

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© В.В. БАЙТЯКОВ, Н.Н. ФИЛИМОНКОВА, 2012
УДК 616.517-085.38:615.831.6

Эфферентно-квантовые методы в комплексном лечении псориаза

В.В. Байтяков¹, Н.Н. Филимонкова²

¹ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет, Саранск; ²ФГУ Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

С целью изучения эффективности плазмафереза и его модификации с УФ-облучением возвращаемой эритроцитарной взвеси обследовали 104 пациента в возрасте от 18 до 60 лет с прогрессирующей стадией распространенного вульгарного псориаза. В динамике изучали клиническую картину, показатели клеточного иммунитета, фагоцитарного процесса, содержание цитокинов в сыворотке крови. У больных псориазом отмечали повышение содержания фактора некроза опухоли α , интерлейкина-2, циркулирующих иммунных комплексов, дисбаланс Т-клеточного иммунитета, повышение активности нейтрофильного звена защиты. Выявили зависимость изученных показателей от пола, наследственной отягощенности, клинических особенностей заболевания. Включение эфферентно-квантовых методов в комплекс терапии псориаза способствует более выраженной положительной динамике кожного процесса, избирательной коррекции некоторых нарушенных иммунологических показателей. Более высокую клинико-иммунологическую эффективность отметили при использовании плазмафереза с аутоаутофузией фотомодифицированной эритроцитарной взвеси.

Ключевые слова: псориаз, плазмаферез, УФ-облучение крови, клеточный иммунитет, фагоцитарный процесс, иммунные комплексы, цитокины

EFFERENT QUANTUM METHODS IN MULTIPLE MODALITY TREATMENT OF PSORIASIS

V. V. Baityakov, N. N. Filimonkova

The efficiency of plasmapheresis and its modification with UV irradiation of re-infused erythrocyte suspension was evaluated in 104 patients aged 18-60 years with the progressive stage of disseminated psoriasis vulgaris. The clinical picture, cellular immunity and phagocytic process parameters, serum cytokine levels were studied over time. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-2, circulating immune complexes were elevated in psoriasis patients who developed T-cellular immunity imbalance and high activity of neutrophilic defense. Relationships between the studied values and patients gender, hereditary disease history, and clinical characteristics were detected. Addition of efferent quantum methods to combined therapy for psoriasis promoted more manifest positive shifts in the skin process and led to selective correction of some immune values. Higher clinical immunological efficiency of plasmapheresis with autotransfusion of photomodified erythrocyte suspension was noted.

Key words: psoriasis, plasmapheresis, UV irradiation of blood, cellular immunity, phagocytic process, immune complexes, cytokines

Псориаз — хроническое мультифакторное заболевание с преимущественным поражением кожи, имеющее аутоиммунный компонент и развивающееся вследствие неадекватной активации клеточного звена иммунитета, которая вызывает воспалительный процесс с Th1-цитокиновым профилем [13]. Накоплен обширный материал, подтверждающий многообразие иммунологических феноменов при псориазе, выявлена взаимосвязь изменений иммунокомпетентных клеток периферической крови с состоянием клеток кожи [5, 6].

В связи со сложностью и недостаточной изученностью механизмов этиопатогенеза псориаза до настоящего времени отсутствует единая эффективная схема терапии этого заболевания. Имеющиеся в арсенале современной дерматологии методы терапии псориаза не всегда эффективны. Использование фотомодификации, цитостатиков, кортикостероидов, высоких доз витамина А приводит к нарушению

функции печени, костного мозга, кишечника, иммунной системы [3, 12].

Процедуры экстракорпоральной гемокоррекции лишены ряда недостатков медикаментозной терапии. Они отличаются широким спектром биологических эффектов, хорошо переносятся, имеют низкую частоту побочных эффектов, экономически доступны [2, 10]. Базовым методом современной эфферентной медицины является плазмаферез, он направлен на элиминацию из кровотока токсинов, аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), провоспалительных цитокинов, нормализацию метаболизма и нарушенных функций органов [2, 10]. Плазмаферез достаточно давно и успешно применяют в лечении тяжелых форм псориаза [4, 9, 11]. Вместе с тем в литературе мало данных об особенностях его воздействия на организм пациентов, эффективности при различных формах этого заболевания.

Сведения об авторах

Байтяков В.В. — канд. мед. наук, доцент (baityakov@rambler.ru); Филимонкова Н.Н. — д-р мед. наук, вед. науч. сотр.

Известна возможность усиления детоксикационного, иммунокорректирующего, реокорректирующего эффекта плазмафереза посредством УФ-облучения (фотомодификации) возвращаемой глобулярной массы [2]. Имеются сообщения о положительном влиянии сочетания эфферентных и квантовых методов лечения на течение кожного процесса при псориазе [8].

Цель исследования — изучение влияния плазмафереза и его модификации с УФ-облучением возвращаемой эритроцитарной взвеси на течение кожного процесса и иммунологические показатели у больных, страдающих распространенным вульгарным псориазом.

Материалы и методы

Провели открытое проспективное исследование, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом. Обследовали 104 больных — 82 (78,8%) мужчины и 22 (21,2%) женщины в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 36,5 года) прогрессирующей стадией распространенного вульгарного псориаза. Больные находились на стационарном лечении в Мордовском республиканском кожно-венерологическом диспансере (Саранск) с 2007 по 2010 г.

Критерии включения больного в исследование: возраст от 18 до 60 лет; добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: одновременная терапия цитостатиками, ароматическими ретиноидами, антицитокинновыми препаратами, системными кортикостероидами; наличие декомпенсированной соматической патологии; опухолевые заболевания; заболевания и состояния с повышенной фоточувствительностью; летняя форма псориаза; перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания; затрудненный доступ к периферическим венам; нарушение режима лечения.

Возраст дебюта псориаза у больных варьировал от 5 до 53 лет (в среднем 26,1 года). Средняя продолжительность заболевания составила 10,5 года. Наследственность была отягощена у 34 (32,7%) больных. Среднее значение индекса тяжести и распространенности псориаза (PASI) составило 14,9 балла. Сопутствующее поражение суставов отметили у 28 (26,9%) больных, поражение ногтей — у 51 (49%).

Методом рандомизации сформировали 3 группы больных сопоставимые по полу, возрасту, давности заболевания, тяжести кожного процесса, характеру сопутствующей патологии.

Больные псориазом 1-й группы ($n = 42$) получали традиционную терапию (десенсибилизирующие, антигистаминные, сосудистые, седативные средства, гепатопротекторы, витаминотерапию, местную отшелушивающую и разрешающую терапию, общее субэритемное УФ-облучение кожи).

Во 2-й группе ($n = 32$) на фоне традиционного лечения проводили 3—5 сеансов (в среднем 3,4 процедуры на 1 больного) дискретного плазмафереза при эксфузии 1200—1600 мл крови за 1 сеанс (из расчета 20 мл на 1 кг массы тела). Удовлетворительное общее состояние больных позволяло возмещать потерю плазмы физиологическим раствором, что исключало вероятность заражения вирусными инфекциями и существенно уменьшало стоимость процедуры.

В 3-й группе ($n = 30$) пациенты получали в комплексе терапии 3—5 сеансов (в среднем 3,9 сеанса) плазмафереза с аутологичной трансфузией фотомодифицированной эритроцитарной взвеси [10]. Принцип метода: при дискретном плазмаферезе одну из порций аутоэритроцитов (2,5—3,5 мл на 1 кг массы тела больного) перед возвращением пациенту подвергали фотомодификации с помощью аппарата "Юлия" (Воронеж). Использовали режим работы аппарата с излучателем ЛК-6, который по спектральным характеристикам приближается к излучению гелий-неонового лазера (633 нм).

Для оценки клинической динамики применяли PASI. Под клиническим выздоровлением и значительным улучшением по-

нимали снижение PASI на 75—100% исходного; под улучшением — снижение PASI на 50—74%; под незначительным улучшением — снижение PASI на 25—49%.

В динамике в образцах периферической крови, взятой асептически из локтевой вены утром до еды, определяли концентрацию субпопуляции лимфоцитов, несущих антигены CD3, CD4, CD8, CD20 (иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител); содержание ЦИК (методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля); активность фагоцитоза (по поглотительной способности нейтрофилов в отношении частиц меламинаформальдегидного латекса); ставили тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест); изучали уровень интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-4 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы "Вектор-Бест", Новосибирск). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) рассчитывали по соотношению CD4/CD8; средний цитохимический коэффициент (СЦК/НСТ) — по формуле Астальди—Верга.

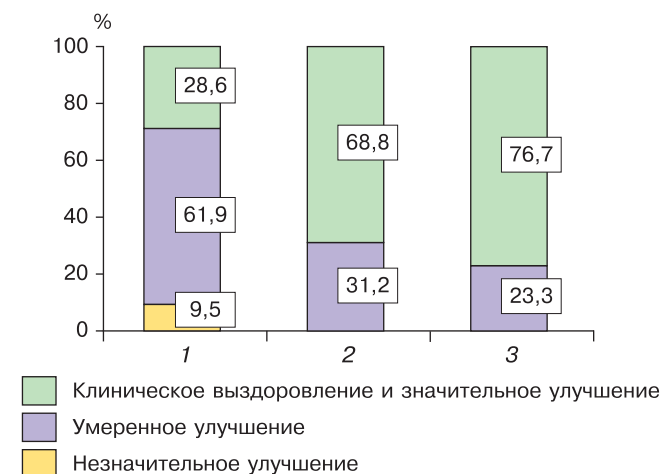
Контрольную группу составили 26 здоровых лиц (средний возраст 42,9 года), не имевших на момент обследования клинических признаков иммунопатологии.

Результаты статистически обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel. Применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m). Статистическую значимость различия показателей определяли с помощью t -критерия Стьюдента и критерия соответствия χ^2 . Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена (r). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Регресс псориаза у больных, получавших в комплексе терапии методы эфферентно-квантовой медицины, отмечали в более короткие сроки. Начало разрешения высыпаний в 1-й группе (традиционная терапия) зафиксировали в среднем на 21,6-е сутки, во 2-й группе (традиционная терапия + плазмаферез) — на 18,4-е сутки, в 3-й группе (традиционная терапия + плазмаферез с аутологичной трансфузией фотомодифицированной эритроцитарной взвеси) — на 18,2-и сутки.

На фоне лечения PASI снизился во всех группах ($p < 0,001$): на фоне традиционной терапии — на 57,2% (с 14,7 до 6,3 усл. ед.); при включении в



Клиническая эффективность (в %) предложенных комплексов терапии больных псориазом.

1 — традиционная терапия; 2 — традиционная терапия + плазмаферез; 3 — традиционная терапия + плазмаферез с аутологичной трансфузией фотомодифицированной эритроцитарной взвеси.

Таблица 1
Некоторые иммунологические показатели у больных с обострением псориаза ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица	Больные псориазом
CD3, %	59,0 ± 1,35	74,6 ± 1,16**
CD4, %	46,5 ± 1,58	56,4 ± 1,07**
CD8, %	14,9 ± 0,68	10,5 ± 0,56**
CD4/CD8	3,24 ± 0,17	7,69 ± 0,51**
CD20, %	10,3 ± 0,50	9,72 ± 0,46
Активность фагоцитоза, %	68,0 ± 1,43	77,7 ± 0,94**
НСТ-тест, %	13,8 ± 0,43	58,2 ± 1,67**
СЦК/НСТ, усл. ед.	0,12 ± 0,004	0,78 ± 0,03**
ЦИК, усл. ед.	50,4 ± 2,46	116 ± 2,11*
ФНО-α, пг/мл	16,7 ± 4,17	36,9 ± 2,74*
ИЛ-2, пг/мл	6,42 ± 1,21	11,9 ± 0,67*
ИЛ-4, пг/мл	19,9 ± 5,44	24,3 ± 1,58

Примечание. * — $p < 0,01$. Здесь и в табл. 2: ** — $p < 0,001$.

ее комплекс плазмафереза — на 73,6% (с 15,1 до 4 усл. ед.); при использовании плазмафереза с УФ-облучением возвращаемых эритроцитов — на 75,8% (с 15,1 до 3,7 усл. ед.). Снижение PASI более чем на 75% от исходного в 1-й группе наблюдали у 28,6% пациентов, во 2-й — у 68,8%, в 3-й — у 76,7%. После лечения величина PASI в группах больных оказалась статистически значимо ниже, чем в контроле.

Исходы лечения (см. рисунок) во 2—3-й группах были лучше, чем в 1-й (χ^2 соответственно 13,5 ($p < 0,01$) и 17,4 ($p < 0,001$) при количестве степени свободы $df = 3$).

У больных псориазом выявили выраженный дисбаланс Т-клеточного иммунитета (табл. 1). Отметим повышение содержания Т-лимфоцитов ($p < 0,001$) за счет увеличения количества клеток с хелперной активностью. Удельный вес CD8⁺-лимфоцитов, обладающих цитотоксической активностью, напротив, был меньше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Возможной причиной снижения в крови больных псориазом содержания CD8⁺-лимфоцитов является их мобилизация в очаги воспаления. ИРИ у больных псориазом был в 2,4 раза выше, чем у лиц контрольной группы. Содержание В-лимфоцитов у больных псориазом не отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц. Значительные изменения выявили в функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, являющихся "первой линией защиты" организма от различных патогенов [6]. У больных с обострением распространенного псориаза поглотительная активность нейтрофилов была выше ($p < 0,001$). Увеличение показателя НСТ-теста указывало на повышение киллинговой функции нейтрофилов, например, кислородзависимой цитотоксичности, связанной с образованием активных форм кислорода (АФК). Повы-

Таблица 2
Иммунологические показатели у больных псориазом в динамике при различных комплексах терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных псориазом		
	1-я	2-я	3-я
CD3, %	77,6 ± 2,87 80,1 ± 2,97	79,5 ± 2,19 78,3 ± 3,12	72,5 ± 3,67 74,7 ± 2,77
CD4, %	57,7 ± 2,69 46,5 ± 3,73*	55,8 ± 3,03 45,1 ± 3,23*	55,1 ± 2,71 45,5 ± 3,21*
CD8, %	10,3 ± 2,19 12,6 ± 1,77	10,8 ± 1,70 12,6 ± 1,08	10,1 ± 1,45 14,9 ± 1,82*
CD4/CD8	8,22 ± 1,10 5,14 ± 0,83*	8,92 ± 1,98 3,98 ± 0,54*	8,34 ± 1,85 3,89 ± 0,63*
CD20, %	11,2 ± 1,36 10,3 ± 1,29	9,47 ± 1,44 9,80 ± 1,29	8,80 ± 0,97 10,1 ± 1,12
Активность фагоцитоза, %	76,2 ± 3,26 74,3 ± 3,66	77,4 ± 2,85 65,7 ± 4,43*	75,7 ± 2,25 67,3 ± 2,75*
НСТ-тест, %	54,6 ± 5,28 58,4 ± 5,55	60,5 ± 5,42 60,5 ± 4,27	52,1 ± 5,14 53,8 ± 4,68
СЦК/НСТ, усл. ед.	0,69 ± 0,09 0,77 ± 0,09	0,84 ± 0,09 0,83 ± 0,08	0,68 ± 0,07 0,71 ± 0,06
ЦИК, усл. ед.	110 ± 6,13 107 ± 2,91	116 ± 5,52 97,3 ± 4,93*	116 ± 5,17 91 ± 4,48**
ФНО-α, пг/мл	40,5 ± 7,79 27,3 ± 8,31	40,9 ± 6,35 20,9 ± 5,57*	32,62 ± 5,85 20,15 ± 5,28
ИЛ-2, пг/мл	11,1 ± 1,63 8,23 ± 1,89	11,6 ± 1,70 7,77 ± 1,09	12,7 ± 1,53 8,08 ± 1,42*
ИЛ-4, пг/мл	23,3 ± 6,16 22,5 ± 5,24	27,4 ± 3,36 23,4 ± 3,29	21,5 ± 3,64 19,2 ± 2,19

Примечание. В числителе — показатель до лечения, в знаменателе — после лечения; * — $p < 0,05$.

шение СЦК/НСТ почти в 6,7 раза отражало весьма высокий уровень АФК, в частности супероксидного аниона, в каждом отдельном нейтрофиле. Дисбаланс в системе нейтрофильных фагоцитов, возможно, является одной из причин прогрессирования заболевания, поражения суставов и других органов.

Содержание в крови ЦИК у больных псориазом было выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$), что свидетельствовало о развитии при псориазе патологического иммунокомплексного синдрома.

При исследовании цитокиновой системы в сыворотке крови у больных с обострением псориаза выявили повышение концентрации ФНО-α и ИЛ-2 ($p < 0,01$). Повышение содержания ФНО-α отражает системный воспалительный характер псориазического процесса [1]. Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 имело тенденцию к повышению, однако отличие не было статистически значимым. Повышение концентрации ФНО-α и ИЛ-2 при отсутствии повышения уровня ИЛ-4 характерно для иммунного ответа по Th1-типу [6].

При сравнительном анализе иммунных нарушений у больных псориазом установили, что с увеличением тяжести кожного процесса повышалась активность фагоцитоза ($r = 0,19$; $p < 0,05$), повышалось

содержание ЦИК ($r = 0,20$; $p < 0,05$), ФНО- α ($r = 0,24$; $p < 0,05$) и ИЛ-2 ($r = 0,25$; $p < 0,05$). У пациентов с поражением суставов более высоким, чем у больных без артрита, были показатели CD4⁺-лимфоцитов (с артропатией $59,5 \pm 1,81\%$, без артропатии $55,3 \pm 1,28\%$; $p < 0,05$) и ЦИК (с артропатией $123 \pm 3,5$ усл. ед., без артропатии $114 \pm 2,5$ усл. ед.; $p < 0,05$).

У мужчин с псориазом выше, чем у женщин, оказалось содержание CD4⁺-лимфоцитов (у мужчин $57,1 \pm 1,21\%$, у женщин $52,9 \pm 1,92\%$; $p < 0,05$), ФНО- α (соответственно $41,5 \pm 3,27$ и $24,4 \pm 4,07$ пг/мл; $p < 0,01$) и ИЛ-4 (соответственно $26,5 \pm 1,86$ и $18,2 \pm 2,64$ пг/мл; $p < 0,05$).

У больных с отягощенной по псориазу наследственностью более высоким было содержание Т-хелперов (анамнез отягощен — $59 \pm 1,76\%$, наследственность не отягощена — $55,3 \pm 1,3\%$; $p < 0,05$). Концентрация противовоспалительного ИЛ-4 у них, напротив, оказалась ниже (анамнез отягощен — $20,7 \pm 2,03$ пг/мл, наследственность не отягощена — $26,8 \pm 2,09$ пг/мл; $p < 0,05$).

Исследованные иммунологические показатели на фоне различных видов терапии в динамике представлены в **табл. 2**. У пациентов во всех группах отметили снижение уровня CD4⁺-лимфоцитов и ИРИ.

Включение в комплекс лечения плазмафереза также способствовало снижению содержания ЦИК, ФНО- α и активности фагоцитоза (во всех случаях $p < 0,05$). По всей видимости, иммунокорригирующий эффект плазмафереза определяется не только механическим удалением из циркуляции провоспалительных цитокинов, ЦИК, аутоантигенов, но и улучшением реологических свойств крови, уменьшением гипоксии тканей, что приводит к улучшению функционирования различных систем в организме человека, в том числе и органов иммунной системы [2, 10]. Снижение уровня ЦИК после процедур плазмафереза также можно объяснить изменением рецепторной активности эритроцитов с увеличением фиксации ЦИК и их транспортировкой в печень к клеткам Купфера.

У больных, получавших плазмаферез с фотомодификацией возвращаемых эритроцитов, наряду со снижением содержания Т-хелперов и ИРИ, наблюдали повышение содержания CD8⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$), снижение активности фагоцитоза ($p < 0,05$), содержания ЦИК ($p < 0,001$) и ИЛ-2 ($p < 0,05$). При использовании комбинации методов гемокоррекции, отличающихся различными механизмами терапевтического действия, происходит усиление их лечебного действия. Полученные нами данные согласуются с мнением ряда авторов [7, 10] о более выраженном иммунокорригирующем действии плазмафереза с УФ-облучением крови в сравнении с классической методикой плазмафереза.

Несмотря на проведенное лечение, у пациентов во всех группах осталось повышенным содержание Т-лимфоцитов, а также показатели НСТ-теста и СЦК/НСТ, что свидетельствует о высоком уровне кислородзависимой цитотоксичности нейтрофилов.

Выводы

1. Для больных с обострением распространенного вульгарного псориаза характерны вторичная гранулоцитопатия с повышением поглотительной и киллинговой активности нейтрофилов, дисбаланс в системе Т-клеточного иммунитета, повышение содержания ЦИК, ФНО- α и ИЛ-2. Наличие нарушений во всех основных звеньях (клеточном, фагоцитарном, гуморальном) иммунной защиты соответствует представлению о псориазе как об иммунопатологическом заболевании.

2. Более выраженные иммунные нарушения при псориазе отметили у мужчин с тяжелым течением кожного процесса.

3. Введение плазмафереза и его модификации с УФ-облучением возвращаемой эритроцитарной взвеси в комплекс лечения псориаза способствует повышению его эффективности, коррекции нарушенных иммунологических показателей. Более высокую клинико-иммунологическую эффективность установили при использовании плазмафереза с аутологичной трансфузией фотомодифицированной эритроцитарной взвеси.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельтюкова А.С., Сысоев К.А., Хобейш М.М. и др. // *Соврем. пробл. дерматовенерол. иммунол. и врач. косметол.* — 2011. — Т. 15, № 2. — С. 9—14.
2. Бякин С.П., Пиксин И.Н., Федосейкин И.В., Фомин С.Н. Трансфузиологические операции в клинической медицине. — М.: Наука; 2006.
3. Владимирова И.С., Монахов К.Н. // *Вестн. дерматол.* — 2010. — №2. — С. 58—63.
4. Гутникова А.Р., Саидханов Б.А., Азимова М.Т., Косникова И.В. // *Эфферент. тер.* — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 11—14.
5. Дмитрук В.С., Стрига Л.В., Солятова В.М. // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* — 2008. — № 2. — С. 24—27.
6. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. — М.: Эксмо; 2008.
7. Кореньков Д. Г., Марусанов В.Е., Новиков А.И. и др. // *Эфферент. тер.* — 2008. — Т. 14, № 3—4. — С. 10—20.
8. Леукалюк Ю.Ф., Гончар-Зайкин А.П., Чимошенко А.Г. // *Сборник трудов Научно-практической конф. "Актуальные вопросы военной и практической медицины"*. — Оренбург; 2000. — С. 216.
9. Пакирдинов А.Б. // *Вестн. дерматол.* — 1998. — № 6. — С. 35—36.
10. Пиксин И.Н., Федосейкин И.В., Бякин С.П. Квантовые и эфферентные методы лечения в хирургии. — М.: Наука; 2010.
11. Потеекаев Н.С., Кудрина М.И., Горшкова Н.Н. и др. // *Вестн. дерматол.* — 1990. — № 10. — С. 35—37.
12. Филлимонкова Н.Н., Халемин Я.А. // *Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: Сборник науч. трудов.* — Екатеринбург; 1995. — С. 108—114.
13. Krueger J.G., Bowcock A. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64. — P.1130—1136.

Поступила 04.10.11