-предшественников, так и продукцию ИНФ α [28, 29], поэтому ингибция ФНО α может способствовать неограниченной и нерегулируемой продукции ИНФ α [30]. Тем не менее в недавно опубликованных рекомендациях по лечению бляшечного псориаза Немецкого общества дерматологов применение ингибиторов



Алгоритм лечения псориаза, индуцированного ингибиторами ФНО α

ФНО α особенно рекомендуется при сочетании бляшечно-го псориаза и псориатического артрита [31]. В отечественной литературе имеется сообщение о развитии у больного АС очаговых изменений, сходных с бляшечным псориазом, в период лечения инфликсимабом. Учитывая, что площадь изменений кожи была небольшой и не увеличивалась по мере продолжения лечения, модификации применения инфликсимаба не потребовалось [32].

Учитывая парадоксальность этой неблагоприятной реакции [33], предложен алгоритм лечения псориаза, индуцированного ингибиторами ФНО α (см. рисунок) [34].

Таким образом, наши собственные наблюдения и литературные данные позволяют обсуждать:

- возможность продолжения терапии ингибиторами ФНО α в зависимости от выраженности псориатических высыпаний, возникших в период лечения этими препаратами;
- целесообразность проведения дальнейших исследований для понимания тонких взаимоотношений между ингибцией ФНО α , индукцией ИНФ α и факторами (в том числе и генетическими), предрасполагающими определенную подгруппу больных к развитию псориаза в результате применения ингибиторов ФНО α ;
- необходимость внесения соответствующей дополнительной информации в инструкции по применению этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sfikakis P.P. The First Decade of Biologic TNF Antagonists in Clinical Practice: Lessons Learned, Unresolved Issues and Future Directions. *Curr Dir Autoimmun* 2010;11:180–210.
2. Бочкова А.Г. Рекомендации по ведению больных анкилозирующим спондилитом. По материалам Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS – Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group). *Совр ревматол* 2009;4:5–10.
3. Borrás-Blasco J., Navarro-Ruiz A., Borrás C., Castera E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *South Med J* 2009;102:1133–40.
4. Kary S., Worm M., Fritz J. et al. New onset or aggravating of psoriatic skin lesions in patients with definitive rheumatoid arthritis under treatment with TNF α antagonists: report of 8 cases [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl.):276.
5. Haibel H., Spiller I., Strasser C. Unexpected new onset or exacerbating of psoriasis in treatment of active ankylosing spondylitis with TNF α blocking agents [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl.):405.
6. Thurber M., Feasel A., Stroehlein J., Hymes S. R. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Drugs Dermatol* 2004;3:439–40.
7. Dereure O., Guillot B., Jorgensen C. et al. Psoriatic lesions induced by antitumour necrosis factor- α treatment: two cases. *Br J Dermatol* 2004;151:506–7.
8. Vereá M.M., Del Pozo J., Yebra Pimentel M.T. et al. Psoriasisiform eruption induced by infliximab. *Ann Pharmacother* 2004;38:54–7.
9. Flendrie M., Vissers W.H., Creemers M.C. et al. Dermatological conditions during TNF- α -blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthr Res Ther* 2005;7:666–76.
10. Grinblat B., Scheinberg M. Unexpected onset of psoriasis during infliximab treatment: comment on the article by Beuthien et al. *Arthr Rheum* 2005;52:1333–4.
11. Sari I., Akar S., Birlik M. et al. Anti-tumour necrosis factor- α -induced psoriasis. *J Rheumatol* 2006;33:1411–4.
12. Goncalves D.P., Laurindo I., Scheinberg M.A. The appearance of pustular psoriasis during antitumor necrosis factor therapy. *J Clin Rheumatol* 2006;12:262.
13. Aslanidis S., Pырasopoulou A., Leontini M., Zamboulis C. Anti-TNF- α -induced psoriasis: case report of an unusual adverse event. *Int J Dermatol* 2006;45:982–3.
14. Cohen J.D., Bourmerias I., Buffard V. et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor- α antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol* 2007;34:380–5.
15. De Gannes G.C., Ghoreishi M., Pope J. et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007;143:223–31.
16. Ubriani R., van Voorhees A.S. Onset of psoriasis during treatment with TNF- α antagonists: a report of 3 cases. *Arch Dermatol* 2007;143:270–2.
17. Starmans-Kool M.J., Peeters H.R., Houben H.H. Pustular skin lesions in patients treated with infliximab: report of two cases. *Rheumatol Int* 2005;25:550–2.
18. Michaelsson G., Kajeremo U., Michaelsson A., Hagforsen E. Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumour necrosis factor- α in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol* 2005;153:1243–4.
19. Van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthr Rheum* 1984;27:361–3.
20. Harrison M.J., Dixon W.G., Watson K.D. et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209–15.
21. Ko J.M., Gottlieb A.B., Kerbleski J.F. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat* 2009;20:100–8.
22. Spencer J.M., Silvers D.N., Grossman M.E. Pustular eruption after drug exposure: is it pustular psoriasis or a pustular drug eruption? *Br J Dermatol* 1994;130:514–9.
23. Lew W., Bowcock A.M., Krueger J.G. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and 'Type 1' inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 2004;25:295–305.
24. Griffiths C.E., Voorhees J.J. Psoriasis, T cells and autoimmunity. *J R Soc Med* 1996;89:315–9.
25. Cella M., Jarrossay D., Facchetti F. et al. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat Med* 1999;5:919–23.
26. Blanco P., Palucka A.K., Gill M. et al. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001;294:1540–3.
27. Nestle F.O., Conrad C., Tun-Kyi A. et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med* 2005;202:135–43.
28. De Gannes G.C., Ghoreishi M., Pope J. et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007;143:223–31.
29. Eriksen K.W., Lovato P., Skov L. et al. Increased sensitivity to interferon- α in psoriatic T cells. *J Invest Dermatol* 2005;125:936–44.
30. Nestle F.O., Gilliet M. Defining upstream elements of psoriasis pathogenesis: an emerging role for interferon- α . *J Invest Dermatol* 2005;125:14–5.
31. Рекомендации по лечению бляшечно-го псориаза. Немецкое общество дерматологов (DDG). *Клин фарм тер* 2009;2:55–61.
32. Румянцев О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю. и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). *Науч-практич ревматол* 2006;4:11–9.
33. Fouache D., Goeb V., Massy-Guillemant N. et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:761–4.
34. Collamer A.N., Guerrero K.T., Henning J.S., Battafarano D.F. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthr Rheum* 2008;59:996–1001.

Поступила 13.01.2011