

## Динамика клинического и иммунного статуса больных тяжелым псориазом в процессе терапии ремикейдом

М.И. Курдина

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова  
Медицинский Центр Управления делами Президента РФ

## Dinamies of clinical and immune status of the patients with severe psoriases during therapy with remikaid

M.I. Kurdina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

### Аннотация

Представлена оценка клинической эффективности применения моноклональных антител к фактору некроза опухоли- $\alpha$  – ремикейда – и его влияния на иммунный статус больных тяжелыми формами псориаза.

### Ключевые слова

Псориаз, иммунный статус, инфликсимаб (ремикейд)

Одним из перспективных направлений терапии тяжелых форм псориаза является использование антицитокиновых препаратов, в частности, моноклональных антител к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). В ряде работ отечественных и зарубежных авторов [1, 2, 4-6] показана клиническая эффективность инфликсимаба (ремикейда). Публикаций, в которых изучали бы влияние препарата на иммунный статус больных, нами не обнаружено.

Цель данного исследования - оценка клинической эффективности и влияния на иммунный статус инфликсимаба (ремикейда) у больных тяжелыми рефрактерными формами псориаза.

### Материал и методы

На базе кожного отделения многопрофильной клинической больницы за период с 2002 по 2006 год включительно обследовано 35 больных псориазом, клиническая характеристика которых представлена в табл. 1.

Курс лечения ремикейдом состоял из трех внутривенных инфузий в дозе 3 мг/кг исходно, через 2 и 6 недель от начала лечения. Всем больным до начала и после окончания терапии проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование и исследование иммунного статуса.

Иммунологические тесты выполнены в лаборатории клинической иммунологии ЦКБ МЦ УД Президента РФ. Подсчет лейкоцитов проводили на автоматическом счетчике клеток «Coulter Counter» фирмы Coultronics (Франция). Определение Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и их субпопуляций CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) проводили методом непрямой иммунофлюоресценции на проточном цитометре «FacsCalibur» фирмы Becton-Dickinson (Великобритания) с использованием соответствующих моноклональных антител. Уровень IgG-, IgA-содержащих ЦИК определяли на спектрофотометре «СФ-46» (Россия) при длине волны 450 нм и концентрации полиэтиленгли-

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика больных (n=35)**

Показатель	Количество (абс.)
Возраст, годы	39±17, от 18 до 72
Мужчины/женщины	18/17
Длительность заболевания, годы	2815, от 7 до 43
Клиническая форма псориаза:	
- распространенный вульгарный псориаз	25
- экссудативный псориаз	5
- пустулезный псориаз	1
- эритродермия	4
- псориагический артрит	17
Индекс PASI до лечения	45±9
Предшествующее лечение:	
- традиционная «базисная терапия»	35
- гемосорбция	4
- плазмаферез	13
- этретинат	15
- кортикостероиды внутрь	3
- ПУВА-терапия	25
- метотрексат	12
- циклоспорин А	11

коля (ПЭГ) 8,3% и 16%. Антитела (АТ) к периферическим клеткам крови (АТ к мембране и цитоплазме нейтрофилов, к лимфоцитам и тромбоцитам) исследовали методом непрямой иммунофлюоресценции на микроскопе «Leitz» (Германия). Ревматоидный фактор (РФ) определяли в реакции пассивной агглютинации. IgG, IgA, IgM в крови определяли методом нефелометрии на нефелометре «Behring» (Германия) с использованием стандартных антисывороток. Если полученный результат выходил за пределы нормы, то проводили повторное исследование методом радиальной иммунодиффузии (метод Манчини).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft, USA).

### Результаты и обсуждение

В среднем по группе после первой инфузии препарата у больных начинался регресс высыпаний: на 3-5 сутки уменьшались экссудативные явления и исчезал венчик гиперемии вокруг папул и бляшек; на 8-10 - появлялся псевдоатрофический ободок Воронова, уменьшалась инфильтрация имевшихся ранее элементов, прекращалось появление новых.

После третьей инфузии (через шесть недель) наблюдения у подавляющего большинства пациентов (89%) достигнуто состояние полной клинической ремиссии и у 4 (11%) - значительное улучшение. Кроме того, у всех пациентов начался рост здоровых ногтевых пластин, пораженных ранее.

Динамика индекса PASI иллюстрирует терапевтический эффект препарата: в среднем по группе после первого введения индекс статистически значимо снизился практически вдвое (от 45±9 до 23±7), после второй – на 75% (до 13±4). В целом по группе в результате короткого курса терапии ремикейдом уменьшение индекса PASI на 75% и более (PASI-75) достигнуто у 33 из 35 пациентов (94%). Полученные результаты сопоставимы с результатами аналогичных исследований, проведенных за рубежом на схожих популяциях больных псориазом. Так, например, в проведенном в 2001 году U. Chaudhari и соавторами двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на лечение инфликсимабом в дозе 5 мг/кг ответили 82% больных, 10 мг/кг – 91% больных [3].

Характер иммунологических нарушений у наблюдаемых нами больных до начала лечения, представлен в табл. 2. Обращает на себя

Таблица 2

Состояние иммунного статуса у больных псориазом до лечения и после лечения ремикейдом (n=35)

Показатели	Норма	До лечения	После лечения	P
Индекс PASI	0	45±9	13±4	<0.0001
Лейкоциты, кл/мкл	4000-9000	6276±842	6439±764	нз
Лимфоциты, отн.	25-55%	31,9±1,7	41,2±2,5	<0.0001
Лимфоциты, абс., кл/мкл	1250-2500	1075±385	1160±328	нз
CD3 <sup>+</sup> T-лимфоциты, отн.	55-75%	34±12	38±13	нз
CD3 <sup>+</sup> T-лимфоциты, абс., кл/мкл	1000-2000	1199±70	1319±96	нз
CD19 <sup>+</sup> B-лимфоциты, отн.	6-15%	6,3±0,5	7,2±1,3	нз
CD19 <sup>+</sup> B-лимфоциты, абс., кл/мкл	120-380	104±11	156±24	нз
CD4 <sup>+</sup> T-лимфоциты, отн.	35-55%	32±3	27±13	нз
CD4 <sup>+</sup> T-лимфоциты, абс., кл/мкл	640-1364	724±40	758±53	нз
CD8 <sup>+</sup> T-лимфоциты, отн.	15-30%	17±7	20±5	нз
CD8 <sup>+</sup> T-лимфоциты, абс., кл/мкл	235-761	438±40	432±34	нз
Соотношение CD4/CD8	1,4 -2,4	1.3±0.2	1.4±0.2	нз
Ig A, г/л	0,7-4	3.39±1.21	0.35±0.04	<0.0001
Ig M, г/л	0.7-3,5	1.1±0.3	1.3±0.2	нз
Ig G, г/л	8,4-21,2	12.9±3.3	9.2±2.8	<0.0001
ЦИК с Ig A ед. опт. пл.	0,3-0,7	3.79±0.41	0.42±0.04	<0.0001
ЦИК с Ig G ед. опт. пл.	0,02-0,14	16.82±1.58	12.62±2.79	<0.0001
Ревматоидный фактор	0	0	0	нз
Антитела к цитоплазме нейтрофилов ANCAp, титр	0 ÷ 1: 10	0 ÷ 1:160	0 ÷ 1:10	<0,001*
Антитела к цитоплазме нейтрофилов ANCAc, титр	0 ÷ 1: 10	0 ÷ 1:10240	0 ÷ 1:10	<0,02*
Антитела к мембране нейтрофилов, титр	0 ÷ 1: 20	0 ÷ 1:640	0	<0.02*
Антитела к лимфоцитам, титр	0 ÷ 1: 20	0 ÷ 1:10240	1:10240 ÷ 1:40	<0,001*
Антитела к тромбоцитам, титр	0 ÷ 1: 20	0 ÷ 1:20480	1:20480 ÷ 1:10	<0,001*

Примечания: нз – различия статистически не значимы

\*- сравнение проводилось с помощью непараметрического рангового критерия Уилкоксона

внимание статистически значимое повышение ЦИК с IgA, ЦИК с IgG. Кроме того, антитела к тромбоцитам выявлены у 33 (94,3%) больных, лимфоцитам - у 31 (88,5%), к мембране нейтрофилов - у 22 (62,9%) и к цитоплазме - у 27 (77%).

Кроме того, выявлена тенденция к лимфопении на фоне нормального общего количества лейкоцитов и снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета (как CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, так и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), более выраженное для CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, что повлекло за собой уменьшение иммунорегуляторного индекса.

В табл. 2 представлена динамика иммунного статуса больных псориазом в процессе лечения. Наблюдалась статистически не-

значимая тенденция к коррекции лимфопении, несущественные колебания субпопуляций лимфоцитов. Статистически значимо снизилось количество ЦИК с IgG, ЦИК с IgA и уровня антител к клеткам крови.

Поскольку в процессе лечения наблюдались однонаправленные изменения некоторых параметров иммунного статуса и индекса PASI, нами проведен корреляционный анализ с целью выявления связи между данными признаками (табл. 3). Клиническое улучшение состояния больных, отраженное в индексе PASI, статистически значимо коррелировало с уменьшением IgA и аутоиммунных параметров (ЦИК с IgG, ЦИК с IgA, антител к нейтрофилам).

**Таблица 3**  
**Корреляция PASI и параметров иммунного статуса (n=35)**

PASI	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
IgA	+0.44	0.02
ЦИК с IgG	+0.37	0.04
ЦИК с IgA	+0.62	0.003
АТ к цитоплазме нейтрофилов	+0.42	0.03
АТ к мембране нейтрофилов	+0.35	0.035

### Заключение

Короткий курс терапии ремикейдом в дозе 3 мг/кг не оказывал существенного влияния на показатели клеточного и гуморального иммунитета больных тяжелым псориазом. На фоне

лечения происходило статистически достоверное снижение титров антител к клеткам крови и концентрации IgA- и IgG-содержащих ЦИК. Нельзя исключить, что выявленный феномен носит транзиторный характер.

### Литература

1. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия — новое направление в лечении псориаза. Вестн. дерматол. и венерол. 2005; 1: 3-8.
2. Antoni C.E., Manger B. Biologicals: a new therapeutic approach for inflammatory diseases. Internist (Berl). 2004; Vol. 45 (Suppl. 1): 31-37.
3. Chaudhari U., Romano P., Milcahy L.D., et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. Lancet. 2001; Vol. 357: 1842-1847.
4. Feldman S.R., Gordon K.B., Bala M., et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. Br. J. Dermatol. 2005; Vol. 152(5): 954-960.
5. Gottlieb A.B., Evans R., Li S., et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Am. Acad. Dermatol. 2004; Vol. 51(4): 534-542.
6. Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D., et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; Vol. 56(1): 1-15.