



Экстракорпоральная фотохимиотерапия при псориазе и псориатическом артрите

Якубовская Е.С.¹ • Молочков В.А.¹ • Кильдюшевский А.В.¹ • Карзанов О.В.¹

Актуальность. Псориаз – наиболее распространенный хронический дерматоз аутоиммунной природы, характеризующийся нарастающей частотой как тяжелых клинических форм, так и осложнений, самым грозным из которых считается псориатический артрит. В его лечении применяют ароматические ретиноиды, иммуносупрессивную терапию (иммуносупрессанты, глюкокортикостероиды), ПУВА-терапию и другие методы. Однако в клинической практике эти методы недостаточно эффективны и часто сопровождаются развитием серьезных побочных реакций и осложнений. **Цель** – повышение эффективности лечения псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, путем включения в стандартный протокол нового иммунобиологического метода – экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ). **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование с активным контролем. Семьдесят больных разными формами псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, методом стратификационной рандомизации были

разделены на 2 группы: пациенты основной группы (n=35) получали лечение с применением ЭФХТ, контрольной (n=35) – стандартное лечение. Методика ЭФХТ заключалась в выделении предварительно сенсибилизированных 8-метоксипсораленом мононуклеарных клеток на клеточном сепараторе Naemonetics MCS+. После обработки клеточной суспензии ультрафиолетовым светом А ($\lambda=320-400$ нм) ее реинфузировали больному. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых через день. **Результаты.** Анализ клинической эффективности ЭФХТ в комплексном лечении псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, показал: в большинстве наблюдений удалось достичь выраженного терапевтического эффекта. В среднем индекс PASI снизился с $28,5 \pm 1,63$ до $6,6 \pm 1,7$ ($p < 0,05$), активность псориатического артрита по DAS – с $3,7 \pm 0,35$ до $1,7 \pm 0,36$ балла ($p < 0,05$). Выраженный терапевтический эффект был ассоциирован с уменьшением корреляционной зависимости экспрессии естественных киллерных клеток от активационных молекул HLA-DR ($r=0,6$,

$p < 0,05$) и интегриновой молекулы адгезии CD11b ($r=0,7$, $p < 0,001$). Возобновление процессов естественной гибели аутоагрессивных цитолитических клеток (CD8) предопределило восстановление нарушенного гомеостатического равновесия между процессами активации и толерантности. **Заключение.** Включение ЭФХТ в стандартный протокол лечения больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, представляется высокоэффективным и патогенетически обоснованным методом лечения, позволяющим в короткие сроки добиться приостановки патологического процесса с последующим нарастанием регресса клинической симптоматики. В основе механизма лечебного действия лежит коррекция иммунорегуляторных механизмов, обеспечивающих восстановление и поддержание иммунного гомеостаза.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, экстракорпоральная фотохимиотерапия, фотоферез

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-18-27

Псориаз – аутоиммунный, генетически детерминированный хронически дерматоз многофакторной природы, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы [1]. Им страдает от 2 до 7% жителей планеты [2, 3]. В последние годы существенно нарастает частота тяжелых клинических разновидностей псориаза, нередко заканчивающихся инвалидностью больных [4]. Самым грозным

осложнением псориаза признан псориатический артрит – хроническое воспалительное поражение костно-суставного аппарата, ассоциированное с псориазом. Этим термином обозначены различные локализации патологического процесса: суставов, энтезисов, позвоночника. Он развивается у 48% больных псориазом [1]. По данным популяционных исследований, заболеваемость псориатическим артритом составляет от 3 до 8 случаев на 100 тыс. населения, а распространенность – от 0,05 до 1,2% [5]. Среди пациентов с псориазом частота псориатического артрита оценивается в 6–42% [6, 7].



Иммунопатогенез псориаза и псориатического артрита характеризуется хронической Th-1 активацией Т-лимфоцитов, происходящей в результате презентации чужеродного антигена антигенпрезентирующими клетками, и стимуляцией продукции провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-2, -4, -6, -8, -12. Именно поэтому лечение прогрессирующего псориаза и псориатического артрита направлено на подавление активности Т-лимфоцитов [7, 8].

В лечении применяют ароматические ретиноиды, иммуносупрессивную терапию (иммуносупрессанты, глюкокортикостероиды), а также ПУВА-терапию, ре-ПУВА-терапию и ряд других методов. Однако в клинической практике все они недостаточно эффективны и часто сопровождаются развитием серьезных побочных эффектов и осложнений. Не лишены недостатков и методы биологической терапии на основе использования моноклональных антител. В частности, применение инфликсимаба, моноклонального антитела к фактору некроза опухоли- α , ведет к активизации латентной туберкулезной инфекции.

В связи с этим наше внимание привлек метод экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ, или фотоферез), отличающийся высокой эффективностью и безопасностью [4], находящийся все более широкое применение при лечении ряда аутоиммунных заболеваний и Т-клеточной лимфомы кожи. Тем не менее данные литературы об эффективности этого метода при псориазе немногочисленны и основаны на небольшом количестве наблюдений [9–13].

Цель настоящего исследования – изучение клинической эффективности и патогенетической обоснованности применения ЭФХТ при лечении различных форм псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование с активным контролем. Исследование было одобрено независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Под нашим наблюдением находились 70 больных (из них 43 мужчины и 27 женщин; возраст составил от 18 до 75 лет, в среднем $42,2 \pm 12$ лет) с разными формами распространенного псориаза (все в прогрессирующей стадии болезни) и ассоциированного с ним псориатического артрита. У всех больных течение псориаза характеризовалось устойчивостью к проводимой терапии и не продолжительными ремиссиями.

Для получения репрезентативных данных об эффективности ЭФХТ больные были разделены на

2 группы по 35 человек, сходных по полу, возрасту, клинической картине, течению псориаза и сопутствующим заболеваниям (табл. 1, 2, 3). Распределение больных по группам проводилось с использованием метода стратификационной рандомизации. Пациенты основной группы получали ЭФХТ и рутинную терапию (гепатопротекторы, седативные, антигистаминные, гипосенсибилизирующие препараты, витамины, кортикостероидные мази), контрольной группы – только стандартную терапию.

В основной группе 13 (40%) пациентов ранее получали системную кортикостероидную терапию. Средняя продолжительность псориатического артрита у них составляла 5,5 года. В 20 (57,2%) наблюдениях заболевание протекало в форме олигоартрита и полиартрита, в 15 (42,8%) – полиартралгии. У 11 (31%) пациентов активность псориатического артрита была низкая (индекс активности псориатического артрита – Disease Activity Score (DAS) $\leq 2,4$; I степень), у 9 (26%) – умеренная (DAS $> 2,4 \leq 3,7$; II степень), у 1 (2,9%) – высокая (DAS $> 3,7$; III степень). В среднем по группе активность псориатического артрита, оцененная по шкале DAS, составила $3,35 \pm 0,42$ балла.

В контрольной группе также преобладали больные с олигоартритом и полиартритом – 20 (57,2%), полиартралгии диагностированы в 15 (42,8%) наблюдениях. У 15 (42,85%) пациентов не было признаков активного воспалительного суставного процесса, у 10 (28,57%) отмечена низкая активность псориатического артрита (I степень), у 8 (22,86%) – умеренная (II степень).

В настоящем исследовании клиническая эффективность ЭФХТ при псориазе и ассоциированном с ним псориатическом артритом оценивалась с учетом распространенности кожного процесса на основании индекса PASI (Psoriatic area and severity index – индекс охвата и тяжести псориаза) и индекса DAS (Европейские критерии эффективности терапии) [14, 15].

Экспрессию антигенов на лимфоцитах определяли методом проточной цитофлюорометрии на проточном цитофлюориметре FACScan (Becton Dickinson) с использованием панели моноклональных антител (Beckman Coulter) с реактогенной направленностью против большого спектра дифференцировочных антигенов, маркеров активации и адгезии: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD11b⁺, HLA-DR⁺, CD25⁺, CD38⁺.

Методика проведения ЭФХТ заключалась в следующем. Выделение мононуклеарных клеток осуществляли с помощью клеточного сепаратора Haemonetics MCS+ (США) по протоколу

Якубовская Елена Сергеевна – врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: dr.elenasergeevna_29@mail.ru

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Кильдюшевский Александр Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации¹

Карзанов Олег Валерьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Таблица 1.** Половозрастная характеристика групп пациентов с псориазом и псориатическим артритом

Характеристика	Количество пациентов, абс. (%)	
	основная группа (n = 35)	контрольная группа (n = 35)
Возраст, годы		
до 20	1 (2,85)	1 (2,85)
21–30	6 (17,14)	3 (8,57)
31–40	12 (34,29)	14 (40)
41–50	7 (20)	12 (34,29)
51–60	5 (14,29)	5 (14,29)
старше 60	4 (11,43)	–
Пол		
женщины	12 (34,3)	15 (42,9)
мужчины	23 (65,7)	20 (57,1)

Таблица 2. Длительность псориаза у пациентов основной и контрольной групп

Время, годы	Количество пациентов, абс. (%)	
	основная группа (n = 35)	контрольная группа (n = 35)
< 10	11 (31,4)	12 (34,3)
11–20	13 (37,1)	17 (48,6)
21–30	8 (22,9)	6 (17,1)
31–40	3 (8,6)	–

RBCP (выделение стволовых клеток). За одну процедуру выделяли от 40 до 70 мл концентрата мононуклеарных клеток, которые ресуспендировали в 0,9% растворе 46 хлористого натрия, доводя общий объем до 200 мл. Клеточную суспензию подвергали ультрафиолетовому воздействию на облучателе крови «Юлия» при длине волны 380–420 нм. Общая доза экспозиции составляла 0,8–1,2 Дж/см². В качестве фотосенсибилизирующего препарата использовали Аммифурин в дозе 0,6 мг/кг, который больной принимал перорально за 2 часа до сеанса. Клеточную суспензию реинфузировали в течение 30 минут, предварительно обработав ультрафиолетовым облучением. Сеанс проводили через 1–2 суток, на курс – 3–4 процедуры.

Показатели, полученные в ходе исследования, были внесены в электронную базу данных и обрабатывались методами статистического и корреляционного анализа с использованием программы «Открытое бесплатное программное обеспечение – пакет R версии 3.1 [http://www.r-project.org]». На основании методов вариационной статистики определялись среднее арифметическое значение и ошибка среднего. Достоверность различий между двумя группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Точную значимость различий оценивали по методу Фишера.

Результаты иммунологического обследования и лечения

Особенности иммунофенотипа и характеристика межклеточного взаимодействия

При анализе экспрессии основных линейных лимфоцитарных антигенов у больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, в сравнении с нормальными показателями (здоровые доноры) выявлено статистически значимое увеличение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺) за счет цитолитической субпопуляции Т-клеток (CD8⁺) (табл. 4). Методом корреляционного анализа установлено, что накопление аутоагрессивных цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов было обусловлено снижением присутствия на них молекулы CD95, ассоциированной с апоптозом, о чем свидетельствует статистически значимая обратная корреляция CD8/CD95 ($r = -0,53$, $p < 0,05$) (рис. 1).

Значительная вариабельность экспрессии CD3⁺CD16⁺ (естественных киллерных клеток) указывает на выраженный иммунофенотипический полиморфизм. Это послужило основанием для распределения пациентов в 2 группы по выраженности экспрессии CD3⁺CD16⁺. В 1-ю группу вошли больные, экспрессирующие CD3⁺CD16⁺ больше нормальных значений, во 2-ю – меньше. В 1-й группе продолжительность псориаза и псориатического артрита составила в среднем $18,1 \pm 11,3$ и $6,1 \pm 3,5$ года соответственно, во 2-й – $14,8 \pm 11,9$ и $3,3 \pm 2,5$ года, однако эти различия, как и по остальным клиническим показателям, не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 5). Таким образом, иммунологический статус пациентов на разных стадиях патологического процесса характеризовался различной степенью экспрессии молекулы, ассоциированной с естественными киллерными клетками, имеющими фенотип CD3⁺CD16⁺.



Для уточнения механизмов межклеточного взаимодействия у больных с псориазом и псориатическим артритом был проведен корреляционный анализ зависимости клеточных популяций от экспрессии молекулы адгезии CD11b и активационного антигена HLA-DR. В результате статистически значимая зависимость HLA-DR была установлена с естественными киллерными клетками ($r=0,6$, $p=0,008$), что говорило о присутствии HLA-антигена на киллерных Т-лимфоцитах и реализации цитолитической функции через систему главного комплекса гистосовместимости (HLA).

Корреляционный анализ показал: в 1-й группе (пациенты с повышенным количеством естественных киллерных клеток) имелся высокий коэффициент корреляционной зависимости с интегриновой молекулой адгезии CD11b ($r=0,88$, $p<0,001$); во 2-й группе (с пониженным количеством естественных киллерных клеток) не было выявлено статистически значимой корреляционной зависимости ($r=0,4$, $p>0,05$). Следовательно, интегриновая молекула адгезии присутствует только у больных с повышенным содержанием естественных киллерных клеток, у которых отмечается не только большая продолжительность псориатического процесса, но и более длительное течение псориатического артрита с полиартралгиями.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что естественные киллерные клетки, обладающие цитолитической активностью, имея на своей поверхности интегриновую молекулу адгезии CD11b, обеспечивают фиксацию этих клеток на эндотелии сосудов с их лигандами CD54 и CD102 с последующим трансэндотелиальным перемещением их к клеткам-мишеням.

Присутствие интегриновой молекулы адгезии CD11b на мембране естественных киллерных клеток индуцирует процессы лимфолиферации, что обусловлено взаимодействием молекул адгезии естественных киллерных клеток со своими лигандами в строме органов. В результате этого возникают сигналы, блокирующие апоптоз, происходят накопление аутоагрессивных цитолитических лимфоцитов к кожным антигенам и развитие соответствующей клинической симптоматики. Это подтверждается статистически значимой выраженной обратной корреляцией естественных киллерных клеток и молекулы CD95, ассоциированной с апоптозом (см. рис. 1).

Из представленных данных следует, что увеличение цитолитических лимфоцитов CD8⁺ и естественных киллерных клеток (CD3⁺CD16⁺)

Таблица 3. Сопутствующие заболевания у пациентов основной и контрольной групп

Заболевание, состояние	Количество пациентов, абс. (%)	
	основная группа (n=35)	контрольная группа (n=35)
Гипертоническая болезнь	2 (5,7)	–
Ишемическая болезнь сердца	2 (5,7)	–
Астеноневротический синдром	3 (8,6)	1 (2,9)
Глаукома	2 (5,7)	1 (2,9)
Сахарный диабет	–	1 (2,9)
Ожирение	1 (2,9)	–
Хронический пиелонефрит	2 (5,7)	3 (8,6)
Остеомиелит	–	1 (2,9)
Хронический гепатит	2 (5,7)	2 (5,7)

Таблица 4. Экспрессия линейных лимфоцитарных антигенов в норме у здоровых людей и у больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до и после экстракорпоральной фотохимиотерапии

Кластеры дифференцировки лимфоцитов, %	Обследуемые группы		
	здоровые доноры (n=20)	больные псориазом и псориатическим артритом	
		до ЭФХТ (n=22)	после ЭФХТ (n=22)
CD3 ⁺	62,8±1,18	77,7±7*	72,8±8,7**
CD4 ⁺	47,1±1,2	47,1±7	44,8±6,4
CD8 ⁺	25,5±0,8	41,1±7,3*	39±7,9
CD3 ⁺ CD16 ⁺	18,8±1,5	22,6±6,2*	23,7±10,6
CD4/CD8	1,8±0,4	1,2±0,9*	1,2±0,9
CD20 ⁺	7,2±0,6	8,3±3,1	7,9±3
CD38 ⁺	30,6±1,5	54±6,5*	53,8±13

ЭФХТ – экстракорпоральная фотохимиотерапия

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего

*Различия между больными псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до ЭФХТ и здоровыми донорами статистически значимы ($p<0,05$)

**Различия между больными псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до и после ЭФХТ статистически значимы ($p<0,05$)

сопровождается уменьшением экспрессии CD95. Таким образом, на начальных этапах заболевания цитотоксическое воздействие, лежащее в основе иммунопатогенеза псориаза и псориатического артрита, осуществляется цитолитическими Т-лимфоцитами (CD8⁺) и повышенной

Таблица 5. Характеристика больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, в зависимости от экспрессии естественных клеток-киллеров

Показатель	I группа CD3 ⁺ CD16 ⁺ > нормы (28,3 ± 5,4%)	II группа CD3 ⁺ CD16 ⁺ < нормы (13,9 ± 2,7%)
Количество пациентов, абс. (%)	14 (60,9)	9 (39,1)
Пол, женщины / мужчины, абс. (%)	5 (35,7) / 9 (64,3)	3 (33,35) / 6 (66,65)
Средний возраст, годы	45,7 ± 13,4	41,2 ± 11,7
Средняя длительность псориаза, годы	18,1 ± 11,3	14,8 ± 11,9
Средняя длительность псориатического артрита, годы	6,1 ± 2,5	3,3 ± 1,5
Тип псориатического артрита, абс. (%)		
полиартралгии	7 (50)	3 (33,35)
олигоартрит	2 (14,3)	2 (22,2)
полиартрит и полиартрит в сочетании с поражением позвоночника	5 (35,7)	4 (44,45)
Количество гормонозависимых пациентов	11 (78,6)	7 (77,8)

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего
Межгрупповые различия статистически незначимы ($p > 0,05$)

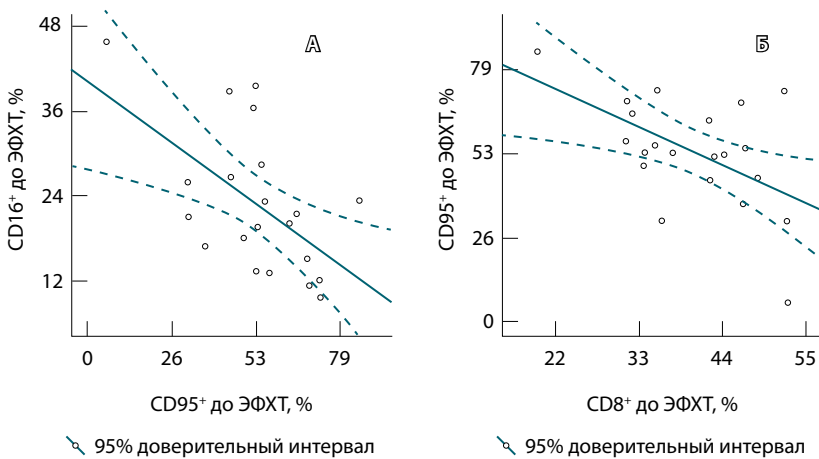


Рис. 1. Корреляционная зависимость CD3⁺CD16⁺ клеток и молекулы CD95; $r = -0,57$, $p < 0,05$ (А) и CD8⁺ клеток и молекулы CD95; $r = -0,53$, $p < 0,05$ (Б) у больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ)

активностью со стороны лимфоцитов, секретирующих патологические иммуноглобулины. Корреляция активности псориаза и псориатического артрита с увеличением относительного количества естественных киллерных клеток и повышением их функциональной активности

указывает на ключевую роль этих клеток в развернутой фазе заболевания и прогрессировании патологического процесса.

В сочетании с продолжающейся аутоиммунной агрессией со стороны цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов и угнетением процессов апоптоза происходит нарушение интеграции между врожденной и адаптивной системами иммунологического надзора, направленного на распознавание, локализацию, киллинг и элиминацию чужеродных агентов, что приводит к возрастанию аутоиммунной агрессии.

Клиническая оценка эффективности лечения

На фоне проведенной терапии с применением ЭФХТ положительный эффект различной степени выраженности был получен у подавляющего большинства пациентов. Переносимость процедуры была удовлетворительной, серьезных побочных эффектов и осложнений не зарегистрировано. В основной группе средний индекс PASI снизился с $28,5 \pm 1,63$ до $6,6 \pm 1,7$ ($p < 0,05$), в группе сравнения – с $27,7 \pm 1,6$ до $9,7 \pm 1,4$ ($p < 0,05$); активность псориатического артрита по шкале DAS – с $3,7 \pm 0,35$ до $1,7 \pm 0,36$ ($p < 0,05$) и с $3,5 \pm 0,34$ до $2,5 \pm 0,29$ ($p < 0,05$) балла соответственно. Таким образом, в основной группе терапевтический эффект был расценен как хороший (снижение DAS на 2 балла ($> 1,2$)), а в контрольной группе – как умеренный (снижение DAS на 1 балл ($> 0,6$ и $\leq 1,2$)).

В целом в основной группе положительная динамика разной степени выраженности по обоим индексам была отмечена в 86% случаев, причем у 13 (37%) пациентов наблюдали значительное клиническое улучшение, у 15 (43%) – улучшение, у 3 (9%) – незначительное улучшение, у 4 (11%) эффект отсутствовал. В группе сравнения положительная динамика была у 66% больных: у 3 (9%) зарегистрировано значительное улучшение, у 12 (34%) – улучшение, у 8 (23%) – незначительное улучшение, у 12 (34%) эффект отсутствовал (рис. 2, 3). Полученные данные убедительно свидетельствуют об эффективности ЭФХТ при псориазе и псориатическом артрите.

Изменение иммунологического фенотипа и функциональных особенностей иммунокомпетентных клеток после ЭФХТ

В процессе ЭФХТ экспрессия общего лимфоцитарного антигена CD3 статистически значимо уменьшилась и не отличалась от нормальных показателей (см. табл. 4).

Поскольку обследуемые нами больные в зависимости от исходного уровня экспрессии



молекулы CD16 были распределены на 2 группы (выше и ниже среднего показателя относительно здоровых доноров), мы провели анализ экспрессии этого маркера на фоне ЭФХТ с учетом его распределения в обеих группах (табл. 6). Оказалось, что относительное количество естественных киллерных клеток после ЭФХТ зависело от их исходного уровня. Так, если исходный показатель был ниже нормального значения (2-я группа), то после терапии он статистически значимо повышался и достигал значений, близких к нормальным. В том случае если относительное содержание естественных киллерных клеток исходно значительно превышало норму (1-я группа), после лечения эти показатели статистически значимо уменьшались и также не отличались от нормальных значений.

Представленные данные позволяют предположить: клинический эффект ЭФХТ при псориазе и псориатическом артрите ассоциирован с нормализацией уровня экспрессии в первую очередь естественных киллерных клеток. В связи с этим можно заключить, что ЭФХТ обладает свойством коррекции иммунной системы, направленной на восстановление активного взаимодействия систем врожденного и адаптивного иммунного ответа.

На основании корреляционного анализа было установлено, что снижение цитотоксического действия естественных киллерных клеток обусловлено не только уменьшением их количественного состава, но и модификацией их антигенной структуры, выражающейся в отсутствии коэкспрессии на их мембране антигена главного комплекса гистосовместимости HLA-DR, через который реализуется цитостатический эффект ($r = 0,5, p < 0,05$). Кроме того, ЭФХТ оказывает влияние на снижение активности HLA-DR антигена у больных с высокой его экспрессией.

При ЭФХТ под действием фотохимических процессов происходит модуляция коэкспрессии межклеточной молекулы адгезии CD11b на ЕК-клетках ($r = 0,3, p < 0,05$) с существенным ограничением возможностей для их трансэндотелиальной миграции, что приводит к ослаблению их патологического влияния на иммунологически опосредованные процессы у больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом.

Механизм положительного действия ЭФХТ обусловлен также восстановлением процессов естественной гибели аутоагрессивных цитолитических клеток, подтверждением чему служит отсутствие обратной корреляционной зависимости CD8/CD95 ($r = -0,1, p > 0,05$) после курса терапии.

Таблица 6. Экспрессия CD16 лимфоцитов у больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до и после экстракорпоральной фотохимиотерапии

Кластеры дифференцировки лимфоцитов, %	Обследуемые группы		
	здоровые доноры (n = 20)	больные псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом	
		до ЭФХТ	после ЭФХТ
CD16* (общая популяция больных), n = 23	18,8 ± 1,5	22,6 ± 6,2	20,7 ± 10,6
CD16 > нормы, n = 14		28,2 ± 5,2*	23,4 ± 4,6**
CD16 < нормы, n = 9		13,9 ± 2,6*	21,4 ± 6,0**

ЭФХТ – экстракорпоральная фотохимиотерапия

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего

*Различия между больными псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до ЭФХТ и здоровыми донорами статистически значимы ($p < 0,05$)

**Различия между больными псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом, до и после ЭФХТ статистически значимы ($p < 0,05$)

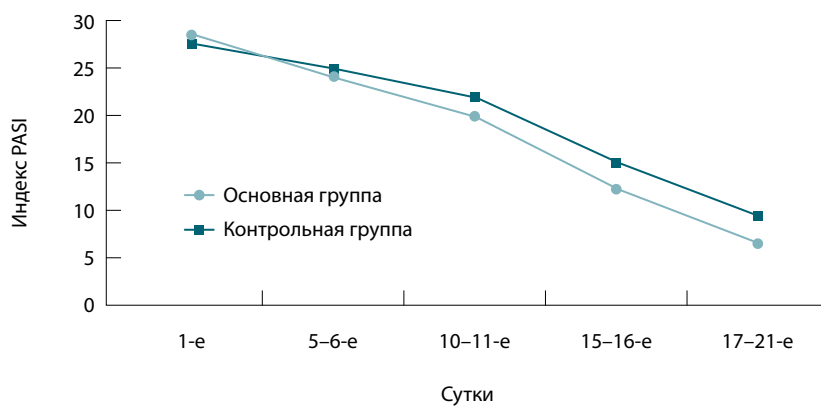


Рис. 2. Динамика индекса PASI у пациентов основной и контрольной групп

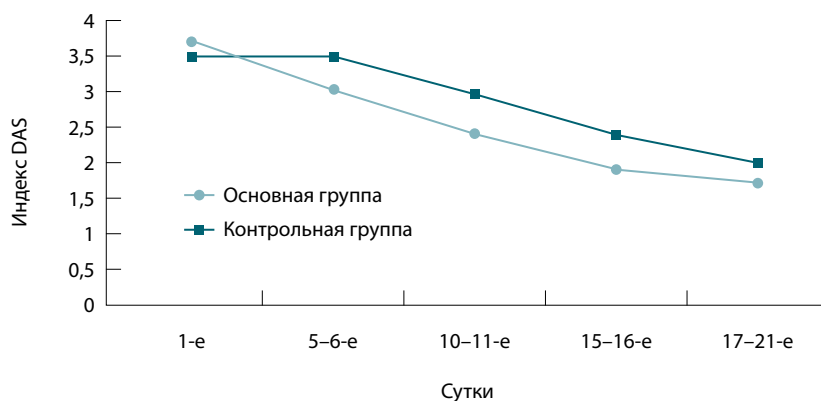


Рис. 3. Динамика индекса DAS у пациентов основной и контрольной групп



Рис. 4. Пациент 3, 59 лет до проведения экстракорпоральной фотохимиотерапии: **А** и **Б** – эритродермия, **Б'** – изменения ногтевой пластинки I пальца правой кисти по типу «масляного пятна» и «наперстка», припухлость и гиперемия сустава

Таким образом, под воздействием ЭФХТ происходит модуляция экспрессии антигенов, определяющих надзор над тканевой совместимостью, с повышением функции естественной иммунотолерантности. Снижение активности иммунопатологического процесса ассоциировалось с выраженностью клинического эффекта, что свидетельствовало о патогенетической направленности ЭФХТ при этом заболевании.

Клиническое наблюдение

Пациент 3., 59 лет, поступил в клинику с жалобами на высыпания и зуд по всему кожному покрову, боли

в голеностопных, коленных суставах и утреннюю скованность в них до 20 минут.

Болен псориазом около 30 лет. В течении заболевания отмечалась волнообразность с ежегодными обострениями в осенне-зимний период. Ранее получал лечение десенсибилизирующими, антигистаминными препаратами, гепатопротекторами, наружными кортикостероидами с кратковременным эффектом и продолжительностью ремиссий до 5 месяцев. В течение 2 лет отмечает изменение ногтевых пластин кистей по типу «наперстка», а также боль и временами утреннюю скованность в голеностопных и коленных суставах. По этому поводу обращался к невропатологу, который



Рис. 5. Рентгенография стоп: распространенный остеопороз (местами умеренный, местами выраженный), немногочисленные маленькие кистовидные просветления костной ткани. Подвывихи дистальных фаланг IV и V пальцев. Сужение щелей отдельных суставов (I, IV, V правых плюснефаланговых суставов и межфаланговых суставов I пальцев). Остеолиз дистальной половины основной фаланговой кости I правого пальца

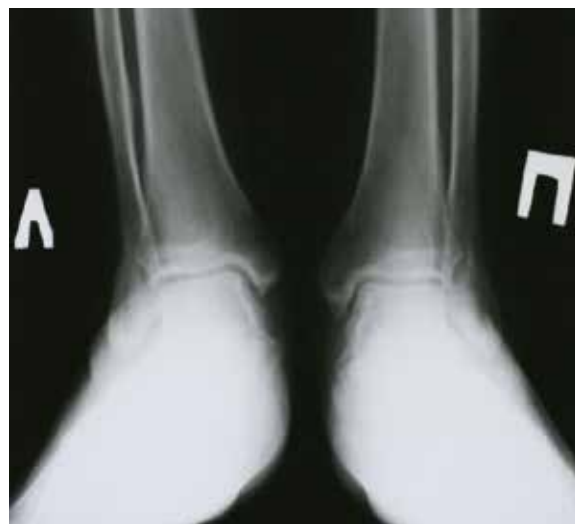


Рис. 6. Рентгенография голеностопных суставов, прямая проекция: заострен край суставной поверхности медиальной правой лодыжки

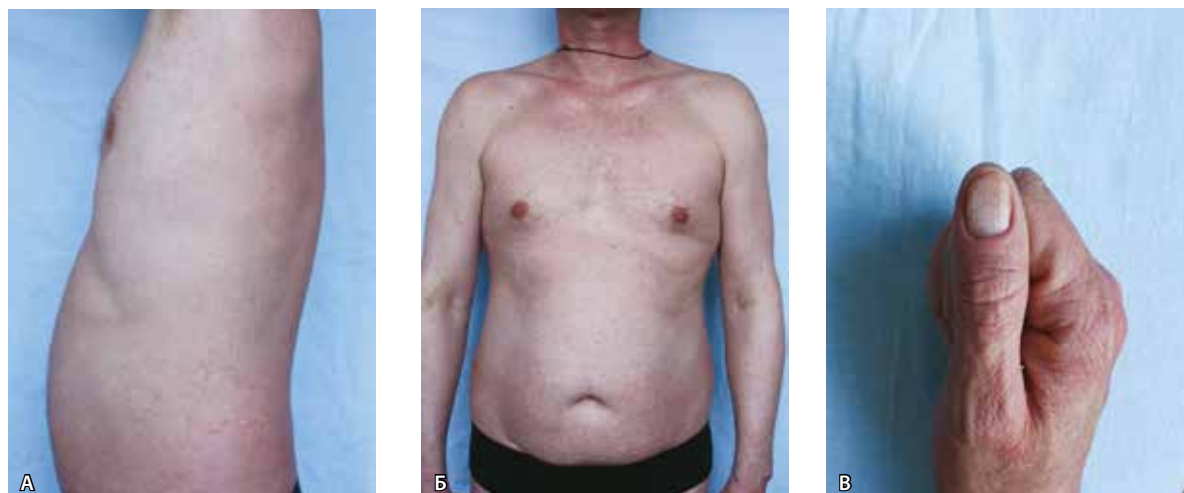


Рис. 7. Пациент 3. 59 лет после проведения экстракорпоральной фотохимиотерапии: **А и Б** – разрешение состояния эритродермии, **В** – уменьшение припухлости и разрешение гиперемии I пальца

назначил диклофенак, но эффект был непродолжительным. Год назад во время прохождения лечения в стационаре получал метотрексат 5 мг/нед с временным положительным эффектом в виде уменьшения болей в суставах и незначительного улучшения со стороны кожного процесса.

Последнее обострение произошло 2 месяца назад и было связано с нервным стрессом. Кожный процесс сразу принял распространенный характер.

При поступлении: кожный процесс носит характер эритродермии: кожные покровы ярко-красного цвета, инфильтрированы, покрыты серо-белыми чешуйками (рис. 4 А, Б). Индекс PASI 26,9. Ногтевые пластинки кистей и стоп изменены по типу «масляного пятна» и «наперстка» (рис. 4 В).

Субъективно отмечается боль в коленных суставах и мелких суставах кистей и стоп. Кожа над I пальцем правой кисти отечна, амплитуда движения в коленных суставах снижена. Индекс DAS 4–3,1.

Проведена рентгенография суставов стоп и голеностопных суставов (рис. 5, 6).

Установлен диагноз: псориазическая эритродермия, псориазический артрит, остеолитический вариант, II степень активности.

Назначено лечение: гепарин натрия подкожно по 5 тыс. ЕД 4 раза в день; аденозинтрифосфат натрия внутримышечно по 2 мл ежедневно, на курс 10 инъекций; лоратадин внутрь по 1 таблетке в сутки; тиосульфат натрия внутривенно 10% раствор по 10 мл; наружно мометазон в виде мази. В связи с отсутствием эффекта от лечения через 10 дней после его начала проведено 4 сеанса ЭФХТ. На фоне ЭФХТ отмечено значительное улучшение со стороны кожного процесса с уменьшением гиперемии, инфильтрации и шелушения (рис. 7).

Индекс PASI снизился до 11,4. Значительно уменьшились боли в суставах и утренняя скованность (сократилась до 10 минут), индекс DAS снизился до 2,18.

Через месяц после лечения с применением ЭФХТ высыпания регрессировали и на их месте остались «дежурные» бляшки на локтях и коленях, индекс PASI снизился до 5, индекс DAS до 1,9.

Данное наблюдение свидетельствует о высокой клинической эффективности ЭФХТ, что проявилось снижением интенсивности болевого синдрома, утренней скованности и увеличением подвижности в пораженных суставах. Регресс кожных проявлений был реализован не сразу после ЭФХТ, а постепенно, с достижением максимума через месяц после лечения. Это обусловлено тем, что изменения на коже носят органический характер, то есть для регенерации поврежденного эпидермиса требуется определенное время, тогда как болевой суставной синдром носит скорее функциональный характер и купируется значительно быстрее.

Заключение

В результате проведенного исследования нами установлено: иммунопатогенез псориаза, ассоциированного с псориазическим артритом, характеризуется кумуляцией аутоагрессивных цитолитических CD8⁺ Т-лимфоцитов (экспрессия CD8⁺ составляет $41,1 \pm 7,3\%$, при норме $25,5 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$). Это обусловлено снижением экспрессии молекулы CD95, ассоциированной с апоптозом на CD8⁺ Т-клетках, о чем свидетельствуют данные корреляционного анализа CD8/CD95 ($r = -0,53$, $p < 0,05$).



По мере прогрессирования аутоиммунного воспаления возрастает роль естественных киллерных клеток (CD3⁺CD16⁺), что подтверждается увеличением их экспрессии (с $13,9 \pm 2,7$ до $28,3 \pm 5,4\%$, $p < 0,05$, при норме $18,8 \pm 1,5\%$) и приобретением ими цитолитических свойств благодаря коэкспрессии активационной молекулы HLA-DR ($r = 0,6$, $p < 0,05$) и интегрина молекулы адгезии CD11b ($r = 0,7$, $p < 0,001$).

Включение ЭФХТ в комплексное лечение псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, приводит к выраженному терапевтическому эффекту в большинстве наблюдений, что подтверждается снижением индекса PASI в среднем с $28,5 \pm 1,63$ до $6,6 \pm 1,7$ ($p < 0,05$) и активности псориатического артрита по DAS с 3,7 до 1,7 балла ($p < 0,05$).

Клиническая эффективность ЭФХТ при лечении псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, объясняется восстановлением уровня естественных киллерных лимфоцитов, уменьшением их активационного потенциала (уменьшением коэкспрессии молекулы HLA-DR ($r = 0,5$, $p < 0,05$) и возможностью

трансэндотелиальной миграции к клеткам-мишеням (уменьшением коэкспрессии интегрина молекулы адгезии CD11b ($r = 0,3$, $p < 0,05$)). Под влиянием ЭФХТ происходило восстановление процессов естественной гибели аутоагрессивных цитолитических клеток, на что указывало отсутствие обратной корреляционной зависимости CD8/CD95 ($r = -0,1$, $p > 0,05$) после курса терапии. Таким образом, ЭФХТ обладает выраженной способностью осуществлять восстановление иммунологического гомеостаза путем воздействия на акцессорные молекулы иммунокомпетентных клеток, регулируя и модулируя их функциональное состояние.

Проведение в последующем иммуногенетических исследований, направленных на изучение скорости, амплитуды и особенностей транскрипции матричной РНК, кодирующих иммуноглобулинподобные рецепторы, у больных и в процессе лечения позволит модифицировать и стандартизировать предлагаемый метод лечения аутоиммунных заболеваний вообще и псориаза, ассоциированного с псориатическим артритом, в частности. ☺

Литература

1. Скрипкин ЮК, Бутов ЮС, ред. Клиническая дерматовенерология. В 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1648 с.
2. Иванов ОЛ, ред. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина; 2007. 336 с.
3. Молочков ВА, Бадюкин ВВ, Альбанова ВИ, Волнухин ВА. Псориаз и псориатический артрит. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2007. 300 с.
4. Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P. Psoriasis: hope for the future. *Nurs Clin North Am.* 2007;42(3):467–84. vii. doi: 10.1016/j.cnur.2007.06.003.
5. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, Drosos AA. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982–2001. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2641–4.
6. Alenius GM, Stenberg B, Stenlund H, Lundblad M, Dahlqvist SR. Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol.* 2002;29(12):2577–82.
7. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991. *J Rheumatol.* 2000;27(5):1247–50.
8. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(4):406–12.
9. de Misa RF, Azaña JM, Harto A, Boixeda P, Moreno R, Ledo A. Psoriatic arthritis: one year of treatment with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(6):1037–8.
10. Vahlquist C, Larsson M, Ernerudh J, Berlin G, Skogh T, Vahlquist A. Treatment of psoriatic arthritis with extracorporeal photochemotherapy and conventional psoralen-ultraviolet A irradiation. *Arthritis Rheum.* 1996;39(9):1519–23.
11. Vonderheid EC, Kang CA, Kadin M, Bigler RD, Griffin TD, Rogers TJ. Extracorporeal photopheresis in psoriasis vulgaris: clinical and immunologic observations. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):703–12.
12. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, Bart RS. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):837–46.
13. Wilfert H, Hönigsmann H, Steiner G, Smolen J, Wolff K. Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol.* 1990;122(2):225–32. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb08269.x.
14. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii14–7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
15. Kavanaugh A, Cassell S. Outcome measures in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7(3):195–200.

References

1. Skripkin YuK, Butov YuS, editors. *Klinicheskaya dermatovenerologiya [Clinical Dermatology]*. In 2 vol. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1648 p. (in Russian).
2. Ivanov OL, editor. *Kozhnyye i venericheskiye bolezni [Skin and venereal diseases]*. Moscow: Meditsina; 2007. 336 p. (in Russian).
3. Molochkov VA, Badokina VV, Al'banova VI, Volnukhin VA. *Psoriaz i psoriaticheskiy artrit [Psoriasis and psoriatic arthritis]*. Moscow: Tovarichestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2007. 300 p. (in Russian).
4. Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P. *Psoriasis: hope for the future*. *Nurs Clin North Am.* 2007;42(3):467–84. vii. doi: 10.1016/j.cnur.2007.06.003.



- Am. 2007;42(3):467–84, vii. doi: 10.1016/j.cnur.2007.06.003.
5. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, Drosos AA. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982–2001. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2641–4.
 6. Alenius GM, Stenberg B, Stenlund H, Lundblad M, Dahlqvist SR. Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol.* 2002;29(12):2577–82.
 7. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991. *J Rheumatol.* 2000;27(5):1247–50.
 8. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(4):406–12.
 9. de Misa RF, Azaña JM, Harto A, Boixeda P, Moreno R, Ledo A. Psoriatic arthritis: one year of treatment with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(6):1037–8.
 10. Vahlquist C, Larsson M, Ernerudh J, Berlin G, Skogh T, Vahlquist A. Treatment of psoriatic arthritis with extracorporeal photochemotherapy and conventional psoralen-ultraviolet A irradiation. *Arthritis Rheum.* 1996;39(9):1519–23.
 11. Vonderheid EC, Kang CA, Kadin M, Bigler RD, Griffin TD, Rogers TJ. Extracorporeal photopheresis in psoriasis vulgaris: clinical and immunologic observations. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):703–12.
 12. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, Bart RS. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):837–46.
 13. Wilfert H, Hönigsmann H, Steiner G, Smolen J, Wolff K. Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol.* 1990;122(2):225–32. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb08269.x.
 14. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii14–7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
 15. Kavanaugh A, Cassell S. Outcome measures in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7(3):195–200.

Extracorporeal photochemotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis

Yakubovskaya E.S.¹ • Molochkov V.A.¹ • Kil'dyushevskiy A.V.¹ • Karzanov O.V.¹

Background: Psoriasis is the most prevalent chronic dermatosis of an autoimmune origin that is characterized by increasing incidence of both severe clinical forms and complications, the most threatening of which is psoriatic arthritis. Its treatment includes aromatic retinoids, immunosuppressant therapies (immunosuppressant agents, glucocorticosteroids), PUVA-therapy and other methods. However, these are insufficiently effective in clinical practice and are frequently associated with serious adverse reactions and complications. **Aim:** To increase the efficacy of treatment for psoriasis associated with psoriatic arthritis by means of incorporation of a new immunobiological method, the extracorporeal photochemotherapy (EPCT) into the standard treatment protocol. **Materials and methods:** We conducted a prospective cohort study with an active control. Seventy patients with various forms of psoriasis associated with psoriatic arthritis were randomized with stratification into two groups. The patients of the main group (n=35) were treated with EPCT, whereas those from the control group (n=35) received the standard treatment. The EPCT method included isolation of mononuclear cells preliminarily sensitized with 8-methoxypsoralen with a cell separator Haemonetics MCS+. After the cell suspension was treated with UV A ($\lambda=320-400$ nm), it was re-infused to the patient. The treatment course included 4 sessions performed every other day.

Results: The analysis of clinical efficacy of EPCT in the combination treatment of psoriasis associated with psoriatic arthritis demonstrated that in the majority of cases a significant therapeutic effect was achieved. The mean PASI index decreased from 28.5 ± 1.63 to 6.6 ± 1.7 ($p < 0.05$), the activity of psoriatic arthritis (DAS score), from 3.7 ± 0.35 to 1.7 ± 0.36 ($p < 0.05$). This significant treatment effect was associated with a decreased correlation between expression of activation molecules HLA-Dr by natural killer cells ($r=0.6$, $p < 0.05$) and of integrin adhesion molecule CD11b ($r=0.7$, $p < 0.001$). Restoration of apoptosis of autoaggressive cytotoxic cells (CD8) determined an improvement in homeostatic imbalance between activation and tolerance. **Conclusion:** Incorporation of EPCT into the standard protocol of treatment of patients with psoriasis associated with psoriatic arthritis is considered to be highly effective and pathophysiologically based treatment method that allows for cessation of the pathological process within a short time, with further regression of clinical symptoms. The treatment effect is explained by correction of immune regulatory mechanisms that provide restoration and maintenance of immune homeostasis.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, extracorporeal photochemotherapy, photopheresis

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-18-27

Yakubovskaya Elena S. – MD, Doctor, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department¹
 ✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 46 54.
 E-mail: dr.elenasergeevna_29@mail.ru

Molochkov Vladimir A. – MD, PhD, Professor, Merited Scientist, Head of the Dermatovenereology and Dermato-oncology Department¹

Kil'dyushevskiy Aleksandr V. – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department¹

Karzanov Oleg V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation