

РАЗВИТИЕ АЛОПЕЦИИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОМ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА У БОЛЬНОЙ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Р.Г. Мухина¹, Л.И. Мясоутова^{1,2}, А.Г. Васильев¹, Р.О. Демидов², Г.А. Семенова³

¹ГАОУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани; Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54;

²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;

³ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан (Татарстан)» Министерства труда и социальной защиты России; Россия, 420108, Казань, ул. Мазита Гафури, 71

Контакты: Роман Олегович Демидов demid_333@mail.ru

Цель работы — описание случая тотального развития алопеции у пациентки с псориатическим артритом на фоне лечения ингибитором фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α).

Материалы и методы. Пациентка И., 36 лет, наблюдается в Центре ревматических заболеваний и остеопороза г. Казани с 1998 г. Примерно в это же время больная отметила появление кожных высыпаний за ушами, на коже волосистой части головы. Была осмотрена дерматологом, установлен диагноз: «Кожный псориаз». В 2005 г. по причине развития выраженного синовита коленных суставов и отсутствия эффекта от терапии нестероидными противовоспалительными препаратами госпитализирована в ревматологический центр ГKB № 7 г. Казани, установлен диагноз: «Псориатический артрит». На фоне назначенной терапии метотрексатом 10 мг/нед отмечены выраженные нарушения менструального цикла, пациентка самостоятельно прекратила прием препарата. В 2008 г. наступила 2-я беременность. В период лактации зарегистрированы нарастание суставного синдрома, появление псориатических высыпаний. После прекращения лактации в 2009 г. — повторная госпитализация. При обследовании отмечали высокую лабораторную активность (скорость оседания эритроцитов — до 40 мм/ч), на магнитно-резонансной томограмме коленных суставов — признаки двустороннего синовита, на рентгенограмме поясничного отдела позвоночника — сакроилеит II степени. В качестве базисного препарата рекомендован лефлуномид 20 мг/сут. В 2012 г. на фоне приема лефлуномида состояние пациентки ухудшилось, отмечали нарастание болей в суставах, вовлечение в процесс новых суставов, усугубление кожных проявлений. Для верификации диагноза и подбора терапии пациентка была направлена на консультацию в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва).

Результаты. В связи с высокой активностью заболевания и отсутствием ответа на проводимую терапию рекомендована инициация терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), препарат выбора — инфликсимаб. Семь инъекций инфликсимаба были перенесены хорошо: пациентка отмечала уменьшение интенсивности болей в суставах, регресс кожных проявлений псориаза. В 2013 г., после 8-й инфузии инфликсимаба, больная обратилась с жалобами на выраженное обострение псориатического поражения кожных покровов туловища, верхних и нижних конечностей, развитие тотальной алопеции в течение недели. Рекомендована отмена цитостатиков и ГИБП; рассматривался вопрос о назначении терапии устекинумабом.

Заключение. Практический интерес этого клинического случая обусловлен развитием редкого (3,3 %) нежелательного явления у пациентки с псориатическим артритом — выпадением волос (тотальное развитие алопеции) на фоне лечения ингибитором ФНО-α.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, нежелательная лекарственная реакция, лекарственно индуцированная алопеция, базисная терапия, цитостатики, лефлуномид, генно-инженерные биологические препараты, ингибитор фактора некроза опухоли альфа, инфликсимаб, устекинумаб

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-43-47

DEVELOPMENT OF ALOPECIA DURING TREATMENT WITH A TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA INHIBITOR IN A FEMALE PATIENT WITH PSORIATIC ARTHRITIS: A CLINICAL CASE

R.G. Mukhina¹, L.I. Myasoutova¹, A.G. Vasilyev¹, R.O. Demidov², G.A. Semenova³

¹City Clinical Hospital Seven, Kazan'; 54 Marshala Chuykova St., Kazan', 420103, Russia;

²Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerov St., Kazan', 420012, Russia;

³Main Sociomedical Examination Bureau in the Republic of Tatarstan, Ministry of Labor and Social Protection of Russia; 71 Mazita Gafuri St., Kazan', 420108, Russia

Objective: to describe a case of the total development of alopecia in a female patient with psoriatic arthritis during treatment with a tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor.

Materials and methods. Patient I., aged 36 years has been followed up at the Kazan' Center of Rheumatic Diseases and Osteoporosis since 1998. At approximately the same time, the patient noted the appearance of skin eruptions behind the ears, on the skin of the scalp. She was examined by a dermatologist who diagnosed psoriasis. In 2005, she was admitted to Kazan' Rheumatology Center, City Clinical Hospital Seven, for the development of obvious synovitis of the knee joint and for the inefficiency of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and diagnosed with psoriatic arthritis. During the prescribed therapy with methotrexate 10 mg/week, evident menstrual irregularities were observed in the patient who stopped using the drug herself. The second pregnancy occurred in 2008. Articular syndrome progression and eruptive psoriasis were recorded in the lactation period. After lactation cessation in 2009, she was hospitalized again. Her examination revealed high laboratory activity (erythrocyte sedimentation rate, as high as 40 mm/hr); magnetic resonance imaging of the knee joints showed the signs of bilateral synovitis; lumbar spine radiography exhibited grade II sacroiliitis. Leflunomide 20 mg/day was recommended as a basic drug. In 2012, the patient used leflunomide, her condition worsened; joint pain progressed; new joints were involved into the process, and cutaneous manifestations were aggravated. To verify a diagnosis and to choose therapy, the patient was referred to a consultation at the Moscow Research Institute of Rheumatology.

Results. In connection with the high activity of the disease and with no response to the performed therapy, it was recommended to initiate therapy with biologics, such as infliximab, the drug of choice. Seven infliximab injections were well tolerated: the patient reported lower intensity of joint pains and regression of the skin manifestations of psoriasis. In 2013, after the eighth infliximab injection the patient sought medical advice because of complaints about an obvious exacerbation of psoriasis affecting the trunk, upper and lower extremities, and the development of total alopecia within a week. Discontinuation of cytostatics and biologics was recommended; whether ustekinumab therapy should be used was considered.

Conclusion. Practical interest in this clinical case is due to the development of a rare (3.3 %) adverse event in the patient with psoriatic arthritis — hair loss (total development of alopecia) during treatment with a TNF- α inhibitor.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, adverse drug reaction, drug-induced alopecia, basic therapy, cytostatics, leflunomide, biologics, tumor necrosis factor- α inhibitor, infliximab, ustekinumab

Введение

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, энтезисов и позвоночника, встречающееся у 5–42 % больных псориазом. Ранее ПсА считался заболеванием с более благоприятным течением, чем ревматоидный артрит, однако недавние исследования опровергли этот факт. Было установлено, что у большинства пациентов с ПсА хроническое, персистирующее воспаление приводит к ранней деструкции и деформации суставов, потере их функции, инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных [1–4].

Псориаз — одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний человека, опосредованное Т-клетками [5], способствующими гиперпролиферации эпидермиса у генетически предрасположенных людей [6]. Ключевыми факторами в индукции псориаза являются плазмцитоидные преддендритные клетки (ППДК) периферической крови и продуцируемый ими интерферон альфа (ИФН- α), имеющие также важное значение в антивирусной защите [7] и стимуляции Th1-ответа [8].

Оказалось, что ППДК, инфильтрируя кожу, активно продуцируют ИФН- α в дебюте псориаза. Установлено также, что подавление способности ППДК продуцировать ИФН- α предупреждает развитие псориаза [9].

В норме фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) подавляет как созревание ППДК из гемопоэтических клеток-предшественников, так и продукцию ИФН- α [10, 11], поэтому ингибирование ФНО- α может спо-

собствовать неограниченной и нерегулируемой продукции ИФН- α [12, 13].

Выбор терапии ПсА связан с тяжестью болезни и складывается из 2 основных направлений: стандартного лечения и терапии биологическими агентами [14]. Пациенты с полиартикулярным вариантом болезни, высокой активностью воспалительного процесса (значительно повышенными уровнями скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ), неэффективностью или непереносимостью традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП)) требуют более активной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [15].

Описание случая

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка И., 36 лет, наблюдается в Центре ревматических заболеваний и остеопороза г. Казани с 1998 г., когда впервые после 1-х родов появились боли в области тазобедренных суставов, что было расценено как проявление коксартроза на фоне прибавки в весе. Приблизительно в это же время пациентка отметила появление кожных высыпаний за ушами, на волосистой части головы. Осмотрена дерматологом, установлен диагноз: «Кожный псориаз». Кожные проявления и суставной синдром полностью купировались в течение 3 мес.

В 2005 г. без какого-либо отчетливого провоцирующего фактора появились синовиты коленных суставов, боли

в мелких суставах стоп, «дежурные» псориатические бляшки. Амбулаторно назначенная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) эффекта не имела. Пациентка была госпитализирована в ревматологический центр ГKB № 7 г. Казани, установлен диагноз: «ПсА». При выписке назначена терапия метотрексатом 10 мг/нед, однако на фоне приема препарата отмечены выраженные нарушения менструального цикла, пациентка прекратила прием метотрексата. Умеренно выраженный суставной синдром сохранялся.

В 2008 г. наступила 2-я беременность, разрешившаяся родами. В период лактации регистрировали нарастание суставного синдрома, появление болей и ограничение движений в спине (шейный и поясничный отделы позвоночника), субфебрилитет. Наблюдали псориатические высыпания на волосистой части головы, верхних конечностях.

После прекращения лактации в 2009 г. пациентка вновь была госпитализирована в ревматологический центр. При обследовании зарегистрирована высокая лабораторная активность — СОЭ до 40 мм/ч. На магнитно-резонансной томограмме коленных суставов выявлены признаки двустороннего синовита, на рентгенограмме поясничного отдела позвоночника — сакроилеит II степени. На фоне проведенной терапии (НПВП, пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг внутривенно капельно №3) пациентка выписана с положительной динамикой, в качестве базисного препарата назначен лефлуномид 20 мг/сут.

В дальнейшем на фоне терапии состояние оставалось удовлетворительным до 2012 г., когда больная стала отмечать постепенное нарастание болей в суставах, вовлечение в процесс новых суставов, усугубление кожных проявлений, поражение ногтевых пластин. Пациентка продолжает прием лефлуномида, эторикоксиба 90 мг/сут — с неполным положительным эффектом. Для верификации диагноза и подбора терапии больная направлена на консультацию в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва).

В январе 2013 г. пациентка самостоятельно обратилась в Центр суставной боли Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова г. Москвы, куда была госпитализирована. В связи с высокой активностью заболевания, отсутствием ответа на проводимую терапию, нарастанием инвалидизации рекомендовано рассмотрение вопроса об инициации терапии ГИБП. Консультирована фтизиатром: проба Манту — гиперемия, диаскин-тест отрицательный, данных за туберкулез нет. Иницирована терапия ГИБП — инфликсимаб 300 мг в рамках индукционного курса. В динамике пациентка отмечала улучшение состояния после 1-й инфузии — уменьшение интенсивности болей в суставах, позвоночнике, регресс кожных проявлений псориаза.

Динамика параметров лабораторных анализов

При поступлении: лейкоциты $6,8 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин (Hb) 126 г/л, тромбоциты 207×10^9 /л, СОЭ 30 мм/ч, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 15 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ)

19 Ед/л, мочевины 3,2 ммоль/л, креатинин 59 мкмоль/л, протромбиновый индекс (ПТИ) 83 %, холестерин 3,0 ммоль/л, триглицериды 1,1 ммоль/л, общий белок 64,9 г/л, глюкоза 5,7 ммоль/л, СРБ 6,7 ммоль/л.

После инфузии инфликсимаба: лейкоциты $8,5 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,27 \times 10^{12}$ /л, Hb 131 г/л, тромбоциты 291×10^9 /л, СОЭ 18 мм/ч (по Вестергрену), АЛТ 13 Ед/л, АСТ 18 Ед/л, ПТИ 84,4 %, мочевины 3,2 ммоль/л, креатинин 61 мкмоль/л, ПТИ 83 %, холестерин 3,1 ммоль/л, триглицериды 1,3 ммоль/л, общий белок 67,9 г/л, глюкоза 4,7 ммоль/л, ревматоидный фактор отрицательный, СРБ отрицательный.

В продолжение индукционного курса терапии инфликсимабом в феврале 2013 г. в условиях Центра суставной боли УКБ №1 г. Москвы отмечается нарастание положительной динамики. Последующие инфузии проводили в кабинете ГИБП Центра ревматических заболеваний и остеопороза г. Казани по той же схеме: ремиссия по суставному синдрому, единичные «дежурные» псориатические бляшки. Очередная, 8-я инфузия инфликсимаба выполнена 9 сентября 2013 г.; 20 сентября пациентка обратилась с жалобами на выраженное обострение псориатического поражения кожных покровов туловища, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы (индекс PASI 23,7) вплоть до тотальной алопеции в течение недели (рис. 1).

Присоединилось ярко выраженное поражение ногтевых пластин, онихолизис (индекс NAPSI 48,3). Консультирована дерматологом 25 сентября 2013 г. Заключение: «Вульгарный распространенный псориаз, стадия обострения». Назначена локальная терапия в виде мазей цетиризина дигидрохлорид, хофитол, инфузии тиосульфата натрия, гемодеза. По суставному синдрому обострения нет. Пациентка продолжает прием лефлуномида. Назначенная дерматологом терапия в течение 2 мес — без эффекта.



Рис. 1. Пациентка И. (сентябрь 2013 г.): псориатическое поражение кожных покровов туловища, верхних и нижних конечностей, волосистой части головы, тотальная алопеция, выраженное поражение ногтевых пластин, кератодермия стоп, онихолизис



Рис. 2. Пациентка И. (январь 2014 г.): кератодермия стоп, псориазическое поражение кожных покровов нижних конечностей, сохраняются алопеция, онихолизис

В начале декабря 2013 г. больная проконсультирована старшим научным сотрудником отдела ранних артритов НИИР им. В.А. Насоновой, экспертом GRAPPA д.м.н. Т.В. Коротаевой и научным сотрудником отдела ранних артритов НИИР им. В.А. Насоновой к.м.н. Е.Ю. Логиновой. Рекомендована отмена цитостатиков и ГИБП. Рассматривается вопрос о назначении терапии устекинумабом.

На момент последней консультации ревматолога, в январе 2014 г., жалоб на суставные проявления не предъявляет. Антинуклеарные антитела, антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) не обнаружены. Сохраняются алопеция, псориазическое поражение кожных покровов туловища, верхних и нижних конечностей, онихолизис, присоединилась кератодермия стоп (рис. 2). Принимает местное лечение в виде различных мазей — без эффекта.

Обсуждение

Ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) произвели революцию в лечении аутоим-

мунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, ПсА. По мере расширения области применения ингибиторов ФНО- α в клинической практике все более актуальным становится вопрос о тактике ведения пациентов, не отвечающих на лечение ингибиторами ФНО- α . Основанием для прекращения терапии данной группой препаратов может быть не только первичная или вторичная их неэффективность, но и различные токсические реакции. Одними из основных побочных эффектов являются увеличение риска инфекционных осложнений, включая туберкулез, оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, а также аутоиммунные синдромы. На фоне лечения ингибиторами ФНО- α наблюдается развитие аутоиммунных серологических реакций (анти-ДНК, антинуклеарный фактор и т.д.), очень редко волчаночно-подобных синдромов [16].

В последние годы в связи с ростом использования ингибиторов ФНО- α стали встречаться случаи лекарственно индуцированной алопеции [17–19]. Данная потенциальная нежелательная реакция относится к числу наиболее редко встречающихся. В зарубежной литературе мы обнаружили 62 клинических случая, описывающих потерю волос во время терапии ингибиторами ФНО- α . Было 32 случая облысения, описанного во время лечения адалимумабом, 22 — инфликсимабом, 9 — этанерцептом [20]. Известно, что ингибиторы ФНО- α могут вызывать парадоксальную реакцию индукции псориаза у 1,5–5,0 % больных [21]. В литературе представлено много наблюдений, описывающих возникновение псориазиформных высыпаний одновременно с очаговой алопецией [21, 22]. Это представляет клиническую проблему, поскольку сложно дифференцировать лекарственно индуцированную алопецию от псориазической алопеции.

Заключение

Приведенный клинический пример подтверждает описанные в литературе случаи обострения кожных проявлений псориаза и возникновения алопеции на фоне приема ингибиторов ФНО- α , представляет практический интерес в связи с единичными описаниями подобных осложнений в отечественной литературе. До сих пор остается неясным, почему ингибиторы ФНО- α у одних больных вызывают алопецию, а у других, наоборот, оказывают благоприятный эффект при их назначении. Этот факт требует дальнейшего изучения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Gladman D.D. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8(2):379–94.
2. Gladman D.D., Farewell V.T., Wong K., Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41(6):1103–10.
3. McHugh N.J., Balachrishnan C., Jones S.M. Progression of peripheral joint disease in PsA: a 5 year prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(6):778–83.
4. Stafford L., Kane D., Murphy E. et al. Psoriasis predicts a poor short-term outcome in patients with spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;45(6):485–93.
5. 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(6):295–305.
6. Griffiths C.E., Voorhees J.J. Psoriasis, T cells and autoimmunity. *J R Soc Med* 1996;89(6):315–9.
7. 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(8):919–23.
8. Blanco P., Palucka A.K., Gill M. et al. Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001;294(5546):1540–3.
9. Nestle F.O., Conrad C., Tun-Kyi A. et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med* 2005;202(1):135–43.
10. 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(2):223–31.
11. Eriksen K.W., Lovato P., Skov L. et al. Increased sensitivity to interferon- α in psoriatic T cells. *J Invest Dermatol* 2005;125(5):936–44.
12. Nestle F.O., Gilliet M. Defining upstream elements of psoriasis pathogenesis: an emerging role for interferon α . *J Invest Dermatol* 2005;125(5):xiv–xv.
13. Муравьев Ю.В., Дорошкевич И.А. Что делать, если в период лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α возник псориаз? Научно-практическая ревматология 2011; (5):89–91. [Murav'ov Yu.V., Doroshkevich I.A. What to do, if psoriasis occurs during the period of treatment by inhibitors of tumor necrosis factor α ? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Research and Practical Rheumatology* 2011;(5):89–91. (In Russ.)].
14. Коротаева Т.В., Насонов Е.Л. Стандарты терапии псориатического артрита. Научно-практическая ревматология 2009;(3):29–37. [Korotaeva T.V., Nasonov E.L. Standards of therapy of psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Research and Practical Rheumatology* 2009;(3):29–37. (In Russ.)].
15. Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Климова Н.В. и др. Первый отечественный опыт применения адалимумаба при псориатическом артрите. Научно-практическая ревматология 2010;(3):83–7. [Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Klimova N.V. et al. First national experience of adalimumab administration at psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Research and Practical Rheumatology* 2010;(3):83–7. (In Russ.)].
16. Costa L., Attenu M., Caso F. et al. Alopecia areata in a patient with psoriatic arthritis and Crohn's disease receiving etanercept. *Int J of Rheum Dis* 2014;17(2):219–20.
17. Navarro R., Dauden E., Gallo E. et al. Alopecia areata during treatment of psoriasis with adalimumab and leflunomide: a case and review of the literature. *Skin Pharmacol Physiol* 2012;25(2):107–10.
18. Ormaechea-Pérez N., López-Pestaña A., Muñagorri-Santos A.I. et al. Alopecia areata in a patient receiving infliximab. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79(4):529–31.
19. Ribeiro L.B., Rego J.C., Estrada B.D. et al. Alopecia secondary to anti-tumor necrosis factor- α therapy. *An Bras Dermatol* 2015;90(2):232–5.
20. Lindsey S.F., Tosti A. Hair loss induced by tumor necrosis factor α inhibitors. *J Clin Investigat Dermatol* 2013;(1):6.
21. Ferran M., Calvet J., Almirall M. et al. Alopecia areata as another immune-mediated disease developed in patients treated with tumour necrosis factor- α blocker agents. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(4):479–84.
22. Neila J., Carrizosa A., Ceballos C., Camacho F.M. Alopecia areata after biologic therapy: report of a case related to adalimumab (in Spanish). *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(10):827–8.