

УДК 616.517

УЛЬТРАФИОЛЕТОВАЯ ФОТОМОДИФИКАЦИЯ КРОВИ В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

¹Байтяков В.В., ²Филимонкова Н.Н.

¹ФБГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск,
e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru;

²ФБГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии
и иммунопатологии» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: urniidvi@etel.ru

С целью изучения эффективности аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови обследовано 77 больных с прогрессирующей стадией распространенного вульгарного псориаза в возрасте от 18 до 72 лет. В динамике изучались клиническая картина, некоторые показатели клеточного иммунитета, фагоцитарного процесса, уровень циркулирующих иммунных комплексов и ряда цитокинов в сыворотке крови. У больных псориазом отмечалось повышение содержания фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-2, циркулирующих иммунных комплексов, дисбаланс Т-клеточного иммунитета, увеличение активности нейтрофильного звена защиты. Включение ультрафиолетового облучения крови в комплекс терапии псориаза способствует более выраженной положительной динамике кожного процесса, избирательной коррекции нарушенных иммунологических показателей.

Ключевые слова: псориаз, ультрафиолетовое облучение крови, клеточный иммунитет, фагоцитарный процесс, иммунные комплексы, цитокины

THE ULTRAVIOLET PHOTOMODIFICATION OF BLOOD IN PSORIASIS THERAPY

¹Baytyakov V.V., ²Filimonkova N.N.

¹Mordovia N.P. Ogarev State University, Saransk, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru;

²Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg,
e-mail: urniidvi@etel.ru

In order to study the efficacy of autotransfusion of blood irradiated with ultraviolet, 77 patients with the progressive stage of extensive psoriasis from the age of 18 to 72 have been investigated. The clinical picture, some indices of cellular immunity, phagocytic processes, the level of some cytokines in blood plasma have been studied in dynamics. The increase in the levels of tumour-a necrosis factor, interleukin-2, circulating immune complexes, disbalance of T-cellular immunity as well as the increase in the activity of neutrophil protection component have been marked. The inclusion of ultraviolet blood radiation in the complex therapy of psoriasis has contributed to the more marked positive dynamics in skin process and the selective correction of impaired immunity indices.

Keywords: psoriasis, ultraviolet blood radiation, cellular immunity, phagocytic processes, immune complexes, cytokines

В последние годы псориаз рассматривается как системное заболевание – «псориазная болезнь», при котором, наряду с поражением кожи, отмечаются нарушения иммунного гомеостаза, микроциркуляции, обмена веществ, состояние эндогенной интоксикации, изменение состояния клеточных мембран, нарушение процессов липопероксидации и антиокислительной защиты, поражение суставов, внутренних органов [5, 8].

Предполагаемым корригирующим действием на некоторые важные звенья патогенеза псориаза обладают методы фотогемокоррекции. Основные лечебные эффекты ультрафиолетового облучения крови (иммуностимулирующий, антигипоксический, гемостатический, мембраностабилизирующий, антиоксидантный, детоксицирующий) обусловлены как воздействием облученной крови на интерорецепторы сосудов, так и влиянием биологически активных веществ, появляющихся в такой крови [1].

В литературе имеются сообщения об успешном применении при псориазе ультрафиолетового [4] и лазерного облучения

крови [3, 7]. Вместе с тем недостаточно данных об особенностях воздействия методов фотогемокоррекции на организм пациентов и эффективности при различных формах болезни.

Цель исследования – изучение влияния аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови (АУФОК) на течение кожного процесса и иммунологические показатели у больных распространенным вульгарным псориазом.

Материал и методы исследования

Проведено открытое проспективное исследование, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом. Обследовано 77 больных с прогрессирующей стадией распространенного вульгарного псориаза в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст – 36,1 лет). Среди обследованных больных мужчин было 62 (80,5%), женщин – 15 (19,5%). Все пациенты находились на стационарном лечении в Мордовском республиканском кожно-венерологическом диспансере (г. Саранск) в период с 2007 по 2010 г.

Критерии включения больного в исследование: возраст от 18 до 72 лет; добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения больного из исследования: одновременная

терапия цитостатиками, ароматическими ретиноидами, антицитокиновыми 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.

Средняя продолжительность заболевания составила 9,4 лет. Наследственность была отягощена у 24 больных (31,2%). Среднее значение индекса тяжести и распространенности псориаза PASI составило 14,7 балла. Сопутствующее поражение суставов отмечалось у 18 пациентов (23,4%).

Методом рандомизации были сформированы 2 группы больных. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, тяжести кожного процесса, характеру сопутствующей патологии.

Пациенты I группы ($n = 42$) получали традиционную терапию (ТТ) псориаза (десенсибилизирующие, антигистаминные, седативные средства, гепатопротекторы, витаминотерапию, местную отшелушивающую и разрешающую терапию, общее субэритемное ультрафиолетовое облучение кожи).

Во II группе ($n = 35$) больные получали на фоне традиционного лечения 5 сеансов аутоотраффузии ультрафиолетом облученной крови (АУФОК) с помощью аппарата «Юлия» (Россия, г. Воронеж). Нами использовался режим работы аппарата с излучателем ЛК-6, который по спектральным характеристикам приближается к излучению гелий-неонового лазера (633 нм). Кровь извлекалась из вены больного из расчета 2 мл на 1 кг массы тела пациента в контейнеры типа «Гемасин 500/400» с консервантом типа «Глюглицер». Облучение проводилось при реинфузии аутокрови со скоростью 20–40 мл/мин с помощью специальной одноразовой кюветы. Процедуры проводились ежедневно.

Для оценки клинической динамики применяли индекс PASI [5]. Под клиническим выздоровлением и значительным улучшением мы понимали снижение PASI на 75–100%; под умеренным улучшением – на 50–74%; под незначительным улучшением – на 25–49% от исходного.

В динамике в образцах периферической крови, взятой асептически из локтевой вены утром до еды, определяли общее количество лейкоцитов (подсчёт в камере Горяева); абсолютное и относительное число лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов (в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе); субпопуляции лимфоцитов, несущих антигены CD3, CD4, CD8, CD20 (иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител); активность фагоцитоза (по погложительной способности нейтрофилов в отношении частиц меламиноформальдегидного латекса); НСТ-тест (тест восстановления нитросинего тетразолия); циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) (методом преципитации с 3,5%-м раствором полиэтиленгликоля); уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) (иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск)). Иммунорегуляторный индекс рассчитывали по соотношению CD4/CD8.

Контрольную группу составили 26 здоровых лиц (средний возраст – 42,9 года), не имевших на

момент обследования клинических признаков иммунопатологии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Microsoft Excel». Применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической (М), ошибки средней арифметической (m). Степень достоверности различия показателей определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Оценку достоверности различия сравниваемых групп проводили с помощью критерия соответствия χ^2 . Достоверно значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Регресс псориазического процесса у больных, получавших в комплексе терапии процедуры фотогемокоррекции, отмечался в более короткие сроки. Начало разрешения высыпаний было отмечено в I группе (ТТ) в среднем на 21,6 день, во II группе (ТТ + АУФОК) – на 19,0 день.

Индекс PASI на фоне лечения снизился ($p < 0,001$) в обеих группах: на фоне традиционной терапии – на 57,2% (с 14,7 до 6,3), у больных, получавших в комплексе лечения АУФОК – на 67,7% (с 14,7 до 4,8).

В I группе (ТТ) с клиническим выздоровлением и значительным улучшением было выписано 12 пациентов (28,6%), с умеренным улучшением – 26 (61,9%), с незначительным улучшением – 4 (9,5%). Во II группе (ТТ + АУФОК) с клиническим выздоровлением и значительным улучшением был выписан 21 пациент (60,0%), с умеренным улучшением – 13 (37,1%), с незначительным улучшением – 1 (2,9%). Исходы лечения у больных, получавших в комплексе лечения АУФОК, были лучше, чем у больных, получавших традиционную терапию ($\chi^2 = 8,03$; $p < 0,05$). Переносимость процедур ультрафиолетового облучения крови была хорошей, побочных эффектов отмечено не было.

У больных псориазом выявлен выраженный дисбаланс клеточного иммунитета (табл. 1). Прежде всего, отмечалось повышение относительного и абсолютного количества лимфоцитов за счет увеличения числа Т-лимфоцитов в периферической крови.

Уровень CD4+ лимфоцитов, обладающих хелперной активностью, у пациентов с обострением псориаза был повышен. Удельный вес супрессорно-цитотоксических CD8+ лимфоцитов, напротив, был меньше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Возможной причиной снижения в крови больных псориазом CD8+лимфоцитов является их мобилизация в очаги воспаления. Иммунорегуляторный индекс у больных псориазом был в 2,4 раза выше, чем в контроле.

Таблица 1

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

Показатель	Здоровые лица	Больные псориазом
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	6,22 \pm 0,18	6,05 \pm 0,18
Лимфоциты, %	28,3 \pm 1,28	40,6 \pm 0,92***
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,74 \pm 0,09	2,39 \pm 0,08***
CD3, %	59,0 \pm 1,35	74,6 \pm 1,16***
CD4, %	46,5 \pm 1,58	56,4 \pm 1,07***
CD8, %	14,9 \pm 0,68	10,5 \pm 0,56***
CD4/CD8	3,24 \pm 0,17	7,69 \pm 0,51***
CD20, %	10,3 \pm 0,50	9,72 \pm 0,46
Нейтрофилы, %	62,5 \pm 1,17	52,9 \pm 0,95***
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,90 \pm 0,15	3,13 \pm 0,10***
Активность фагоцитоза, %	68,0 \pm 1,43	77,7 \pm 0,94***
НСТ-тест, %	13,8 \pm 0,43	58,2 \pm 1,67***
ЦИК, усл. ед.	50,4 \pm 2,46	116 \pm 2,11***
ФНО- α , пг/мл	16,7 \pm 4,17	36,9 \pm 2,74**
ИЛ-2, пг/мл	6,42 \pm 1,21	11,9 \pm 0,67**
ИЛ-4, пг/мл	19,9 \pm 5,44	24,3 \pm 1,58

Примечание. Достоверность различия показателей: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Также значительные изменения наблюдались в функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов. У больных с обострением распространенного псориаза абсолютное и относительное количество нейтрофилов было меньше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Вместе с тем выше была поглотительная активность нейтрофильных гранулоцитов. Увеличение показателя НСТ-теста указывает на повышение киллинговой функции нейтрофилов, в частности – кислородзависимой цитотоксичности, связанной с образованием активных форм кислорода.

Содержание в крови ЦИК у больных псориазом было выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$), что свидетельствует о развитии при псориазе патологического «иммунокомплексного синдрома». Выявленное у больных псориазом увеличение содержания ФНО- α и ИЛ-2 в сыворотке крови при отсутствии повышения уровня ИЛ-4 характерно для иммунного ответа по Th1-типу.

Динамика исследованных показателей на фоне традиционной терапии и при включении в ее комплекс фотомодификации крови представлена в табл. 2.

На фоне традиционной терапии отмечалось снижение уровня CD4+лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса.

Таблица 2

Иммунологические показатели у больных псориазом в динамике различных комплексов терапии ($M \pm m$)

Показатель	Традиционная терапия (ТТ)		ТТ + АУФОК	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	5,94 \pm 0,42	6,07 \pm 0,43	6,41 \pm 0,37	7,56 \pm 0,52*
Лимфоциты, %	40,9 \pm 1,98	40,4 \pm 3,08	41,4 \pm 2,66	44,3 \pm 3,32
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,44 \pm 0,23	2,34 \pm 0,17	2,55 \pm 0,19	3,25 \pm 0,26*
CD3, %	77,6 \pm 2,87	80,1 \pm 2,97	70,6 \pm 2,64	74,7 \pm 3,47
CD4, %	57,7 \pm 2,69	46,5 \pm 3,73*	55,0 \pm 2,03	50,8 \pm 2,57
CD8, %	10,3 \pm 2,19	12,6 \pm 1,77	10,0 \pm 0,89	14,4 \pm 1,76*
CD4/CD8	8,22 \pm 1,10	5,14 \pm 0,83*	6,21 \pm 0,61	4,34 \pm 0,66*
CD20, %	11,2 \pm 1,36	10,3 \pm 1,29	8,56 \pm 1,07	9,06 \pm 1,13
Нейтрофилы, %	52,1 \pm 2,44	53,8 \pm 3,40	51,6 \pm 2,83	50,6 \pm 3,37
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,08 \pm 0,25	3,40 \pm 0,46	3,08 \pm 0,19	3,90 \pm 0,43*
Активность фагоцитоза, %	76,2 \pm 3,26	74,3 \pm 3,66	79,4 \pm 1,57	74,8 \pm 3,69
НСТ-тест, %	54,6 \pm 5,28	58,4 \pm 5,55	60,4 \pm 3,66	59,7 \pm 3,42
ЦИК, усл. ед.	110 \pm 6,13	107 \pm 2,91	119 \pm 6,93	98,8 \pm 6,19*
ФНО- α , пг/мл	40,5 \pm 7,79	27,3 \pm 8,31	28,4 \pm 4,46	21,9 \pm 4,59
ИЛ-2, пг/мл	11,1 \pm 1,63	8,23 \pm 1,89	11,3 \pm 1,20	6,50 \pm 1,41*
ИЛ-4, пг/мл	23,3 \pm 6,16	22,5 \pm 5,24	22,3 \pm 2,44	19,8 \pm 2,74

Примечание. Достоверность различия показателей: * – $p < 0,05$.

Включение в комплекс терапии псориаза АУФОК способствовало повышению общего количества лейкоцитов в периферической крови, абсолютного содержания в ней лимфоцитов и нейтрофилов, увеличение удельного веса супрессорно-цитотоксических CD8+лимфоцитов. Также при использовании в лечении фотомодификации крови выявлено снижение уровня ЦИК, ИЛ-2, уменьшение соотношения CD4/CD8.

Подобный характер изменения иммунологических показателей позволяет сделать вывод не столько об иммуностимулирующем, сколько об иммуномодулирующем действии фотомодификации крови. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Иммунокорригирующее действие методов фототерапии отмечается при таких иммунопатологических процессах, как абактериальный хронический простатит [6] и аутоиммунное бесплодие у мужчин [2].

По всей видимости, иммунокорригирующее действие фотомодификации крови определяется не только воздействием ультрафиолета на клетки иммунной системы и факторы гуморального иммунитета, но и улучшением реологических свойств крови, уменьшением гипоксии тканей, что приводит к улучшению функционирования различных систем в организме человека, в том числе и иммунной системы.

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 уровня циркулирующих иммунных комплексов, ФНО- α и ИЛ-2.

2. Введение аутоотрансфузии ультрафиолетом облученной крови в комплекс лечения псориаза способствует повышению эффективности лечения, улучшению исходов

госпитализации, стимуляции лейкопоэза, нормализации соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, снижению уровня ЦИК и провоспалительного интерлейкина-2.

Список литературы

1. Дуткевич И.Г., Марченко А.В., Снопов С.А. Экстракорпоральная фототерапия. – СПб.: Наука, 2006. – 400 с.
2. Экстракорпоральная и интракорпоральная гемокоррекция в лечении иммунного бесплодия у мужчин / Д.Г. Кореньков, В.Е. Марусанов, А.И. Новиков и др. // Эфферентная терапия. – 2008. – Т. 14, № 3–4. – С. 10–20.
3. Кубылинский А.А., Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г. Применение надвенозного лазерного облучения крови в лечении больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с использованием лазерной установки на парах золота // Тез. научн. работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. – Казань, 2009. – С. 44.
4. Лецкалюк Ю.Ф., Гончар-Зайкин А.П., Чимошенко А.Г. Лечение псориаза методами экстракорпоральной гемокоррекции // Актуальные вопросы военной и практической медицины. – Оренбург, 2000. – С. 216.
5. Псориаз и псориагический артрит / В.А. Молочков, В.В. Бадюкин, В.И. Альбанова, В.А. Волнухин – М.: Т-во науч. изд. КМК: Авт. акад., 2007. – 300 с.
6. Хуснутдинов Р.Р., Кореньков Д.Г., Марусанов В.Е. Влияние внутрисосудистой фотомодификации крови в сочетании с рекомбинантным интерлейкином-2 на изменения некоторых показателей гомеостаза больных абактериальным хроническим простатитом // Эфферентная терапия. – 2008. – Т. 14, № 1–2. – С. 22–30.
7. Сравнительный анализ эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения и ПУВА-терапии в лечении псориаза / А.С. Шахова, А.Г. Куликов, А.В. Герцен и др. // Физioterapia, бальнеология и реабилитация – 2010. – № 4. – С. 16–20.
8. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet. – 2007. – Vol. 370 (9583). – P. 263–271.

Рецензенты:

Глазкова Л.К., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург;

Биткина О.А., д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.