Случай из практики
УДК 616.72-002.2
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-1-12

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ПСОРИАЗА У ПАЦИЕНТКИ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ

Ирина Александровна Черенцова[1]✉, Екатерина Сергеевна Матющенко[2], Ольга Игоревна Сорочинская[3], Мария Михайловна Шевчук[4]

[1]Краевая клиническая больница им. проф. С.И. Сергеева, Хабаровск, Россия
[1-4]Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия
[1]✉cherencova-irina@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-8936-6111
[2]katerina.matyushenko@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0004-3878-7205
[3]lelya200147@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0008-4351-7188
[4]shievchuk.01@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-0646-1050

Аннотация. Анкилозирующий спондилит (АС) является одной из актуальных проблем современной ревматологии. Огромное внимание уделяется поиску новых мишеней и препаратов для терапии, основная цель которой – достижение ремиссии, предотвращение прогрессирования заболевания, инвалидизации. Применение ингибиторов ФНОα при АС стало прорывом в лечении таких пациентов, однако терапия препаратами данной группы сопряжена с возможностью развития ряда тяжелых нежелательных реакций. В статье приводится описание клинического случая развития псориаза, индуцированного терапией инфликсимабом, у больной АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, псориаз, индуцированный лекарственными препаратами, инфликсимаб

Для цитирования: Случай развития псориаза у пациентки с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии инфликсимабом / И.А. Черенцова, Е.С. Матющенко, О.И. Сорочинская и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2025. – № 1. – С. 73-77. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-1-12.

INFLIXIMAB INDUCED PSORIASIS IN THE PATIENT WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS (CASE REPORT)

Irina A. Cherentsova[1]✉, Ekaterina S. Matyushchenko[2], Olga I. Sorochinskaya[3], Maria M. Shevchuk[4]

[1]Regional Clinical Hospital named after Prof. S.I. Sergeev, Khabarovsk, Russia
[1-4]Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
[1]✉cherencova-irina@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-8936-6111
[2]katerina.matyushenko@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0004-3878-7205
[3]lelya200147@yandex.ru, https://orcid.org/0009-0008-4351-7188
[4]shievchuk.01@mail.ru, https://orcid.org/0009-0007-0646-1050

Abstract. Nowadays ankylosing spondylitis is one of the crucial rheumatological problems. The highest disease rate occurs in the most socially active part of the population. Treatment target is to induce remission, prevent disease exacerbation and functional disability. TNF-α inhibitors approval for these patients was a huge breakthrough in therapy but TNF blockade can be associated with severe side effects development. The article provides case report of infliximab induced psoriasis in a female patient with ankylosing spondylitis.

Keywords: ankylosing spondylitis, drug induced psoriasis, infliximab

For citation: Infliximab induced psoriasis in the patient with ankylosing spondylitis (case report) / I.A. Cherentsova, E.S. Matyushchenko, O.I. Sorochinskaya, et al. // Far Eastern medical journal. – 2025. – № 1. – P. 73-77. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-1-12.

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1].

Заболеваемость СпА варьирует в широких пределах в зависимости от географической местности и принадлежности к определенным этническим группам и в среднем отмечается на уровне 1 % [2].

По данным статистических отчетов, заболеваемость СпА в Дальневосточном федеральном округе превышает общероссийскую и составляет около 144 на 100 тысяч взрослого населения [3].

Согласно метаанализу Bandinelli, et al., 2024, в исследованиях, проведенных до 2009 года, у женщин отмечалась более поздняя постановка диагноза АС, в среднем по сравнению с мужчинами задержка была больше на 3,2 года. Возможным объяснением более поздней диагностики АС у женщин является иная клиническая картина в дебюте заболевания. Так, значительно чаще наблюдается вовлечение в процесс шейного отдела позвоночника, периферических суставов, энтезисов, поражение глаз в форме увеитов, фибромиалгия. По данным, опубликованным после 2009 года, разница во времени от момента возникновения первых симптомов до установления диагноза значительно уменьшилась. Также в последние годы возросла выявляемость АС в женской популяции что, вероятно, связано с внедрением в клиническую практику классификационных критериев аксиального спондилоартрита (аксСпА) ASAS (2009) [4].

Первой линией терапии АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Вопрос о назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) рассматривается при высокой активности заболевания, резистентности к стандартной терапии, наличии затяжного или хронического увеита или быстропрогрессирующего коксита [5].

Группа ингибиторов ФНОα (иФНОα) длительное время была единственным вариантом лечения для пациентов, не ответивших на НПВП, но в последние годы арсенал фармакологических возможностей для лечения аксСпА расширился за счет включения в международные и российские рекомендации ингибиторов ИЛ-17А (иИЛ-17А) и ингибиторов янус-киназ [6].

Однако при наличии у больного внескелетных проявлений, таких как увеит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) предпочтение отдают иФНОα, что согласуется с рекомендациями российской гастроэнтерологической ассоциации по терапии ВЗК. Так, при болезни Крона из препаратов группы иФНОα возможно применение инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба и цертолизумаба пэгола [7].

Предикторами хорошего ответа на терапию иФНОα у больных АС является повышенный уровень острофазовых показателей (С-реактивный белок, СОЭ) и наличие периферического артрита [8].

Клинический случай

Пациентка, 44 года, поступила в ревматологическое отделение в ноябре 2023 г. с жалобами на боли и припухлость в мелких суставах кистей и стоп, боли в плечевых суставах, утреннюю скованность более 2 часов, невозможность согнуть коленные суставы. Из анамнеза известно, что боли в спине воспалительного характера беспокоят с 2016 г. (37 лет), родственники первой линии (отец, сестра) страдают псориазом. При обследовании выявлено носительство HLA-B27 антигена, двусторонний сакроилиит, повышение СОЭ и СРБ, амбулаторно был установлен диагноз АС и начата терапия НПВП в непрерывном режиме. Через 6 лет на фоне непрерывного приема мелоксикама возникли жалобы на слабость, приступы болей в околопупочной области после приема пищи 1-2 раза в неделю, неустойчивый стул 1-2 раза в сутки, похудание на 3 кг за 3 месяца. При обследовании у гастроэнтеролога выявлено повышение фекального кальпротектина до 596 мкг/г (при норме менее 50 мкг/г), при илеоколоноскопии выявлена язва подвздошной кишки диаметром 7 мм, в биоптате признаки хронического энтерита умеренной степени активности с субатрофией ворсин, серологические маркеры целиакии отрицательные. Пациентка получала в течение 6 недель буденофальк без эффекта. Далее была направлена к ревматологу с диагнозом: Болезнь Крона в форме терминального илеита. Гормональная резистентность. Синдром мальабсорбции. Недостаточность питания I степени.

В мае 2023 года впервые находилась на лечении в ревматологическом отделении с диагнозом Анкилозирующий спондилит, поздняя стадия, высокая активность (BASDAI-6,1), с внеаксиальными проявлениями (коксит, артрит мелких суставов кистей, стоп) и внесклелетными проявлениями (терминальный илеит), HLA-B27-позитивный, ФК III, осложнения: системный остеопороз, нарушение функции тазобедренных суставов. При поступлении: СРБ – 14 мг/л, СОЭ – 30 мм/час, боль по ВАШ – 100 мм, при осмотре отмечалось формирование «позы просителя» (расстояние затылок-стена – 4 см, экскурсия грудной клетки – 1 см, модифицированный тест Шобера – 0 см), (рис. 1). Ввиду высокой активности заболевания, наличия факторов неблагоприятного прогноза, внеаксиальных проявлений была инициирована терапия ГИБП. В связи с доказанной эффективностью ИНФ при ВЗК он явился препаратом выбора. Выполнено 4 введения в дозировке 5 мг/кг по схеме 0-2-4-8 недель, в динамике боли и скованность значительно уменьшились, СОЭ и СРБ нормализовались. После 4 введения ИНФ пациентка отметила появление высыпаний (рис. 2) на коже спины, груди, ног, выраженные боли в суставах кистей и стоп с припухлостью (ЧБС=12, ЧПС=10), дважды отмечалось повышение температуры до 37,8 °С, лабораторно: СОЭ – 63 мм/ч и СРБ – 72 мг/л. Пациентка была осмотрена дерматологом, установлен диагноз «ладонно-подошвенный псориаз, индуцированный терапией ИНФ». В связи с высокой

клинико-лабораторной активностью и противопоказаниями для дальнейшего лечения иФНОα проведена смена терапии на ГИБП с другим механизмом действия – нетакимаб (иИЛ17-А). После 3 введений (120 мг на 1 введение) боли в позвоночнике значительно уменьшились (ВАШ 1-3 см), BASDAI – 2,4 (умеренная активность), высыпания регрессировали (рис. 3), болезненных и припухших суставов нет, переносимость препарата хорошая (рис. 4, 5). На фоне терапии боли в животе не рецидивировали, нарушения стула не отмечала.

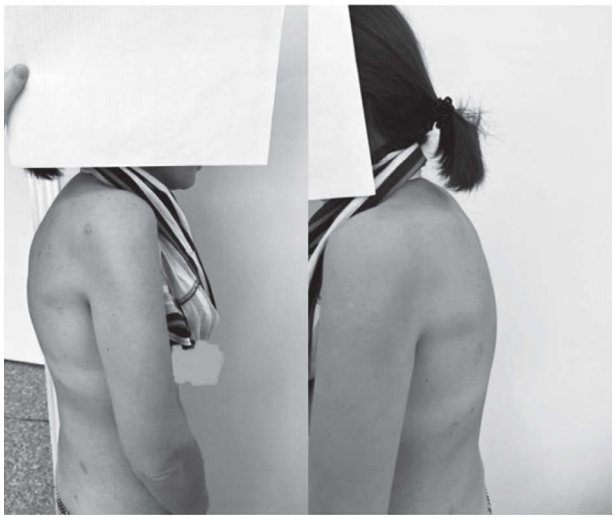


Рис. 1. Поза просителя: выраженный грудной кифоз



Рис 2. Высыпания до введения нетакимаба (тыл стопы)



Рис. 3. Регресс высыпаний после трех введений нетакимаба (тыл стопы)

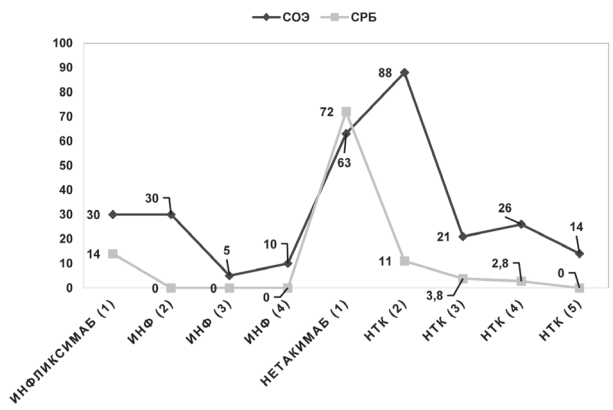


Рис. 4. Динамика СОЭ и СРБ

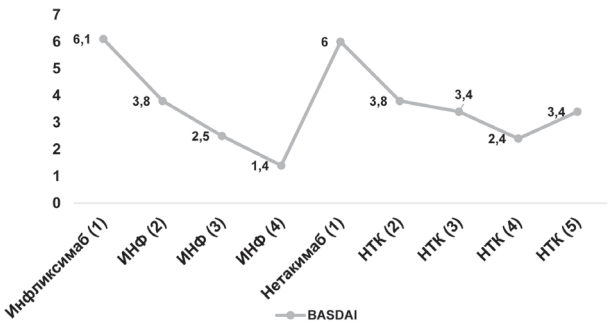


Рис. 5. Динамика BASDAI

Результаты и обсуждение

Появление иФНОα ознаменовало новую эру в терапии АС. Установлено, что при АС наблюдается повышение концентрации ФНОα в сыворотке крови и синовиальной ткани больных, избыточная экспрессия мРНК, ответственной за синтез ФНОα, в воспалительных клеточных инфильтратах.

Применение ИНФ ведет к ингибированию функциональной активности ФНОα, следствием которого является снижение активности заболевания, уменьшение признаков воспаления по МРТ, замедление рентгенологической прогрессии заболевания [9]. Также множеством клинических исследований подтверждена эффективность ИНФ в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза [10, 11].

Однако лечение иФНОα сопряжено с риском развития ряда нежелательных явлений (НЯ), к числу которых относятся и различные кожные проявления. В ответ на применение иФНОα регистрируются случаи так называемого парадоксального псориаза, клинически сходного с классическим, но отличного от «истинного» псориаза по иммунологическим механизмам развития. Классический псориаз – это заболевание, обусловленное избытком ФНОα, парадоксальный псориаз же, по одной из теорий, связан с его дефицитом и представляет собой воспаление, индуцированное ИФН I типа [12]. В официальной инструкции препарата ИНФ появление псориаза, включая ладонно-подошвенную форму, отмечено как частое НЯ (≥1/100 и <1/10). По данным клинических исследований, посвященных проблеме развития парадоксального псориаза у больных АС на терапии иФНОα, показана частота возникновения данного НЯ в 0,5–1 % случаев. Этот феномен наблюдается также у 5 % пациентов с другими диагнозами, по поводу которых им впервые назначаются иФНОα, у большинства из них псориаз развивается в первый год терапии [13].

Многие вопросы, касающиеся механизмов развития парадоксального псориаза, остаются открытыми. Наибольшую поддержку имеет гипотеза о бесконтрольной продукции ИФН I типа плазмоцитоидными дендритными клетками на фоне блокады ФНОα, что обусловливает другой фенотип повреждений при данном НЯ. В пользу того, что парадоксальный псориаз имеет особый патогенез, свидетельствуют следующие факты. При гистологическом исследовании пораженных участков кожи обнаруживается увеличение концентрации тучных клеток и эозинофилов, что нехарактерно для классического псориаза. Ладонно-подошвенная форма выявляется в 38 % случаев развития парадоксального псориаза, однако при классическом псориазе данный вариант диагностируется менее, чем в 20 % случаев. После перехода на другой препарат внутри группы иФНОα высыпания рецидивируют [14].

Таким образом, необходимость смены биологической терапии у представленной пациентки не вызывала сомнений. Не ясен генез обострения суставного синдрома и повышения острофазовых показателей на фоне терапии ИНФ. По данным H. Thiebault, et al., 2016, парадоксальные суставные проявления возникают более чем у 10 % пациентов с ВЗК, получающих ИНФ. Отмечено, что в терапии суставного синдрома эффективным оказывается метотрексат [15]. По результатам клинических исследований была доказана высокая эффективность, благоприятный профиль безопасности иИЛ-17А при АС [16]. Также необходимо отметить, что показанием для применения данной группы препаратов является и псориаз, это отражено в официальной инструкции. Соответственно, пациентка была переведена на лечение нетакимабом, на фоне чего был получен хороший клинический эффект.

Несмотря на высокую эффективность иФНОα для лечения аксиального воспаления и внескелетных проявлений при АС, парадоксальный псориаз, индуцированный иФНОα, выступает одной из причин ранней отмены данной группы. В таких случаях целесообразно переключение на препараты с другим механизмом действия и поиск новых терапевтических мишеней.

Список источников

1. Эрдес Ш.Ф., Бадокин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (6). – С. 657-660.
   Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G., et al. On the terminology of spondyloarthritis // Rheumatology Science and Practice. – 2015. – № 53 (6). – P. 657-660.
2. Румянцева Д.Г., Эрдес Ш.Ф. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни // Современная ревматология. – 2019. – № 13 (4). – С. 4-10.
   Rumyantseva D.G., Erdes Sh.F. Axial spondyloarthritis: a current view of the concept and evolution of the disease // Modern Rheumatology Journal. – 2019. – № 13 (4). – P. 4-10.
3. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (1). – С. 15-21.
   Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation during 2015–2016 // Rheumatology Science and Practice. – 2018. – № 56 (1). – № 15-21.
4. Bandinelli F., Martinelli-Consumi B., Manetti M., Vallecoccia M.S. Sex Bias in Diagnostic Delay: Are Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis Still Phantom Diseases in Women? A Systematic Review and Meta-Analysis // J Pers Med. – 2024. Jan 13; № 14 (1). – P. 91. doi: 10.3390/jpm14010091. PMID: 38248792; PMCID: PMC10817445.

5. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лапшина С.А. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (5). – С. 474-484.
Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Lapshina S.A., et al. The use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and genetically engineered biological drugs for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia» // Rheumatology Science and Practice. – 2017. – № 55 (5). – P. 474-484.
6. Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A., Ortolan A., Webers C., Baraliakos X., Landewé R.B.M., Van den Bosch F.E., Boteva B., Bremander A., Carron P., Ciurea A., van Gaalen F.A., Géher P., Gensler L., Hermann J., de Hooge M., Husakova M., Kiltz U., López-Medina C., Machado P.M., Marzo-Ortega H., Molto A., Navarro-Compán V., Nissen M.J., Pimentel-Santos F.M., Poddubnyy D., Proft F., Rudwaleit M., Telkman M., Zhao S.S., Ziade N., van der Heijde D. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36270658.
7. Шелыгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые // Колопроктология. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 10-49. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.
Shelygin Yu.A., et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults // Coloproctology. – 2023. – № 22 (3). – P. 10-49.
8. Arends S., Brouwer E., Van der Veer E., et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study // Arthritis Res Ther. – № 13, R94 (2011). https://doi.org/10.1186/ar3369.
9. Grainger R., Harrison A.A. Infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis // Biologics. – 2007. Jun; 1 (2). – P. 163-171. PMID: 19707326; PMCID: PMC2721298.
10. Barker J., Hoffmann M., Wozel G., Ortonne J.P., Zheng H., van Hoogstraten H., Reich K. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1) // Br J Dermatol. – 2011. Nov; 165 (5). – P. 1109-17. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10615.x. PMID: 21910713.
11. Shear N.H., Hartmann M., Toledo-Bahena M., Katsambas A., Connors L., Chang Q., Yao R., Nograles K., Popmihajlov Z. REALITY investigators. Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice // Br J Dermatol. – 2014. – Sep; № 171 (3). – P. 631-641. doi: 10.1111/bjd.13004. Epub 2014 Aug 13. PMID: 24673357.
12. Mylonas A., Conrad C. Psoriasis: Classical vs. Paradoxical. The Yin-Yang of TNF and Type I Interferon // Front Immunol. – 2018. Nov 28; 9: 2746. doi: 10.3389/fimmu.2018.02746. PMID: 30555460; PMCID: PMC6283263.
13. Sagonas I., Iliopoulos G., Baraliakos X., Daoussis D. Anti-TNF-α induced paradoxical psoriasis in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review // Clin Exp Rheumatol. – 2024. Jan; 42 (1). – P. 178-184. doi: 10.55563/clinexprheumatol/rq4k3u. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37812484.
14. Lian N., Zhang L., Chen M. Tumor necrosis factors-α inhibition-induced paradoxical psoriasis: A case series and literature review // Dermatol Ther. – 2020. Nov; № 33 (6):e14225. doi: 10.1111/dth.14225. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32844554.
15. Thiebault H., Boyard-Lasselin P., Guignant C., Guillaume N., Wacrenier A., Sabbagh C., Rebibo L., Brazier F., Meynier J., Nguyen-Khac E., Dupas J.L., Goëb V., Fumery M. Paradoxical articular manifestations in patients with inflammatory bowel diseases treated with infliximab // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2016. Aug; № 28 (8). – P. 876-81. doi: 10.1097/MEG.0000000000000643. PMID: 27101404.
16. Yin Y., Wang M., Liu M., Zhou E., Ren T., Chang X., He M., Zeng K., Guo Y., Wu J. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis // Arthritis Res Ther. – 2020. May 12; № 22 (1). – P. 111. doi: 10.1186/s13075-020-02208-w. PMID: 32398096; PMCID: PMC7216398.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.01.2025.
The article was accepted for publication 12.01.2025.