

А.С. Мануилов¹, А.Н. Бельских¹, С.Н. Бардаков¹,
А.В. Апчел¹, В.В. Тишко¹, М.В. Захаров¹,
А.А. Соколов¹, Т.С. Рябова¹, К.Ю. Волков¹,
И.В. Кудрявцев^{2,3}, М.К. Серебрякова², А.С. Трулев²

Возможности экстракорпорального фотофереза в комплексном лечении ревматоидного артрита

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Резюме. Изложены результаты экстракорпорального фотофереза в комплексном лечении ревматоидного артрита. Установлено, что процедуры экстракорпорального фотофереза в комбинации с базисной терапией метотрексатом у больных ревматоидным артритом оказывают существенное влияние на купирование суставного синдрома (уменьшение утренней скованности, интенсивности боли, припухания суставов). Выявлено, что включение экстракорпорального фотофереза в комплексную терапию ревматоидного артрита уменьшает гуморальный ответ (снижение иммуноглобулинов А и G, циркулирующих высокомолекулярных иммунных комплексов) и в большинстве случаев приводит к клинико-иммунологической ремиссии. Это подтверждается уменьшением жалоб на выраженность суставного синдрома и снижением клинико-лабораторной активности заболевания (значительное уменьшение уровня С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и фибриногена). Кроме того, комплексная терапия ревматоидного артрита, включающая экстракорпоральный фотоферез, оказывает положительное влияние на качество жизни больных, причем максимальное улучшение отмечается к 12 месяцу терапии. Так, у пациентов, получавших комплексную терапию, улучшились показатели физического и психологического здоровья: физического функционирования – на 45%, ролевого физического функционирования – на 52,7%, ролевого эмоционального функционирования – на 11,5%, психического здоровья – на 35%, общего здоровья – на 26%, социального функционирования – на 24,5%, жизненной активности – на 17%, а интенсивность болевого синдрома снизилась на 34,6% по сравнению с показателями до лечения. В целом комплексная терапия с применением экстракорпорального фотофереза удлиняет сроки ремиссии заболевания и может быть рекомендована больным ревматоидным артритом с недостаточным эффектом базисной терапии и непереносимостью более высоких доз цитостатических препаратов.

Ключевые слова: экстракорпоральный фотоферез, ревматоидный артрит, базисная терапия, суставной синдром, клинико-лабораторный индекс DAS 28срб, маркеры воспаления, качество жизни, иммуномодулирующая терапия, клеточный и гуморальный ответ, иммунная система.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – это мультифакториальное и генетически детерминированное заболевание соединительной ткани с иммунным механизмом повреждения периферических суставов, которое вызывает стойкую функциональную недостаточность опорно-двигательной системы и приводит к ранней потере трудоспособности [20]. РА является значимой медико-социальной проблемой XXI в., так как поражает средневозрастную группу населения преимущественно женского пола и без своевременно оказанной медицинской помощи приводит к тяжелой инвалидизации, а также требует высокочувствительного лечения и продолжительной реабилитации [4]. В последнее десятилетие прослеживается тенденция к распространенности РА среди взрослого населения в нашей стране. По данным Е.А. Галушко и Е.Л. Насонова [1], в России РА страдают от 800000 до 1000000 человек. Согласно последним статистическим данным, в 2016 г. первичная заболеваемость РА в Российской Федерации составила 33232 случая (22,7 на 100000 населения), всего зарегистрировано 302516 случаев болезни (206,4 на 100000 человек) [3].

РА относится к системным заболеваниям соединительной ткани и характеризуется нарушениями преиму-

щественно Т-клеточного звена иммунитета, а именно стимуляцией Т-лимфоцитов чужеродными антигенами к активации собственных макрофагов посредством синтеза провоспалительных цитокинов и медиаторов, запускающих аутоиммунный каскад развития и прогрессирования заболевания с формированием эрозивно-деструктивных изменений в суставах [18].

В настоящее время все современные методы лечения РА направлены для блокирования активации Т-клеточного звена иммунитета [19]. Для этого активно применяются симптом-модифицирующие (глюкокортикостероиды (ГКС)) и болезнь-модифицирующие лекарственные средства (цитостатики, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)) [12]. Однако эти средства не лишены недостатков в виде побочных эффектов и осложнений. Все это способствует поиску и развитию новых высокотехнологичных способов лечения, связанных с «клеточной терапией», а именно с селективным воздействием на моноклеточные клетки периферической крови [5].

Наше внимание привлек экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), отличающийся относительной безопасностью и высокой эффективностью при комбинации с иммуносупрессивными препаратами для лече-

болезненности 28 суставов и уровня С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови (Европейские критерии эффективности терапии [7]). Для иммунологической оценки ЭКФ использовались показатели гуморального иммунитета: иммуноглобулины (Ig) A, M, G и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

Методика выполнения ЭКФ. Выделение лимфоцитов из сосудистого русла осуществляли клеточным сепаратором «Spectra Optia» фирмы «Terumo BTL» (США) по утвержденному протоколу с контролем клинического анализа крови перед выполнением процедуры лейкоцитафереза, внося в память аппарата общее содержание тромбоцитов, лейкоцитов, а также уровень гематокрита периферической крови. При помощи клеточного сепаратора обрабатывали 2–3 объема циркулирующей крови. За одну процедуру выделяли от 100 до 150 мл клеточного концентрата мононуклеаров, к которому добавляли 0,9% раствор NaCl до общего объема 250–300 мл. Приготовленную клеточную массу обрабатывали ультрафиолетовыми лучами «спектра А» при испускаемой длине волн 315–400 нм на аппарате «Macogenic G2» фирмы «Macopharma» (Франция). В качестве фотосенсибилизатора применяли раствор 8-метоксипсоралена в дозе 200 нг/кг, добавляя его к приготовленной клеточной массе, находящейся в специализированном герметичном мешке, проницаемом для ультрафиолетовых лучей, и выдерживали 15–20 мин в темном помещении. Затем обрабатывали клеточную суспензию в аппарате для фотофереза, при этом время облучения составляло от 10 до 15 мин, а общая доза экспозиции – 2 Дж/см², после чего проводили реинфузию обработанной клеточной массы пациенту.

Для оценки эффективности терапии исследовали качество жизни (КЖ) больных РА обеих групп и сравнивали с показателями КЖ здоровых людей с помощью опросника SF-36 [16]. Проводился обязательный подсчет 8 показателей: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), жизненная активность (Ж), психическое здоровье (ПЗ), социальное функционирование (СФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ). Основные клинико-лабораторные параметры и КЖ определяли до терапии, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения, при этом контрольные точки определялись до и через 12 месяцев исследования. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программ «Statistica 10.0 for Windows». Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Полученные количественные признаки представлены в виде $M \pm m$ (где M – среднее значение признака, m – стандартная ошибка среднего), для неправильного распределения – медиану (Me) и интерквартильный размах [ИР]. Качественные признаки представлены как абсолютное количество и процент от общего числа.

Сравнение совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок. Для анализа выборочных данных из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, использовали непараметрические методы. Для сопоставления двух несвязанных групп применяли критерий Манна – Уитни.

Сравнение качественных признаков проводилось с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера.

Результаты и их обсуждение. Достоверные различия между ОГ и КГ до лечения выявлены по количеству болезненных суставов и клинико-лабораторному индексу активности DAS 28_{срб} (табл. 2), а также по Ig G, ЦИК и маркерам воспаления (скорости оседания эритроцитов – СОЭ и фибриногену), таблица 3.

Установлено, что процедуры ЭКФ в комбинации с базисной терапией МТ оказывают существенное влияние на купирование суставного синдрома у больных РА ОГ по сравнению с КГ. Также получены достоверные различия между основной и контрольной группами после применения терапии по количеству болезненных и припухших суставов, утренней скованности и интенсивности болевого синдрома по ВАШ (табл. 4).

Результаты иммунологических показателей подтверждают, что ЭКФ в сочетании с базисной терапией

Таблица 2
Суставной синдром у больных РА до лечения, $M \pm m$, Me [25-й; 75-й квартили]

Показатель	ОГ	КГ	p=
Утренняя скованность, мин	60 [60; 120]	60 [60; 120]	0,47
Количество болезненных суставов	9 [8; 12]	12 [8; 18]	0,02
Количество припухших суставов	5 [3; 6]	4 [2; 6]	0,33
Общая оценка боли по ВАШ, мм	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,75
Активность по DAS 28 _{срб} , балл	5,28±0,5	4,85 ±1,02	0,007

Примечание: ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

Таблица 3
Иммунологические показатели и маркеры воспаления у больных РА до лечения, $M \pm m$, Me [25-й; 75-й квартили]

Показатель	ОГ	КГ	p=
Ig M, г/л	1,28±0,66	1,15±0,41	0,72
Ig G, г/л	13,65±3,35	20,6±6	0,00002
Ig A, г/л	2,62±0,9	3,07±1,28	0,06
ЦИК, ед.	22 [9; 32]	42 [26; 63]	0,0002
СРБ, мг/л	12,65±9,4	25,17±20,4	0,15
СОЭ, мм/ч	20,2±11,5	33,7 ±14,4	0,000008
Фибриноген г/л	3,93±1,08	5,03±1,26	0,00009

МТ значительно лучше купирует гуморальный ответ у пациентов ОГ по сравнению с КГ. Также определены достоверные различия между ОГ и КГ после применения терапии по уровню Ig G, Ig A, ЦИК, СРБ, СОЭ, фибриногену (табл. 5).

Таблица 4

Суставной синдром у больных РА после терапии
M±m, Me [25-й; 75-й квартили]

Показатель	ОГ	КГ	p=
Утренняя скованность, мин	30 [15; 40]	45 [45; 90]	0,00004
Количество болезненных суставов	3 [2; 4]	9 [7; 9]	0,000000
Количество припухших суставов	1 [0; 2]	2 [0; 4]	0,02
Общая оценка боли по ВАШ, мм	2 [1; 3]	5 [3; 6]	0,000000
Активность по DAS 28 _{срб} , балл	3,7±0,56	3,86±0,81	0,45

Таблица 5

Иммунологические показатели и маркеры воспаления у больных РА после терапии, M±m, Me [25-й; 75-й квартили]

Показатель	ОГ	КГ	p=
Ig M, г/л	0,85±0,48	0,98±0,37	0,07
Ig G, г/л	10,32±3,6	17,5±4,6	0,000003
Ig A, г/л	1,77±0,64	2,8±1,2	0,0007
ЦИК, ед	27 [14; 35]	38 [23; 52]	0,002
СРБ, мг/л	9,7±7,4	17,3±12,4	0,36
СОЭ, мм/час	10,3±7,5	27,3±14,1	0,000000
Фибриноген, г/л	3,16±0,78	4,56±1,08	0,00006

Все значения показателей КЖ были значительно снижены у больных РА обеих групп по сравнению со здоровыми людьми. Так, у больных ОГ (до лечения) были снижены показатели как физического, так и психического здоровья: РФФ – 85%, ФФ – 72,5%, ПЗ – 69%, ОЗ – 61,5%, РЭФ – 50%, Ж – 44,6%, Б – 37,9% и СФ – 35,3% по сравнению со здоровыми людьми (рис. 1). Но после применения комплексной терапии ЭКФ и МТ у пациентов ОГ отмечается выраженное улучшение показателей физического и психологического здоровья: ФФ – 45%, РФФ – 52,7%, Б – 34,6%, ПЗ – 35%, ОЗ – 26%, СФ – 24,5%, Ж – 17%, РЭФ – 11,5% по сравнению с показателями КЖ до лечения.

У пациентов КГ (до лечения) также были снижены индексы как физического, так и психического здоровья: РФФ – 81,5%, ПЗ – 62,1%, ФФ – 70%, ОЗ – 41,5%, РЭФ – 72,7%, Ж – 32,2%, Б – 51,5% и СФ – 38,2% по сравнению со здоровыми людьми (рис. 2). При монотерапии МТ у пациентов КГ, страдающих РА, прослеживается умеренное улучшение индексов физического и психологического здоровья: РФФ – 40%, ФФ – 17,5%, Б – 15,1%, ПЗ – 38%, РЭФ – 44,5%, СФ – 23,5%, Ж – 5,4% и ОЗ – 3% по сравнению с показателями КЖ до лечения.

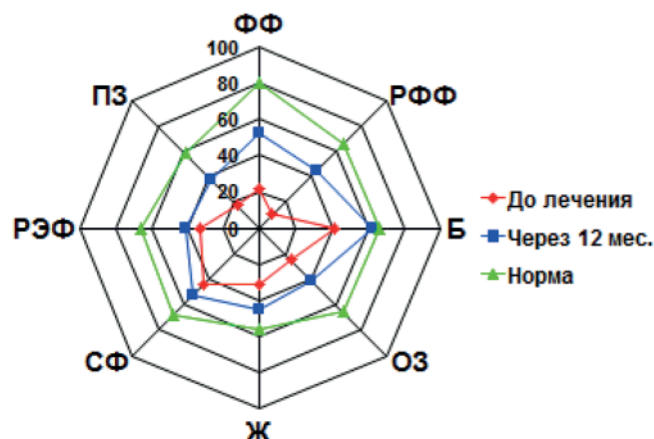


Рис. 1. Показатели КЖ у больных РА основной группы до и после комплексной терапии с применением программного ЭКФ

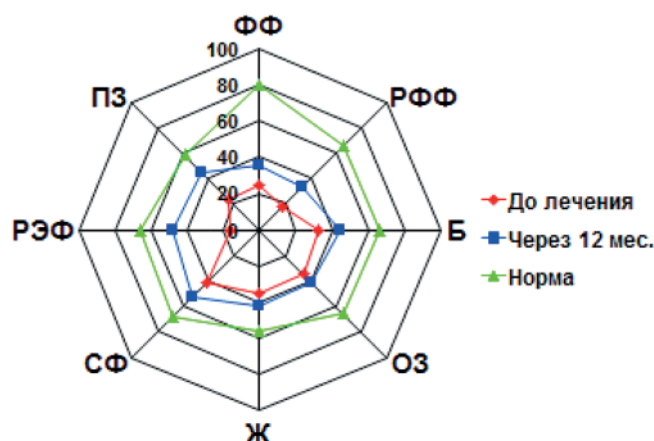


Рис. 2. Показатели КЖ у больных РА контрольной группы до и после монотерапии МТ

Заключение. Включение ЭКФ в комплексное лечение РА приводит к клинко-иммунологическому улучшению у большинства пациентов. Данный факт подтверждается уменьшением тяжести суставного синдрома и снижением активности по клинко-лабораторному индексу активности DAS 28_{срб}. Также комплексное лечение с применением ЭКФ оказывает положительное влияние на КЖ больных РА, причем максимальное улучшение отмечается к концу года терапии. Следовательно, ЭКФ при программном применении оказывает выраженный терапевтический эффект, удлиняет сроки ремиссии заболевания и может быть рекомендован больным РА с недостаточным эффектом базисной терапии и непереносимостью более высоких доз цитостатических препаратов.

Литература

1. Галушко, Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов // Альманах клинической медицины – 2018. – Т. 46, № 1. – С. 32–39.
2. Козлов, А.В. Роль экстракорпорального фотофереза в лечении острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации костного мозга у пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Козлов. – СПб.: ПСПбГМУ, 2014. – 146 с.

3. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. – М., 2017. – 36 с.
4. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е.Л. Насонов // Терпевт. архив. – 2004. – № 5. – С. 5–7.
5. Соколов, А.А. Эфферентные методы интенсивной терапии аутоиммунных и метаболических заболеваний (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Соколов. – СПб.: МАПО, 2007. – 505 с.
6. Aletaha, D. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69, № 9. – P. 1580–1588.
7. Aletaha, D. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints / D. Aletaha, J. S. Smolen // Arthritis and Rheumatism. – 2011 – Vol. 63, № 12. – P. 3702–3711.
8. Barr, M. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group / M. Barr [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1744–1751.
9. Capuano, M. Current clinical applications of extracorporeal photochemotherapy / M. Capuano [et al.] // Therapeutic Apheresis and Dialysis – 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 103–110.
10. Daniele, N. Evaluation of cell death after treatment with extracorporeal photopheresis / N. Daniele [et al.] // Transfus. Apher. – 2012. – Vol. 46. – P. 53–57.
11. Hart, J. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion / J. Hart [et al.] // Ther. Adv. Hematol. – 2013. – Vol. 4. – P. 320–334.
12. Knevel, R. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / R. Knevel [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69, № 6. – P. 987–994.
13. Marques, M. Photopheresis in solid organ transplant rejection / M. Marques [et al.] // J. Clin. Apher. – 2006. – Vol. 21. – P. 72–77.
14. Marques, M. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation / M. Marques [et al.] // J. Clin. Apher. – 2011. – Vol. 26. – P. 146–151.
15. Marshall, S. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD: can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? / S. Marshall [et al.] // Nat. Clin. Pract. Oncol. – 2006. – Vol. 3. – P. 302–14.
16. Matcham, F. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis / F. Matcham [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2014. – Vol. 44, № 2. – P. 123–130.
17. McKenna, K. Evidence-based practice of photopheresis 1987–2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group / K. McKenna [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2006. – Vol. 154, № 1. – P. 7–20.
18. Schipper, L.G. Meta-analysis of a tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome / L.G. Schipper [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2010. – Vol. 49. – P. 2154–2164.
19. Schipper, L.G. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry / L.G. Schipper [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2012. – Vol. 71, № 6. – P. 845–850.
20. Smolen, J.S. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force / J.S. Smolen [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69, № 4. – P. 631–637.
21. Urbani, L. The use of extracorporeal photopheresis for allograft rejection in liver transplant recipients / L. Urbani [et al.] // Transplant. Proc. – 2004. – Vol. 36. – P. 3068–3070.
22. Urbani, L. A novel immunosuppressive strategy combined with preemptive antiviral therapy improves the eighteen-month mortality in HCV recipients transplanted with aged livers / L. Urbani [et al.] // Transplantation. – 2008. – Vol. 86. – P. 1666–1671.
23. Voss, C. Extending the horizon for cell-based immunotherapy by understanding the mechanisms of action of photopheresis / C. Voss [et al.] // Transfus. Med. Rev. – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 22–32.

A.S. Manuilov, A.N. Belskih, S.N. Bardakov, A.V. Apchel, V.V. Tishko, M.V. Zakharov, A.A. Sokolov, T.S. Ryabova, K.Yu. Volkov, I.V. Kudryavtsev, M.K. Serebriakova, A.S. Trulyev

The possibilities of extracorporeal photopheresis in the complex treatment of rheumatoid arthritis

Abstract. The results of extracorporeal photopheresis in the complex treatment of rheumatoid arthritis are presented. It has been established that extracorporeal photopheresis procedures in combination with methotrexate basic therapy in patients with rheumatoid arthritis have a significant effect on arresting the articular syndrome (reducing morning stiffness, pain intensity, swelling of joints). It has been revealed that the inclusion of extracorporeal photopheresis in the complex therapy of rheumatoid arthritis reduces the humoral response (reduction of immunoglobulins A and G circulating high-molecular immune complexes) and in most cases leads to clinical and immunological remission. This is confirmed by a decrease in complaints about the severity of articular syndrome and a decrease in clinical and laboratory disease activity (a significant decrease in the level of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen). In addition, complex therapy of rheumatoid arthritis, including extracorporeal photopheresis, has a positive effect on the quality of life of patients, with the maximum improvement noted by the 12th month of therapy. Thus, in patients receiving complex therapy, indicators of physical and psychological health improved: physical functioning by 45%, role-based physical functioning by 52.7%, role-based emotional functioning by 11.5%, mental health by 35%, general health by 26%, social functioning by 24.5%, vital activity by 17%, and the intensity of the pain syndrome decreased by 34.6% compared to the pre-treatment rates. In general, complex therapy using extracorporeal photopheresis lengthens the duration of remission of the disease and can be recommended for patients with rheumatoid arthritis with an insufficient effect of basic therapy and intolerance to higher doses of cytotoxic drugs.

Key words: extracorporeal photopheresis, rheumatoid arthritis, basic therapy, articular syndrome, clinical laboratory index DAS 28crb, inflammatory markers, quality of life, immunomodulating therapy, cellular and humoral response, immune system.

Контактный телефон: 8-911-713-85-00; e-mail: vmeda-nio@mail.ru