

Антицитокиновая терапия пациента с псориатическим артритом

В.В. Онипченко¹, И.Г. Сергеева², Ю.М. Креницына^{2,3}, А.А. Кондрашова², В.В. Пахомова¹, Н.В. Хисматулина¹

¹ ГБУЗ НСО «Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер»
630027, г. Новосибирск, ул. Объединения, д. 35

² ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

³ ФГБ НУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии»
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

Представлено клиническое наблюдение эффективной терапии инфликсимабом пациента 33 лет с тяжелым течением псориаза, псориатическим артритом, псориатической ониходистрофией; хроническим гепатитом С (минимальной степени активности, репликативная фаза) фиброзом печени I степени; гипер- и нормотрофическими рубцами 40% поверхности тела, рубцовыми контрактурами; осложненной заднеполярной катарактой обоих глаз; вторичным амилоидозом почек с нефротическим синдромом. Показано назначение антицитокиновой терапии как метода выбора в сложной клинической ситуации.

Ключевые слова: **псориаз, псориатический артрит, инфликсимаб, гепатит С, амилоидоз почек.**

Контактная информация: An.al.kondrashova@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (4): 54—58.

Anti-cytokine therapy of a patient suffering from psoriatic arthritis

V.V. Onipchenko¹, I.G. Sergeeva², Yu.M. Krinitsyina^{2,3}, A.A. Kondrashova², V.V. Pahomova¹, N.V. Hismatulina¹

¹ Skin and Venereal Disease Dispensary
Ob'edineniya str., 35, Novosibirsk, 630027, Russia

² Novosibirsk National Research State University
Pirogova str., 2, Novosibirsk, 630090, Russia

³ Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology
Timakov's str., 2 Novosibirsk, 630117, Russia

The article presents a clinical case study of an efficient therapy with infliximab used for a 33-year-old patient with a severe course of psoriasis, psoriatic arthritis, psoriatic onychopathy; chronic hepatitis C with the minimum activity, replication phase; hyper- and normatrophic scars affecting 40% of the body surface; cicatricial contractures; complicated posterior polar cataract of both eyes; secondary amyloidosis of the kidneys with a nephrotic syndrome. It also demonstrates the significance of the anti-cytokine therapy as a method of choice in a complicated clinical situation.

Key words: **psoriasis, psoriatic arthritis, infliximab, hepatitis C, amyloidosis of the kidneys.**

Corresponding author: An.al.kondrashova@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 4: 54—58.

■ Для пациентов с псориазом характерно наличие сопутствующих соматических патологий, таких как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания [1], влияющих на выбор метода лечения псориаза. Также псориаз протекает активно на фоне ряда инфекционных заболеваний, являясь одним из маркеров начала ВИЧ-инфекции [2]. Обострение псориаза наблюдается у пациентов, получающих терапию хронической HCV-инфекции препаратами интерферона- α [3, 4]. Учитывая широкую распространенность данных заболеваний в популяции, в клинической практике возникают ситуации, когда стандартный выбор терапии псориаза невозможен из-за наличия противопоказаний и ограничений, связанных с сопутствующей патологией. В данной ситуации препаратами выбора могут являться генно-инженерные биологические препараты, показавшие свою эффективность и относительную безопасность в терапии псориаза у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [5].

Приводим клиническое наблюдение

Пациент И. 33 лет обратился для коррекции лечения с диагнозом «распространенный вульгарный псориаз, псориатический артрит, псориатическая ониходистрофия».

В возрасте 8 лет пациент получил термический ожог III степени 40% поверхности тела, при лечении получал гемотрансфузии. С 8-летнего возраста на коже сохраняются распространенные рубцы, вызывающие деформацию лица, контрактуры кистей. В течение 10 лет, с 20-летнего возраста, пациент употреблял наркотические вещества, сначала марихуану и в течение двух лет амфетамины. В 27 лет обследован по поводу выделений из уретры, диагностированы хламидийный уретрит, урогенитальный трихомониаз и гепатит С. Пациент получил лечение по поводу хламидийной инфекции и урогенитального трихомониаза в полном объеме согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

В возрасте 30 лет впервые проведено полное обследование по поводу вирусного гепатита С (генотип 3a), при гистологическом исследовании биоптата печени выявлен фиброз I степени. Проведена противовирусная терапия сочетанием препаратов интерферона-альфа 2b и рибавирина. На фоне терапии у пациента появились папулезные высыпания на коже туловища, разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, кистей и стоп, головки полового члена, впервые возникли боли в суставах кистей. В этот период был поставлен диагноз вульгарного псориаза, псориатического артрита, проведен дифференциальный диагноз с реактивным артритом на фоне перенесенной хламидийной инфекции, учитывая наличие цирциарного баланопостита и высыпаний на ладонях и подошвах.

В течение последующих двух лет суставной синдром прогрессировал. Пациент неоднократно получал системную терапию преднизолоном короткими курсами, продолжительность приема и дозы регулировал самостоятельно. Во время курсов стационарной терапии получал гепатопротекторы, десенсибилизирующие препараты, топические стероиды в комбинации с кальципотриолом, курс антибиотикотерапии.

В возрасте 32 лет наблюдались распространение кожного процесса и прогрессирование суставного синдрома. При обследовании выявляли лейкоцитоз до $18,9 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение содержания С-реактивного белка — 30,2 мг/л, фибриногена — до 7,8 г/л, увеличение СОЭ до 24 мм/ч при нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АлТ) — 38,3 Е/л и аспаратаминотрансферазы (АсТ) — 26 Е/л. Пациент проконсультирован в клинике в Израиле, где ему был рекомендован прием препарата этанерцепт в дозировке 50 мг в неделю, что было обосновано отсутствием другого приемлемого с точки зрения сочетанной патологии варианта терапии. Пациент самостоятельно приобретал данный препарат. Курс терапии составил 6 инъекций с улучшением течения кожного процесса и суставного синдрома, но из-за высокой стоимости терапии препарат был отменен.

В возрасте 33 лет обратился с жалобами на прогрессирование суставного синдрома, снижение массы тела на 15 кг, появление болей в мышцах, периодическое повышение температуры тела до 37 °С. После отмены этанерцепта самостоятельно получал по 10 мг преднизолона и гепатопротекторы на протяжении 10 мес. За этот период развилась катаракта обоих глаз, диагностирован вторичный амилоидоз почек.

На момент обращения 40% поверхности кожи занимают послеожоговые рубцы, в пределах которых и на других участках кожи распространенные сливающиеся бляшки насыщенно-красного цвета с умеренной инфильтрацией, ногтевые пластины кистей и стоп изменены: определяются симптомы наперстка и масляного пятна, наблюдаются контрактуры пальцев кистей без признаков острого артрита (рис. 1 и 2). Индекс PASI составил 35. При обследовании выявлены: эозинофилия (11%), повышение уровней трансаминаз (АсТ 44 Е/л, АлТ 57 Е/л), протеинурия (5 г/л). При рентгенографии — признаки двустороннего сакроилеита II степени, подвывихи 2-го, 3-го, 4-го плюснефаланговых суставов, признаки полиартрита межфаланговых суставов обеих стоп, плюсне-предплюсневых суставов. При денситометрии выявлены признаки остеопении в проксимальных отделах суставов. Пациенту поставлен диагноз «распространенный вульгарный псориаз, псориатический артрит, псориатическая онихопатия; хронический гепатит С (минимальной степени активности, репликативная фаза), фиброз печени I степени; гипер- и нормотрофические рубцы 40% поверхности тела, рубцовые контрактуры; осложненная



Рис. 1. Распространенные сливающиеся бляшки на коже спины у пациента Н. до лечения инфликсимабом



Рис. 2. Псориазная онихопатия у пациента И. до лечения ингибиторами ФНО- α

заднеполярная катаракта обоих глаз; вторичный амилоидоз почек с нефротическим синдромом».

Начато лечение инфликсимабом в разовой дозировке 5 мг/кг внутривенно капельно, с индукцией терапии по схеме 0—2—6 нед., далее каждые 8 нед. для поддерживающей терапии. После 8 нед. терапии сохранились пятна розового цвета на месте предшествующих высыпаний, бляшки на тыле кистей и стоп, изменения ногтевых пластин (рис. 3 и 4). Индекс PASI равен 18,4. На фоне терапии отмечали увеличение уровня трансаминаз (АЛТ до 111 Е/л, АСТ до 89 Е/л), что

согласно инструкции не является противопоказанием для продолжения терапии (отмена препарата требуется при повышении уровня трансаминаз в 5 раз). В настоящее время проводится поддерживающая терапия.

Обсуждение

Сочетание вирусного гепатита С и псориаза широко обсуждается в литературе [6—8]. Течение псориаза может ухудшаться при проведении противовирусной терапии по поводу вирусного гепатита С [9]. Противовирусные препараты для лечения гепатита С могут



Рис. 3. Пятна на коже спины у пациента И. после 8 нед. терапии инфликсимабом



Рис. 4. Состояние ногтевых пластин кистей у пациента И. после 8 нед. терапии препаратом ингибитора ФНО- α

индуцировать развитие псориаза, что наблюдалось в описанном выше случае у пациента И. в возрасте 30 лет на фоне индукционной терапии гепатита С (интерферон + рибавирин). Заражение гепатитом С, вероятнее всего, произошло в возрасте 8 лет во время массивных гемотрансфузий при лечении ожоговой болезни. Это позволяет предположить, что не вирусный гепатит С, а его терапия спровоцировала дебют псориаза у пациента без наследственной отягощенности.

Быстрое прогрессирование кожного и суставного синдромов, изменение ногтевых пластин, значение индекса PASI, равное 35, являлись показаниями к системной терапии одним из препаратов системной терапии — метотрексат, циклоспорин А, системные ретиноиды и биологические агенты [10, 11]. Обширные рубцовые деформации на месте ожогов не позволяли применить методы фототерапии [12], наличие фиброза печени — терапию метотрексатом [13], развитие вторичного амилоидоза почек — терапию циклоsporином А и неитигазоном [14]. Важными факторами, ухудшающими течение псориаза, являлись бесконтрольное самостоятельное применение пациентом системных глюкокортикостероидов и периодическая их отмена.

В данной ситуации биологические препараты с селективной направленностью против фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) являются препаратами выбора [15], учитывая отсутствие у этих препаратов органной токсичности. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об эффективности и безопасности

кратковременного применения ингибиторов ФНО- α у пациентов с хроническим гепатитом С. При анализе материала 216 пациентов с псориазом и гепатитом С, находящихся на терапии ингибиторами ФНО- α в течение 1—2 лет, было показано, что только в 3 случаях развилось обострение гепатита С на фоне терапии [16].

В то же время наличие фиброза печени и развитие амилоидоза почек у данного пациента требуют более тщательного мониторинга общего состояния, и, кроме контроля общего анализа крови, мочи, уровня АлТ, АсТ во время лечения инфликсимабом, на наш взгляд, важно проводить исследование гепатобилиарной системы 1 раз в 6 мес. для исключения возможного развития гепатоцеллюлярного рака, о двух случаях которого сообщается у пациентов, получавших длительную терапию псориаза (41 и 58 мес.) биологическими препаратами на фоне гепатита С и цирроза печени [17]. В качестве скринингового исследования в данной ситуации можно рассматривать магнитно-резонансную томографию гепатобилиарной системы (при необходимости с усилением контрастирования) 2 раза в год. Также важно расширить спектр биохимических исследований и включить в программу наблюдения определение показателей гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы, α -фетопротеина.

Таким образом, терапия тяжелых форм псориаза продолжает оставаться сложным вопросом, требующим персонализированного подхода к пациенту. ■

Литература

1. Parisi R., Rutter M.K., Lunt M., Young H.S., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol* 2015; 135 (9): 2189—97.
2. Jeong Y.S., Kim M.S., Shin J.H., Cho J.K., Lee H.I., Kim H.J., Choi J.P. A Case of Severe HIV-Associated Psoriasis Successfully Treated with Acitretin Therapy. *Infect Chemother* 2014; 46 (2): 115—9.
3. Prignano F., Ricceri F., Pescitelli L., Zanieri F., Lotti T. Tumour necrosis factor- α antagonists in patients with concurrent psoriasis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 17 patients. *Br J Dermatol* 2011; 164 (3): 645—7.
4. Kim G.W., Jwa S.W., Song M., Kim H.S., Kim B.S., Kim M.B., Ko H.C. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Dermatol* 2013; 25 (4): 479—82.
5. Caso F., Cantarini L., Morisco F., Del Puente A., Ramonda R., Fiocco U., Lubrano E., Peluso R., Caso P., Galeazzi M., Punzi L., Scarpa R., Costa L. Current evidence in the field of the management with TNF- α inhibitors in psoriatic arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15 (5): 641—50.
6. Costa L., Caso F., Attenu M., Giannitti C., Spadaro A., Ramonda R., Vezzù M., Del Puente A., Morisco F., Fiocco U., Galeazzi M., Punzi L., Scarpa R. Long-term safety of anti-TNF- α in PsA patients with concomitant HCV infection: a retrospective observational multicenter study on 15 patients. *Clin Rheumatol* 2014; 33 (2): 273—6.
7. Imafuku S., Naito R., Nakayama J. Possible association of hepatitis C virus infection with late-onset psoriasis: a hospital-based observational study. *J Dermatol* 2013; 40 (10): 813—8.
8. Laurenti R., Giovannangeli F., Gubinelli E., Viviano M.T., Errico A., Leoni L., Ballanti E., Migliore A. Long-term safety of anti-TNF adalimumab in HBC antibody-positive psoriatic arthritis patients: a retrospective case series of 8 patients. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 410521.
9. Garcovich S., Garcovich M., Capizzi R., Gasbarrini A., Zocco M.A. Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents. *World J Hepatol* 2015; 7 (27): 2740—8.
10. Unko Takeshita, Shuwei Wang, Daniel B. Shin, Kristina Callis Duffin, Gerald G. Krueger, Robert E. Kalb, Jamie D. Weisman, Brian R. Sperber, Michael B. Stierstorfer, Bruce A. Brod, Stephen M. Schleicher, Andrew D. Robertson, Kristin A. Linn, Russell T. Shinohara, Andrea B. Troxel, Abby S. Van Voorhees, Joel M. Gelfand. Comparative effectiveness of less Commonly Used Systemic Monotherapies and Common Combination Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis in the Clinical Setting. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (6): 1167—1175.
11. Mease P.J., Armstrong A.W. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs* 2014; 74 (4): 423—441.
12. Schneider L.A., Hinrichs R., Scharffetter-Kochanek K. Indications for UVB-phototherapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132 (16): 888—91.

13. Kim T.Y., Kim J.Y., Sohn J.H., Lee H.S., Bang S.Y., Kim Y., Kim M.Y., Jeong W.K. Assessment of Substantial Liver Fibrosis by Real-time Shear Wave Elastography in Methotrexate-Treated Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Ultrasound Med* 2015; 34 (9): 1621—30.
14. Nader M.A., Attia G.M. Beneficial effects of nilotinib, tyrosine kinase inhibitor on cyclosporine-A induced renal damage in rats. *Int Immunopharmacol* 2016; 33: 1—7.
15. Maria Jakobsen, Karin Stenderup, Cecilia Rosada, Brian Moldt, Søren Kamp, Tomas N Dam, Thomas G Jensen, Jacob Giehm Mikkelsen. Amelioration of Psoriasis by Anti-TNF- α RNAi in the Xenograft Transplantation Model. *Mol Ther* 2009; 17 (10): 1743—1753.
16. Pompili M., Biolato M., Miele L., Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (44): 7867—73.
17. Di Nuzzo S., Boccaletti V., Fantini C., Cortelazzi C., Missale G., Fabrizi G., Lotti T., Hercogová J., Pagliarello C. Are Anti-TNF- α Agents Safe for Treating Psoriasis in Hepatitis C Virus Patients with Advanced Liver Disease? Case Reports and Review of the Literature. *Dermatology* 2015.

об авторах: ▶

В.В. Онипченко — главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер»

И.Г. Сергеева — д.м.н., профессор кафедры ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

Ю.М. Криницына — д.м.н., профессор, зав. лабораторией дерматопатологии ФГБ НУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», профессор кафедры фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

А.А. Кондрашова — ординатор Центра постдипломного медицинского образования ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

В.В. Пахомова — зав. 1 амбулаторным отделением ГБУЗ НСО «Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер»

Н.В. Хисматуллина — зав. отделом контроля качества, врач-дерматовенеролог ГБУЗ НСО «Новосибирский областной кожно-венерологический диспансер»

Конфликт интересов

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