

Р.Л. Степаненко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Стан показників імунної системи організму у хворих на псоріаз у динаміці лікування

**Мета роботи** — проаналізувати кількісні показники клітинної та гуморальної ланок імунної системи організму у хворих на псоріаз до та після курсів терапії.

**Матеріали та методи.** Під нашим комплексним спостереженням перебували 207 хворих на псоріаз вульгарний, в тому числі 126 (61 %) чоловіків і 81 (39 %) жінка. Вік пацієнтів — від 18 до 79 років. Показники клітинного імунітету в організмі оцінювали за зміною відносної та абсолютної кількостей Т-(CD3<sup>+</sup>) та В-(CD19<sup>+</sup>)-лімфоцитів, а також субпопуляцій (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup>, CD30<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>). Для ідентифікації поверхневих структур лімфоцитів використовували метод прямої імуофлюоресценції, за якого флюоресцентна мітка приєднана до анти-CD мононуклеарних антитіл серії Leu фірми Becton Dickinson (США). Обчислювання проводили на лазерному точному цитофлюориметрі фірми Baston (США).

**Результати та обговорення.** Найбільш позитивний вплив на клітинну ланку імунної системи виявлено у хворих на псоріаз, які отримували імунобіологічну терапію препаратом етанерцепт у поєднанні із вузькосмуговою (311 нм) фототерапією. Після лікування у пацієнтів цієї групи за рахунок суттєвого зниження продукції фактора некрозу пухлин та рівня його сироваткової концентрації зменшилися прозапальні зміни в клітинній ланці імунної системи, вірогідно зменшилася кількість лімфоцитів із раннім маркером активізації, які саме ініціювали подальший цитокіновий каскад розвитку та пролонгації запалення. Крім того, встановлене вірогідне зниження кількості CD30<sup>+</sup>-лімфоцитів є опосередкованим фактором, який свідчить про переключення Тх2-відповіді (автоімунні вияви) на Тх1, а отже, на досягнення клініко-імунологічної ремісії псоріатичного процесу. Вкрай важливим для функціонування імунної системи можна вважати і зниження вмісту активованих лімфоцитів, які експресують Fas-рецептор, оскільки внаслідок посиленого апоптозу лімфоцитів, а саме Т-цитотоксичних лімфоцитів, і відбувалися автоімунні та проліферативні зміни, притаманні загостренню псоріатичного процесу.

**Висновки.** Встановлено, що всі використані схеми терапії псоріазу мають імунореабілітуючі властивості, проте ступінь виразності їх був різним. Найефективніша схема терапії шляхом поєданого застосування етанерцепту та УФВ-терапії, завдяки чому зменшувалися проліферативні та запальні зміни в шкірі, антигенне навантаження, рівень циркулюючого імунного комплексу, автосенсибілізація та автоімунні порушення.

## Ключові слова

Псоріаз, системна імуносупресивна терапія, імунологічні зміни.

Нагромаджений значний матеріал свідчить про значення імунних, ендокринних, метаболічних порушень, а також роль генетичного чинника в розвитку псоріазу. При цьому провідними в патогенезі псоріазу вважають імунологічні та генетичні чинники [1].

Основними характеристиками патологічного процесу визнано: імунне запалення, що супроводжується активізацією Т-лімфоцитів, надмірною продукцією медіаторів імунної відповіді. Патологічний процес також характеризується наявністю автоімунного компонента та неадекватної активізації клітинної ланки імунітету, що зумовлює тотальний процес із Th1-цитокіновим

профілем, наявний гамма-інтерферон у цитоплазмі, що стимулює міграцію макрофагів з осередку запалення [2–6].

Клінічний перебіг псоріазу варіабельний та тяжкий. Попри велику різноманітність методів лікування псоріазу, спостерігається невідповідність між ефективністю та їхнім рівнем. Патогенетичні методи лікування псоріазу передбачають системне і місцеве лікування та використання додаткових методів терапії (світлолікування, фізіотерапевтичне лікування, бальнео-, психо-, кліматотерапія тощо) [1].

Обсяг терапевтичних заходів при псоріазі визначається основними параметрами шкірного

(стадією, типом, тривалістю, перебігом) та су-глобового патологічних процесів, а також ступенем виразності системних виявів.

За легкого ступеня шкірного псоріатичного процесу, зокрема у хворих з обмеженою бляшковою формою псоріазу, зазвичай застосовують тільки препарати зовнішньої терапії та засоби догляду за шкірою з урахуванням стадійності процесу. Зовнішню терапію поділяють на несупресивну (місцеві засоби із кератолітичним, розсмоктувальним, пом'якшувальним та/або зволожувальними ефектами) і супресивну (топічні глюкокортикостероїди, топічні ретиноїди) [7, 8].

У разі середньотяжкого та тяжкого ступенів перебігу псоріазу застосовують системну терапію, яка поділяється на несупресивну (для усунення домінуючих виявів супровідних уражень, зокрема інтоксикації з біохімічними та метаболічними порушеннями) і супресивну, що скерована на зменшення активності шкірного псоріатичного процесу та деструкції суглобового апарату.

Системна супресивна терапія псоріазу передбачає застосування глюкокортикостероїдів, хворобомодифікаційних препаратів (цитостатичних імуносупресантів, ароматичних ретиноїдів), сорбційних методів (плазмо- й гемосорбції, плазмаферезу), а також препаратів біологічної дії (моноклональних антитіл) [8].

Потрібно зазначити, що призначення системних кортикостероїдних гормонів і хворобомодифікаційних препаратів у разі лікування середньотяжкого та тяжкого псоріазу потребує всебічного індивідуалізованого обґрунтування. Системна терапія із застосуванням цих препаратів може призводити до дестабілізації псоріазу з формуванням торпідних, тяжких та атипичних форм дерматозу. Це зумовлено тим, що системні кортикостероїди та хворобомодифікаційні препарати не володіють вибірковою дією. Зокрема, пригнічення ними імунної реакції не обмежується пригніченням активізованих Т-лімфоцитів і відбувається паралельно з порушенням вуглеводного, білкового й ліпідного обміну.

Новим перспективним напрямом у терапії псоріазу є застосування препаратів біологічної дії — моноклональних антитіл. Вони володіють селективною дією, що дає змогу уникати багатьох ускладнень та побічних ефектів [6–8]. Разом із тим вивчення механізмів регулювання та впливу моноклональних антитіл на патогенетичні процеси в організмі хворих на псоріаз на системному і локальному рівнях, а також визначення їхньої терапевтичної ефективності потребують поглибленого дослідження.

Мета роботи — проаналізувати кількісні показники клітинної та гуморальної ланок імун-

ної системи організму хворих на псоріаз до та після терапії.

## Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 207 хворих на псоріаз вульгарний, у тому числі 126 (61 %) чоловіків та 81 (39 %) жінка. Вік обстежених — від 18 до 79 років. Показники клітинного імунітету оцінювали за зміною відносної та абсолютної кількості Т-(CD3<sup>+</sup>) і В-(CD19<sup>+</sup>)-лімфоцитів, а також субпопуляцій (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup>, CD30<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>). Для ідентифікації поверхневих структур лімфоцитів використовували метод прямої імунофлюоресценції, за якого флюоресцентна мітка приєднана до анти-CD мононуклеарних антитіл серії Leu фірми Becton Dickinson (США). Обчислювання проводили на лазерному проточному цитофлюориметрі фірми Baston (США).

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням пакета STATISTICA 7 та параметричних і непараметричних методів. Кількісні зміни визначали середнім значенням (M), стандартною похибкою (m), мінімальним та максимальним значенням, медіаною. Якісні зміни визначали абсолютними та відносними частотами (відсотками). Статистичну вірогідність різниці між групами для якісних змінних перевіряли критерієм  $\chi^2$ , точним критерієм Фішера. Тестування проводили для двостороннього рівня статистичної значущості ( $p < 0,05$ ).

## Результати та обговорення

Для оцінки терапевтичної ефективності препарату імунобіологічної дії етанерцепта і його комбінації з вузькосмуговою УФВ-терапією порівняно зі стандартними схемами терапії цього дерматозу всі 207 обстежених хворих розподілено на чотири рівноцінні клінічні групи з урахуванням віку і статі пацієнтів, а також тяжкості, характеру та тривалості псоріазу.

Хворих першої групи (54 пацієнти) лікували за стандартною схемою шляхом індивідуалізованого призначення топічних глюкокортикостероїдів різної сили дії (бетаметазон, гідрокортизону бутират, дексаметазон, клобетазол, метилпреднізолон, преднікарбат, тріамцінолон, флутиказол) з урахуванням тривалості і тяжкості перебігу дерматозу. Призначали інгібітори кальциневрину, вітамін D<sub>3</sub> або один із його аналогів, а також додаткову терапію, спрямовану на корекцію супутньої різнопланової патології. Терміни лікування — від 20 до 40 діб, залежно від тяжкості перебігу дерматозу.

Хворим другої групи (51 пацієнт) також призначали стандартну схему терапії із застосуван-

Таблиця 1. Вміст основних та активованих популяцій і субпопуляцій лімфоцитів у хворих на псоріаз у динаміці лікування (M ± m)

Показник	До лікування (n = 207)	Після лікування				Контрольна група (n = 35)
		Перша група (n = 54)	Друга група (n = 51)	Третя група (n = 50)	Четверта група (n = 52)	
Лейкоцити, × 10 <sup>9</sup> /л	6,41 ± 0,38	8,12 ± 0,49*	8,28 ± 0,53*	5,32 ± 0,27*	5,91 ± 0,51	6,58 ± 0,47
Лімфоцити, %	38,6 ± 1,74	22,6 ± 1,80*	24,1 ± 2,03*	28,6 ± 2,03	29,6 ± 2,16	30,37 ± 1,52
CD3 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	64,3 ± 2,18	65,1 ± 2,16	64,1 ± 1,76	61,8 ± 1,84	62,1 ± 2,06	63,48 ± 3,39
CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	42,2 ± 1,15*	41,6 ± 1,21*	38,8 ± 1,31*	32,4 ± 1,22#	32,7 ± 1,14#	33,12 ± 1,67
CD8 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	14,9 ± 1,06	15,2 ± 1,03*	14,8 ± 1,01*	18,1 ± 1,08#	19,5 ± 1,08#	19,08 ± 1,02
CD4/CD8	2,82 ± 0,04	2,71 ± 0,08*	2,62 ± 0,06*	1,79 ± 0,05#	1,67 ± 0,05#	1,71 ± 0,07
CD19 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	15,8 ± 0,21	15,2 ± 0,36*	15,1 ± 0,28*	10,7 ± 0,30#	9,3 ± 0,22#	9,61 ± 0,31
CD16 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	17,1 ± 0,98	16,9 ± 1,03	16,8 ± 0,73	12,6 ± 0,82**	12,2 ± 0,83**	17,26 ± 1,13
CD25 <sup>+</sup> CD71 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	21,50 ± 0,65	18,9 ± 0,53**	18,2 ± 0,56**	13,4 ± 0,41#	12,3 ± 0,42#	12,71 ± 0,39
CD95 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	7,83 ± 0,42	9,93 ± 0,27**	9,95 ± 0,11**	3,81 ± 0,23#	3,48 ± 0,17#	4,38 ± 0,18
CD30 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	7,13 ± 0,11	6,99 ± 0,22*	6,95 ± 0,41*	1,95 ± 0,09#	1,69 ± 0,05#	1,2 ± 0,04

Примітка. \* Вірогідність різниці показника з контрольною групою (p < 0,05); # вірогідність різниці показника в динаміці лікування (p < 0,05). Так само у табл. 2, 3.

ням топічних глюкокортикостероїдів, антигістамінних препаратів та додаткових засобів залежно від супутньої патології. Крім цього, всім хворим після індивідуалізованого визначення біодози призначали еритемні дози УФ-опромінення кварцевими лампами зонально за схемою І.І. Потоцького (щоденно або через день; на курс 12–15 сеансів). Тривалість лікування становила від 30 до 40 діб.

Хворих третьої групи (50 пацієнтів) лікували препаратом імунобіологічної дії етанерцепту у дозі 50 мг/тиж підшкірно протягом 3 міс.

Хворим четвертої (основної) групи (52 пацієнти) проводили аналогічну терапію препаратом імунобіологічної дії етанерцептом протягом 3 міс, а також призначали вузькосмугову УФ-В-терапію через день (на курс 10 сеансів).

Проведено порівняльну оцінку показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи організму хворих на псоріаз у динаміці застосування різних схем лікування (табл. 1).

До початку лікування у першій, другій, третій та четвертій (основній) клінічних групах спостереження не помічено вірогідної різниці показників. Під час первинного імунологічного дослідження у хворих на псоріаз виявлено такі зміни: загальна кількість лейкоцитів не мала вірогідної різниці порівняно з контролем (p > 0,1), проте відносний вміст лімфоцитів був вищим на 27,19 % (p < 0,05). Рівень CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів також вірогідно не відрізнявся від конт-

рольного (p > 0,1). Водночас встановлено підвищення вмісту CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів-хелперів на 27,48 % (p < 0,05) та зниження кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів на 22 % (p < 0,05) порівняно із контролем, що відображає автоімунні та прозапальні зміни в імунній системі при псоріазі. Зміна кількісного складу імунорегуляторних субпопуляцій спричинила підвищення імунорегуляторного індексу на 64,9 % (p < 0,05) порівняно із показником здорових осіб. Також встановлено підвищення відносної кількості CD19<sup>+</sup>-клітин у периферичній крові хворих на 64,4 % (p < 0,06) порівняно із аналогічним показником контрольної групи. Вміст CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів не мав вірогідної різниці порівняно з нормою (p > 0,1).

Ми встановили вірогідне підвищення вмісту активованих субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові хворих на псоріаз. Так, рівень CD25<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup>-лімфоцитів, які є маркерами ранньої активації лімфоцитів, перевищував показник контрольної групи на 69,2 % (p < 0,05), а CD95<sup>+</sup>-клітин, які експресують FAS-рецептор і готові вступити в апоптоз, на 78,82 % (p < 0,05). Також встановлено вірогідне підвищення відносної кількості CD30<sup>+</sup>-лімфоцитів, що становлять собою активовані клітини, які проводять сигнал до апоптозу, а також відображають рівень Тх2 клітин імунної системи, в 5,94 рази (p < 0,05) порівняно з нормою. Ці зміни підтверджують літературні дані про те, що перебіг псоріазу тісно

пов'язаний із гіперактивністю саме Тх2 ланки імунної системи із підвищеною активацією імуннокомпетентних клітин та надлишком синтезу Тх2-похідних цитокінів. У динаміці лікування хворих на псоріаз із використанням різних схем терапії встановлено їхній різноспрямований вплив на клітинну ланку імунітету.

У пацієнтів першої групи, яких лікували за стандартною схемою, на 23,4 % ( $p < 0,05$ ) підвищилася загальна кількість лейкоцитів порівняно з нормою. Відсоток лімфоцитів зменшився на 41,45 % ( $p < 0,05$ ). Такі зміни пов'язані із дією глюкокортикостероїдів на кровотворну систему, тобто підвищенням рівнів еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів, проте зниженням вмісту моноцитів та лімфоцитів.

У хворих на псоріаз до лікування зберігався рівень CD3<sup>+</sup>-клітин у периферичній крові ( $p > 0,1$ ) порівняно із даними контрольної групи. У динаміці лікування у хворих першої групи вміст Т-клітин не змінився ( $p > 0,1$ ). Також відсоток CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів вірогідно не змінювався ( $p > 0,1$ ) й залишався вищим за показник здорових осіб на 25,5 % ( $p < 0,05$ ). Відносний вміст CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів до терапії був нижчим від контрольного ( $p < 0,05$ ) і в динаміці лікування не змінювався, залишаючись нижчим від нормативного 20,34 % ( $p < 0,05$ ). При цьому показник імунорегуляторного індексу теж перевищував нормативні значення на 58,5 % ( $p < 0,05$ ) і не відрізнявся від початкового.

Відсутність суттєвих змін у кількісному складі Т-лімфоцитів та основних імунорегуляторних субпопуляцій зумовлена виразною активацією імунної системи, яка не коригувалася призначенням стандартної схеми лікування.

У хворих на псоріаз, які отримували стандартну терапію, вміст В-лімфоцитів вірогідно не змінювався в динаміці лікування і перевищував відповідний показник у пацієнтів контрольної групи на 58,2 % ( $p < 0,05$ ), що може бути пов'язано із недостатнім клінічним та протизапальним ефектом, а також тим, що глюкокортикостероїди внаслідок особливостей їхньої дії мають недостатній супресивний вплив на В-ланку імунної системи. Відносна кількість CD16<sup>+</sup>-клітин у динаміці лікування залишалася в межах норми.

Також встановлено вірогідне зниження вмісту активованих лімфоцитів із раннім маркером активзації в динаміці відповідного лікування на 12,1 % ( $p < 0,05$ ), однак їхня кількість залишалася вищою від нормативного показника на 48,7 % ( $p < 0,05$ ). Разом із тим на тлі стандартної терапії із залученням глюкокортикостероїдів зростала відносна кількістю CD95<sup>+</sup>-лімфоцитів на 26,8 % ( $p < 0,05$ ), що пов'язано зі здатністю

препаратів посилювати експресію Fas-рецептора. Відсоток CD30<sup>+</sup>-лімфоцитів у динаміці стандартної схеми лікування перевищував норму в 5,83 разу ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у разі застосування стандартної схеми лікування у хворих на псоріаз першої групи, крім недостатньої клінічної ефективності, було встановлено її незначний вплив на показники основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, а саме: зниження вмісту активованих лімфоцитів із фенотипом CD25<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup> та підвищення — CD95<sup>+</sup>-клітин.

Аналогічні мінімальні зміни показників клітинної ланки імунної системи встановлено у хворих на псоріаз другої клінічної групи після проведення стандартної схеми лікування з паралельним призначенням зонального УФ-опромінення кварцевими лампами. У них зауважено перевищення показників здорових осіб на 25,8 % ( $p < 0,05$ ), а кількість лімфоцитів — вірогідно зменшувалася на 37,5 % ( $p < 0,05$ ).

Рівень CD3<sup>+</sup>-клітин, CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів та CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів у периферичній крові хворих на псоріаз другої групи після лікування вірогідно не змінювався ( $p > 0,1$ ), а імунорегуляторний індекс перевищував норму на 53,2 % ( $p < 0,05$ ) і не відрізнявся від початкового.

У динаміці лікування пацієнтів другої групи вміст В-лімфоцитів також вірогідно не змінювався і перевищував відповідний контрольний показник на 57,12 % ( $p < 0,05$ ), а відносна кількість CD16<sup>+</sup>-клітин залишалася в межах норми.

Разом із тим після лікування у хворих другої групи, як і пацієнтів першої, виявлено вірогідне зниження вмісту активованих лімфоцитів із раннім маркером активзації CD25<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup> на 15,4 % ( $p < 0,05$ ), однак їхня кількість залишалася вищою від норми на 43,2 % ( $p < 0,05$ ). Також виявлено зростання відносної кількості CD95<sup>+</sup>-лімфоцитів на 27,1 % ( $p < 0,05$ ), що зумовлено застосуванням топічних глюкокортикостероїдів. Відносна кількість CD30<sup>+</sup>-лімфоцитів у динаміці лікування у хворих другої групи також не змінилася і перевищувала аналогічний показник норми в 5,8 разу ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у пацієнтів другої клінічної групи виявлено незначні імуносупресивні та проапоптотичний вплив терапії на субпопуляції лімфоцитів. У хворих на псоріаз третьої групи, яких лікували препаратом етанерцепт, а також у пацієнтів четвертої (основної) групи, які отримували етанерцепт паралельно з курсом вузько-смужової (311 нм) фототерапії, після завершення терапії виявлено суттєві позитивні зміни в клітинній ланці імунної системи. Зокрема, у пацієнтів третьої групи загальна кількість лейкоци-

Таблиця 2. Динаміка змін показників функціональної активності імунокомпетентних клітин у хворих на псоріаз (M ± m)

Показник	До лікування (n = 207)	Після лікування				Контрольна група (n = 35)
		Перша група (n = 54)	Друга група (n = 51)	Третя група (n = 50)	Четверта група (n = 52)	
РБГЛ з ФГА, %	81,8 ± 2,27	79,2 ± 2,45*	78,1 ± 1,23*	74,7 ± 1,29#	75,2 ± 1,63#	74,96 ± 1,54
Спонтанна РБГЛ, %	4,85 ± 0,11	3,91 ± 0,12**	3,85 ± 0,11**	2,81 ± 0,12#	2,84 ± 0,14#	2,79 ± 0,11
Фагоцитарний індекс, %	51,6 ± 1,38	47,1 ± 1,15**	47,3 ± 1,04**	55,9 ± 1,82**	56,1 ± 1,73**	62,60 ± 1,7
Фагоцитарне число	4,13 ± 0,1	3,89 ± 0,09**	3,93 ± 0,07*	4,86 ± 0,11**	4,90 ± 0,08**	6,31 ± 0,22

тів у динаміці лікування зменшилася й була нижчою за норму на 19,2 % (p < 0,05), а у хворих четвертої не помічено вірогідної різниці (p > 0,1). Відносна кількість лімфоцитів у динаміці лікування також досягала у пацієнтів третьої та четвертої груп нормативних значень. При цьому у пацієнтів третьої групи зменшилася на 26,0 % (p < 0,05), а четвертої — на 23,3 % (p < 0,05) порівняно з початковим показником.

Потрібно зауважити, що відсоток CD3<sup>+</sup>-клітин у динаміці лікування в обох групах не мав вірогідних змін і відповідав нормі. Виявлено вірогідне зниження відносної кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів на 23,2 % (p < 0,05) в третій групі та на 22,5 % (p < 0,05) — в четвертій. При цьому спостерігалось компенсаторне зростання вмісту CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів на 21,5 % (p < 0,05) у третій групі хворих та на 30,9 % (p < 0,05) — у четвертій. Внаслідок змін в основних імунорегуляторних субпопуляціях відновився імунорегуляторний індекс до значень контрольної групи.

Також зауважено вірогідне зниження відносної кількості В-клітин, що є опосередкованим маркером, який підтверджує високий протизапальний ефект згаданих видів лікування, хоча ступінь зниження В-лімфоцитозу залежав від його виду. Так, у третій групі хворих кількість CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів знизилася на 32,3 % (p < 0,05), а у четвертій — на 41,1 % (p < 0,05) щодо значень контрольної групи.

За даними табл. 1, у хворих третьої та четвертої (основної) клінічних груп виявлено вірогідне зниження відносної кількості CD25<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup>-лімфоцитів — відповідно на 37,7 % (p < 0,05) та 42,8 % (p < 0,05) — щодо норми.

У динаміці лікування хворих третьої та четвертої груп спостерігалися суттєві зміни вмісту активованих CD95<sup>+</sup>-лімфоцитів. Застосування в терапії хворих цих груп препарату етанерцепт, який є інгібітором фактора некрозу пухлин (ФНП), супроводжувалося вірогідним зменшенням експресії Fas-рецептора на лімфоцитах, тобто зниженням їхньої готовності вступити в

апоптоз. У пацієнтів третьої групи їхній рівень знизився на 51,35 % (p < 0,05), а четвертої — на 55,6 % (p < 0,05), при цьому досяг нормативного значення. Зниження вмісту CD95<sup>+</sup>-лімфоцитів може бути зумовлено насамперед зниженням сироваткової концентрації ФНП-α як основного індуктора апоптозу лімфоцитів. У пацієнтів третьої групи в динаміці лікування виявлено вірогідне зниження вмісту CD30<sup>+</sup>-лімфоцитів у 3,66 разу (p < 0,05) відносно початкових даних, а у хворих четвертої — в 4,22 разу (p < 0,05).

Таким чином, найбільш позитивний вплив на клітинну ланку імунної системи організму виявлено у хворих на псоріаз четвертої (основної) групи, які отримували імунобіологічну терапію препаратом етанерцепт у поєднанні із вузько-смужковою (311 нм) фототерапією. Після лікування за рахунок суттєвого зниження продукції ФНП та рівня його сироваткової концентрації зменшилися прозапальні зміни в клітинній ланці імунної системи, вірогідно зменшилася кількість лімфоцитів із раннім маркером активації, які саме й ініціювали подальший цитокіновий каскад розвитку та пролонгації запалення. Крім того, встановлене у пацієнтів четвертої групи вірогідне зниження кількості CD30<sup>+</sup>-лімфоцитів є опосередкованим фактором, який свідчить про перемикання Тх2-відповіді (автоімунні вияви) на Тх1, а отже, на досягнення клініко-імунологічної ремісії псоріатичного процесу. Вкрай важливим для функціонування імунної системи можна вважати і зниження вмісту активованих лімфоцитів, які експресують Fas-рецептор, оскільки внаслідок посиленого апоптозу лімфоцитів, а саме Т-цитотоксичних лімфоцитів, і відбувалися автоімунні та проліферативні зміни, притаманні загостренню псоріатичного процесу.

Функціональну активність імунокомпетентних клітин у хворих на псоріаз у динаміці лікування наведено в табл. 2.

До початку курсів лікування у першій, другій, третій та четвертій (основній) клінічних групах не було помічено вірогідної різниці показників.

Таблиця 3. Рівень ЦІК у хворих на псоріаз у динаміці лікування (М ± m)

Показник	До лікування (n = 207)	Після лікування				Контрольна група (n = 35)
		Перша група (n = 54)	Друга група (n = 51)	Третя група (n = 50)	Четверта група (n = 52)	
ЦІК великомолекулярні, ум. од.	28,69 ± 1,51	33,5 ± 1,07**	34,6 ± 1,12**	41,7 ± 1,22**	42,3 ± 1,27**	53,45 ± 3,12
ЦІК середньомолекулярні, ум. од.	56,75 ± 1,83	45,9 ± 1,73**	46,6 ± 1,55**	40,3 ± 1,24**	39,1 ± 1,17**	35,61 ± 1,22
ЦІК дрібномолекулярні, ум. од.	41,14 ± 1,78	32,7 ± 1,04**	30,1 ± 1,1**	21,8 ± 0,96**	19,5 ± 0,81**	12,04 ± 1,03

У хворих на псоріаз до терапії виявлено підвищення спонтанної на 73,84 % (p < 0,05) та стимульованої ФГА проліферативної активності лімфоцитів на 9,12 % (p < 0,05), що зумовлено автосенсибілізацією та високим вмістом активованих лімфоцитів унаслідок активності псоріатичного процесу.

У динаміці лікування у хворих першої та другої груп вірогідно знижувалася спонтанна продукція відповідно на 19,38 % (p < 0,05) та 20,62 % (p < 0,05), проте обидва значення перевищували норму на 40,14 % (p < 0,05) та 37,99 % (p < 0,05). У пацієнтів третьої та четвертої груп, які отримували імунобіологічний препарат етанерцепт, цей показник вірогідно знизився відповідно на 42,06 % (p < 0,05) та 41,44 % (p < 0,05) і досяг значень контрольної групи. Показник стимульованої ФГА проліферативної активності лімфоцитів після лікування у хворих як першої, так і другої груп не мав вірогідної різниці щодо початкового значення і був вірогідно вищим за норму. Водночас у хворих третьої та четвертої груп вірогідно знизився відповідно на 8,7 % (p < 0,05) та 8,8 % (p < 0,05) щодо значення контрольної групи. Нормалізація показників проліферативної активності лімфоцитів пов'язана насамперед зі зменшенням автоактивації та автосенсибілізації, відновленням чутливості рецепторного апарату лімфоцитів за зменшення антигенної та цитокінової стимуляції.

Фагоцитарна активність нейтрофілів у хворих на псоріаз до терапії була зниженою: фагоцитарний індекс Гамбурга — на 17,52 % (p < 0,05), а фагоцитарне число Райта — на 34,58 % (p < 0,05).

У динаміці лікування у хворих першої та другої груп виявлено подальше зниження згаданих показників. У хворих першої групи спостерігалось подальше зниження фагоцитарного індексу на 8,72 % (p < 0,05), а фагоцитарного числа — на 5,82 % (p < 0,05), а в другій групі — відповідно на 8,33 % (p < 0,05) та 4,84 % (p > 0,1).

У хворих третьої групи після призначення етанерцепту частково відновилася фагоцитарна

активність, фагоцитарний індекс Гамбурга зріс на 8,3 % (p < 0,05), а фагоцитарне число Райта — на 17,68 % (p < 0,05), хоча обидва показники залишалися вірогідно нижчими за аналогічні у здорових осіб.

У хворих четвертої групи призначення етанерцепту із УФВ-терапією супроводжувалося підвищенням фагоцитарного індексу Гамбурга на 8,7 % (p < 0,05), а фагоцитарного числа Райта — на 18,64 % (p < 0,05).

Таким чином, різні схеми лікування хворих на псоріаз засвідчили ефективність щодо відновлення функціональної активності лімфоцитів та зменшення автоімунних виявів за рахунок передусім потужних протизапальних ефектів як глюкокортикостероїдів, так і імунобіологічної терапії й зниження рівня прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення. Зниження фагоцитарної активності в динаміці застосування глюкокортикостероїдів у пацієнтів першої та другої груп пов'язане із їхніми фармакологічними особливостями та супресивним впливом на фагоцитарну ланку імунної системи, а часткове відновлення відповідних показників у хворих у разі використання етанерцепту має опосередкований характер унаслідок зменшення прозапальних змін у імунній системі. Відсутність суттєвих змін фагоцитарної активності нейтрофілів вказує на доцільність надалі, на етапах реабілітації, призначати імунокоригувальні засоби після стабілізації стану хворих.

Динаміку сироваткової концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за використання різних схем терапії наведено в табл. 3.

Отже, до лікування у хворих першої, другої, третьої та четвертої (основної) груп не спостерігалось вірогідної різниці показників. У всіх хворих на псоріаз були вияви імунотоксикозу, які полягали в значному підвищенні рівня патогенних ЦІК на тлі зниження концентрації фізіологічних ЦІК великого розміру. Загалом до терапії вміст патогенних середньомолекулярних ЦІК перевищував контрольний на 59,35 %

Таблиця 4. Сироваткова концентрація основних класів імуноглобулінів у хворих на псоріаз у динаміці лікування (M ± m), г/л

Показник	До лікування (n = 207)	Після лікування				Контрольна група (n = 35)
		Перша група (n = 54)	Друга група (n = 51)	Третя група (n = 50)	Четверта група (n = 52)	
IgG	15,98 ± 0,37	11,07 ± 0,24	11,13 ± 0,17	11,09 ± 0,31	11,15 ± 0,21	11,76 ± 0,44
IgA	1,92 ± 0,016	1,95 ± 0,02	1,98 ± 0,03	1,97 ± 0,02	1,99 ± 0,011	2,06 ± 0,13
IgM	1,68 ± 0,04	1,28 ± 0,06	1,30 ± 0,03	1,29 ± 0,02	1,30 ± 0,04	1,38 ± 0,05

(p < 0,05), а ЦІК малого розміру – в 3,41 разу (p < 0,05) за одночасного зниження концентрації фізіологічних ЦІК великого розміру на 46,32 % (p < 0,05) порівняно із нормою.

Таким чином, призначення стандартної схеми лікування сприяло вірогідному, проте недостатньому зменшенню імунотоксикозу. Так, рівень патогенних середньомолекулярних ЦІК та ЦІК малого розміру зменшився відповідно на 19,12 % (p < 0,05) та 20,52 % (p < 0,05), однак перевищував контрольні показники на 28,9 % (p < 0,05) та в 2,72 разу (p < 0,05). Одночасно зростав рівень ЦІК великого розміру на 16,77 % (p < 0,05), проте залишався нижчим від норми на 37,42 % (p < 0,05).

Подібна динаміка показників ЦІК спостерігалася і у хворих другої групи. Рівень патогенних середньомолекулярних ЦІК та ЦІК малого розміру вірогідно зменшився відповідно на 17,89 % (p < 0,05) та 26,83 % (p < 0,05), однак перевищував контрольні показники на 30,86 % (p < 0,05) та в 2,5 разу (p < 0,05). Також зростав рівень ЦІК великого розміру на 20,6 % (p < 0,05), проте залишався нижчим від норми на 37,32 % (p < 0,05).

Більша позитивна динаміка показників ЦІК спостерігалася в разі використання імунобіологічної терапії. При цьому рівень патогенних середньомолекулярних ЦІК та ЦІК малого розміру вірогідно зменшився відповідно на 29,0 % (p < 0,05) та 47,01 % (p < 0,05), однак перевищував показники контролю на 13,17 % (p < 0,05) та в 1,8 разу (p < 0,05). Також зростав вміст ЦІК великого розміру на 45,30 % (p < 0,05), проте все ж таки залишався нижчим від значень здорових

осіб на 21,98 % (p < 0,05). Подібні позитивні зміни концентрації ЦІК зумовлені протизапальним ефектом зі зменшенням автоантигенемії та утворенням специфічних антитіл, а також із частковим відновленням фагоцитарної активності нейтрофілів.

Спостерігалася також у хворих четвертої групи. У них рівень патогенних середньомолекулярних ЦІК та ЦІК малого розміру вірогідно зменшився відповідно на 31,10 % (p < 0,05) і в 2,11 разу (p < 0,05), однак перевищував показники контролю на 9,8 % (p < 0,05) та 61,9 % (p < 0,05). Також зростав рівень ЦІК великого розміру на 47,4 % (p < 0,05), проте все ж таки залишався нижчим від значень здорових осіб на 20,85 % (p < 0,05).

До лікування у хворих першої, другої, третьої та четвертої (основної) груп не було помічено вірогідної різниці показників, наведених у табл. 4.

Отже, в сироватці крові хворих на псоріаз до терапії спостерігалася підвищення вмісту IgG на 35,88 % (p < 0,05), а IgM – на 21,74 % (p < 0,05). У динаміці лікування з використанням різних схем комбінованої терапії рівні IgG, IgM та IgA зменшилися до норми. Це свідчить про позитивну дію запропонованих схем лікування.

### Висновки

Усі використані схеми терапії псоріазу мають імунореабілітуючі властивості, проте ступінь виразності їх різна. Найефективніша схема поєднаного застосування етанерцепту та УФВ-терапії, за якої зменшувалися проліферативні й запальні зміни в шкірі, антигенне навантаження, рівень ЦІК, автоенсибілізація та автоімунні порушення.

### Список літератури

1. Пинсон И.Я. К вопросу о патогенезе псориаза // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2006. – № 2. – С. 24–27.
2. Asadullah K., Sterry W., Trefzer U. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology // Clin. Exp. Dermatol. – 2002. – Vol. 27. – P. 578–584.
3. Chang E., Hammerberg C., Fisher G. et al. T-cell activation is potentiated by cytokines released by lesional psoriatic, but not normal, epidermis // Arch. Dermatol. – 1992. – Vol. 128. – P. 1479–1485.
4. Eftehadi P., Greaves M., Wallach D. et al. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF) biological activity in psoriatic skin lesions // Clin. Exp. Immunol. – 1994. – Vol. 96. – P. 146–151.
5. Nockowski P., Baran W. Novel approach to psoriasis // Terapia. – 2005. – Vol. 3. – P. 20–24.
6. Ozawa M., Aiba S. Immunopathogenesis of Psoriasis // Curr.

- Drug Targets Inflamm. Allergy.— 2004.— Vol. 3.— P. 137–144.
7. Singri P, West D., Gordon K. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier // Arch. Dermatol.— 2002.— Vol. 138.— P. 657–63.
  8. Tzu J., Mamelak A., Sauder D. Current advancements in the treatment of psoriasis: Immunobiologic agents // Clin. Applied Immunol. Rev.— 2006.— Vol. 6.— P. 99–130.

Р.Л. Степаненко

*Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ*

## Состояние показателей иммунной системы организма у больных псориазом в динамике лечения

**Цель работы** — проанализировать количественные показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы организма у больных псориазом до и после терапии.

**Материалы и методы.** Под нашим комплексным наблюдением находились 207 больных псориазом вульгарным, в том числе 126 (61 %) мужчин и 81 (39 %) женщина. Возраст пациентов колебался от 18 до 79 лет. Показатели клеточного иммунитета в организме оценивали по изменению относительного и абсолютного количества Т-(CD3<sup>+</sup>) и В-(CD19<sup>+</sup>)-лимфоцитов, а также субпопуляций (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup>, CD30<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>). Для идентификации поверхностных структур лимфоцитов использовали метод прямой иммунофлюоресценции, при котором флюоресцентная метка присоединена к анти-CD моноклеарным антителам серии Leu фирмы Becton Dickinson (США). Вычисления проводили на лазерном проточном цитофлюориметре фирмы Baston (США).

**Результаты и обсуждение.** Наиболее положительное влияние на клеточное звено иммунной системы организма обнаружено у больных псориазом, получавших иммунобиологическую терапию препаратом этанерцепт в сочетании с узкополосной (311 нм) фототерапией. После лечения у пациентов этой группы за счет существенного снижения продукции ФНО и уровня его концентрации в сыворотке крови уменьшились провоспалительные изменения в клеточном звене иммунной системы, вероятно уменьшилось количество лимфоцитов с ранним маркером активации, которые и инициировали дальнейший цитокиновый каскад развития и пролонгации заполнения. Кроме того, установленное достоверное снижение количества CD30<sup>+</sup>-лимфоцитов является косвенным фактором, который свидетельствует о переключении Тх2-ответов (аутоиммунные проявления) на Тх1, а значит, на достижение клинико-иммунологической ремиссии псориазического процесса. Крайне важным для функционирования иммунной системы можно считать и снижение содержания активированных лимфоцитов, экспрессирующих Fas-рецептор, поскольку вследствие усиленного апоптоза лимфоцитов, а именно Т-цитотоксических лимфоцитов, и происходили аутоиммунные и пролиферативные изменения, присущие обострению псориазического процесса.

**Выводы.** Установлено, что все проведенные нами схемы терапии псориаза имеют иммунореабилитирующие свойства, однако степень выраженности их разная. Наиболее эффективна схема лечения путем сочетанного применения этанерцепта и УФВ-терапии, благодаря чему уменьшались пролиферативные и воспалительные изменения в коже, антигенная нагрузка, уровень ЦИК, аутосенсбилизация и аутоиммунные нарушения.

**Ключевые слова:** псориаз, системная иммуносупрессивная терапия, иммунологические изменения.

R.L. Stepanenko

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## State of immune system of the body in patients with psoriasis in the dynamics of treatment

**Objective** — to analyze the quantitative indicators of the cellular and humoral parts of the immune system of patients with psoriasis before and after the course of therapy.

**Materials and methods.** Under our complex examination were 207 patients with vulgar psoriasis, including 126 (61 %) men and 81 (39 %) women. The age of the examined patients ranged from 18 to 79 years. The indices of cellular immunity in the body were assessed by the changes in the relative and absolute number of T-(CD3<sup>+</sup>) and B-(CD19<sup>+</sup>)-lymphocytes, as well as subpopulations of (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>CD71<sup>+</sup>, CD30<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>). To identify the surface structures of lymphocytes, a direct immunofluorescence method was used in which a fluorescent label was attached to anti-CD mononuclear antibodies of the Leu series of Becton Dickinson company (USA). The calculations were performed on a laser flow cytofluorimeter of Baston company (USA).

**Results and discussion.** The most positive effect on the cellular part of the body's immune system was found in patients with psoriasis who received immunotherapy with etanercept in combination with narrow-band (311 nm) phototherapy. After treatment of patients of this group, due to a significant reduction in production of TNF and its concentration in the blood serum, there was decrease in proinflammatory changes in the cellular part of the immune system, and the number of lymphocytes with an early activation marker which initiated a further cytokine cascade of development and prolongation of the filling. In addition, a significant decrease in the number of CD30<sup>+</sup>-lymphocytes is found to be an indirect factor which indicates the switching of Тх2 responses (autoimmune manifestations) to Тх1, and therefore achievement of clinical and immunological remission of the psoriatic process. It is also very important for the functioning of the immune system to



consider the decrease in the content of activated lymphocytes expressing the Fas-receptor, because due to increased apoptosis of lymphocytes, namely T-cytotoxic lymphocytes, autoimmune and proliferative changes occurred in the exacerbation of the psoriatic process.

**Conclusions.** It has been established that all our psoriasis therapy regimens have immunorehabilitation properties, but the degree of their expressiveness was different. The most effective therapy scheme is the combined use of etanercept and UVB which reduced proliferative and inflammatory changes in the skin, antigen load, level of CIC, autosensitivity and autoimmune disorders.

**Key words:** psoriasis, systemic immunosuppressive therapy, immunological changes.

---

**Дані про автора:**

**Степаненко Роман Леонідович**, д. мед. н., асист. кафедри дерматології та венерології  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13  
E-mail: dvk2@ukr.net