

Поплавская Н. Б.

**МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ
ДЕРМАТИТОМ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

В настоящее время достигнуты определённые успехи в изучении патогенеза АД, который определяют как иммуноопосредованный дерматоз с генетической предрасположенностью (Ю. В. Сергеев, 1989, 2001; Н. В. Кунгуров, 2000). Однако до настоящего времени сохраняется необходимость исследования механизмов развития этого заболевания, разработки и совершенствования безопасных и эффективных методов комплексного лечения АД. Перспективным направлением представляется применение сорбционных технологий, способных селективно извлекать из крови и биологических жидкостей конкретные патологически значимые соединения, к которым относится IgE при АД. С этой целью предложен ряд методик обеспечивающих более или менее эффективное удаление IgE из крови (А. Б. Глухенькая, 1986; А. И. Новиков, 1997; Н. В. Кунгуров, 1998; Л. Д. Калюжная, 1989; Н. С. Потекаев, 1991; И. М. Ровдо, 2004; В. Н. Гребенюк, 2005).

120

Цель исследования — повысить эффективность лечения больных атопическим дерматитом среднетяжёлого и тяжёлого течения.

Изучались ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения 98 больных АД с применением методов эфферентной терапии. Все больные проходили стационарное лечение на базе дерматологических отделений ГК КВД г. Минска. В работе использованы: ретроспективный анализ историй болезней, динамическое наблюдение за пациентами; клинико-лабораторные: общий анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологические (иммунофенотипирование лимфоцитов с моноклональными антителами, иммуноферментный анализ, радиальная иммунодиффузия в геле), жидкостная хроматография; клинические, статистические. Критерии включения в протокол исследования: обострение заболевания, отсутствие или недостаточный эффект от традиционного комплексного лечения, тяжёлое и средней тяжести прогрессирующее течение заболевания, распространённый и диффузный характер поражения кожи, представленный лихеноидной, вплоть до развития суб- и эритродермии, и эритематозно-сквамозной с лихенификацией формами заболевания, экзогенный вариант АД, характеризующийся повышенным уровнем общего IgE. Тяжесть и распространённость патологического процесса определялись с помощью индекса SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) и клинического индекса атопии (КИА) в баллах. Группой контроля являлись здоровые пациенты, которые на момент включения в исследование не страдали какими-либо хроническими заболеваниями.

В соответствии со способом комплексного лечения больные АД разделены на 4 группы: 1-я группа — 26 человек (группа стандартного лечения) — получала лечение согласно протоколам, утверждённым Министерством здравоохранения Республики Беларусь; 2-я группа — 30 человек — больные АД, в комплексное лечение которых включался лечебный плазмаферез (группа ЛПФ); критериями включения в данную группу явились атопический вариант (экзогенный тип) АД, характеризующийся средневысоким уровнем общего IgE: $804,52 \pm 75,26$ iU/ml с лихеноидной и эритематозно-сквамозной с лихенификацией морфологическими формами заболевания; 3-я группа — 20 человек — больные АД, в комплексное лечение которых включалась гемосорбция на анти-IgE-сорбенте (группа БСГ); критериями включения больных в данную группу явились наиболее высокий уровень общего IgE, учитывая специфичность строения гемосорбента, $1343,58 \pm 154,24$ iU/ml и преобладание эритематозно-сквамозного с лихенификацией клинико-морфологического варианта АД; 4-я группа — 22 человека, в комплексное лечение которых включалась биоспецифическая гемосорбция и лечебный плазмаферез (группа ЛПФ + БСГ). Критериями включения больных в данную группу явились лихеноидный клинико-морфологический вариант заболевания с наиболее часто развивающейся суб- и эритродермией, а также уровень общего IgE $1282,76 \pm 179,46$ iU/ml. Учитывали ближайшие и отдалённые результаты лечения. Об эффективности способа лечения судили по срокам разрешения симптомов заболевания, числу обострений за полугодовой период наблюдения, а также по динамике лабораторных показателей в зависимости от способа лечения, сравнивая результаты до лечения, на 14–16 сутки, а также через месяц, 3 и 6 после окончания лечения. Оценивали конечный результат лечения на момент выписки

из стационара в баллах: выздоровление — 5 баллов; значительное улучшение — 4 балла; улучшение — 3 балла; незначительное улучшение — 2 балла; отсутствие динамики — 1 балл; ухудшение — 0 баллов. При оценке отдалённых результатов лечения учитывалось число рецидивов за 6 месяцев. Рецидивом считалось восстановление симптомов заболевания после предшествующего улучшения. Эффективность работы клеточного звена иммунной системы оценивали по результатам определения в крови абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, данных иммунофенотипирования лимфоцитов с моноклональными диагностикумами, разработанными Д. К. Новиковым и соавт., с подсчетом абсолютного количества клеток, несущих маркеры Т-лимфоцитов (CD3+), В-лимфоцитов (CD22+), Т-хелперов (CD4+) и Т-цитотоксических (CD8+) лимфоцитов. Исследования проводили в соответствии инструкцией на метод «Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител», утверждённой Министерством здравоохранения Республики Беларусь 12.06.2000 г. Для количественного определения общего IgE использовали метод ИФА (набор «R-Biopharm», Германия, для аппарата Labssystem, Финляндия).

Влияние ЛПФ на клинико-иммунологические показатели больных АД. Комплексное лечение больных АД с применением ЛПФ привело к достоверному снижению общего количества лейкоцитов, абсолютного и относительного количества CD3+, абсолютного количества активных Т-лимфоцитов: ($0,39 \pm 0,03$, $0,58 \pm 0,06$, $p < 0,01$). Изменения в В-клеточном звене иммунитета характеризовались снижением относительного ($4,70 \pm 0,25$, $8,07 \pm 0,54$, $p < 0,01$) и абсолютного ($0,10 \pm 0,02$, $0,18 \pm 0,01$, $p < 0,01$) количества CD19+; снизился уровень IgE ($422,40 \pm 36,32$, $804,52 \pm 75,26$ iU/ml, $p < 0,01$), в среднем на 47,51 %. Снижался уровень эритроцитов ($3,89 \pm 0,02$, $4,42 \pm 0,08$, $p < 0,01$), тромбоцитов ($211 \pm 10,3$, $265 \pm 10,9$, $p < 0,05$), эозинофилов ($2,96 \pm 0,69$, $10,7 \pm 1,25$, $p < 0,01$), гемоглобина ($126,23 \pm 1,57$, $136,60 \pm 2,08$, $p < 0,01$). SCORAD снизился с $76,04 \pm 2,02$ до $46,50 \pm 1,40$ баллов, $p < 0,01$. Ближайшие результаты лечения характеризовались значительным улучшением, что в баллах составляло $3,60 \pm 0,07$, $p < 0,01$ ($\chi^2 = 22,99$, $p < 0,001$). Отдалённые результаты лечения характеризовались уменьшением числа рецидивов за полугодовой период наблюдения. Число рецидивов составило 12 (40 %), $\chi^2 = 11,62$, $p < 0,001$. В более ранние сроки разрешались клинические проявления заболевания.

Влияние БСГ на клинико-иммунологические показатели больных АД. Комплексное лечение больных АД с применением 3-х процедур БСГ с интервалом в 3–5 дней показало следующую динамику иммунологических показателей: отмечалось снижение уровня лейкоцитов ($5,78 \pm 0,20$, $6,94 \pm 0,35$, $p < 0,01$), лимфоцитов ($28,50 \pm 0,53$, $32,35 \pm 1,56$, $p < 0,05$), CD4+ достоверно снижалось по сравнению с исходным уровнем ($41,0 \pm 1,87$, $50,3 \pm 2,79$, $p < 0,01$), достоверно не отличаясь от значений контроля. Процентное содержание CD8+ достоверно повышалось по сравнению с исходным уровнем ($23,3 \pm 1,46$, $18,5 \pm 1,45$, $p < 0,05$) после лечения, достоверно не отличаясь от значений контроля.

Устранение дисбаланса в системе CD4+ и CD8+ характеризовалось снижением ИРИ ($1,92 \pm 0,16$, $3,09 \pm 0,32$, $p < 0,01$), в результате чего этот показатель после лечения достоверно не отличался от значений контроля. Достоверно сни-

жался уровень IgG ($14,99 \pm 0,68$, $17,66 \pm 1,17$, $p < 0,05$), достоверно не отличаясь от значений контроля, уровень ЦИК ($4,35 \pm 0,55$, $7,45 \pm 1,33$, $p < 0,05$) при этом оставался достоверно высоким по сравнению с контролем ($4,35 \pm 0,55$, $2,50 \pm 0,26$, $p < 0,01$), повышалась ФАН ($70,50 \pm 2,44$, $63,05 \pm 1,86$, $p < 0,05$), достоверно отличаясь от значений контроля ($70,50 \pm 2,44$, $63,05 \pm 2,00$, $p < 0,05$). Отмечено снижение IgE после лечения в среднем на 51 % ($1343,58 \pm 154,24$, $689,14 \pm 67,40$ iU/ml, $p < 0,01$). Динамика данного показателя у больных АД группы БСГ через месяц, 3 и 6 месяцев показала, что и через 6 месяцев этот показатель сохранялся низким, по сравнению с исходным уровнем общего IgE (1009 ± 307 , 1343 ± 154 iU/ml, $p < 0,05$). Индекс SCORAD снижался с $73,04 \pm 2,02$ до $51,30 \pm 2,77$ баллов, $p < 0,01$. Ближайшие результаты лечения больных АД с применением БСГ характеризовались улучшением, что в баллах составило $3,10 \pm 0,14$, $p < 0,01$ ($\chi^2 = 12,28$, $p < 0,001$). Отдалённые результаты лечения характеризовались уменьшением числа рецидивов за полугодовой период наблюдения, что составило 10 случаев (50 %), $\chi^2 = 6,40$, $p < 0,05$. БСГ не оказала существенного влияния на основные показатели гемограммы, за исключением уровня эозинофилов, который после лечения достоверно снизился ($10,30 \pm 1,06$, $3,15 \pm 0,44$, $p < 0,01$).

Влияние сочетанного применения ЛПФ и БСГ на клинико-иммунологические показатели больных АД. Динамика иммунологических показателей больных АД группы ЛПФ + БСГ в сравнении с контролем характеризовалась нормализацией большинства показателей иммунограммы: лейкоцитов ($p = 0,97$), лимфоцитов ($p = 0,55$), процентного содержания CD3+ ($p = 0,46$), абсолютного количества Т-лимфоцитов активных ($p = 0,18$), абсолютного количества CD19+ ($p = 0,63$), CD4+ ($p = 0,66$), CD8+ ($p = 0,36$), ИРИ ($p = 0,79$), титра комплемента ($p = 0,09$) в сравнении с контролем. Снижались уровни лейкоцитов ($5,78 \pm 0,30$, $8,58 \pm 0,36$, $p < 0,01$) и лимфоцитов ($28,68 \pm 0,96$, $37,50 \pm 2,08$, $p < 0,01$), процентное ($60,18 \pm 1,55$, $71,50 \pm 1,28$, $p < 0,01$) и абсолютное содержание CD3+ ($1,32 \pm 0,08$, $1,58 \pm 0,06$, $p < 0,05$); процентное содержание CD4+ достоверно снижалось по сравнению с исходным уровнем ($37,27 \pm 1,49$, $52,27 \pm 1,64$, $p < 0,01$). Процентное содержание CD8+ повышалось по сравнению с исходным уровнем ($22,91 \pm 1,30$, $18,73 \pm 1,30$, $p < 0,01$), снижался ИРИ ($1,73 \pm 0,12$, $3,16 \pm 0,28$, $p < 0,01$). Снижались процентное и абсолютное содержание CD19+ ($4,41 \pm 0,25$, $7,59 \pm 0,50$, $p < 0,01$), ($0,10 \pm 0,01$, $0,17 \pm 0,02$, $p < 0,01$), уровень IgG ($12,27 \pm 0,34$, $17,93 \pm 0,78$, $p < 0,01$), уровень ЦИК ($5,73 \pm 0,62$, $11,18 \pm 1,97$, $p < 0,05$), повышалась ФАН ($76,27 \pm 1,59$, $68,77 \pm 2,34$, $p < 0,01$). Отмечено снижение IgE в среднем на 68 % (419 ± 58 , $1282,76 \pm 179,46$ iU/ml, $p < 0,01$). IgE и через 6 месяцев был достоверно ниже исходного уровня ($1282,76 \pm 179,46$, 766 ± 78 iU/ml, $p < 0,01$). SCORAD значительно снизился ($49,90 \pm 2,06$, $86,90 \pm 2,30$ баллов, $p < 0,01$). Получено статистически значимое снижение гемоглобина по сравнению с исходным уровнем ($123,64 \pm 2,45$, $137,00 \pm 2,04$, $p < 0,01$), уровня эритроцитов ($4,13 \pm 0,08$, $4,63 \pm 0,10$, $p < 0,01$), тромбоцитов ($203,77 \pm 8,93$, $245,45 \pm 8,42$, $p < 0,01$), эозинофилов ($3,77 \pm 0,57$, $8,73 \pm 1,08$, $p < 0,01$), СОЭ ($5,86 \pm 0,68$, $7,86 \pm 0,61$, $p < 0,05$). Исходом лечения явилось значительное улучшение, что в баллах составляло $3,95 \pm 0,10$, $\chi^2 = 31,11$, $p < 0,001$.

Отделённые результаты лечения — 8 случаев обострения заболевания за полугодовой период наблюдения (36,4 %), $\chi^2 = 11,84$, $p < 0,001$.

Показатели клинической эффективности различных способов лечения больных АД среднетяжелого и тяжелого течения. Разрешение основных субъективных и объективных симптомов заболевания наблюдалось в более ранние сроки у больных, в комплексное лечение которых включались методы эфферентной терапии (рис. 1).

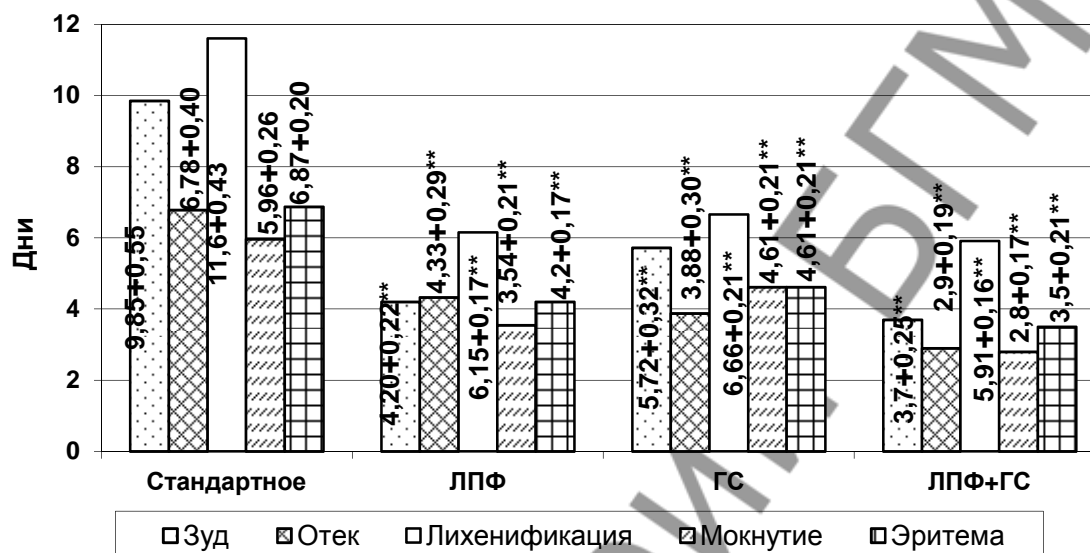


Рис. 1. Динамика клинических симптомов атопического дерматита под влиянием различных способов лечения

Заключение:

1. Применение ЛПФ в комплексном лечении больных атопическим дерматитом выявило статистически значимое снижение уровня лейкоцитов ($p < 0,01$), процентного и абсолютного содержания CD3+ ($p < 0,01$), абсолютного содержания Т-лимфоцитов активных ($p < 0,01$), абсолютного и относительного содержания CD19+ ($p < 0,01$), CD4+ ($p < 0,01$), ИРИ ($p < 0,01$), ЦИК ($p < 0,05$), общего IgE в среднем на 47,49 %. Стандартное лечение привело к снижению уровня общего IgE на 25,65 %. Выявлено снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, эозинофилов по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$). Результатом лечения явилось значительное улучшение, что в баллах составило $3,60 \pm 0,07$ ($p < 0,01$), что соответствовало снижению индекса SCORAD до $46,50 \pm 1,40$ баллов ($p < 0,01$). Уменьшилась частота наступления рецидивов в среднем до 12 случаев за полугодовой период наблюдения (40 %), $\chi^2 = 11,62$, $p < 0,001$.

2. БСГ на анти-IgE-сорбенте оказала влияние лишь на некоторые показатели иммунограммы, приводя к снижению уровня лейкоцитов ($p < 0,05$), лимфоцитов ($p < 0,05$), абсолютного содержания Т-лимфоцитов активных ($p < 0,01$), CD4+ ($p < 0,01$), ИРИ ($p < 0,01$), IgG ($p < 0,05$), снижению уровня общего IgE ($p < 0,01$), в среднем на 51 % от исходного, статистически значимо отличавшегося от значений исходного уровня и через 6 месяцев после окончания лечения

($p < 0,05$), повышался уровень CD8+ ($p < 0,05$), ФАН ($p < 0,05$). Исходом лечения являлось улучшение, что в баллах составляло $3,10 \pm 0,14$ ($p < 0,01$), характеризующаясь значениями индекса SCORAD $51,30 \pm 2,77$ баллов. Стойкий клинический эффект характеризовался числом обострений за полугодовой период наблюдения и составил 10 (50 %), $\chi^2 = 6,40$, $p < 0,05$. При этом выявлено отсутствие влияния на уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, что подтверждает высокую сорбционную емкость и гемосовместимость сорбента.

Сочетанное применение ЛПФ и БСГ в комплексном лечении больных АД оказало влияние на большинство показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, приводя к снижению уровня лейкоцитов, лимфоцитов, относительного содержания CD3+, абсолютного содержания Т-лимфоцитов активных, CD4+, ИРИ ($p < 0,01$), абсолютного содержания CD3+ ($p < 0,05$), повышению CD8+ ($p < 0,01$). Влияние на показатели гуморального звена характеризовалось снижением абсолютного и относительного содержания CD19+ ($p < 0,01$), IgG ($p < 0,01$), общего IgE ($p < 0,01$), в среднем на 67,34 %, статистически значимо отличавшегося от значений исходного уровня и через 6 месяцев после окончания лечения ($p < 0,01$). Влияние на показатели гемограммы выявило снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, эозинофилов ($p < 0,01$). Отмечалось стойкое разрешение клинических проявлений заболевания в более короткие сроки. Результатом лечения явилось значительное улучшение, что составило $3,95 \pm 0,10$ балла ($p < 0,01$), выявлено уменьшение числа рецидивов до 8 случаев за полугодовой период наблюдения, что составило 36,4 % ($\chi^2 = 11,84$, $p < 0,001$). Индекс SCORAD статистически значимо снижался до $49,90 \pm 2,06$ баллов ($p < 0,01$).