УДК 616.72-007.248

А.С. Мануилов[1], А.Н. Бельских[1], С.Н. Бардаков[1], А.В. Апчел[1, 4], В.В. Тишко[1], М.В. Захаров[1], А.А. Соколов[1], Т.С. Рябова[1], Е.В. Щербаков[1], К.Ю. Волков[1], И.В. Кудрявцев[2, 3], М.К. Серебрякова[2], А.С. Трулев[2]

Программный экстракорпоральный фотоферез в комплексном лечении псориатического артрита

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург
[3]Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург
[4]Северо-Западный медицинский учебный центр последипломного образования, Санкт-Петербург

Резюме. *Изложены результаты комплексного лечения с программным применением процедур экстракорпорального фотофереза и метотрексата у пациентов, страдающих псориатическим артритом, в течение 12 месяцев. Установлено, что программный экстракорпоральный фотоферез в комбинации с базисной противоревматической терапией метотрексатом у больных псориатическим артритом оказывают существенное влияние на купирование суставного синдрома (уменьшения утренней скованности, интенсивности боли, припухания суставов). Выявлено, что включение программного экстракорпорального фотофереза и метотрексата в комплексное лечение псориатического артрита снижает уровень циркулирующих низкомолекулярных, среднемолекулярных и высокомолекулярных иммунных комплексов и в большинстве случаев приводит к клинико-иммунологической ремиссии. Это подтверждается уменьшением жалоб на выраженность суставного синдрома и снижении клинико-лабораторной активности заболевания (значительно уменьшается уровень С-реактивного белка, скорость оседания эритроцитов). Разработана схема для программного применения процедур экстракорпорального фотофереза в комплексном лечении псориатического артрита, которая состоит из 2 процедур через день с интервалом 2,5–3 месяца в течение 12 месяцев. Комплексная терапия с программным применением процедур экстракорпорального фотофереза и метотрексатом удлиняет сроки ремиссии заболевания и может быть рекомендована пациентам, страдающим псориатическим артритом, с высокой активностью, недостаточным эффектом базисной противоревматической терапии и непереносимостью более высоких доз иммуносупрессивных препаратов.*

Ключевые слова: *программный экстракорпоральный фотоферез, псориатический артрит, метотрексат, суставной синдром, клинико-лабораторный индекс, маркеры воспаления, иммуномодулирующая терапия, клеточный иммунитет, иммунная система.*

Введение. Псориаз (ПС) является одним из наиболее распространенных дерматозов, частота его в мировой популяции составляет около 3% [15]. Псориаз и псориатический артрит (ПсА) – системные и генетически детермированные нозоологии мультифакториального происхождения, характеризующиеся клеточными иммунными нарушениями с поражением кожного покрова и опорно-двигательного аппарата [13].

Псориатический артрит является медико-социальной проблемой общества, так как поражает молодую и средневозрастную группу населения и без своевременно оказанной медицинской помощи, приводит к нарушению трудоспособности, а также требует дорогостоящего лечения и длительной реабилитации [2]. Обычно ПсА развивается как осложнение ПС, но иногда и до псориатического поражения кожи [1].

В последнее десятилетие прослеживается тенденция к распространенности ПсА среди взрослого населения в нашей стране. Согласно последним статистическим данным, в 2018 г. первичная заболеваемость ПсА в Российской Федерации составила 3,4%, а доля ПсА в общей заболеваемости – 5,6% [3]. Псориатический артрит характеризуется нарушениями преимущественно Т-клеточного звена иммунитета, а именно стимуляцией Т-лимфоцитов чужеродными антигенами с активацией макрофагов посредством синтеза провоспалительных цитокинов и медиаторов, запускающих аутоиммунный каскад развития и прогрессирования заболевания с формированием эрозивных изменений суставных поверхностей, резорбцией костной ткани, энтезитов и спондилоартритов [11].

Основными симптомами ПсА являются интенсивная боль и отек пораженных суставов, выраженная утренняя скованность, стойко нарушающие трудоспособность пациентов [10]. Ранняя диагностика позволяет быстро начать патогенетическое лечение, что улучшает клинические результаты, снижает тяжесть заболевания и степень повреждения суставов. Задержка в назначение базисной противоревматической терапии даже на короткий срок времени, увеличивает

риск развития эрозий суставов с формированием их функциональной недостаточности [9].

В современной ревматологии принята стратегия ведения пациентов, страдающих ПсА, – «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target – T2T), направленная на достижение ремиссии или минимальной активности заболевания, которая включает в себя: купирование воспалительного процесса в суставах и энтезисах; замедление рентгенологического прогрессирования; уменьшение площади кожных проявлений псориаза; снижение риска коморбидных состояний и повышение качества жизни пациентов [21].

В настоящее время все современные методы лечения ПсА направлены на блокирование активации Т-клеточного звена иммунитета. Для этого активно применяются иммуносупресанты (цитостатики, глюкортикортикостроиды) и генно-инженерные биологические препараты. Однако все эти средства не лишены недостатков в виде побочных эффектов и осложнений. Эти аспекты содействуют поиску и развитию новых высокотехнологичных методик лечения, связанных с селективной обработкой клеток крови.

Наше внимание привлекла методика экстракорпорального фотофереза (ЭКФ), которая характеризуется высоким профилем безопасности. Экстракорпоральный фотоферез активно применяется в комплексном лечении системной склеродермии [16], ревматоидного артрита [14], псориаза [4], атопического дерматита [25], болезни Крона [19], Т-клеточной лимфомы кожи [12], отторжения трансплантата сердца [8], легких [18], почек [17], острой и хронической «реакции трансплантант против хозяина» [7, 22]. ЭКФ снижает реактивность иммунной системы, способствуя формированию иммунологической толерантности к собственным тканям [6]. Эти эффекты способствуют иммунной целостности как клеточного, так и гуморального ответа на внешнее воздействие [5]. Данные литературы об эффективности этой методики в лечении ПсА являются немногочисленными и требуют дальнейший исследований.

Цель исследования. Изучение эффективности ЭКФ в комплексном лечении ПсА.

Материалы и методы. Обследованы 40 пациентов (табл. 1) с достоверным диагнозом ПсА согласно критериям CASPAR, 2006 [20]. Критериями включения в исследование являлись: достоверный диагноз ПсА, 2–3-я степень активности заболевания, добровольное письменное информированное согласие пациента на проведение исследования. Критериями исключения были: ПсА без признаков активности, наличие острых инфекционных и паразитарных заболеваний, сопутствующие онкологические заболевания, беременность и лактация. Пациентам основной группы (ОГ) назначен ЭКФ в программном режиме (2 процедуры в 2,5–3 месяца на протяжении 1 года) и метотрексат (МТ) 10–25 мг в неделю, пациенты контрольной группы (КГ) получали монотерапию МТ по 10–25 мг в неделю.

Клиническую эффективность ЭКФ оценивали по динамике показателей суставного синдрома (количество болезненных и припухших суставов, продолжительности утренней скованности, интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)) и клинико-лабора-

Таблица 1

Клинико-анамнестические показатели обследованных пациентов, абс. (%), M±m

Показатель	ОГ, n=20	КГ, n=20	p=
Мужчины	15 (75)	16 (80)	0,19
Женщины	5 (25)	4 (20)	0,28
Возраст, лет	38,4±8,9	36,2±6,3	0,69
Стаж псориаза, лет	19,6±11,7	17,3±9,7	0,78
Стаж артрита, лет	7,5±3,7	6,8±2,5	0,6
Стадия псориаза:			
прогрессирующая	8 (40)	6 (30)	0,5
стационарная	12 (60)	14 (70)	0,65
Активность болезни:			
2-я степень	10 (50)	12 (60)	0,8
3-я степень	10 (50)	8 (40)	0,81
ФК:			
II	12 (60)	14 (70)	0,44
III	8 (40)	6 (30)	0,58
Олигоартрит	0	2(10)	0,1
Полиартрит	20 (100)	18 (90)	0,14
Спондилоартрит	6 (30)	7 (35)	0,7
Сакроилеит	3 (15)	2 (10)	0,7
Системные проявления	13 (65)	11 (55)	0,3

Примечание: ФК – функциональный класс

торному индексу DAPSA (индекс активности ПсА) [33], который включает в себя оценку числа болезненных суставов (ЧБС) из 68 и числа припухших суставов (ЧПС) из 66, общую оценку активности заболевания пациентом (ОЗП) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), уровень С-реактивного белка (СРБ). Расчет индекса DAPSA произведен по формуле: DAPSA = ЧПС (из 66) + ЧБС (из 68) + ОЗП (0–10 см, ВАШ) + ОБП (0–10 см, ВАШ) + СРБ (мг/дл). Градации активности: ремиссия ≤ 4 балла, низкая активность ≤ 14 баллов, умеренная активность ≤ 28 баллов, высокая активность > 28 баллов.

Для оценки иммунологических эффектов методики исследовались высокомолекулярные, среднемолекулярные и низкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

Методика выполнения ЭКФ. Выделение лимфоцитов из сосудистого русла осуществляли клеточным сепаратором «Spectra Optia» фирмы «Terumo BTL» (Соединенные Штаты Америки) по протоколу, утвержденному Американским обществом афереза (ASFA), с контролем количества лейкоцитов и тромбоцитов перед выполнением каждой процедуры цитафереза с обработкой от 0,6 до 2 объемов циркулирующей крови. За одну процедуру цитафереза получали от 100 до 150 мл клеточного концентрата, состоящего из лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов, к которому добавляли физиологический раствор, до общего объема 250–300 мл. Приготовленную клеточную суспензию обрабатывали ультрафиолетовыми лучами «спектра А» при испускаемой длине волн 315–400 нм на аппарате «Macogenic G2» фирмы «Macopharma» (Франция). В качестве фотосенсибилизирующего вещества применяли раствор 8-метоксипсоралена в дозе 200–330 нг/кг, добавляя его к полученной клеточной суспензии, находящейся в специальном полипропиленовом контейнере, проницаемом для ультрафиолета 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/см^2, после чего проводили реинфузию клеточной массы.

Схемы применения процедур ЭКФ. На основании рекомендаций ASFA от 2016 года, определены схемы и показания для выполнения операций ЭКФ [24]. Схема комплексного лечения с программным применением ЭКФ состояла из 2-х процедур через день с интервалом 2,5–3 месяца в течение года.

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±m (где M – среднее значение признака, m – стандартная ошибка среднего), для неправильного распределения – медиана (Me) и интерквартильный размах (ИР). Качественные признаки представлены как абсолютное количество и процент от общего числа.

Сравнения 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 сопряжённости 2×2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера.

Результаты и их обсуждение. Статистически значимых различий показателей суставного синдрома, индекса активности заболевания, иммунологических показателей и маркеров воспаления между исследуемыми группами пациентов до лечения не выявлено (табл. 2, 3).

Установлено, что процедуры ЭКФ в комбинации с базисной противоревматической терапией МТ оказывают существенное влияние на купирование суставного синдрома и активности заболевания. Также уменьшается количество болезненных и припухших суставов, утренняя скованность, интенсивность болевого синдрома по ВАШ, клинико-лабораторный индекс DAPSA (табл. 4).

Достоверно значимое снижение уровня всех видов ЦИК, маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) подтверждает, что ЭКФ в сочетании с базисной терапией МТ обладает более выраженным противоспалительным эффектом в сравнении с монотерапией МТ (табл. 5).

Заключение. Включение ЭКФ в комплексное лечение ПсА, приводит к положительному клиническому эффекту у всех пациентов, включенных в исследование. Данный факт подтверждается уменьшением тяжести суставного синдрома и снижением активности заболевания. Следовательно, программный ЭКФ оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект,

Таблица 2

Суставной синдром у пациентов, страдающих ПсА, до лечения, M±m, Me (25-й; 75-й квартили)

Показатель	ОГ	КГ	p=
Утренняя скованность, мин	90 (90; 180)	80 (80; 140)	0,47
Количество болезненных суставов	10 (8; 18)	9 (8; 12)	0,62
Количество припухших суставов	6 (4; 8)	7 (5; 9)	0,33
Общая оценка боли по ВАШ, мм	5 (4; 8)	5 (4; 6)	0,75
Активность по DAPSA, балл	35,8±8,5	33,6±10,9	0,17

Таблица 3

Иммунологические показатели и маркеры воспаления у пациентов, страдающих ПсА, до лечения, M±m, Me (25-й; 75-й квартили)

Показатель	ОГ	КГ	p=
Низкомолекулярные ЦИК, ед.	562 (320–656)	540 (298–632)	0,07
Среднемолекулярные ЦИК, ед.	282 (204–310)	295 (221–337)	0,09
Высокомолекулярные ЦИК, ед.	139 (127–171)	145 (134–198)	0,06
СРБ, мг/л	34,6±10,4	32,17±9,2	0,1
СОЭ, мм/ч	30,2±9,5	32,7 ±10,1	0,14

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 4

Суставной синдром у пациентов, страдающих ПсА, после лечения M±m, Me (25-й; 75-й квартили)

Показатель	ОГ	КГ	p=
Утренняя скованность, мин	30 (15; 40)	45 (45; 90)	0,04
Количество болезненных суставов	3 (2; 4)	6 (4; 9)	0,001
Количество припухших суставов	1 (0; 2)	2 (0; 4)	0,02
Общая оценка боли по ВАШ, мм	2 (1; 3)	5 (3; 6)	0,007
Активность по DAPSA, балл	8,2±4,6	19,8±7,4	0,05

Таблица 5

Иммунологические показатели и маркеры воспаления у пациентов, страдающих ПсА, после лечения, M±m, Me (25-й; 75-й квартили)

Показатель	ОГ	КГ	p=
Низкомолекулярные ЦИК, ед.	215 (107–347)	343 (263–501)	0,03
Среднемолекулярные ЦИК, ед.	84 (56–108)	139 (118–192)	0,05
Высокомолекулярные ЦИК, ед.	25 (17–56)	87 (94–131)	0,01
СРБ, мг/л	10,6±3,4	22,6±5,9	0,003
СОЭ, мм/ч	9,2±1,7	19,9±4,5	0,02

снижает иммунологическую активность и может быть рекомендован больным ПсА с высокой активностью.

Литература

1. Барило, А.А. Сравнительная клинико-иммунологическая и генетическая характеристика псориаза и псориатического артрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Барило. – Красноярск, 2016. – 24 с.
2. Коротаева, Т.В. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению / Т.В. Коротаева [и др.] // Совр. ревм. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 22–35.
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 2018 году. Статистические материалы. – М., 2019. – 210 с.
4. Якубовская, Е.С. Экстракорпоральная фотохимиотерапия при псориазе и псориатическом артрите / Е.С. Якубовская [и др.] // Альм. клин. мед. – 2016. – Т. 44, № 1. – С. 18–27.
5. Adamski, J. Extracorporeal photopheresis for the treatment of autoimmune diseases / J. Adamski [et al.] // Trans. Apher. Sci. – 2015. – Vol. 52, № 2. – P. 171–82.
6. Alfred, A. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK photopheresis society / A. Alfred [et al.] // Br. J. Hem. – 2017. – Vol. 177, № 2. – P. 287–310.
7. Bittenbring, J. Extracorporeal photopheresis for non-skin GvHD / J. Bittenbring, J. Reichrath // Antican. Res. – 2016. – № 36. – P. 1395–1396.
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. Belasco, J. Psoriatic Arthritis: What is Happening at the Joint? / J. Belasco, N. Wei // Rheum. Ther. – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. 305–315.
10. Gossec, L. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update / L. Gossec [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, № 3. – P. 499–510.
11. Diani, M. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis / M. Diani, G. Altomare, E. Reali // Autoim. Rev. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 286–292.
12. Edelson, R. Treatment of cutaneous T–cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results / R. Edelson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316 – P. 297–303.
13. Calabresi, E. One year in review 2018: psoriatic arthritis / E. Calabresi [et al.] // Clin. Exp. Rheum. – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 167–178.
14. Coppard, C. Photopheresis efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis: a pre-clinical proof of concept / C. Coppard [et al.] // J. Trans. Med. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 312.
15. Chandran, V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran, S.P. Raychaudhuri // J. Autoim. – 2010. – Vol. 34. – P. 314–321.

16. Knobler, R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis / R. Knobler [et al.] // J. Am. Acad. Derm. – 2006 – Vol. 54, № 5. – P. 793–799.

17. Marques, M. Photopheresis in solid organ transplant rejection / M. Marques [et al.] // J. Clin. Apher. – 2006. – Vol. 21. – P. 72–77.

18. Marques, M. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation / M. Marques [et al.] // J. Clin. Apher. – 2011. – Vol. 26. – P. 146–151.

19. Reinisch, W. Extracorporeal photopheresis (ECP) in patients with steroid-dependent Crohn's disease: an open-label, multicenter, prospective trial / W. Reinisch [et al.] // Infl. Bowel. Dis. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 293–300.

20. Taylor, W. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study / W. Taylor [et al.] // Art. Rheum. – 2006. – Vol. 54, № 8. – P. 2665–2673.

21. Tucker, L. Novel concepts in psoriatic arthritis management: can we treat to target? / L. Tucker, W. Ye, L. Coates // Curr. Rheum. Rep. – 2018. – Vol. 20, № 11. – P. 71.

22. Schneiderman, J. Extracorporeal photopheresis: cellular therapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease / J. Schneiderman // Hem. Am. Soc. Hem. Educ. Program. – 2017. – Vol. 2017, № 1. – P. 639–644.

23. Schoels, M. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score / M. Schoels [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, № 5. – P. 811–818.

24. Schwartz, J. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing Committee of the American society for apheresis: the seventh special issue / J. Schwartz [et al.] // J. Clin. Apher. – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 149–162.

25. Wolf, P. Extracorporeal photochemotherapy as systemic monotherapy of severe, refractory atopic dermatitis: results from a prospective trial / P. Wolf [et al.] // Photochem. Photobiol. Sci. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 174–181.

A.S. Manuilov, A.N. Belskykh, S.N. Bardakov, A.V. Apchel, V.V. Tishko, M.V. Zakharov, A.A. Sokolov, T.S. Ryabova, E.V. Sherbakov, K.Yu. Volkov, I.V. Kudryavtsev, M.K. Serebriakova, A.S. Trulev

Program extracorporeal photophoresis in complex treatment of psoriatic arthritis

Abstract. *The results of complex treatment with the programmed procedures of extracorporeal photopheresis and methotrexate in patients with psoriatic arthritis for 12 months are presented. It has been established that program extracorporeal photopheresis in combination with basic therapy with methotrexate in patients with psoriatic arthritis have a significant effect on the relief of articular syndrome (reduction of morning stiffness, pain intensity, joint swelling). It was revealed that the inclusion of programmed extracorporeal photopheresis and methotrexate in the complex treatment of psoriatic arthritis reduces the level of circulating low molecular weight, medium molecular weight and high molecular weight immune complexes and in most cases leads to clinical and immunological remission. This is confirmed by a decrease in complaints of the severity of articular syndrome and a decrease in the clinical and laboratory activity of the disease (a significant decrease in the level of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate). A scheme has been developed for the programmed use of extracorporeal photopheresis procedures in the complex treatment of psoriatic arthritis, which consists of 2 procedures every other day with an interval of 2,5–3 months for 12 months. Combined therapy with the programmed application of extracorporeal photopheresis procedures and methotrexate prolongs the period of disease remission and can be recommended for patients with psoriatic arthritis with high activity, insufficient effect of basic therapy and intolerance to higher doses of immunosuppressive drugs.*

Key words: *program extracorporeal photophoresis, psoriatic arthritis, methotrexate, joint syndrome, clinical and laboratory index, markers of inflammation, immunomodulatory therapy, cellular immunity, immune system.*

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