УДК: 616.517:612.017.1-08

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В ПРОЦЕССЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УСТЕКИНУМАБА

САБИРОВ У.Ю.[1], ХУШВАКТОВА М.Ф.[1], РАХМАТОВ А.Б.[1], ИЗВЕКОВА О.В.[1]

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

https://doi.org/10.5281/zenodo.21338964

АННОТАЦИЯ

Приведены данные иммунофенотипирования 68 больных псориазом, получавших биологический препарат (устекинумаб) в дозе 45/90 мг. Индекс PASI до лечения в среднем составлял 22,5±3,8 баллов. Применение устекинумаба приводило к нормализации основных показателей иммунного статуса (иммунорегуляторный индекс и др.), указывающее на выраженный противовоспалительный эффект указанного препарата, наряду с достоверным снижением индекса PASI до 10,1±0,9 баллов (p<0,001).

Ключевые слова: *псориаз, клиника, иммунный статус, лечение.*

АННОТАЦИЯ

Ушбу маколасида псориаз билан огриган 68 нафар беморда иммунофенотиплаш натижалари келтирилган. Беморлар 45/90 мг дозада биологик препарат – устекинумаб билан даволанган. Даволашгача PASI индекси уртача 22,5±3,8 баллни ташкил этган. Устекинумаб кулланилиши иммун холатнинг асосий курсаткичлари (иммунорегулятор индекс ва бошкалар) нормаллашишига олиб келган булиб, мазкур препаратнинг яккол яллигланишига карши таъсирини курсатади. Шу билан бирга PASI индекси ишончли равишда 10,1±0,9 баллгача камайган (p<0,001).

Калит сўзлар: *псориаз, клиника, иммун холат, даволаш.*

ABSTRACT

The article presents data on immunophenotyping in 68 patients with psoriasis who received the biological agent ustekinumab at a dose of 45/90 mg. Before treatment, the mean PASI score was 22,5±3,8 points. The use of ustekinumab led to normalization of the main indicators of immune status (including the immunoregulatory index and othe), indicating a pronounced anti-inflammatory effect of the drug. At the same time, a statistically significant reduction in the PASI score to 10.1±0.9 points was observed (p<0.001).

Key words: *psoriasis, clinical features, immune status, treatment.*

В мире насчитываются миллионы больных псориазом, которым необходима реальная медицинская помощь, ввиду того, что заболевание имеет системный характер и могут поражаться многие органы и системы организма [1,3,6,8,10,13]. Псориаз рассматривается как мультифакториальное заболевание, которое имеет важное значение как серьезная и социальная проблема, связанная с поражением внутренних органов, в частности, суставного аппарата и развитием инвалидности [12,13]. По данным ВОЗ популяционная частота псориаза в разных странах колеблется от 1 до 10%, что создает серьезную медико-

социальную проблему для дерматологов и врачей других специальностей [1,10,13,23].

В последнее время в этиологии и патогенезе псориаза доказано участие иммунной системы, при этом ключевая роль принадлежит активированным Т-лимфоцитам и провоспалительным цитокинам. По данным различных авторов [2,5,7,11,16,17] патологический процесс в коже больных псориазом начинается с активации кератиноцитов неизвестным стимулирующим фактором (бактериальная или вирусная инфекции, механическое повреждение, стресс, алкоголь и т.д.) [13,18]. Поврежденные кератиноциты начинают выделять провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF-α), которые активируют антигенпрезентирующие клетки Лангерганса, причем последние мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где активируют Т-лимфоциты с последующей презентацией им антигена, связанного с молекулой главного комплекса гистосовместимости, при взаимодействии специфических пар лигандов на их поверхности [7,11,14,19].

Под влиянием IL-12 и IL-23 активированные Т-лимфоциты в лимфатических узлах дифференцируются в Th1 и Th17 типа (11). Активированные Th1-лимфоциты мигрируют в кожу, где TNF-α, производимый кератиноцитами и активированными дендритными клетками, облегчает диапедез Т-лимфоцитов в дерме и эпидермисе [20,22]. TNF-α индуцирует инфильтрацию кожи иммунными клетками путем индукции хемокинов и увеличения молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов кожи. Th1-клетки, помимо TNF-α, вырабатывают INF-Y и Th17 (IL-17 и IL-22). Синтезируемые цитокины воздействуют на поверхностные рецепторы кератиноцитов, приводя к их гиперпролиферации, рециркуляции в кожу Т-лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов. В ответ на эту цитокиновую активацию кератиноциты и другие клетки продуцируют иммунные медиаторы, которые стимулируют и усиливают воспалительную реакцию в коже [2,7,15,17,20].

Из существующих генно-инженерных биологических препаратов нами был выбран устекинумаб – полностью человеческое анти-IL-12/23 антитело, который продемонстрировал свою эффективность и безопасность в 3-й фазе клинических исследований с участием 2899 больных псориазом. Два других плацебо-контролируемых исследования (PHOENEX 1 и PHOENEX II) устекинумаба была выявлена эффективность в терапии больных бляшечным псориазом и псориатической ониходистрофией [4,9,21]. В этих исследованиях проводилась апробация двух режимов дозировки препарата: 45 мг и 90 мг подкожно еженедельно в течение первых 4 недель, а затем один раз в 3 месяца.

Целью настоящего исследования являлась оценка терапевтической эффективности и динамика иммунологических показателей у больных псориазом, получавших устекинумаб (стелара).

Под нашим наблюдением находилось 68 больных (мужчин-41, женщин-27) в возрасте от 20 до 45 лет и давностью заболевания от 3 месяцев и более 10 лет, поступивших на стационарное лечение в дерматологические отделения РСНПМЦДВиК МЗ РУз. Были установлены следующие разновидности псориаза: вульгарная – у 29 (42,6%) больных; экссудативная – у 10 (14,7%); артропатическая – у 24 (35,3%); эритродермическая – у 5 (7,4%) больных. Всем больным был проведен расчет индекса PASI на аппарате «FOTOFEUNDER», к обследованию привлекались пациенты, имевшие индекс PASI более 15-20 баллов.

Критериями включения пациентов в группу наблюдения явились; наличие клинически подтвержденных псориатических элементов в стадии прогрессирования заболевания, наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании с проведением клинико-лабораторных исследований и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии.

Критерии исключения больных из обследуемой группы явились: стационарная и регрессирующая стадии заболевания, злокачественные новообразования, хронические заболевания внутренних органов инфекционно-аллергической природы, наличие установленного диагноза гепатита, в том числе вирусного, гепатоза

алкогольного и жирового, применение иммунотропных и антиоксидантных лекарственных препаратов в последние 6 месяцев, получение иммуносупрессивной терапии в ходе проведения исследований, последнее лечение по поводу псориаза, проведенное менее 6 месяцев назад, а также нарушение режима лечения.

Диагноз устанавливали клинически при осмотре кожных покровов с соблюдением общепринятых критериев (выявление симптомов псориатической триады, наличие изоморфной реакции Кебнера в прогрессирующей стадии дерматоза).

Для установления тяжести кожно-патологического процесса был использован индекс PASI (Psoriasis Areand Severity Index), который определялся с помощью системы «FotoFinderSystems GmbH» (Германия), позволяющей унифицировать подсчет указанного индекса, исключая влияние человеческого фактора.

Иммунологические исследования проводили на проточном цитофлуориметре «Beckman Coulter Navios». Аппарат предназначен для проведения качественного и количественного измерения биологических и физических свойств клеток, а также других частиц, последовательно проходящих через проточную ячейку в потоке обжимающей жидкости и облучаемых лазерным лучом.

Методика заключается в следующем: в реакционную пробирку вносят 100 мкл крови с ЭДТА. Вносят необходимый объем специфического конъюгированного антитела IOTest (CD45+; CD3+; CD4+; CD16+; CD20+; CD234+; CD25+; CD8+; CD95). Заготовку перемешивают на микроцентрифуге «Vortex» в течение нескольких секунд и ингибируют 15-20 мин при комнатной температуре в защищенном от света месте. Затем проводится лизис эритроцитов, для чего в пробирку вносят 1000 мкл лизирующего раствора (VersalLyse), перемешивают на микроцентрифуге и подвергают инкубации. Удаляют супернатант аспирацией. Ресуспендируют клеточный осадок в 3 мл ФСБ. Затем вновь центрифугируют в течение 5 мин при 150g при комнатной температуре. После завершения пробоподготовки пробирки загружают в проточный цитофлуориметр и проводят сначала контрольные исследования на стандартном реагенте «Flow Checkpro Fluorospheres» для подтверждения корректной работы прибора, а затем исследуемых образцов. Результаты отражаются в виде процентного содержания клеток (относительное количество). Сравнение проводится с контрольной группой, состоящей из 20 здоровых человек, без отягощенного дерматологического анамнеза. Определение клеточного состава (иммунофенотипирование) лимфоцитов крови – основной компонент в оценке иммунного статуса – выполняется методом проточной цитофлуориметрии, в основе которой лежит фотометрическое и флюоресцентное измерение отдельных клеток. Иммунофенотипирование – это характеристика клеток, полученная пр помощи моноклональных антител или каких-либо других зондов, позволяющих судить об их типе и функциональном состоянии по наличию того или иного набора клеточных маркеров.

Результаты иммунофенотипирования 68 больных псориазом представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели иммунного статуса у больных псориазом

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные псориазом до лечения	Больные псориазом после лечения
Лимфоциты, CD45+	28,8±3,5	49,1±4,4	40,2±5,1
Т-лимфоциты, CD3+	70,3±8,7	79,3±5,5	77,1±5,1
В-лимфоциты, CD20+	15,4±2,8	19,1±1,3	16,5±3,5*
Т-хелперы, CD3+CD4+	43,4±7,1	35,4±6,1	39,2±4,2*
Цитотоксические Т-лимфоциты, CD3+CD8+	24,7±2,9	46,7±4,3	37,5±2,5*

Иммунорегуляторный индекс, CD4+/CD8+	1,75±0,2	0,76±0,05	1,05±0,02*
Кортикальные тимоциты, CD4+CD8+	1,2±0,01	5,3±0,2	4,2±0,3
Естественные Т-киллеры, CD3+CD16+	2,6±0,03	0,5±0,02	2,1±0,05*
Натуральные киллеры, CD3-CD16+	15,6±2,2	8,5±0,8	11,5±2,9*

Примечание: * - достоверность различий до и после лечения при p<0,05.

Как видно из представленных данных среди больных псориазом наблюдаются выраженные нарушения Т-клеточного иммунитета, независимо от клинических форм дерматоза. У больных псориазом отмечается повышение количества лимфоцитов, что является свидетельством выраженной воспалительной реакции псориатического процесса. В то же время наблюдается снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов, что свидетельствует о недостаточности клеточного иммунитета, а именно о недостаточности клеточно-эффекторного звена иммунитета. При всех клинических формах псориаза наблюдается увеличение показателей CD20+клеток, что подтверждает аутоиммунный характер данного дерматоза, в том числе и понижение NK- лимфоцитов (натуральные киллеры) с фенотипом CD3+-CD16+.

Как показали проведенные исследования у больных псориазом в общей группе отмечаются нарушения клеточного иммунитета (снижение показателя CD4+ и повышение содержания CD8+), что приводит к снижению значений иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) у больных псориазом.

При лечении больных псориазом был использован устекинумаб в дозе 45/90 мг в зависимости от веса пациентов. Переносимость препарата была удовлетворительной, ни в одном случаев не было зарегистрировано каких-либо побочных эффектов. Промежуточный контроль был осуществлен через 1 месяц (2 инъекции препарата), когда в общей группе больных псориазом отмечалось снижение индекса PASI с 22,5±3,8 баллов до 10,1±0,9 баллов (p<0,01), что является убедительным фактом эффективности устекинумаба у больных псориазом, что согласуется с данными литературы [4,9,21].

Таким образом, до лечения у больных псориазом отмечается значительные нарушения иммунного статуса, которые в процессе терапии биологическим препаратом (устекинумаб) имеют тенденцию к нормализации, что клинически выражается регрессом псориатических элементов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич В.П., Базыка Н.П. Псориаз. Москва: Медицинская лимтература. 2007. 192с.
2. Айвазян А.А. псориаз – иммунозависимое заболевание. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2014;2:36-38.
3. Арифов С.С. Псориаз. Ташкент. 2019. 176с.
4. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Соколовский Е.В. Таргетная терапия псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;2:42-52.
5. Барило А.А., Смирнова С.В., Смольникова М.В. Показатели иммунитета у больных псориатическим артритом в зависимости от возраста. Медицинская иммунология. 2019;21(1):69-76.
6. Беляев Г.М. Псориаз, псориатическая артропатия. Москва: МедПрессИнформ. 2005. 175с.
7. Данилов С.И., Кашутин С.А. Рецепторы и лиганды иммунокомпетентных клеток у больных с различными фенотипами псориаза. Клиническая дерматология и венерология. 2010;2:111-114.

8. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориатическая болезнь. Саратов. 1992. 174с.
9. Знаменская Л.Ф., Свищенко С.И. Первый опыт применения препарата устекинумаб в терапии больных псориазом в России. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;2:48-52.
10. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В., Лила А.М. Псориаз. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328с.
11. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Д.Ф. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;1:35-48.
12. Кунгуров Н.В., Филимонкина Н.Н., Тузанкина И.Н. Псориатическая болезнь. Екатеринбург. 2002. 193с.
13. Рахматов А.Б. Псориатическая болезнь. Ташкент. 2019. 238с.
14. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. Санкт-Петербург: Наука. 2000. 231с.
15. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Мошкалов А.В. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза (обзор литературы). Вестник дерматологии и венерологии. 2007;1:3-6.
16. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э, Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;4:20-26.
17. Abbas A, Lichman A, Puber J. Cellular and molecular immunology. New York. 1991. 543p.
18. Boehneke W. Etiology and pathogenesis of psoriasis. Rheum Dis Clin North Amer. 2015;41(4):665-675.
19. Ghoreschi K, Rocken M. Immunopathogrnrsis of psoriasis. J Dtschg Dermatol Ges. 2003;7(1):524-532.
20. Kim J, Krueger J. The immunopathogenesis of psoriasis. Dermatol Clin. 2015;33(1):13-23.
21. Kim J, Krueger J. Highly effective new treatment for psoriasis target the IL-23/Type 17 T-cell autoimmune axis. Ann Rev Med. 2017;68:255-269.
22. Lowes MA, Bowcock AM, Kruger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature. 2007;445(8):866-873.
23. Parisi R, Symmons D, Griffiths C. Global Epidemiology of Psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2012;133:377-385.