

Р.Т. Хамидуллин, Ф.С. Мусина, Э.Г. Муталова,
П.Д. Болотов, Т.А. Мельникова, И.М. Насибуллин
**ПЛАЗМАФЕРЕЗ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Псориаз относится к часто встречающимся хроническим рецидивирующим заболеваниям кожи. В развитых странах псориазом страдают 1 – 7 % населения. В последние годы наблюдается рост тяжелых, рефрактерных к терапии, порой инвалидизирующих форм дерматоза, что существенно влияет на качество жизни пациентов, приводит к стойкой утрате трудоспособности. Это определяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы.

Базовым методом современной эфферентной медицины является плазмаферез, направленный на элиминацию из кровотока токсинов, аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), провоспалительных цитокинов, нормализацию метаболизма и нарушенных функций органов.

В статье представлены данные по изучению базового метода современной эфферентной медицины – плазмафереза, влияющего на иммунологические показатели у больных, страдающих псориатическим артритом (ПА), особенностей его воздействия на организм пациентов, эффективности при различных формах заболевания.

Ключевые слова: псориаз, иммунологические показатели, плазмаферез, циркулирующие иммунные комплексы.

R.T. Khamidullin, F.S. Musina, E.G. Mutalova, P.D. Bolotov, T.A. Melnikova, I.M. Nasibullin
PLASMAPHERESIS IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

Psoriasis is a common chronic relapsing disease of the skin. In developed countries 1-7% of the population suffer from psoriasis. In recent years, an increase of heavy, refractory to therapy, sometimes disabling forms of dermatosis has been observed, which significantly affects the quality of life of patients, resulting in permanent disability, determining not only medical but also social significance of the problem.

The basic method of modern efferent medicine is plasmapheresis, which is aimed at the elimination of toxins, autoantibodies, circulating immune complexes (CIC), pro-inflammatory cytokines from the bloodstream, the normalization of metabolism and organ dysfunction.

This article presents data of the study of basic techniques of modern efferent medicine – plasmapheresis, influencing immunological parameters in patients with psoriatic arthritis, characteristics of its effects on patients and its effectiveness at different forms of this disease.

Key words: psoriasis, immune parameters, plasmapheresis, circulating immune complexes (CIC).

Псориаз относится к часто встречающимся хроническим рецидивирующим заболеваниям кожи. В развитых странах псориазом страдают 1-7 % населения [1,2]. В последние годы наблюдается рост тяжелых, рефрактерных к терапии, порой инвалидизирующих форм дерматоза, что существенно влияет на качество жизни пациентов, приводит к стойкой утрате трудоспособности. Это определяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы [3,4]. При этом многие исследователи определяют псориаз как аутоиммунный Th-1-ассоциированный хронический рецидивирующий дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме. Факт вовлечения в патологический процесс внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и нервной системы позволяет характеризовать этот дерматоз как «псориатическую болезнь» [5].

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.

В настоящее время для лечения больных псориатическим артритом (ПА) широко применяют цитостатики, антицитокиновые препараты [6,7]. Однако назначение этих препаратов и методов ограничивается их многочисленными побочными эффектами, осложнениями и возрастными рамками. В связи с тем, что иммунная система при псориазе определяет нарушения деления и дифференцировки кератиноцитов, представляется перспективным изучение препаратов и методов, способных воздействовать на иммунокомпетентные клетки и эффективно бороться с эндотоксикозом. Процедуры экстракорпоральной гемокоррекции отличаются широким спектром биологических эффектов, хорошо переносятся, имеют низкую частоту побочных эффектов, экономически доступны [8,9]. Базовым методом современной эфферентной медицины является плазмаферез, он направлен на элиминацию из кровотока токсинов, аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), провоспалительных цито-

кинов, нормализацию метаболизма и нарушенных функций органов. Плазмаферез достаточно давно и успешно применяют в лечении тяжелых форм псориаза [10,11]. Однако в литературе мало данных об особенностях его воздействия на организм пациентов и эффективности при различных формах этого заболевания.

Цель исследования – изучение влияния плазмафереза на течение и иммунологические показатели у больных, страдающих ПА.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное исследование, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом. Обследовано 54 больных – 40 (74%) мужчин и 14 (26%) женщин в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $36,8 \pm 1,2$ года) с ПА. Критерии включения больного в исследование: возраст от 18 до 60 лет; добровольное письменное согласие на участие в исследовании, диагноз ПА. Критерии исключения из исследования: одновременная терапия цитостатиками, ароматическими ретиноидами, антицитокиновыми препаратами, системными кортикостероидами; наличие декомпенсированной соматической патологии; опухолевые заболевания; перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания; нарушение режима лечения. Возраст дебюта псориаза у больных варьировал от 5 до 51 года (в среднем $27,2 \pm 3,1$ года). Средняя продолжительность заболевания составила $12,8 \pm 1,4$ года. Наследственность была отягощена у 17 (31,5%) больных.

Среднее значение индекса тяжести и распространенности псориаза (PASI) составило $19,2$ балла $\pm 5,8$. Методом рандомизации сформированы 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, давности заболевания, тяжести суставного процесса. Больные 1-й группы ($n = 28$) (контрольная) получали традиционную базисную терапию, включающую метотрексат в дозе от 10 мг до 17,5 мг в неделю.

Во 2-й группе ($n = 26$) на фоне традиционного лечения проводили 5-7 сеансов (в среднем 6 процедур на 1 больного) мембранного плазмафереза при эксфузии 700-900 мл плазмы за 1 сеанс (из расчета 20 мл на 1 кг массы тела), потерю плазмы возмещали физиологическим раствором.

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); проводили 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 24 здоровых лица (средний возраст $41,6 \pm 1,2$ 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 критерия Стьюдента и критерия соответствия χ^2 . Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных ПА выявлен выраженный дисбаланс Т-клеточного иммунитета (табл. 1).

Таблица 1
Некоторые иммунологические показатели у больных с псориатическим артритом, ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Больные ПА
CD3, %	$58,1 \pm 1,33$	$79,5 \pm 1,17^{**}$
CD4, %	$47,6 \pm 1,59$	$65,7 \pm 1,11^{**}$
CD8, %	$15,6 \pm 0,65$	$9,8 \pm 0,52^{**}$
CD4/CD8	$3,22 \pm 0,19$	$7,76 \pm 0,54^{**}$
CD20, %	$11,4 \pm 0,51$	$8,62 \pm 0,34$
Активность фагоцитоза, %	$66,3 \pm 1,44$	$79,5 \pm 0,92^{**}$
НСТ-тест, %	$15,8 \pm 0,45$	$56,8 \pm 1,56^{**}$
СЦК/НСТ, усл. ед.	$0,13 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,07^{**}$
ЦИК, усл. ед.	$51,5 \pm 2,43$	$126,7 \pm 2,15^*$
ФНО- α , пг/мл	$15,9 \pm 4,11$	$58,6 \pm 2,34^*$
ИЛ-2, пг/мл	$6,44 \pm 1,23$	$14,9 \pm 0,62^*$
ИЛ-4, пг/мл	$17,8 \pm 5,25$	$22,5 \pm 1,52$

* - $p < 0,01$, ** - $p < 0,001$.

Отмечается 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 ПА содержания CD8+-лимфоцитов является их мобилизация в очаги воспаления.

ИРИ у больных ПА был в 2,5 раза выше, чем у лиц контрольной группы. Значительные изменения были выявлены в функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, считающихся «первой линией защиты» организма от различных патогенов [12]. У больных с высокой активностью ПА 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). Повышение СЦК/НСТ почти в 7 раз 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 ПА было в 2,5 раза 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 ПА выявили значительное повышение концентрации ФНО-а и ИЛ-2 ($p < 0,01$). Повышение содержания ФНО-а отражает системный воспалительный характер псориатического процесса [13]. Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 имело тенденцию к повышению, однако отличие не было статистически значимым. Повышение концентрации ФНО-а и ИЛ-2 при отсутствии повышения уровня ИЛ-4 характерно для иммунного ответа по Th1-типу [12]. При сравнительном

анализе иммунных нарушений у больных ПА установлено, что с увеличением активности суставного процесса повышалась активность фагоцитоза ($r = 0,21$; $p < 0,05$), повышались содержания ЦИК ($r = 0,23$; $p < 0,05$), ФНО-а ($r = 0,25$; $p < 0,05$) и ИЛ-2 ($r = 0,24$; $p < 0,05$). У пациентов с высокой активностью суставного синдрома были более высокими показатели СВ4+-лимфоцитов и ЦИК, ФНО-а и ИЛ-4. У больных с отягощенной по псориазу наследственностью более высоким было содержание Т-хелперов (при отягощенном анамнезе – $61,2 \pm 1,78\%$, при неотягощенном наследственности – $52,4 \pm 1,5\%$; $p < 0,05$). Концентрация противовоспалительного ИЛ-4 у них, напротив, оказалась ниже (при отягощенном анамнезе – $19,4 \pm 2,1$ пг/мл, при не отягощенной наследственности – $28,4 \pm 2,1$ пг/мл; $p < 0,05$).

Результаты исследования на фоне терапии показали, что исходы лечения во 2-й группе были лучше, чем в 1-й (см. рисунок).

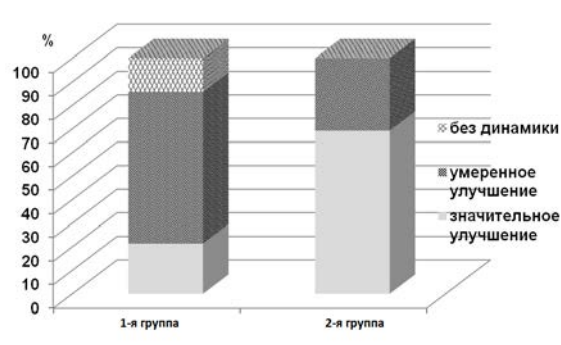


Рис. Клиническая эффективность терапии в группах больных ПА

Исследованные иммунологические показатели на фоне различных видов терапии в динамике представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у больных ПА

Показатель	Группы больных			
	1-я		2-я	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3, %	78,9 $\pm$ 2,87	68,2 $\pm$ 2,95	79,3 $\pm$ 2,49	65,4 $\pm$ 3,16
CD4, %	67,7 $\pm$ 2,69	46,5 $\pm$ 3,73*	67,8 $\pm$ 3,13	45,1 $\pm$ 3,23*
CD8, %	10,3 $\pm$ 2,16	13,6 $\pm$ 1,72	10,4 $\pm$ 1,72	15,6 $\pm$ 1,09
CD4/CD8	8,12 $\pm$ 1,10	5,14 $\pm$ 0,81*	8,42 $\pm$ 1,98	3,98 $\pm$ 0,55*
CD20, %	11,2 $\pm$ 1,38	10,3 $\pm$ 1,28	11,47 $\pm$ 1,14	8,81 $\pm$ 1,26
Активность фагоцитоза, %	78,2 $\pm$ 3,25	74,5 $\pm$ 3,42	77,8 $\pm$ 2,81	65,7 $\pm$ 4,41*
НСТ-тест, %	54,6 $\pm$ 5,28	38,4 $\pm$ 5,54	56,8 $\pm$ 5,42	30,5 $\pm$ 4,21
СЦК/НСТ, усл. ед.	0,69 $\pm$ 0,09	0,57 $\pm$ 0,09	0,84 $\pm$ 0,1	0,43 $\pm$ 0,08
ЦИК, усл. ед.	120,6 $\pm$ 6,11	104,4 $\pm$ 2,92	126,9 $\pm$ 5,52	76,3 $\pm$ 4,91
ФНО-а, пг/мл	54,9 $\pm$ 5,76	27,3 $\pm$ 8,31	58,3 $\pm$ 6,31	20,9 $\pm$ 5,57*
ИЛ-2, пг/мл	14,1 $\pm$ 1,63	8,23 $\pm$ 1,82	15,6 $\pm$ 1,72	7,72 $\pm$ 1,06
ИЛ-4, пг/мл	23,5 $\pm$ 6,11	22,8 $\pm$ 3,24	27,2 $\pm$ 3,38	23,4 $\pm$ 3,32

* – $p < 0,05$.

У пациентов в обеих группах отметили снижение уровня CD4+-лимфоцитов и ИРИ. Включение в комплекс лечения плазмафереза также способствовало снижению содержания

ЦИК, ФНО-а и активности фагоцитоза (во всех случаях $p < 0,05$). Иммунокорригирующий эффект плазмафереза, возможно, связан не только с механическим удалением из цирку-

ляции провоспалительных цитокинов, ЦИК, аутоантигенов, но и с улучшением реологических свойств крови, уменьшением гипоксии тканей, что приводит к улучшению функционирования различных систем в организме человека, в том числе и органов иммунной системы [8,9]. 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. Полученные нами данные согласуются с мнением ряда авторов [14] о более выраженном иммунокорректирующем действии плазмафереза с УФ-облучением крови в сравнении с классической методикой плазмафереза. Несмотря на проведенное лечение, у пациентов во всех группах осталось повышенным и содержание Т-лимфоцитов, а также показате-

тели НСТ-теста и СЦК/НСТ, что свидетельствует о высоком уровне кислородзависимой цитотоксичности нейтрофилов.

Выводы

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

2. Введение плазмафереза в комплекс лечения ПА способствует повышению его эффективности и коррекции нарушенных иммунологических показателей.

Сведения об авторах статьи:

Хамидуллин Роберт Тавкилович – врач МБУЗ ГКБ № 10. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Кольцевая, 47.

Мусина Флариса Сабирьяновна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс 8(347)273-58-97. Email: interord@mail.ru.

Муталова Эльвира Газизовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Болотов Павел Дмитриевич – к.м.н., врач-дерматовенеролог МБУЗ Поликлиника № 18. Адрес: 450018, г. Уфа, ул. М. Пинского, 5.

Мельникова Татьяна Анатольевна – аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молочков В. А., Бадюкин В. В., Альбанова В. И., Волнухин В. А. Псориаз и псориатический артрит. – КМК, Авторская академия. – 2007. – 332 с.
2. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: Учебник для врачей и студентов медвузов. - М.: Трида, 2000. - 688 с.
3. Gladman D.D., Chandran V. Psoriatic arthritis. - Oxford University Press, 2009. - 160 p.
4. Ritchlin C.T. Pathogenesis of psoriatic arthritis // Curr Opin Rheumatol. - 2005. - Vol. 17. - P. 406–412.
5. Капулер, О.М. Цитокиновый статус пациентов с прогрессирующим вульгарным псориазом / О.М. Капулер, С.В. Сибиряк // Иммунология Урала. - 2006 - № 5. - С. 66-69.
6. Ревматология. Национальное руководство/ Под ред.Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с.
7. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). //Ann. Rheum. Dis. - 2007; 66: 34-45.
8. Бякин, С. П. Трансфузиологические операции в клинической медицине : учеб. пособие / С. П. Бякин, И. Н. Пиксин, И. В. Федосейкин, С. Н. Фомин. - М. : Наука, 2006. - 79 с.
9. Пиксин, И. Н. Квантовые и эфферентные методы лечения в хирургии / И. Н. Пиксин, И. В. Федосейкин, С. П. Бякин. - М. : Наука, 2010. - 248 с.
10. Эффективность разных методик проведения плазмафереза при лечении распространенных дерматозов // Гутникова А.Р. [и др.] // Эфферентная терапия - 2010. - Т. 16, № 4. - С. 11-14.
11. Лецкалюк, Ю. Ф. Лечение псориаза методами экстракорпоральной гемокоррекции / Ю. Ф. Лецкалюк, А. П. Гончар-Зайкин, А. Г. Чимошенко // Актуальные вопросы военной и практической медицины : сб. тр. науч.-практ. конф. врачей Приволжского военного округа (29-30 ноября 2000 г., г. Оренбург). - Оренбург, 2000. - С. 216.
12. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. - М: Эксмо; 2008.- 496 с.
13. Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis.- 2009. - Vol. 68. - P. 1387–1394.
14. Экстракорпоральная и интракорпоральная гемокоррекция в лечении иммунного бесплодия у мужчин / Кореньков Д. Г. [и др.] // Эфферентная терапия - 2008. - Т. 14, № 3-4. - С. 10-20.