

Исследование пораженной кожи больных псориазом в процессе лечения инфликсимабом (морфологический анализ)

О.Р. Катунина, Л.Ф. Знаменская, Ю.И. Матушевская

Affected skin examination in psoriatic patients in the course of Infliximab therapy
(a morphologic analysis)

O.R. KATUNINA, L.F. ZNAMENSKAYA, YU.I. MATUSHEVSKAYA

об авторах: ▶

О.Р. Катунина — заведующая лабораторией патоморфологии ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.м.н.

Л.Ф. Знаменская — заведующая отделом дерматологии ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.м.н.

Ю.И. Матушевская — заведующая отделением клинической дерматологии ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.м.н.

Приведены результаты собственных исследований по изучению влияния инфликсимаба на патоморфологическую картину в пораженной коже больных псориазом в процессе терапии.

Ключевые слова: **псориаз, инфликсимаб, патоморфологическая картина.**

The authors disclose the results of their own study carried out to examine the effect of Infliximab on the pathomorphologic picture of affected skin in psoriatic patients in the course of therapy.

Key words: **psoriasis, Infliximab, pathomorphologic picture.**

■ Псориаз — хронической дерматоз, частота которого в различных регионах земного шара колеблется в широких пределах — от 0,1 до 3% населения [1]. Этиология этого заболевания остается неизвестной. Современные исследования, направленные на изучение его патогенеза, позволили установить, что заболевание связано с нарушением иммунорегуляции и характеризуется появлением в очагах пораженной кожи следующих морфологических изменений: гиперпролиферации кератиноцитов с нарушением процессов терминальной дифференцировки, проникновения в очаг воспаления Т-лимфоцитов, усиления процессов ангиогенеза [2, 3]. Известно, что воспаление в коже при псориазе инициируется и поддерживается провоспалительными цитокинами, биологические эффекты которых имеют большое значение в патогенезе этого заболевания. К таким цитокинам относятся синтезируемые Т-хелперами (Th) 1-го и 17-го типов фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, интерферон- γ и др. [4].

Эти данные послужили предпосылкой для разработки в конце XX века нового класса терапевтических

средств, относящихся к биологическим препаратам. Одним из направлений таргетной терапии биологическими препаратами является связывание и инактивация провоспалительных цитокинов. В Российской Федерации разрешен к применению для лечения псориаза и псориатического артрита препарат инфликсимаб (Ремикейд), который является химерным соединением на основе гибридных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Механизм действия инфликсимаба заключается в его способности связывать трансмембранную и растворимую формы фактора некроза опухоли- α , что приводит к предотвращению развития его биологических эффектов.

Многие исследователи отмечают хорошую переносимость и высокую клиническую эффективность инфликсимаба у большинства больных с тяжелым и среднетяжелым течением псориаза [5—8], но данные литературы отражают в основном сведения о влиянии препарата на динамику клинических проявлений псориаза.

Цель исследования — оценка патоморфологической картины в очагах поражения у больных псориазом, получавших лечение препаратом инфликсимаб.

Материал и методы

Под наблюдением находились 38 больных псориазом (24 мужчины и 14 женщин) в возрасте от 19 до 70 лет. Клиническое обследование больных проводилось в условиях отделения клинической дерматологии ФГУ ГНЦДК и включало изучение анамнестических данных о течении заболевания, проводившемся ранее лечении, наличии сопутствующей патологии. Для оценки тяжести состояния и распространенности кожных проявлений использовали индекс PASI. Больные получали препарат инфликсимаб, который вводили в дозе 5 мг на 1 кг массы тела внутривенно капельно. Повторные введения препарата осуществляли через 2 и 6 нед. после первого введения и далее каждые 8 нед. Непосредственно перед каждым введением препарата у всех больных исследовали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови. До и во время проведения инфузии каждые 30 мин. измеряли частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений, артериальное давление, температуру тела. По окончании инфузии больные находились под наблюдением в течение 2 ч.

У 15 больных исследуемой группы (6 женщин и 9 мужчин в возрасте 19—59 лет) проводились патоморфологические исследования. Забор биоптатов кожи проводился после получения письменного информированного согласия пациентов, под местной анестезией 2% раствором лидокаина. До начала лечения биоптаты брали из центра очагов поражения, повторно биопсийный материал забирали на 6-й неделе лечения из участков, расположенных в непосредственной близости к месту первой биопсии. У 6 из 15 больных исследуемой группы третью биопсию проводили через 1 год от начала терапии. В этом случае забор биопсийного материала проводился из имеющихся на момент осмотра очагов поражения.

Биоптаты подвергали стандартной гистологической обработке. Фиксацию биопсийного материала осуществляли в 10% растворе забуференного формалина. После отмывания фиксатора в проточной воде проводилась стандартная гистологическая проводка биоптатов в автоматизированной вакуумной системе обработки тканей Leica ASP300 (Германия) путем обезвоживания в этиловом спирте. Затем кусочки ткани пропитывали парафином, заливали в парафиновые блоки, из которых на ротационном микротоме Leica RM2125RT (Германия) готовили срезы толщиной 5 мкм, растягивали их на предметных стеклах. Окраску гематоксилином и эозином проводили в автоматическом устройстве для окрашивания срезов тканей Leica Autostainer XL ST5010 (Германия). Препараты заключали под покровное стекло и изучали с помощью светового микроскопа Leica DM4000B (Германия). Фотодокументирование проводили с помощью цифровой фотокамеры Leica DFC320 с высоким разрешением.

Результаты исследования

Продолжительность заболевания у больных колебалась от 2 до 42 лет. Дебют заболевания приходился на возраст от 6 до 40 лет. У 16 человек был отягощен наследственный анамнез по псориазу. Начало заболевания у 15 больных было связано со стрессовой ситуацией, у 1 пациента — со злоупотреблением алкоголем и у 1 больной — с наступлением беременности. Один пациент отметил развитие заболевания после работы в качестве ликвидатора аварии на Чернобыльской АЭС. У 20 больных возможную причину заболевания выявить не удалось. У 9 испытуемых отмечалась сезонная зависимость: у 8 обострение процесса наблюдалось в осенне-зимний период, у 1 — в весенне-летний. У 29 человек наблюдалось внесезонное течение заболевания. Среди сопутствующей патологии следует отметить заболевания сердечно-сосудистой системы (у 7 человек), желудочно-кишечного тракта (у 25), мочеполовой системы (у 4), эндокринной системы (у 4).

У 24 больных наблюдался вульгарный псориаз: на коже имелись распространенные мономорфные папулезные высыпания розового или красного цвета, покрытые рыхлыми серебристо-белыми чешуйками, четко отграниченные от здоровой кожи. В результате периферического роста папулы местами сливались в бляшки различных очертаний, диаметром от 5 до 12 см. У 14 больных поражение кожи достигало степени эритродермии. Кожные покровы имели окраску от розовато-красного до ярко-красного цвета, определялась инфильтрация с умеренным крупно- и мелкопластинчатым шелушением. У части больных отмечалось увеличение периферических лимфатических узлов. Величина индекса PASI колебалась от 10 до 65,4 балла (средняя величина 35,7 балла). У 28 пациентов помимо кожного процесса наблюдался псориазический полиартрит с вовлечением в процесс лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных, плюсневых, плюснефаланговых и межфаланговых суставов.

До начала лечения в биоптатах из очагов пораженной кожи обнаруживали характерные для псориаза патологические признаки: акантоз эпидермиса с удлинением межсосочковых эпидермальных выростов, нарушение дифференцировки кератиноцитов в виде формирования паракератотического слоя, наличие микроабсцессов Мунро в роговом слое, густая периваскулярная воспалительная инфильтрация преимущественно из лимфоцитов и гистиоцитов (рис. 1, а).

На фоне лечения инфликсимабом у большинства больных наблюдалась положительная динамика кожных проявлений в виде уменьшения эритемы, инфильтрации и шелушения очагов поражения (рис. 2). Наиболее выраженная динамика отмечалась после второй инфузии препарата и сохранялась в течение всего периода наблюдения. Разрешение высыпаний на 6-й неделе лечения инфликсимабом сопровождалось вы-

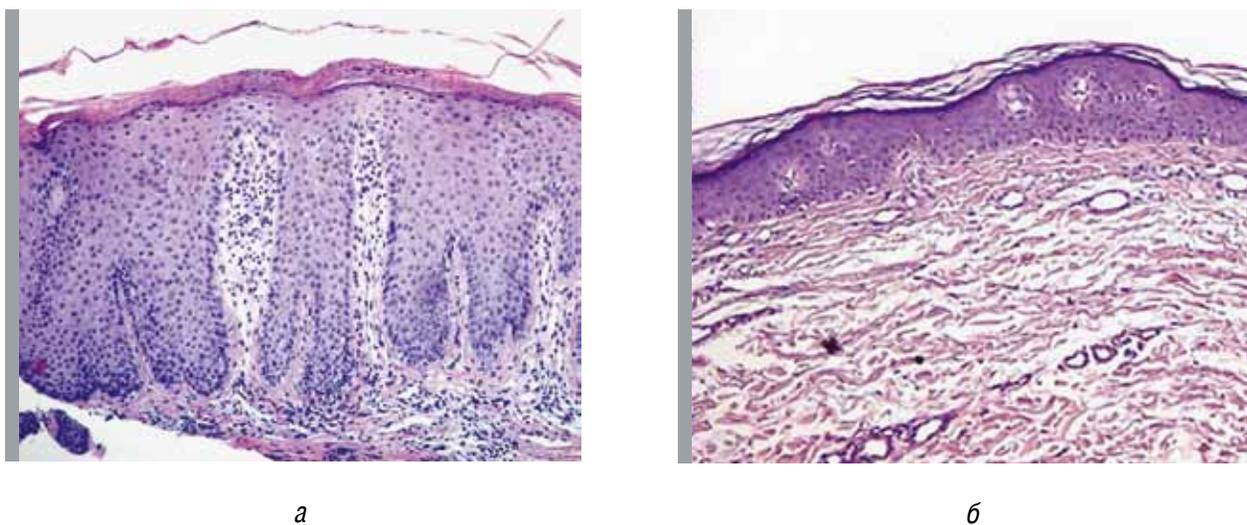


Рис. 1. Патоморфологическая картина в коже больного псориазом до начала лечения (а) и на 6-й неделе лечения (б). Здесь и на рис. 4 и 5: окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 100



Рис. 2. Псориаз у больного Я., 51 год. До начала лечения индекс PASI составил 50,2 (а), после второй инфузии инфликсимаба — 14,6 (б)

раженной положительной динамикой со стороны патоморфологической картины: наблюдалось уменьшение толщины эпидермиса, восстановление дифференцировки кератиноцитов, снижение интенсивности воспалительной инфильтрации в дерме (рис. 1, б).

У 1 больного лечение оказалось неэффективным (рис. 3). При патоморфологическом исследовании биоптата кожи этого пациента до начала лечения на-

блюдался умеренный акантоз, слабый паракератоз, умеренная инфильтрация из гистиоцитов и лимфоцитов вокруг сосудов сосочкового слоя дермы. На 6-й неделе лечения было установлено усиление патологических признаков воспаления с формированием типичной патоморфологической картины, наблюдаемой в периоде прогрессирования псориаза (рис. 4).

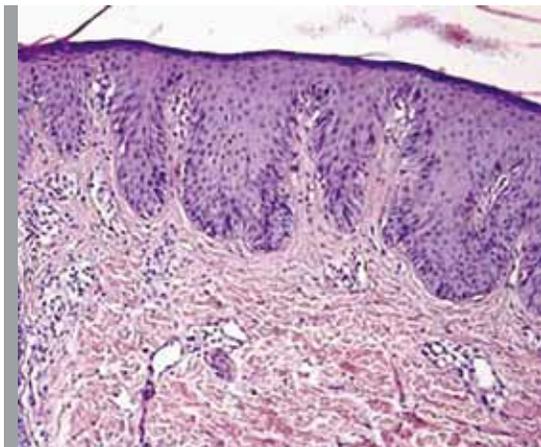


а

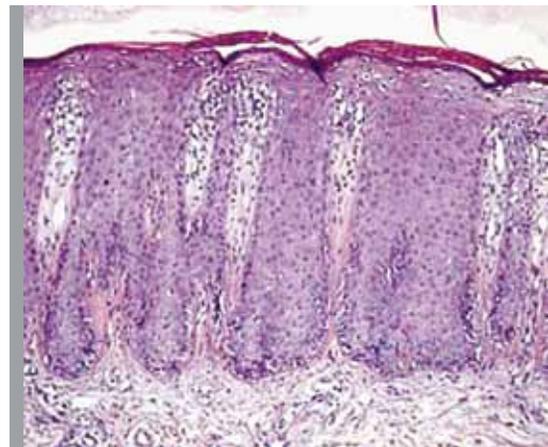


б

Рис. 3. Отсутствие эффекта от лечения у больного М., 20 лет. До начала лечения индекс PASI был равен 51,0 (*а*), после третьей инфузии — 48,0 (*б*)



а

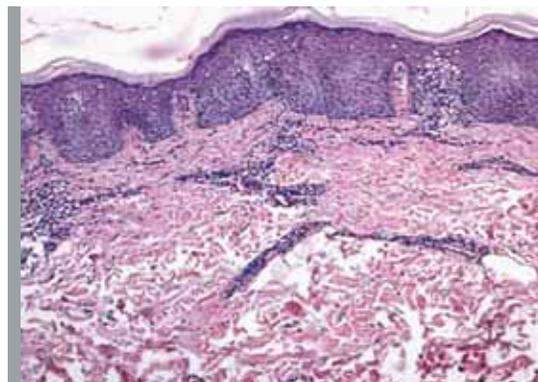


б

Рис. 4. Патоморфологическая картина в коже больного М., 20 лет, до начала лечения (*а*) и на 6-й неделе терапии (*б*)



а



б

Рис. 5. Отдаленные результаты лечения препаратом инфликсимаб:

а — мелкие папулезные элементы, возникшие за 1 нед. до ожидаемой инфузии инфликсимаба; б — слабый акантоз эпидермиса с сохранением дифференцировки кератиноцитов, небольшая лимфогистиоцитарная инфильтрация вокруг сосудов сосочкового слоя дермы

Во время наблюдения в течение 1—1,5 лет у части больных за 1—2 нед. до ожидаемой инфузии инфликсимаба появлялись немногочисленные папулезные элементы бледно-розовой окраски, с незначительной инфильтрацией и шелушением. Высыпания локализовались преимущественно на коже конечностей (рис. 5, а), местами сливаясь в бляшки размером до 2 см.

При патоморфологическом исследовании биоптатов кожи больных через 1 год после начала терапии не наблюдалось полного формирования патоморфологической картины, характерной для псориаза: отмечалось незначительное утолщение эпидермиса, слои которого были дифференцированы, вокруг сосудов сосочкового слоя дермы наблюдалась умеренная инфильтрация лимфогистиоцитарного характера (рис. 5, б).

Заключение

Таким образом, исследования показали, что при положительной динамике кожного процесса наблюдается восстановление нормальной микроскопической структуры кожи. Даже в случае появления у больных высыпаний незадолго до очередной инфузии инфликсимаба не происходит формирования полной патоморфологической картины, характерной для псориаза. При отсутствии эффекта от лечения инфликсимабом патоморфологические признаки псориаза не только не претерпевают изменений, но и происходит их усиление, что свидетельствует о сохранении высокой активности патологического процесса. ■

Литература

1. Gudjonsson J.E., Elder J.T. Psoriasis: epidemiology. *Clin. Dermatol.* 2007; 25: 6: 535—546.
2. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 1130—1136.
3. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007; 370: 263—271.
4. Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J. of Invest. Dermatol.* 2008; 128: 1207—1211.
5. Braun J., Sieper J. Overview of the use of the anti-TNF agent infliximab in chronic inflammatory diseases. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2003; 3: 1: 141—168.
6. Gottlieb A.B., Evans R., Li S. et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51: 4: 534—542.
7. Кубанов А.А., Матушевская Ю.И. Опыт применения препарата инфликсимаб в лечении больных псориазом тяжелого течения. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008; 6: 81—86.
8. Курдина М.И., Макаренко Л.А., Полянская А.А. Клинико-иммунологические параллели у больных псориазом на фоне лечения инфликсимабом. *Клин. дерматол. и венерол.* 2010; 2: 77—80.