

А.С. Мануилов¹, А.Н. Бельских¹, С.Н. Бардаков¹,
А.В. Апчел^{1,2}, В.В. Тишко¹, М.В. Захаров¹,
А.А. Соколов¹, Т.С. Рябова¹,
К.Ю. Волков¹, И.А. Васильева³

Программная экстракорпоральная фотохимиотерапия в комплексном лечении системной склеродермии

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

²Северо-Западный медицинский учебный центр последиplomного образования, Санкт-Петербург

³Первый государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. Выбор немедикаментозных методов для лечения системной склеродермии в настоящее время очень ограничен. Данные ряда исследований показывают, что экстракорпоральная фотохимиотерапия может улучшить функцию почек, легких и уменьшить фиброз кожи у больных системной склеродермией. Исследовалась динамика клинико-лабораторных параметров у больных системной склеродермией с оценкой до и через 12 месяцев на фоне комплексного лечения, включавшего программную экстракорпоральную фотохимиотерапию. Показаниями для включения в исследование была неэффективность стандартной терапии глюкокортикоидами и цитостатиками или невозможность их применения, а также признаки неблагоприятного прогноза заболевания: диффузная форма, высокий кожный счет (>14), быстрое прогрессирование со значительным исходным снижением скорости клубочковой фильтрации, форсированной жизненной емкости легких, высокая иммунологическая активность (высокий титр антинуклеарного фактора и позитивность по антителам к Scl-70). При оценке результатов комплексного лечения хороший клинический эффект отмечался у всех пациентов: уменьшилась индукция кожи, увеличились функциональные возможности легких и почек. Отмечено достоверное снижение индекса активности заболевания. Эти позитивные сдвиги послужили основанием к уменьшению суточной дозы глюкокортикоидов. Достоверно значимые изменения наблюдались в снижении иммунологической активности заболевания: уровней С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и иммуноглобулина G, титра антинуклеарного фактора и всех видов циркулирующих иммунных комплексов. Результаты нашего исследования подтверждают данные других работ, продемонстрировавших положительный эффект экстракорпоральной фотохимиотерапии как компонента комплексного лечения системной склеродермии.

Ключевые слова: системная склеродермия, программная экстракорпоральная фотохимиотерапия, базисная терапия, иммунный ответ, суммарный индекс активности, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

Введение. Системная склеродермия (ССД) – это системное заболевание соединительной ткани, в основе которого лежат генетически детерминированные нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета с поражением сосудов, кожи, суставов и внутренних органов вследствие расстройства микроциркуляции, приводящего к необратимому тканевому фиброзу. ССД является медико-социальной проблемой современного общества, так как преимущественно поражает молодую и средневозрастную группу населения и без своевременной оказанной специализированной медицинской помощи приводит к стойкому нарушению трудоспособности и требует длительного дорогостоящего лечения [1].

ССД обычно страдают люди от 30 до 50 лет, хотя её дебют возможен в любом возрасте [2]. Первичная заболеваемость составляет 2,7–12 случаев на 1 млн человек населения в год [10]. Женщины болеют в 3 раза чаще, а женщины детородного возраста в 15 раз чаще, чем мужчины [11]. ССД характеризуется глубокими нарушениями в системе клеточного и гуморального звена иммунитета, приводящих к необратимому

тканевому фиброзу, поражающему кожу, суставы и внутренние органы. Современные исследования показали, что патогенетические особенности ССД представлены начальным повреждением эндотелиальных клеток, продуцирующих молекулы адгезии и хемокины, которые активируют лейкоцитарный пул, обеспечивающий как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции [5]. В процессе В-клеточной презентации аутоантигенов через костимуляторные поверхностные молекулы происходит активация Т-лимфоцитов с последующей клональной экспансией Т-клеточных субпопуляций, аутореактивных в отношении эндотелия и фибробластов.

При ССД наблюдается хроническая В-лимфоцитарная активация, следствием которой является потеря толерантности к собственным антигенам с синтезом широкого спектра аутоантител. ССД, как и другие диффузные заболевания соединительной ткани, привлекает внимание ученых смежных медицинских специальностей, что подразумевает актуальность этого направления, а многоцентровый подход к его изучению способствует дальнейшему прогрессу

в расшифровке патогенетических механизмов и разработке новых высокотехнологичных методов лечения [3]. Ранняя диагностика заболевания позволяет быстро начать патогенетическое лечение и улучшить клинические результаты, тем самым предотвратить развитие и прогрессирование тканевого фиброза. Для реализации этих задач активно применяются базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты. Однако все эти средства не лишены недостатков в виде побочных эффектов и осложнений. Даже самая оптимально подобранная терапия не в состоянии скорректировать клеточный гомеостаз организма, поэтому в лечении ССД необходимо использование не только фармакологических препаратов, но и методик, связанных с селективным воздействием на мононуклеарные клетки периферической крови [4]. Эти аспекты способствуют поиску новых высокотехнологичных методик лечения, связанных с эфферентными методами терапии [12]. Наше внимание привлекла методика экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭКФ), которая характеризуется высоким уровнем безопасности [15]. Данная методика активно применяется в комплексном лечении Т-клеточной лимфомы кожи, отторжения трансплантата сердца, легких, почек, острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» [6]. ЭКФ снижает реактивность иммунной системы, способствуя формированию иммунологической толерантности к собственным тканям [14]. Эти эффекты способствуют иммунной целостности как клеточного, так и гуморального ответа на внешнее воздействие [7]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского дерматологического общества от 2014 года [8], ЭКФ следует использовать в качестве второй линии терапии для лечения кожных проявлений ССД и начинать при раннем прогрессировании заболевания в течение первых 2-х лет его дебюта.

Использованию ЭКФ при лечении аутоиммунных заболеваний посвящено значительное количество публикаций, однако их данные противоречивы, а исследования программного применения ЭКФ в комплексном лечении ССД представлены единичными публикациями. Все это определяет актуальность проводимого исследования.

Цель исследования. Изучение динамики клинико-лабораторных параметров больных ССД с оценкой до и через 12 месяцев на фоне комплексного лечения, включавшего программную ЭКФ.

Материалы и методы. Обследованы 4 пациентки с достоверным диагнозом ССД согласно критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги [13]. Критериями включения в исследование являлись достоверный диагноз ССД, неэффективность стандартной терапии глюкокортикоидами и цитостатиками, признаки неблагоприятного прогноза заболевания: диффузная форма, высокий кожный счет (>14), быстрое прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) со

значительным исходным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), высокая иммунологическая активность (высокий титр антинуклеарного фактора и позитивность по антителам к Scl-70), добровольное письменное информированное согласие пациента на проведение исследования. Критериями исключения были наличие острых инфекционных и паразитарных заболеваний, сопутствующие онкологические заболевания, беременность и лактация. Углубленное обследование пациентов проводилось дважды и включало в себя как изучение анамнеза, клинический осмотр, лабораторные тесты, инструментальную оценку функций сердца и легких, так и специальные исследования. Определялись индекс активности болезни и выраженность поражения кожи, которую оценивали с помощью модифицированного кожного счета по Rodnan. Анализы крови осуществляли унифицированными методами. Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке периферической крови измеряли спектрофотометрически на колориметре «КФК-2МП» (Россия) при длине волн 260–280 нм, выделяемых светофильтрами в реакции осаждения 5% раствором полиэтиленгликоля фирмы «Sigma» (Соединенные Штаты Америки – США), полученные данные представлены в условных единицах. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с латексным усилением на анализаторе «BN ProSpec» фирмы «Siemens» (Германия); нормальный уровень – 0–5 мг/л. Антинуклеарный фактор (АНФ) определяли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на культуре клеток Hep-2 с использованием коммерческого набора реагентов фирмы «Immco» (США); за границу нормы принимали титры $<1:160$; антитела к Scl-70 выявляли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов «Orgentec» фирмы «Diagnostika» (Германия); верхняя граница нормы – 25 ЕД/мл. Для выявления и оценки динамики интерстициальных изменений паренхимы легких применялась мультиспиральная компьютерная томография груди. Функции легких измеряли с помощью спирометрии и оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ). Эти показатели применяются для мониторинга больных ССД с поражением легких, так как объективно отражают улучшение или ухудшение легочной функции. Все результаты функциональных легочных проб приведены в процентах от должных значений. Для оценки ФЖЕЛ за норму принимали значения 80–120% от должного. Для оценки поражения сердца использовалась эхокардиография. Оценивались следующие параметры: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Всем пациентам проводилось соответствующее международным рекомендациям лечение пероральными глюкокортикостероидами (ГКС) – преднизолоном в дозе 20–40 мг/сут, циклофосфамидом 100–150 мг/сут

в течение 4 лет. Как компонент комплексного лечения ССД в соответствии с рекомендациями Европейского общества дерматологов (2013) [8] и Американского общества афереза (2016) [12] к терапии добавлена ЭКФ в программном режиме (2 процедуры в 2 месяца в течение 12 месяцев).

Методика проведения ЭКФ. Для выделения лейкоцитов из периферической крови применяли клеточный сепаратор «Spectra Optia» фирмы «Terumo BCS» (США) по утвержденному протоколу с контролем клинического анализа крови перед выполнением процедуры. За одну процедуру получали от 110 до 150 мл клеточного концентрата, к которому добавляли 0,9% раствор натрия хлорида, доводя общий объем полученной суспензии до 300 мл. В качестве фотосенсибилизатора использовали раствор 8-МОП в дозе 200 нг/кг, добавляя его к полученной клеточной массе, находящейся в специализированном герметичном пакете, пронцаемом для ультрафиолетовых лучей, с экспозицией 15–20 мин в темном помещении. Затем обработанную фотосенсибилизатором клеточную массу облучали на аппарате для фотофереза «Masogen G2» фирмы «Masopharma» (Франция). Время облучения составляло от 10 до 15 мин (рассчитывалось аппаратом индивидуально для каждой процедуры) при общей дозе экспозиции 2 Дж/см². Далее проводили реинфузию полученной клеточной взвеси пациенту.

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.

Результаты и их обсуждение. Общее количество лиц, включенных в исследование, представлено 4 женщинами в возрасте 56±4 года. Все пациенты страдали диффузной формой ССД с высоким индексом активности заболевания и положительным спектром специфических антител (табл. 1).

При оценке результатов комплексного лечения с программным применением ЭКФ отмечается хороший эффект терапии у всех обследованных пациентов (рис.).

На фоне комбинированного лечения программной ЭКФ через 6 месяцев достигнута умеренная активность заболевания (p=0,03), а через 12 месяцев – низкая активность заболевания (p=0,01), что в свою очередь подтверждает высокий терапевтический потенциал данной методики как компонента комплексного лечения пациентов, страдающих ССД.

В процессе лечения по целому ряду показателей, отражающему основные проявления болезни, были выявлены достоверные улучшения. Так, уменьшилась

Таблица 1

Исследуемые показатели пациентов на момент включения в исследование, абс. (%), M±SD

Показатель	Значение
Возраст, лет	56±4
Длительность заболевания, годы	8,2±3,4
Продолжительность наблюдения, мес	18±6
Форма заболевания – диффузная	4 (100)
Модифицируемый кожный счет по Rodnan >14	3 (75)
МСКТ: интерстициальное поражение легких	4 (100)
ФЖЕЛ <80%	4 (100)
ФВ ЛЖ <55%	1 (25)
СДЛА >40 мм рт. ст.	2 (50)
Суммарный индекс активности ССД >6,5 баллов по EScSG	4 (100)
ХБП С3а (СКФ 45–59 мл/мин)	2 (50)
ХБП С3б (СКФ 30–44 мл/мин)	2 (50)
АНФ ≥1:160	4 (100)
Позитивность по антиядерным антителам (анти-Sci-70)	4 (100)

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; EScSG – суммарный индекс активности ССД.

индурация кожи (снизился кожный счет на 9±1%), увеличились функциональные возможности легких (нарастание ФЖЕЛ на 10±2%). Стабильным оставалось СДЛА, косвенно свидетельствуя об отсутствии прогрессирования поражения легких. Также отмечено, что у всех исследуемых пациентов, страдающих ССД, программное применение ЭКФ в комплексном

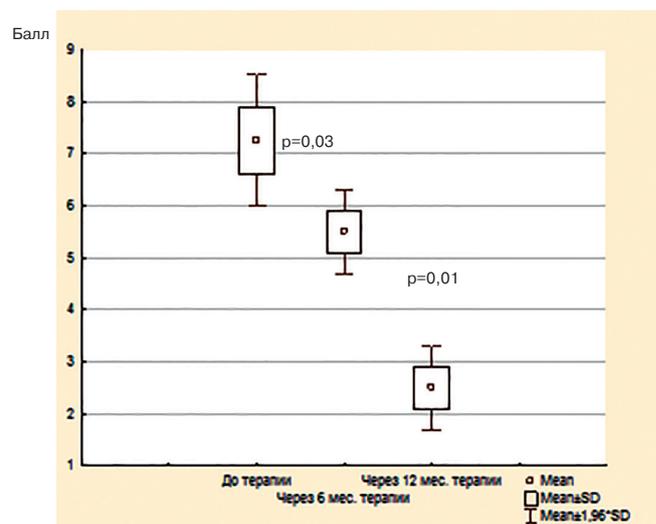


Рис. Динамика активности ССД по индексу EScSG на фоне комплексной терапии с применением программной ЭКФ

лечении оказывает нефропротективный эффект за счет повышения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на $8,2 \pm 0,9$ мл/мин (табл. 2).

Таблица 2

Динамика клинических и инструментальных данных на фоне комплексного лечения с программным применением ЭКФ, M±SD

Показатель	Исходно	Через 1 год	p<
Модифицированный кожный счет по Rodnan	18±3	9±4	0,001
ФЖЕЛ, % от должного	73±5	83±3	0,02
СДЛА, мм рт. ст.	35±8	34±8	0,08
ФВ ЛЖ, %	63±9	63±10	0,19
СКФ, мл/мин	39,4±20,2	47,8±19,3	0,04
Преднизолон, мг/сут	35±5	20±5	0,01

Эти позитивные сдвиги послужили основанием к уменьшению суточной дозы ГКС до 15–20 мг. Полученные нами клинические данные совпадают с результатами, опубликованными К. Krasagakis et al. [9], которые оценили клинический эффект ЭКФ у 16 пациентов, страдающих тяжелой формой ССД в течение 45 месяцев лечения. Авторами отмечен положительный клинический ответ у 11 пациентов, у 5 – удалось снизить дозировки иммуносупрессивных препаратов или вовсе их отменить.

Наряду с клиническими проявлениями позитивные сдвиги были отмечены и по данным лабораторных показателей (табл. 3). На фоне достоверного снижения общей активности заболевания по EScSG (см. рис.) отмечено и достоверно значимое снижение показателей маркеров воспаления скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и СРБ с тенденцией к референтным значениям.

Через 12 месяцев комплексного лечения с программным применением ЭКФ выявлено достоверно значимое снижение уровня IgG ($p=0,02$), титра АНФ

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей на фоне комплексного лечения с программным применением ЭКФ, M±SD, Me (Q25%–75%)

Показатель	Исходно	Через 1 год	p<
СРБ, мг/л	21,3±6,7	9,6±5,2	0,009
СОЭ, мм/ч	37±4	20±6	0,03
АНФ, титр	1:10240	1:640	0,001
IgG, г/л	26,6±4,2	15,2±2,8	0,02
Ig G, г/л	19,6±2,3	11,4±3,1	0,02
Высокомолекулярные ЦИК, ед.	75 (68–109)	47 (33–62)	0,04
Среднемолекулярные ЦИК, ед.	114 (99–157)	72 (57–93)	0,03
Низкомолекулярные ЦИК, ед.	407 (235–529)	132 (95–168)	0,007

Примечание: Ig – иммуноглобулин.

($p=0,001$) и всех видов ЦИК ($p<0,05$), что подтверждает иммуномодулирующий эффект данной методики у пациентов, страдающих ССД.

Выводы

1. Программное применение ЭКФ в комплексном лечении приводит к достоверному и стойкому снижению активности ССД по универсальному суммарному индексу EScSG (у всех пациентов зарегистрирована неактивная форма болезни), лечебный эффект данной методики увеличивается с течением времени и через год программного лечения.

2. Программная ЭКФ оказывает нефропротективный эффект за счет достоверного повышения скорости СКФ у больных ССД в сочетании с поражением почек.

3. На фоне комплексного лечения программной ЭКФ у пациентов, страдающих ССД, отмечается достоверно значимое снижение уровня Ig G, АНФ и всех видов ЦИК, что подтверждает иммуномодулирующий эффект методики.

Литература

- Ананьева, Л. Лечение системной склеродермии с учетом Национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) // Фарм. – 2014. – Т. 283, № 10. – С. 79–86.
- Национальное руководство по ревматологии / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
- Daoussis, D. Treatment of systemic sclerosis associated fibrotic manifestations: Current options and future directions / D. Daoussis, S. Liossis // Mediterr. J. Rheum. – 2019. – Vol. 30, № 1 – P. 33–37.
- Du, A. Use of extracorporeal photopheresis in scleroderma: a review / A. Du, M. Osman, R. Gniadecki // Dermatol. – 2020. – Vol. 236, – P. 105–110.
- Eugeniusz, J. Systemic sclerosis sine scleroderma / J. Eugeniusz, A. Kucharz A // Adv. Clin. Exp. Med. – 2017. – Vol. 26, № 2 – P. 875–880.
- Ipe, T. Critical updates in the 7th edition of the American society for apheresis guidelines / T. Ipe, H. Pham, L. Williams // J. Clin. Apher. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 78–94.
- Kuzmina, Z. Extracorporeal photopheresis as a therapy for autoimmune diseases / Z. Kuzmina [et al.] // J. Clin. Apher. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 224–237.
- Knobler, R. Guideline on the use extracorporeal photopheresis / R. Knobler [et al.] // JEADV. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 17–18.
- Krasagakis, K. Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis / K. Krasagakis [et al.] // Dermatol. – 1998. – Vol. 196, № 3. – P. 309–315.
- Mayes, M. Scleroderma epidemiology / M. Mayes [et al.] // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2003. – Vol. 29 – P. 239–254.
- Singh, D. Scleroderma: an insight into causes, pathogenesis and treatment strategies / D. Singh [et al.] // Pathophysiol. – 2019. – Vol. 26 – P. 103–114.
- 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.
- Van den Hoogen, F. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative / F. van den Hoogen [et al.] // J. Artr. Rheum. – 2013. – Vol. 65, № 11. – P. 2737–2747.

14. Voss, C. Extending the horizon for cell-based immunotherapy by understanding the mechanisms of action of photopheresis / C. Voss // *Transfus. Med. Rev.* – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 22–32.
15. Ward, M. Extracorporeal Photopheresis: How, When, and Why / M. Ward // *J. Clin. Apher.* – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 276–285.

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.A. Vasylieva

**Programmed extracorporeal photochemotherapy
in the complex treatment of systemic scleroderma**

Abstract. *The choice of non-drug methods for the treatment of systemic scleroderma is currently very limited. Several studies show that extracorporeal photochemotherapy can improve kidney and lung function and reduce skin fibrosis in patients with systemic scleroderma. We studied the dynamics of clinical and laboratory parameters in patients with systemic scleroderma with an assessment before and after 12 months against the background of complex treatment, which included programmed extracorporeal photochemotherapy. Indications for inclusion in the study was the ineffectiveness of standard therapy with glucocorticoids and cytostatics or the impossibility of their use, as well as signs of an unfavorable prognosis of the disease: diffuse form, high skin count (>14), rapid progression with a significant initial decrease in the glomerular filtration rate, forced vital capacity, high immunological activity (high titer of antinuclear factor and positivity for antibodies to Scl-70). When evaluating the results of complex treatment, a good clinical effect was observed in all patients: the induration of the skin decreased, the functionality of the lungs and kidneys increased. A significant decrease in the disease activity index was noted. These positive changes were the basis for a decrease in the daily dose of glucocorticoids. Significantly significant changes were observed in a decrease in the immunological activity of the disease: levels of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and immunoglobulin G, antinuclear factor titer and all types of circulating immune complexes. The results of our study confirm the data of other studies that demonstrated the positive effect of extracorporeal photochemotherapy as a component of the complex treatment of systemic scleroderma.*

Key words: *systemic scleroderma, programmed extracorporeal photochemotherapy, basic therapy, immune response, total activity index, cellular immunity, humoral immunity.*

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