

МЕТОДЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА

В. Байтяков¹, доктор медицинских наук,
Н. Филимонова², доктор медицинских наук,
Л. Новикова¹, кандидат медицинских наук

¹Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
Саранск

²Уральский научно-исследовательский институт
дерматовенерологии и иммунопатологии Минздрава России,
Екатеринбург

E-mail: baityakov@rambler.ru

Для изучения влияния плазмафереза, озонотерапии и их сочетания на клиническое течение и некоторые показатели гуморального иммунитета обследованы 150 больных с обострением распространенного вульгарного псориаза (средний возраст – 37,5 года). У больных псориазом выявлен гиперактивный гуморальный иммунный ответ с высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов, повышением уровней IgM и IgA, провоспалительных цитокинов. Применение методов гемокоррекции у больных псориазом способствовало повышению клинической эффективности лечения, улучшению качества жизни пациентов, избирательной коррекции нарушенных иммунологических показателей.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, гуморальный иммунитет, цитокины, плазмаферез, озонотерапия.

Проблема осложнений лекарственной терапии становится все более актуальной во всем мире, что связано с внедрением в медицинскую практику большого числа фармакологических препаратов, обладающих высокой биологической активностью, с сенсibilизацией населения к биологическим и химическим веществам, нерациональным использованием лекарств, медицинскими ошибками и применением некачественных и фальсифицированных препаратов [1]. Ввиду этого повысился интерес к немедикаментозным методам лечения.

Широкий спектр нелекарственных методов терапии используется при псориазе, который рассматривается как хроническое мультифакторное заболевание с преимущественным поражением кожи, аутоиммунным компонентом, развивающееся вследствие неадекватной активации клеточного звена иммунитета, вызывающей воспалительный процесс с Th1-цитокиновым профилем [2].

Корригирующее действие на важные звенья патогенеза псориаза оказывают методы экстракорпоральной и внутрисосудистой гемокоррекции. Универсальным методом эфферентной медицины является плазмаферез, обеспечивающий элиминацию из кровотока токсинов, аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), провоспалительных цитокинов, нормализацию метаболизма и нарушенных функций органов [3].

Особенностью развития эфферентной медицины является использование комбинированных методов [3]. Опубликованы сообщения [4, 5] о повышении детоксикационного, иммунокорригирующего, реокорригирующего действия плазмафереза при его сочетании с озонотерапией, что, вероятно, связано с противогипоксическим, дезинтоксикационным,

иммуномодулирующим, противовоспалительным и антиагрегантным действием терапевтических доз озона на организм человека [6].

Нами изучено влияние плазмафереза, озонотерапии и их сочетания на течение кожного процесса и некоторые иммунологические показатели у больных распространенным вульгарным псориазом.

Проведено открытое проспективное исследование, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом. Обследованы 150 больных псориазом: 116 (77,3%) – мужчин и 34 (22,7%) – женщины в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст – 37,5 года). Все пациенты находились на стационарном лечении в Мордовском республиканском кожно-венерологическом диспансере (Саранск) в период с 2007 по 2012 г.

Критерии включения в исследование: прогрессирующая стадия распространенного вульгарного псориаза; возраст старше 18 лет; письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: другие клинические формы псориаза; одновременная фотохимиотерапия, терапия цитостатиками, ароматическими ретиноидами, системными глюкокортикостероидами, антицитокиновыми препаратами; наличие декомпенсированной соматической патологии, гипертиреоза; наличие заболеваний и состояний с повышенной кровоточивостью; перенесенные за последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания; затрудненный доступ к периферическим венам; нарушение режима лечения.

Методом рандомизации были сформированы 4 группы больных. Пациенты 1-й группы (n=42) получали стандартную терапию – СТ (десенсибилизирующие, антигистаминные, сосудистые, седативные средства, гепатопротекторы; витаминотерапию; местную отшелушивающую и разрешающую терапию; общее субэритемное ультрафиолетовое облучение).

Пациентам 2-й группы (n=32) на фоне СТ проводили дискретный центрифужный плазмаферез (3–5 сеансов, в среднем – 3,4 процедуры на 1 пациента). За 1 сеанс производилась эксфузия 1200–1600 мл крови (из расчета 20 мл/кг). Удовлетворительное общее состояние больных позволяло возмещать потерю плазмы физиологическим раствором, что исключает вероятность заражения вирусными инфекциями и существенно уменьшает стоимость процедуры.

В 3-й группе (n=42) пациенты получали в комплексе терапии 5–10 (в среднем – 7,5) внутривенных капельных вливаний озонированного физиологического раствора (ОФР). ОФР готовили на медицинском генераторе озона «Медозонс БМ» (Россия, Н. Новгород) путем барботажа через изотонический раствор хлорида натрия озонкислородной смеси в течение 10 мин. Объем вливания – 200 мл, концентрация озона – 2,5 мг/л.

У пациентов 4-й группы (n=34) в комплекс лечения входили 3–5 сеансов (в среднем – 3,6) плазмафереза с аутотрансфузией озонем модифицированной эритроцитной взвеси (ПА-АОМЭ) по нашей методике (патент №2394563, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 20.07.10). Принцип метода: при дискретном плазмаферезе одна из порций аутоэритроцитов (2,5–3,5 мл/кг) перед возвращением пациенту разводилась не физиологическим раствором, а 200 мл ОФР с концентрацией озона 2,5 мг/л.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту больных, давности заболевания, тяжести кожного процесса, характеру сопутствующей патологии.

Таблица 1

Динамика индексов PASI и ДИКЖ на фоне разных комплексов терапии псориаза (M±m)

Группа больных	Индекс PASI, баллы			ДИКЖ, баллы		
	до лечения	после лечения	динамика, %	до лечения	после лечения	динамика, %
1-я (СТ)	14,70±1,26	6,28±0,77	57,2	20,10±0,73	14,4±0,82	28,6
2-я (СТ + плазмаферез)	15,10±1,19	3,98±0,54	73,6	20,60±0,81	8,96±0,98	56,4
3-я (СТ + озонотерапия)	14,80±1,14	5,00±0,61	66,1	19,30±0,60	11,1±0,84	42,4
4-я (СТ + ПА-АОМЭ)	16,60±1,17	3,71±0,41	77,6	20,30±0,92	8,26±0,73	59,3

Для динамической оценки течения кожного процесса использовали индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – интегральный индекс оценки площади псориатических поражений и тяжести процесса, для оценки характера влияния дерматологического заболевания на качество жизни (КЖ) пациентов – дерматологический индекс КЖ (ДИКЖ).

В динамике в образцах периферической крови, взятой асептически из локтевой вены утром до еды, определяли содержание: IgM, IgG, IgA (метод радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини); ЦИК (метод преципитации с 3,5% раствором раствора полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 Д); уровни интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ4 и фактора некроза опухоли-α – ФНОα (иммуноферментный метод с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск) согласно инструкции производителя.

Контрольную группу составили 26 здоровых лиц (средний возраст – 42,9 года), не имевших на момент обследования клинических признаков иммунопатологии.

Для статистической обработки результатов использовали программу Microsoft Excel. Применяли методы описательной статистики с вычислением среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (m). Степень достоверности различия показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверно значимыми результаты считали при p<0,05.

Индекс PASI на фоне лечения снизился (p<0,001) во всех группах (табл. 1). После лечения величина PASI у больных, прошедших СТ, была выше, чем у пациентов, получавших в комплексе терапии плазмаферез (p<0,05) и его сочетание с озонотерапией (p<0,01).

ДИКЖ на фоне терапии также уменьшился (p<0,001) у пациентов всех групп (см. табл. 1). Величина ДИКЖ во 2-й (СТ + плазмаферез), 3-й (СТ + озонотерапия) и 4-й (СТ + ПА-АОМЭ) группах через 3 мес после окончания курса терапии была достоверно ниже, чем в 1-й группе, что свидетельствует о более высоком уровне КЖ во 2-й, 3-й и 4-й группах.

Продолжительность ремиссии у пациентов, получавших плазмаферез (10,4±2,62 мес) и плазмаферез в сочетании с озонотерапией (12,2±2,93 мес), была достоверно выше, чем у больных 1-й группы (3,72±1,81 мес; в обоих случаях – p<0,05).

Переносимость процедур гемокоррекции во всех группах была вполне удовлетворительной. Существенных побочных эффектов и обострения кожно-

Таблица 2

Некоторые иммунологические показатели у больных с обострением псориаза (M±m)

Показатель	Здоровые лица	Больные псориазом
IgM, г/л	0,88±0,04	1,41±0,07**
IgG, г/л	11,10±0,42	11,60±0,32
IgA, г/л	1,79±0,06	3,05±0,16**
ЦИК, усл. ед.	50,40±2,46	11,00±2,11**
ФНОα, пг/мл	16,70±4,17	36,90±2,74*
ИЛ2, пг/мл	6,42±1,21	11,90±0,67*
ИЛ4, пг/мл	19,90±5,44	24,30±1,58

Примечание. * – p<0,01; ** – p<0,001.

Таблица 3

Динамика некоторых иммунологических показателей при включении в комплекс терапии вульгарного псориаза методов гемокоррекции (M±m)

Показатель	Группа больных			
	1-я (СТ; n=42)	2-я (СТ + плазмаферез; n=32)	3-я (СТ + озонотерапия; n=42)	4-я (СТ + ПА-АОМЭ; n=34)
IgM, г/л	1,35±0,18 1,29±0,27	1,41±0,21 0,96±0,12*	1,37±0,22 1,10±0,15	1,41±0,15 1,07±0,12*
IgG, г/л	10,50±1,04 10,60±1,04	10,20±0,67 9,74±0,74	11,70±0,93 11,10±0,66	10,70±0,55 10,10±0,58
IgA, г/л	3,62±0,71 3,83±0,78	2,80±0,32 1,87±0,22*	2,47±0,31 2,33±0,31	2,82±0,33 2,82±0,34
ЦИК, усл. ед.	110,30±6,13 106,70±2,91	115,70±5,52 97,30±4,93*	114,70±5,29 95,70±4,25**	116,50±3,92 95,60±3,83**
ФНОα, пг/мл	40,50±7,79 27,30±8,31	40,90±6,35 20,90±5,57*	41,40±10,7 30,90±7,96	38,70±7,31 18,00±6,23*
ИЛ2, пг/мл	11,10±1,63 8,23±1,89	11,60±1,70 7,77±1,09	12,90±1,56 9,54±1,50	12,2±2,3 6,08±1,31*
ИЛ4, пг/мл	23,30±6,16 22,50±5,24	27,40±3,36 23,40±3,29	27,10±5,06 22,90±4,27	23,3±5,1 24,7±4,24

Примечание. В числителе приведены данные до лечения, в знаменателе – после лечения; * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

го процесса на фоне лечения не было отмечено ни у одного пациента.

У пациентов с обострением распространенного псориаза выявлены существенные изменения в гуморальном звене иммунитета (табл. 2) – повышены уровни IgM и IgA ($p < 0,001$). При этом уровень IgG в крови существенно не отличался от такового у здоровых лиц. Количество мелко-дисперсных ЦИК было существенно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Можно полагать, что гиперактивный гуморальный иммунный ответ с высоким уровнем ЦИК, гипериммуноглобулинемией М и А свидетельствует о развитии при псориазе патологического «иммунокомплексного синдрома», способствующего системному характеру заболевания.

При исследовании цитокиновой системы в сыворотке крови больных с обострением псориаза выявлено повышение уровня ФНО α и ИЛ2 ($p < 0,01$). Повышение уровня ФНО α отражает системный воспалительный характер псориатического процесса [7]. Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ4 имело тенденцию к повышению, однако различие не было достоверным. Увеличение содержания ФНО α и ИЛ2 при отсутствии повышения уровня ИЛ4 характерно для иммунного ответа по Th1-типу [8].

Нарушения гуморального иммунитета у больных псориазом носили весьма стойкий характер (табл. 3). На фоне СТ достоверной динамики исследованных показателей не выявлено.

При включении в комплекс терапии плазмафереза отмечалось снижение уровней IgM, IgA, ФНО α , ЦИК (во всех случаях – $p < 0,05$). Возможная причина снижения уровня ЦИК после процедур плазмафереза – изменение рецепторной активности эритроцитов с увеличением фиксации иммунных комплексов и их транспортировкой в печень к клеткам Купфера. По всей видимости, иммунокоррирующий эффект плазмафереза определяется не только механическим удалением из циркуляции провоспалительных цитокинов, иммунных комплексов, аутоантигенов, но и улучшением реологических свойств крови, уменьшением гипоксии тканей, что приводит к улучшению функционирования различных систем организма человека, в том числе – и органов иммунной системы [3].

В группе больных, получавших на фоне СТ внутривенные инфузии ОФР, выявлено уменьшение содержания ЦИК. Можно предположить, что снижение уровня ЦИК на фоне озонотерапии обусловлено улучшением их элиминации за счет оптимизации микросомальной функции гепатоцитов и усиления почечной фильтрации [6, 9]. Один из основоположников озонотерапии V. Bossi [10] связывает иммунокоррирующий эффект озона с его влиянием на выработку цитокинов лимфоцитами и моноцитами, нормализацией уровня иммуноглобулинов. При воздействии активных форм кислорода, вероятно, изменяются экспрессия рецепторов на мембранах иммунокомпетентных клеток и спектр вырабатываемых ими цитокинов.

У пациентов, получавших сеансы ПА-АОМЭ, произошло снижение уровня IgM

($p < 0,05$), ФНО α ($p < 0,05$), ИЛ2 ($p < 0,05$), ЦИК ($p < 0,01$). По мнению Н.Ю. Векслера и соавт. [4], озонирование полученной при плазмаферезе и возвращаемой эритроцитной взвеси позволяет уменьшить количество токсинов и других адсорбированных молекул, находящихся на мембране эритроцитов.

Таким образом, для больных с обострением распространенного вульгарного псориаза характерны повышение уровней ФНО α и ИЛ2 в сыворотке крови, а также – гиперактивный гуморальный иммунный ответ с высоким уровнем ЦИК, гипериммуноглобулинемией М и А. СТ без использования иммуносупрессантов не влияет на нарушенные показатели гуморального иммунитета.

Включение плазмафереза, озонотерапии и их сочетания в комплекс лечения псориаза способствует более выраженной положительной динамике кожного процесса, улучшению КЖ пациентов. Введение методов эфферентной и окислительной гемокоррекции в комплекс лечения псориаза также способствует избирательной коррекции нарушенных иммунологических показателей.

Клинико-лабораторная эффективность наиболее выражена при сочетании плазмафереза и озонотерапии; такое сочетание методов увеличивает продолжительность ремиссии у больных псориазом.

СИСТЕМНАЯ ОЗОНОТЕРАПИЯ



САППАРАТОМ "МЕДОЗОНС-СИСТЕМ"

реклама

ЭФФЕКТИВНА КЛИНИЧЕСКИ

ВЫГОДНА ЭКОНОМИЧЕСКИ

Узнать об оборудовании
и оснащении для озонотерапии:

603089 г. Н.Новгород, ул. Б.Панина, 9



MEDOZONS®
Since 1995

тел. +7 831 421 00 00

www.medozons.ru

В нашей стране и за рубежом [11, 12] продолжается разработка новых методов гемокоррекции, позволяющих повысить эффективность и улучшить переносимость терапии псориаза, основанной преимущественно на методах иммуносупрессии.

Литература

1. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Овчинникова Е.А. и др. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии // Качественная клин. практика. – 2002; 1: 71–7.
2. Krueger J., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis // *Ann. Rheumat. Dis.* – 2005; 64: 1130–6.
3. Пиксин И.Н., Федосейкин И.В., Бякин С.П. Квантовые и эфферентные методы лечения в хирургии / М.: Наука, 2010; 248 с.
4. Векслер Н.Ю., Бояринов Г.А., Макаров Н.А. и др. Тактика интенсивной терапии больных с острым деструктивным панкреатитом // *Вестник интенсивной терапии.* – 2004; 5: 180–3.
5. Данилов А.Ю. Клинико-патогенетическое обоснование применения эфферентных методов и озонотерапии в ранней реабилитации больных, перенесших миомэктомию. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009; 48 с.
6. Масленников О.В., Конторщикова К.Н., Грибкова И.А. Руководство по озонотерапии / Н. Новгород: Вектор-ТиС, 2008; 326 с.
7. Знаменская Л.Ф., Егорова Ю.Ю., Зитнер С.В. Механизм реализации биологического действия фактора некроза опухоли при псориазе // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 2011; 2: 13–7.
8. Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи // *Имунопатол., аллергол., инфектол.* – 2008; 1: 41–55.
9. Bitkina O., Kosheleva I., Baitayakov V. Ozone therapy using in dermatological practice. Russian experience // *Revista Española de Ozonoterapia.* – 2014; 4 (3): 62.
10. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today // *J. Biolog. Regulators and Homeostatic agents.* – 1997; 10 (2/3): 31–53.
11. Furusawa K., Hasegawa T., Ikeda S. Immunosuppressant and infliximab-resistant generalized pustular psoriasis successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis // *Ther. Apher. Dial.* – 2012; 16 (4): 379–80.
12. Liunbruno G., Centoni P., Molfettini P. et al. Lymphocytapheresis in the treatment of psoriasis vulgaris // *J. Clin. Apher.* – 2006; 21: 158–64.

HEMOCORRECTION METHODS IN THE TREATMENT OF PSORIASIS

V. Baitayakov¹, MD; **N. Filimonkova**², MD; **L. Novikova**¹, Candidate of Medical Sciences

¹N.P. Ogarev Mordovian State University, Saransk

²Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

A total of 150 patients (mean age 37.5 years) with an exacerbation of generalized psoriasis vulgaris were examined to investigate the impact of plasmapheresis, ozone therapy, and their combination on its clinical course and some parameters of humoral immunity. A hyperactive humoral immune response with the high level of circulating immune complexes and the increased levels of IgM, IgA, and proinflammatory cytokines was found in the patients with psoriasis. Hemocorrection methods used in patients with psoriasis contributed to the enhanced clinical efficiency of treatment, better quality of life in the patients, and selective correction of impaired immunological parameters.

Key words: psoriasis vulgaris, humoral immunity, cytokines, plasmapheresis, ozone therapy.