



Клинические наблюдения

# Парадоксальная псориазиформная воспалительная реакция на фоне применения блокаторов фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с болезнью Крона (обзор литературы, описание двух клинических наблюдений)

Круглова Л.С.<sup>1</sup> • Щукина О.Б.<sup>2</sup>

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника псориазиформные высыпания (парадоксальное воспаление), индуцированные блокаторами фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), встречаются примерно в 5–10% случаев на фоне применения этих генно-инженерных препаратов. К предикторам относят гендерный признак (преимущественно женщины), курение, повышенный индекс массы тела, образование антинейтрофильных антител. При этом отсутствует корреляция парадоксального воспаления с конкретным препаратом (возникновение высыпаний возможно при применении любого блокатора ФНО- $\alpha$ : инфликсимаба, адалимумаба или цертолизумаба пэгола). При развитии медикаментозно индуцированного псориаза первой линией терапии считаются топические кортикостероиды (преимущественно сильной активности: клобетазол, бетаметазон) и комбинированные с ними препараты (бетаметазон в сочетании с кальципотриолом).

При неэффективности терапии или повторном появлении высыпаний на фоне применения блокаторов ФНО- $\alpha$  высыпания расцениваются как класс-специфический эффект, и рассматривается вопрос о переходе на препарат генно-инженерной биологической терапии с иным механизмом действия. В этом случае наиболее показано применение устекинумаба. Несмотря на относительно высокую встречаемость парадоксального воспаления на фоне применения блокаторов ФНО- $\alpha$  и большой массив опубликованных данных, ряд вопросов остаются открытыми. В частности, изучению подлежат сроки развития высыпаний в случае уже достигнутого клинически значимого эффекта блокаторов ФНО- $\alpha$  в отношении симптомов воспалительных заболеваний кишечника, а значит, и возможность отмены препарата и смены тактики ведения, а также долгосрочный прогноз кожного процесса. В этой связи описание случаев из клинической практики и накопленный

опыт помогут в дальнейшем актуализировать клинические рекомендации по тактике ведения данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, псориаз, индуцированный лекарственными препаратами псориаз, парадоксальный псориаз, блокаторы фактора некроза опухоли-альфа, устекинумаб

**Для цитирования:** Круглова ЛС, Щукина ОБ. Парадоксальная псориазиформная воспалительная реакция на фоне применения блокаторов фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с болезнью Крона (обзор литературы, описание двух клинических наблюдений). Альманах клинической медицины. 2018;46(5):522–30. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-522-530.

Поступила 18.07.2018;  
принята к публикации 01.08.2018

**В** свете системности воспалительного процесса воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и псориаз рассматриваются как коморбидные заболевания, при этом возможно наличие единых патогенетических механизмов их развития либо временная причинно-следственная связь. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания, обуславливает более тяжелое течение

основной нозологии, определяет характер и тяжесть осложнений, вызывает определенные трудности в тактике ведения пациентов. В системный процесс при ВЗК также могут быть вовлечены сердечно-сосудистая и гепатобилиарная системы, опорно-двигательный аппарат (псориатический артрит), органы дыхания, мочеполовая, эндокринная и другие системы организма. По данным ряда авторов, до 36% пациентов с ВЗК имеют хотя бы одно коморбидное заболевание [1–3].



Несмотря на то что всеми исследователями признается связь ВЗК с другими воспалительными заболеваниями, их патогенетические факторы нуждаются в изучении. Системность процесса может быть обусловлена общими иммунологическими путями, вероятно, связана с патофизиологией заболевания кишечника и служит следствием чрезмерного роста бактерий кишечника или ятрогенных осложнений терапии. Схожие патогенетические аутоиммунные механизмы включают генетическую восприимчивость, потерю контроля над образованием органоспецифических аутоантител, возможна связь с функциональной активностью микробиоты кишечника [4].

Опубликованы работы, в которых показано развитие индуцированного псориаза на фоне приема блокаторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Вместе с тем многие вопросы, касающиеся механизмов развития парадоксального воспаления, остаются открытыми. Механизм действия блокаторов ФНО-α, по сути, должен обеспечивать подавление воспаления при псориазе, так как основным провоспалительным цитокином, ключевым в воспалительном каскаде при псориазе, является ФНО-α, уровень которого повышен как в псориазных бляшках, так и в биологических средах и тканях организма [5].

Препараты блокаторы ФНО-α обладают достаточно высокой специфичностью, что обеспечивает селективное действие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний. Однако, по-видимому, они могут затрагивать физиологические механизмы функционирования иммунной системы, о чем свидетельствуют такие прогнозируемые побочные эффекты, как инфекционные заболевания [6, 7]. Существуют данные о первичной неэффективности блокаторов ФНО-α у 20–30% пациентов, что позволяет предположить наличие нескольких генотипов псориаза, различающихся по преимущественным путям развития иммунного воспаления [8]. Помимо этого у части пациентов с генетической предрасположенностью к псориазу манифестация процесса происходит в более зрелом возрасте, при этом препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), назначаемые по показаниям ВЗК или другого воспалительного заболевания, вмешиваясь в функционирование иммунной системы, могут стать причиной манифестации псориаза. Таким образом, возникновение псориаза на фоне применения блокаторов ФНО-α может быть обусловлено различными механизмами, например, развиваться у людей с предрасположенностью

#### Круглова Лариса

**Сергеевна** – д-р мед. наук, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии<sup>1</sup>  
 ✉ 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19–1А, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (916) 705 69 07.  
 E-mail: kruglovals@mail.ru

#### Щукина Оксана

**Борисовна** – д-р мед. наук, научный руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПбГУЗ «Городская клиническая больница № 31»<sup>2</sup>

и определенным генотипом псориаза или в виде парадоксального воспаления.

Анамнестически, зарегистрированные случаи парадоксальной воспалительной реакции (манифестация/обострение псориаза) при применении блокаторов ФНО-α возникали у пациентов с ВЗК с отягощенным анамнезом (обострение псориаза, которое при отмене препарата стихало или усиливалось) или у пациентов без анамнеза по псориазу, когда высыпания возникали *de novo* [9, 10].

Сегодня данные о распространенности индуцированного псориаза носят единичный характер, однако включают достаточно репрезентативные выборки с длительным периодом наблюдений. Так, в работе I. Guerra и соавт. (2016) на фоне приема блокаторов ФНО-α индуцированный псориаз был зарегистрирован у 125 из 7415 больных ВЗК (1,7%, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–2). При этом показатель заболеваемости, рассчитанный на год, составил 0,5% (95% ДИ 0,4–0,6). Повышенный риск манифестации псориаза коррелировал с женским полом (относительный риск (ОР) 1,9; 95% ДИ 1,3–2,9) и статусом курильщика/бывшего курильщика (ОР 2,1; 95% ДИ 1,4–3,3), при этом отсутствовала корреляция с возрастом, когда была инициирована терапия блокаторами ФНО-α, типом воспалительного заболевания кишечника (Монреальская классификация) и препаратом блокатором ФНО-α. В 70% случаев пациентам назначались топические стероиды высокой активности, эффективность отмечалась у 78% пациентов. При смене препарата ГИБТ в 60% случаев регистрировали обострение псориаза, и в 37% случаев терапия была прервана [11].

В другом исследовании с 14-летним периодом наблюдения по выявлению общей заболеваемости, факторов риска и исходов дерматологических осложнений терапии блокаторами ФНО-α с включением 583 пациентов с ВЗК дерматологические осложнения были у 20,5% (n = 176). Средняя продолжительность наблюдения составила 38,2 месяца (диапазон 1–179 месяцев). Наиболее часто встречался медикаментозно индуцированный псориаз различных клинических форм (10,1%; 59/583) и кожные инфекции (11,6%; 68/583), с кумулятивной частотой 28,9 и 17,6% на 10 лет соответственно (таблица). Они служили причиной прекращения терапии блокаторами ФНО-α у 18,6 и 2,9% пациентов соответственно. При переходе на другой блокатор ФНО-α рецидивы псориаза отмечались у 57% пациентов. Язвенный колит был связан с более низким риском развития кожных инфекций, чем болезнь Крона (0,25; 95% ДИ 0,09–0,68; p = 0,007). Была установлена прямая

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19–1А, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация



Данные встречаемости различных клинических форм псориаза, в том числе индуцированного приемом блокаторов фактора некроза опухоли-альфа [12]

Параметр	Количество пациентов, n (%)
Псориаз	59 (10,1)
<i>de novo</i>	55 (94,3)
обострения	4 (5,7)
Клиническая форма (n = 62)	
ладонно-подошвенный пустулезный	11 (17,8)
бляшечный	35 (56,4)
каплевидный	2 (3,2)
инверсный	6 (9,7)
волосистой части головы	2 (3,2)
неклассифицированный	6 (9,7)
Возраст пациентов	33,6 ± 16,2 (17–83)
Блокаторы ФНО-α	
инфликсимаб	51 (86,4)
адалимумаб	8 (13,6)
первая линия терапии (блокаторы ФНО-α)	39 (66,1)

ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа

корреляция с дозой блокатора ФНО-α и риском развития инфекционных заболеваний кожи (ОР 1,99; 95% ДИ 1,09–3,64;  $p = 0,025$ ), как фактор риска выделен более молодой возраст на момент инициации терапии блокаторами ФНО-α (2,25; 95% ДИ 1,39–3,62;  $p < 0,001$ ). На основании полученных результатов авторы сделали следующие выводы: дерматологические осложнения встречаются у каждого пятого пациента, получавшего блокаторы ФНО-α. Ассоциация кожных инфекций связана с высокими дозами ФНО-α и предполагает дозозависимое влияние. Развитие псориазиформных высыпаний на фоне терапии блокаторами ФНО-α у одного из пяти пациентов приводит к прекращению терапии [12].

В исследовании С. Tillack и соавт. (2014) пациенты с ВЗК были проспективно скринированы в группы с индуцированным псориазом и без такового, а также генотипированы по вариантам *IL23R* и *IL12B* [13]. На рис. 1 приведен алгоритм ведения пациентов, из которого следует, что у пациентов с парадоксальным воспалением наибольшую эффективность показал устекинумаб.

Среди 434 пациентов, получавших блокаторы ФНО-α, у 21 (4,8%) была манифестация псориаза. Предикторами развития парадоксального воспаления кожи стали курение (ОР 4,24; 95% ДИ 1,55–13,60;  $p = 0,007$ ) и увеличенный индекс массы тела (ОР 1,12; 95% ДИ 1,01–1,24;  $p = 0,029$ ). У 9 пациентов с болезнью Крона и тяжелыми формами псориаза, развившимися на фоне приема блокаторов ФНО-α, отмечалась высокая эффективность устекинумаба (частота ответа 100%). Поражения кожи при лекарственно индуцированном псориазе гистологически характеризовались инфильтратами с Т-хелперными лимфоцитами 17 (Th17), секретирующими интерлейкины (ИЛ)-17А и ИЛ-22 и интерфероны (ИФН),  $\gamma$ -секретирующими Th1 лимфоцитами и экспрессирующими ИФН-клетками. Экспрессия ИЛ-17А была более значимой у пациентов с тяжелым псориазом, чем у пациентов, отвечающих на местную терапию ( $p = 0,001$ ). Геномный анализ выявил, что генотип *IL23R* определяет эффекты, модифицирующие течение дерматоза *rs11209026* (*p.Arg381Gln*) и *rs7530511* (*p.Leu310Pro*) у пациентов с развившимся тяжелым парадоксальным псориазом, и в данных клинических случаях наиболее показан устекинумаб [13]. Таким образом, манифестация псориаза отмечалась почти у 5% пациентов с ВЗК, получавших блокаторы ФНО-α. Псориазические поражения кожи характеризовались инфильтратами клеток Th17 и Th1 с повышенной выработкой ИФН 1-го типа. Количество ИЛ-17А-экспрессирующих Т-клеток коррелировало с тяжестью кожного процесса, а применение устекинумаба во всех случаях было высокоэффективным.

Еще в одном исследовании проанализированы 25 случаев парадоксального псориаза на фоне применения блокаторов ФНО-α по различным показаниям (болезнь Крона (n = 6), псориаз и/или псориазический артрит (n = 8), анкилозирующий спондилоартрит (n = 8), ревматоидный артрит (n = 1), а также синдром SAPHO (n = 1) и ювенильный ревматоидный артрит (n = 1)) [14]. Средний возраст пациентов составил 44,8 года (диапазон 15–73 года). Средняя продолжительность лечения блокаторами ФНО-α до развития лекарственно индуцированного псориаза составила 9,5 месяца (от 3 недель до 5 лет). Пациенты получали инфликсимаб (n = 10), адалимумаб (n = 10), цертолизумаба пэгол (n = 1), голимумаб (n = 2) и этанерцепт (n = 2). Парадоксальный псориаз, индуцированный блокаторами ФНО-α, проявлялся независимо от основных заболеваний или типа применяемого препарата. Дерматоз



возобновлялся в 7 из 11 случаев (64%) при возврате к терапии блокаторами ФНО- $\alpha$ , несмотря на переход на другой препарат из этой группы. Клиническая картина была представлена различными формами: вульгарным, каплевидным, пустулезным псориазом с локализацией процесса в том числе в складках кожи, на ладонях и подошвах, волосистой части головы. Тем не менее наблюдались некоторые клинические особенности парадоксального псориаза, в том числе более высокая частота ладонно-подошвенной формы (80 против 2–19%) и тяжелая некротическая алопеция. Гистопатология парадоксального псориаза показала большой спектр морфологических изменений, когда наряду с характерной для псориаза картиной регистрировали спонгиоз и лихеноидную реакцию. При иммунологическом исследовании не было обнаружено существенной разницы в уровнях экспрессии ФНО, ИЛ-23А, ИЛ-12А, ИЛ-36G, ИЛ-8 (CXCL8), ИЛ-6 и ИЛ-1В при сравнении поражений кожи при парадоксальном псориазе с классическим псориазом. Напротив, экспрессия ИФН 1-го типа значительно повышалась при парадоксальном псориазе относительно бляшечного. Интересно, что цитокины ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-17C, ИЛ-26, ИФН G, ИЛ-4 и ИЛ-10 показали сопоставимые уровни в биоптатах кожи парадоксального и классического псориаза. Однако отмечена значительно повышенная экспрессия ИЛ-22 при парадоксальном псориазе, что коррелировало с увеличением экспрессии ИФН 1-го типа (ИФН A2:  $r=0,567$ ,  $p<0,005$ ; ИФН B1:  $r=0,474$ ,  $p=0,017$ ). Вместе с тем корреляции гистологической картины, цитокиновой девиации с клиническими проявлениями не наблюдалось, что свидетельствует о том, что парадоксальный псориаз представляет собой временный побочный эффект, вызванный блокадой ФНО- $\alpha$ , не зависящий от препарата (эффект класса), с разнообразными клиническими и гистологическими изменениями, напоминающими псориаз [14].

Таким образом, несмотря на относительно высокую встречаемость парадоксального воспаления на фоне применения блокаторов ФНО- $\alpha$  и опубликованные данные, ряд вопросов остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения, например, сроки развития в случае уже достигнутого клинически значимого эффекта блокаторов ФНО- $\alpha$  в отношении симптомов ВЗК, а значит, и возможность отмены препарата и смены тактики ведения, а также долгосрочный прогноз кожного процесса. В этой связи описание случаев из клинической практики и накопленный опыт

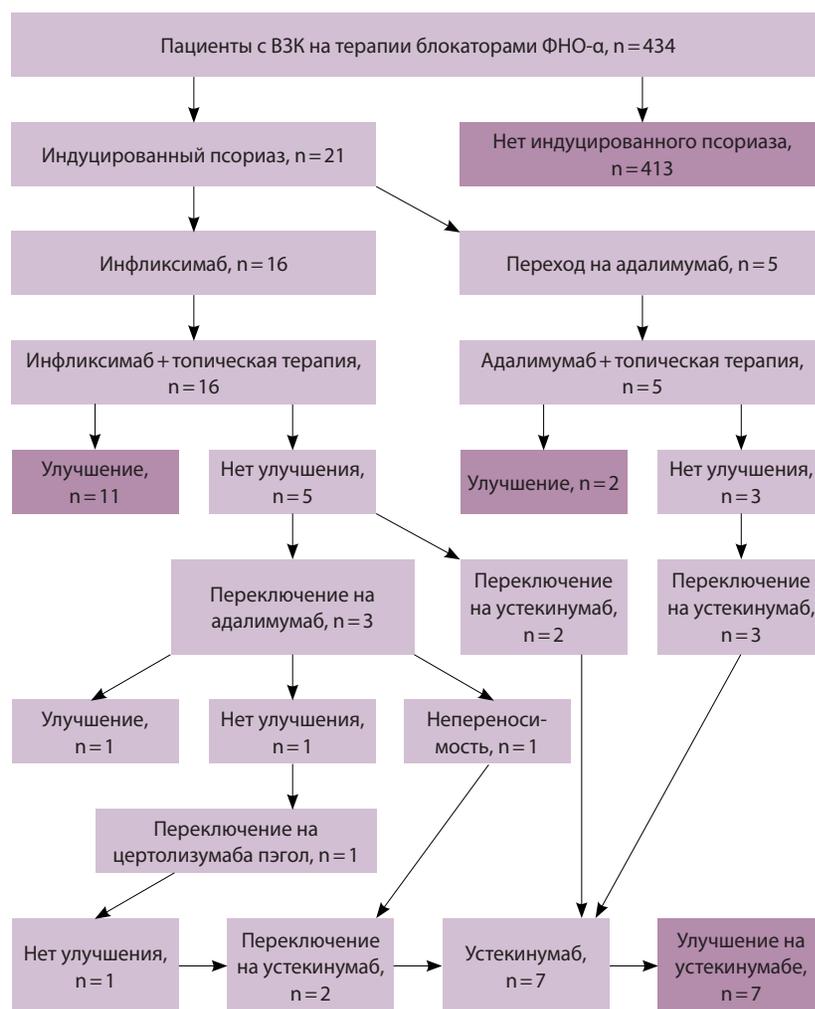


Рис. 1. Медикаментозно индуцированный псориаз при применении блокаторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ): подходы к терапии [13]; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

помогут в будущем актуализировать клинические рекомендации по тактике ведения данной категории пациентов.

### Клиническое наблюдение 1

Пациентка 1999 г.р. В 2014 г. диагностирована болезнь Крона с поражением тощей кишки и наличием осложнений, потребовавших в дебюте заболевания хирургического вмешательства: лапаротомии с разделением внутрибрюшного инфильтрата, резекцией участка тощей кишки с кишечными свищами, стриктурами, наложения энтеро-энтероанастомоза (Монреальская классификация A1L4B3). В послеоперационном периоде назначалась противорецидивная терапия азатиоприном 2,5–3 мг/кг, с хорошей переносимостью. В течение года сохранялась клиническая ремиссия, однако в последующем наблюдалось повышение



**Рис. 2.** Пациентка с парадоксальным псориазом волосистой части головы: **А** – состояние на фоне приема адалимумаба, **Б** – состояние после отмены адалимумаба и топической терапии комбинированным препаратом (кальципотриол + бетаметазон)

скорости оседания эритроцитов (22 мм/ч), уровня С-реактивного белка (17,1 мг/л), фекального кальпротектина (846 мкг/г), по данным магнитно-резонансной энтерографии – рецидив заболевания в тонкой кишке. В связи с нарастанием воспалительной активности была индуцирована терапия блокатором ФНО- $\alpha$  – адалимумабом с последующим наблюдением в Городском центре диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПбГУЗ «Городская клиническая больница № 31». В течение 14 месяцев получала плановую терапию адалимумабом. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия. На контрольном визите: жалобы на появление воспалительных элементов и выпадение волос на затылке.



**Рис. 3.** Пациент с парадоксальным псориазом: **А, Б** – состояние на фоне приема инфликсимаба, **В** – состояние после отмены инфликсимаба

*Дерматологический статус:* процесс локализуется на волосистой части головы, преимущественно в затылочной области, представлен бляшками, чешуйко-корками с геморрагическим компонентом, участками выпадения волос (рис. 2А).

*Гистологическое исследование:* псориазиформная гиперплазия эпидермиса, массивный гиперкератоз с преобладанием участков паракератоза. Роговой слой пропитан нейтрофильными лейкоцитами и остатками их ядер (микроабсцессы Мунро), скопления нейтрофильных лейкоцитов в эпидермисе по типу спонгиозной пустулы Когея. Очаговый спонгиоз. Капилляры в сосочках дермы расширены и извиты. В верхней части дермы очаговые периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток. Заключение: гистологические изменения соответствуют парадоксальным псориазиформным высыпаниям, ассоциированным с очаговой алопецией на фоне терапии адалимумабом.

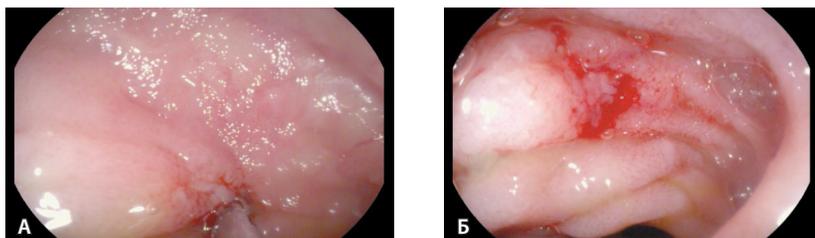
Отмена адалимумаба. Назначена топическая терапия бетаметазоном в сочетании с кальципотриолом с выраженной положительной динамикой (рис. 2Б). Дальнейшая тактика ведения: в случае рецидива болезни Крона (лабораторного и по данным магнитно-резонансной энтерографии) – рассмотрение препарата ГИБТ другого класса (устекинумаб).

## Клиническое наблюдение 2

Пациент 1975 г.р., курящий. В 2003 г. диагностирована болезнь Крона, терминальный илеит. Резекция илеоцекального угла по поводу воспалительного инфильтрата и межкишечных свищей, илеоасцендоанастомоз. В течение 6 лет принимал азатиоприн 2,5 мг/кг, с плохим контролем заболевания. В 2009 г. появились эпизоды кишечной непроходимости, верифицирован стеноз в неоилеум. В 2011 г. экстренная операция: резекция 40 см подвздошной кишки по поводу стриктуры, наложен илеотрансверзоанастомоз. По поводу эндоскопического рецидива в неоилеум с 2012 г. индуцирована терапия блокатором ФНО- $\alpha$  инфликсимабом в комбинации с азатиоприном 2,5 мг/кг, достигнута клиническая ремиссия. С декабря 2015 г. в связи с повышением лабораторной и эндоскопической активности интервал инфузий сокращен до 6 недель, с клинико-эндоскопическим ответом. В апреле 2016 г. появились высыпания в области верхних конечностей, туловища.

*Дерматологический статус:* процесс носит распространенный характер, локализуется на коже верхних и нижних конечностей, туловище, представлен бляшками, папулами с незначительным серебристым шелушением, псориазическая триада положительная (рис. 3А, Б).

*Гистологическое исследование:* псориазиформная гиперплазия эпидермиса, агранулез,



**Рис. 4.** Рецидив болезни Крона в неоилеум (данные илеоколоноскопии): **А** – изъязвление в зоне анастомоза, **Б** – единичные мелкие язвы в зоне неоилеум

гиперпаракератоз, скопления обломков ядер нейтрофильных лейкоцитов в роговом слое (микроабсцессы Мунро). Очаговый спонгиоз. Сосуды в сосочках дермы расширены, извиты. Спонгиоз фолликулярного эпителия, плотные перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты с экзоцитозом лимфоцитов в фолликулярный эпителий. Отложения муцина и лимфоцитарные инфильтраты умеренной плотности вокруг клубочковых отделов потовых желез.

На илеоколоноскопии: единичные афты в зоне анастомоза (i1 по шкале Rutgeerts), следовательно, риск клинического рецидива болезни Крона <20% (рис. 4).

В связи с кожным процессом проведена отмена инфликсимаба, пациент продолжает прием азатиоприна. Отмечена регрессия высыпаний (рис. 3В).

Дальнейшая тактика ведения: в случае прогрессирования эндоскопического рецидива болезни Крона (i2–i3 по шкале Rutgeerts) – рассмотрение препарата ГИБТ другого класса (устекинумаб).

## Обсуждение

Воздействие определенных препаратов может вызвать манифестацию или эксацербацию псориатического процесса. Доказана ассоциация с псориазом для  $\beta$ -блокаторов, лития, противомаларийных препаратов, интерферонов, имихимода и тербинафина [15–20]. В случаях с данными группами препаратов латентный период между началом приема лекарственного средства и манифестацией псориаза может быть значительным. Сегодня ряд исследователей предлагают использовать в качестве практического инструмента для определения рисков развития псориаза, связанного с лекарственными препаратами, оценочную шкалу Naranjo [21], однако она не включает современные препараты ГИБТ и малые молекулы. В последнее время появились данные об ассоциации с псориазом для таргетной терапии моноклональными антителами и малыми молекулами, такими как ингибиторы ФНО и янускиназы [22]. Понимание существования потенциального риска развития псориаза, связанного

с лекарственными препаратами, имеет клиническое значение, когда выбор оптимального метода терапии должен проводиться с учетом не только эффективности, но и возможной ассоциации с коморбидной патологией (манифестация и эксацербация псориатического процесса) [23]. Однако в реальной клинической практике дифференциальная диагностика обострения классического псориаза и псориаза, индуцированного лекарственными средствами, – достаточно сложная задача, при этом следует отметить, что по данным гистологического исследования и клинического течения, они имеют определенные различия. Так, парадоксальный псориаз, индуцированный блокаторами ФНО- $\alpha$ , характеризуется девиацией иммунного ответа с повышенной секрецией ИФН 1-го типа, что, в отличие от классического псориаза, не приводит к образованию аутоантител. Анти-ФНО-антитела непосредственно увеличивают способность плазмочитарных дендритных клеток (pDC) синтезировать ИФН 1-го типа путем ингибирования их созревания. Ответ по пути повышенной секреции ИФН 1-го типа, индуцированный блокадой ФНО- $\alpha$ , достаточен для запуска псориатического процесса, который, в отличие от классического псориаза, не индуцирует созревание обычных дендритных клеток (cDC) и последующую активацию аутоиммунных Т-клеток. Таким образом, парадоксальный псориаз является побочным эффектом лечения блокаторами ФНО- $\alpha$ , связанным с повышенной активацией врожденного иммунитета, обусловленным pDC-производным ИФН 1-го типа [24].

В обоих вышеприведенных случаях начало кожных реакций имело место во время поддерживающей терапии блокаторами ФНО- $\alpha$ , что согласуется с данными других авторов [25].

Алгоритм взаимодействия мультидисциплинарной команды по ведению пациентов с болезнью Крона представляется следующим: первым шагом в лечении псориаза, индуцированного блокаторами ФНО- $\alpha$ , становится прекращение введения препарата (в случае длительной глубокой ремиссии болезни Крона) и тщательное наблюдение – постоянный контроль активности болезни Крона. Однако псориазиформные высыпания могут сохраняться и после отмены блокатора ФНО- $\alpha$ . В таких случаях рекомендованы топические стероиды и аналоги витамина D, ультрафиолетовая фототерапия, системные методы лечения (ацитретин, метотрексат и сложные эфиры фумаровой кислоты, а также генно-инженерные препараты с отличным от блокаторов ФНО- $\alpha$  механизмом действия). В случае высокой



активности болезни Крона и невозможности отказа от ГИБТ перспективным в отношении псориазиформного дерматита признается препарат устекинумаб – блокатор ИЛ-12/23, эффективность которого у данной категории пациентов приближается к 100% [13, 26].

## Заключение

У пациентов с ВЗК индуцированные блокаторами ФНО- $\alpha$  псориазиформные высыпания (парадоксальное воспаление) встречаются примерно в 5–10% случаев на фоне применения генно-инженерных препаратов – блокаторов ФНО- $\alpha$ . К предикторам можно отнести гендерный признак (преимущественно женщины), курение, повышенный индекс массы тела, образование антинейтрофильных антител, при этом отсутствует корреляция парадоксального воспаления с конкретным препаратом (возникновение высыпаний возможно при применении любого блокатора

ФНО- $\alpha$ : инфликсимаба, адалимумаба или цертолизумаба пэгола).

При развитии медикаментозно индуцированного псориаза первой линией терапии считаются топические кортикостероиды (преимущественно сильной активности: клобетазол, бетаметазон) и комбинированные с кортикостероидами препараты (бетаметазон в сочетании с кальципотриолом). При неэффективности терапии или повторном появлении высыпаний на фоне применения блокаторов ФНО- $\alpha$  высыпания расцениваются как класс-специфический эффект, и рассматривается вопрос о переходе на препарат ГИБТ с иным механизмом действия. В этом случае наиболее показано применение устекинумаба. Наличие коморбидности у пациентов с болезнью Крона и высокого риска возникновения дерматологических реакций на фоне применения ГИБТ предполагает междисциплинарную тактику ведения данной категории больных. ©

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с рукописью.

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

## Литература

- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1116–22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
- Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology.* 1979;77(4 Pt 2):914–20.
- Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31(1): 307–27. doi: 10.1016/S0889-8553(01)00019-X.
- Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–55. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225.
- Потекаев НН, Круглова ЛС. Псориатическая болезнь. М.: МДВ; 2014. 264 с.
- Kneilling M, Mailhammer R, Hültner L, Schönberger T, Fuchs K, Schaller M, Bukala D, Massberg S, Sander CA, Braumüller H, Eichner M, Maier KL, Hallmann R, Pichler BJ, Haubner R, Gawaz M, Pfeffer K, Biedermann T, Röcken M. Direct crosstalk between mast cell-TNF and TNFR1-expressing endothelia mediates local tissue inflammation. *Blood.* 2009;114(8):1696–706. doi: 10.1182/blood-2008-11-187682.
- Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(10): 578–82. doi: 10.1038/nrrheum.2009.181.
- Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
- de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, Shojania K, Martinka M, Dutz JP. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):223–31. doi: 10.1001/archderm.143.2.223.
- Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, Linos E, Liao W, Haemel A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2): 334–41. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.012.
- Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, Chaparro M, Mañosa M, Hinojosa E, Minguez M, Ortiz de Zarate J, Márquez L, Prieto V, García-Sánchez V, Guardiola J, Rodríguez GE, Martín-Arranz MD, García-Tercero I, Sicilia B, Masedo Á, Lorente R, Rivero M, Fernández-Salazar L, Gutiérrez A, Van Domselaar M, López-SanRomán A, Ber Y, García-Sepulcre M, Ramos L, Bermejo F, Gisbert JP; Spanish GETECCU group (ENEIDA project). Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(4):894–901. doi: 10.1097/MIB.0000000000000757.
- Fréling E, Baumann C, Cuny JF, Bigard MA, Schmutz JL, Barbaud A, Peyrin-Biroulet L. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(8):1186–96. doi: 10.1038/ajg.2015.205.
- Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, Stallhofer J, Beigel F, Bedynek A, Wetzke M, Maier H, Koburger M, Wagner J, Glas J, Diegelmann J, Koglin S, Dombrowski Y, Schaubert J, Wollenberg A, Brand S. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* 2014;63(4):567–77. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302853.
- Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, Navarini AA, Lapointe AK, French LE, Vernez M, Gilliet M. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun.* 2018;9(1):25. doi: 10.1038/s41467-017-02466-4.
- Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010;49(12):1351–61. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x.
- Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol.*



- ol. 2013;27(8):1022–5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04656.x.
17. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(3):159–65.
  18. Dika E, Varotti C, Bardazzi F, Maibach HI. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol.* 2006;25(1):1–11. doi: 10.1080/15569520500536568.
  19. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:59–61. doi: 10.3899/jrheum.090227.
  20. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):606–15. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.015.
  21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sander P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
  22. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(1):32–8.
  23. Armstrong AW. Psoriasis provoked or exacerbated by medications: identifying culprit drugs. *JAMA Dermatol.* 2014;150(9):963. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1019.
  24. Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, Conrad C. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):274–6.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.046.
  25. Mälkönen T, Wikström A, Heiskanen K, Meras-Salmio L, Mustonen H, Sipponen T, Kolho KL. Skin reactions during anti-TNF $\alpha$  therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a 2-year prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1309–15. doi: 10.1097/MIB.000000000000088.
  26. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
  1. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1116–22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
  2. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology.* 1979;77(4 Pt 2):914–20.
  3. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31(1):307–27. doi: 10.1016/S0889-8553(01)00019-X.
  4. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–55. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225.
  5. Potekaev NN, Kruglova LS. Psoriatic disease. Moscow: MDV; 2014. 264 p. Russian.
  6. Kneilling M, Mailhammer R, Hültner L, Schönberger T, Fuchs K, Schaller M, Bukala D, Massberg S, Sander CA, Braumüller H, Eichner M, Maier KL, Hallmann R, Pichler BJ, Haubner R, Gawaz M, Pfeffer K, Biedermann T, Röcken M. Direct crosstalk between mast cell-TNF and TNFR1-expressing endothelia mediates local tissue inflammation. *Blood.* 2009;114(8):1696–706. doi: 10.1182/blood-2008-11-187682.
  7. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(10):578–82. doi: 10.1038/nrrheum.2009.181.
  8. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
  9. de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, Shojania K, Martinka M, Dutz JP. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):223–31. doi: 10.1001/archderm.143.2.223.
  10. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, Linos E, Liao W, Haemel A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):334–41. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.012.
  11. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, Chaparro M, Mañosa M, Hinojosa E, Minguez M, Ortiz de Zarate J, Márquez L, Prieto V, García-Sánchez V, Guardiola J, Rodríguez GE, Martín-Arranz MD, García-Tercero I, Sicilia B, Masedo Á, Lorente R, Rivero M, Fernández-Salazar L, Gutiérrez A, Van Domselaar M, López-SanRomán A, Ber Y, García-Sepulcre M, Ramos L, Bermejo F, Gisbert JP; Spanish GETECCU group (ENEIDA project). Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(4):894–901. doi: 10.1097/MIB.0000000000000757.
  12. Fréling E, Baumann C, Cuny JF, Bigard MA, Schmutz JL, Barbaud A, Peyrin-Biroulet L. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(8):1186–96. doi: 10.1038/ajg.2015.205.
  13. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, Stallhofer J, Beigel F, Bedynek A, Wetzke M, Maier H, Koburger M, Wagner J, Glas J, Diegelmann J, Koglin S, Dombrowski Y, Schaubert J, Wollenberg A, Brand S. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* 2014;63(4):567–77. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302853.
  14. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, Navarini AA, Lapointe AK, French LE, Vernez M, Gilliet M. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun.* 2018;9(1):25. doi: 10.1038/s41467-017-02466-4.
  15. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010;49(12):1351–61. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x.
  16. Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(8):1022–5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04656.x.
  17. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(3):159–65.
  18. Dika E, Varotti C, Bardazzi F, Maibach HI. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol.* 2006;25(1):1–11. doi: 10.1080/15569520500536568.
  19. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheu-*



- matol Suppl. 2009;83:59–61. doi: 10.3899/jrheum.090227.
20. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):606–15. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.015.
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
22. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(1):32–8.
23. Armstrong AW. Psoriasis provoked or exacerbated by medications: identifying culprit drugs. *JAMA Dermatol.* 2014;150(9):963. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1019.
24. Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, Conrad C. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):274–6.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.046.
25. Mälkönen T, Wikström A, Heiskanen K, Meras-Salmio L, Mustonen H, Sipponen T, Kolho KL. Skin reactions during anti-TNF $\alpha$  therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a 2-year prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1309–15. doi: 10.1097/MIB.000000000000088.
26. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juille-rat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.

## Paradoxical psoriasiform inflammatory reaction during the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with Crohn's disease (a review of the literature and presentation of two clinical cases)

L.S. Kruglova<sup>1</sup> • O.B. Shchukina<sup>2</sup>

Psoriasiform rash (paradoxical inflammation) induced by tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) inhibitors is observed in about 5–10% of patients with inflammatory bowel diseases treated by these genetically engineered agents. Its predictors include gender (mostly female), smoking, higher body mass index, and formation of anti-neutrophil antibodies. There is no correlation between the paradoxical inflammation and specific agent; the rash can develop with the use of any TNF $\alpha$  inhibitor, such as infliximab, adalimumab, or certolizumab pegol. The first line of treatment for pharmacologically induced psoriasis includes topical corticosteroids (mostly, high potency agents clobetasol and betamethasone) and combination steroid-containing agents (betamethasone + calcipotriol). If this treatment is ineffective or the rash recurs during the use of TNF $\alpha$  inhibitors, the rash is qualified as a class-specific effect, with consideration of switching the patient to a genetically engineered product with another mechanism of action. In such a case, there is a strong indication for ustekinumab. Despite a relatively high incidence of the paradoxical inflammation with TNF $\alpha$  inhibitors and a bulk of published data, some questions remain unanswered. In particular, further studies

are required into the time intervals between the achievement of a clinically significant effect of TNF $\alpha$  inhibitors on the symptoms of inflammatory bowel diseases and the skin rash formation, which means the possibility of treatment withdrawal and change of the treatment strategy, as well as studies on the long-term prognosis of the skin lesions. In this context, clinical case presentation and the accumulated experience would subsequently help to formulate actual clinical recommendations on the management of this patient category.

**Key words:** inflammatory bowel disease, psoriasis, pharmacologically induced psoriasis, paradoxical psoriasis, tumor necrosis factor-alpha inhibitors, ustekinumab

**For citation:** Kruglova LS, Shchukina OB. Paradoxical psoriasiform inflammatory reaction during the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with Crohn's disease (a review of the literature and presentation of two clinical cases). *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):522–30. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-522-530.

Received 18 July 2018; accepted 1 August 2018

**Larisa S. Kruglova** – MD, PhD, Head of Chair of Dermatovenereology and Cosmetology<sup>1</sup>  
✉ 19–1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 705 69 07. E-mail: kruglovals@mail.ru

**Oksana B. Shchukina** – MD, PhD, Research Advisor of the Municipal Center for Diagnostics and treatment of inflammatory bowel diseases, Municipal Clinical Hospital # 31<sup>2</sup>

### Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests related to the manuscript.

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19–1A Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation