

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕМОСОРБЦИИ И ПЛАЗМАФЕРЕЗА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Лаборатория клинической иммунологии Республиканского Центра по применению экстракорпоральных методов лечения НИИ ФХМ ФМБА РФ, г. Москва, Россия

Наиболее часто встречаемое (бытовое) обозначение экстракорпоральных, или как их ещё называют, эфферентных (Ю. М. Лопухин) методов (ЭМЛ) — «методы очистки крови». Сам термин «эфферентные» подразумевает выведение. Однако история применения сорбционных и гемаферезных методов убедительно доказывает, что в их лечебном воздействии при обширном спектре патологий механизмы элиминации играют далеко не главную роль. В ходе изучения влияния гемосорбции (ГС) на протеом плазмы, проведенного нами совместно с НИИ биомедицинской химии РАМН, было выявлено, что инкубация плазмы с сорбентом приводит к значительному увеличению сорбционных свойств и скорости реакций «сорбция-ресорбция» плазменных белков. При этом удельная сорбционная ёмкость по белкам достаточно низкая: у одного из наиболее активных сорбентов — кокосового АRI (Chemviron Carbon, UK) — она составляет $24,7 \pm 2,3$ мг/мл; у СКТ-6а — $21,7 \pm 3,8$ мг/мл. Таким образом, повышение активности альбумина и иммуноглобулинов, наблюдаемое после проведения ГС, не может быть объяснено сменой пула циркулирующих белков в результате их элиминации.

Одними из первых «нетоксикологических» разделов медицины, где стали широко применяться сорбционные и аферезные методы, были аллергология и иммунология, в частности, лечение бронхиальной астмы (БА). При этом и по сегодняшний день продолжают споры: «А что же эффективнее?» Данная работа посвящена сравнению воздействия гемосорбции и плазмафереза (ПФ) на некоторые клинические и лабораторные показатели. Для более наглядного выявления эффективности лечения в качестве клинической модели была выбрана бронхиальная астма [эндогенная (ЭнБА), экзогенная (ЭкБА), физического напряжения (АФН)] на стадии преаастмы (ПА) и лёгкого течения (по А. Д. АДО и П. К. Булатову). На начальном этапе в группы были включены 27 человек с диагнозом ПА и 41 пациент — БА. Из них у 43 человек (15 и 28) наряду с традиционной терапией применялся метод гемосорбции, а у 25 (12 и 13 соотв.) — плазмаферез. К настоящему моменту длительность наблюдения составляет более 15 лет, анализируемая группа составляет более 150 пациентов, у которых ЭМЛ применяются по принципу программности: при наличии поллиноза — за 3–4 недели до начала обострения, в остальных случаях — при появлении признаков прогрессирующего обострения. У ряда больных в лечении чередовались курсы ГС и ПФ, а также сочетание этих методов в течение одного курса. ГС проводилась в веновенозном контуре с применением сорбентов СКН, ВНИИТУ-1, СКТ-6а, КАУ,

Карбокол, Овосорб, анти-IgE («Фармавит», Беларусь). Проводилось от 1 до 5 операций на курс с перфузией от 0,3 до 2 ОЦК (в среднем $0,95 \pm 0,12$). В качестве антикоагулянтного пособия использовался гепарин в стандартных дозировках. ПФ применялся как центрифужный (дискретный в пластикатных контейнерах и на аппарате ФК-3,5), так и фильтрационный, от 1 до 5 операций на курс с эксфузией 500–3000 мл плазмы за каждую, в среднем $145 \pm 15,8$ % ОЦП за курс. Плазмозамещение — в объеме 100–115 % от объема удаленной плазмы, в основном, раствор натрия хлорида 0,9 %, при высокообъемной — коллоидные и белковые плазмозаменители. Оценивалось воздействие лечения на общеклинические показатели, функцию внешнего дыхания (в т. ч. нагрузочные пробы с обзиданом, ацетилхолином, физической нагрузкой), некоторые показатели иммунного статуса, уровень кожной гиперчувствительности (ГЧ) немедленного типа (у больных ЭкБА). Лабораторные показатели изучались исходно, на 1, 3, 7 14 и 30 сутки после операции, ФВД и кожная чувствительность — исходно и на 10–14 сутки. Изучалось воздействие на клеточные рецепторы (к кортизолу и теофиллину), фармакокинетику и фармакодинамику теофиллина. Для объективизации эффекта терапии применялась система балльной оценки с определением индекса эффективности лечения ИЭ, равного проценту полученного эффекта от максимально возможного (Эфферентная и физико-химическая медицина. 2009. № 1. С. 65–70).

В ходе исследования была изучена эффективность 4 различных режимов ПФ: в I группе больным проводилась 1 операция с удалением менее 30 % ОЦП; во II группе удалялось более 50 % ОЦП за одну процедуру; в III группе проводилось 2–3 операции, суммарный объем эксфузии при этом составлял 40–60 % ОЦП; в IV группе проводилось более 3 операций, при этом удалялось более 85 % ОЦП. Интервал между операциями — 3–4 дня. ИЭ по группам составил соответственно (%): $78,4 \pm 0,28$ – $84,6 \pm 3,8$ – $91,5 \pm 0,26$ – $79,1 \pm 0,33$. Как видно из полученных данных, наиболее эффективным оказалось проведение 2–3 процедур с суммарным объемом эксфузии 40–60 % ОЦП (р по сравнению с I и IV группами $< 0,05$ и $< 0,01$ соотв.). При этом надо отметить, что в IV группе отмечалась самая низкая эффективность воздействия на продолжительность ремиссии, объем медикаментозной терапии, картину приступа удушья и внелёгочной аллергии. У 5 человек отмечались признаки активации свёртывающей системы и сгущения мокроты. Кроме того, увеличение объема эксфузии требует применения коллоидных и белковых препаратов.

Так же сравнивались разные режимы сорбционной терапии: 1 операция с объемом перфузии менее 0,5 ОЦК, 1 операция с объемом перфузии 0,6–1,5 ОЦК; 3 и 5 операций с интервалом 3–5 дней и объемом перфузии 0,6–1,0 ОЦК при каждой. Эффективность в I группе была достоверно ниже, чем в остальных. Заметного прироста эффективности при увеличении количества операций не отмечалось, однако наблюдалась тенденция к увеличению вязкости крови, выражающейся в увеличении доз антикоагулянта и муколитических препаратов.

Таким образом, сравнивалась эффективность оптимальных режимов: 1 операция гемосорбции и 2–3 операции плазмафереза с суммарной эксфузией 40–60 % ОЦП. ИЭ в этих группах составили (%) $83,8 \pm 3,2$ и $91,5 \pm 2,26$ соответственно и до-

стоверно превышали показатель в сопоставимой по клиническим признакам группе больных, получавших традиционную медикаментозную терапию ($68,8 \pm 6,8$ %).

В целях определения возможности предупреждения трансформации предастмы в клинически выраженную БА на основании 5-летнего катамнеза были сформированы 3 сопоставимых по основным признакам группы больных, у которых при поступлении была диагностирована предастма: I группа — 15 человек, леченых с применением метода ГС; II группа — 12 человек, леченых с применением метода ПФ; в III группе ($n = 27$) применялась только медикаментозная терапия. В течение 5 лет по 2 человека в I и II группах отметили трансформацию ПА в БА ($13,3$ и $16,7$ % соотв.), при этом у одного пациента с экзогенной формой отмечался единственный приступ удушья через 4 часа после ПФ при контакте с «виновным» аллергеном, у 2 пациентов сорбционной группы диагностировалась аспириновая форма. В группе медикаментозной терапии подобная трансформация отмечалась у 24 пациентов ($88,9$ %). К сегодняшнему дню под наблюдением находятся 3 пациента, у которых программным применением ЭМЛ стадия предастмы поддерживается более 15 лет и у одного пациента — с 1986 г.

Анализируя динамику клинических признаков тяжести течения (объём базисной терапии, качество жизни, длительность ремиссии и частота обострений и т. д.), можно сделать вывод, что достоверных различий в эффективности ГС и ПФ нет. Исключение составляет продолжительность ремиссии. Если исключить из анализируемых групп больных поллинозами, которым лечение проводится строго за 3–4 недели до начала «горячего» периода (если нет других показаний), то средняя продолжительность ремиссии у больных предастмой составляет (месяцы) $14,7 \pm 2,3$ при применении ГС и $12,0 \pm 2,0$ — при ПФ. В группе БА лёгкого течения эти показатели составляют соответственно $20,1 \pm 4,3$ и $11,2 \pm 2,9$ мес.

Не отмечено существенных различий и в воздействии сравниваемых методов на гиперчувствительность бронхо-рецепторного аппарата (БРА), оцениваемого при исследовании ФВД с медикаментозной и физической нагрузкой. Проведение нагрузочных проб было возможно ввиду лёгкого течения основного заболевания. У некоторых больных предастмой данные исследования диктовались диагностической необходимостью. Во всех случаях было получено согласие пациентов. Надо отметить, что в течение 1–3 суток послеоперационного периода статистически значимого улучшения стандартных показателей ФВД не отмечалось, а у 5 ($11,6$ %) пациентов после ГС и у 9 ($36,0$ %) после ПФ отмечалось их ухудшение. Это может быть объяснено наблюдаемым на 1–3 сутки после ПФ повышением на $18,8 \pm 7,3$ МЕ/мл ($27,4$ %) уровня IgE. При этом у трети больных отмечается усиление проявлений внелёгочной аллергии, появление ГЧ к новым аллергенам. При проведении ГС данные подъёмы отмечаются редко — менее чем в 3 % случаев, и в среднем по сорбционной группе уровень данного иммуноглобулина имеет тенденцию к значительному снижению. К 7–10 суткам и ГС, и ПФ с высокой степенью достоверности снижали гиперчувствительность БРА к медиаторам бронхоконстрикции и физической нагрузке. Уровни IgE к 14 суткам в обеих группах практически совпадают и остаются сопоставимыми до 30 (окончание мониторинга). На 14 сутки отмечается статистически значимое снижение кожной ГЧ. В связи с этим, если в раннем послеоперационном перио-

де существует вероятность контакта больного с аллергенами, целесообразно применение метода гемосорбции. Если применяется ПА, то целесообразно назначение антигистаминных препаратов на 24–48 часов.

Другим различием иммунотропных эффектов ГС и ПФ является снижение показателей фагоцитоза в течение первых суток послеоперационного периода. В ходе ГС на угольных сорбентах происходит адсорбция значительных количеств фагоцитов. По механизмам обратной связи уже к 60 минуте перфузии их количество в циркулирующем пуле превосходит исходный уровень на 10–15 % за счёт компенсационного выброса из депо. Однако пока идёт процесс прайминга, фагоцитарное звено иммунитета ослаблено, что может привести к инфицированию или обострению имеющейся инфекции. В связи с этим, при проведении ГС у больных, страдающих хронической инфекцией, целесообразно добавление антибактериальной терапии.

Отличается динамика уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) после ГС и ПФ. Удаление плазмы приводит к моментальному значительному снижению их количества и, соответственно, к снижению ЦИК-обусловленных клинических признаков воспаления. Однако по окончании курса лечения достаточно быстро возобновляется их накопление. При применении ГС снижение уровня ЦИК несколько отсрочено и происходит, по-видимому, через нормализацию деятельности В-лимфоцитов, синтез полноценных антител и активацию естественных путей их элиминации. Данные механизмы подтверждают главное отличие ГС и ПФ: лечебные эффекты плазмафереза в основном обусловлены механическим удалением гуморальных компонентов гомеостаза, в то время как гемосорбция значимую часть своих эффектов реализует через клеточные механизмы. В связи с этим, клиническая эффективность ПА проявляется существенно раньше, но её продолжительность уступает ГС.

Таким образом, проведенное исследование позволило обосновать целесообразность сочетанного применения методов гемосорбции и плазмафереза в случаях, когда имеет место высокая патогенетическая заинтересованность гуморальных и клеточных механизмов, а также для лечения тяжёлых форм заболеваний. Это касается не только бронхиальной астмы. В подобных ситуациях на протяжении ряда лет мы включаем в курсы ЭМЛ оба метода. Как правило, это 1 операция ГС и 1–2 операции ПА. При этом очерёдность определяется в соответствии с описанными выше феноменами. Если у больного имеет место хроническая инфекция либо велик риск контакта с инфекцией в течение первых суток, представляется целесообразным начать курс с плазмафереза. Если же преобладают явления аллергии, нельзя исключить контакта пациента с аллергеном — начинать надо с гемосорбции. Объём вмешательства (количество процедур, объём перфузии и эксфузии и т. п.) определяется исходя из тяжести течения заболевания и чувствительности к данному виду лечения.

Что касается основных принципов программного применения ЭМЛ у больных бронхиальной астмой, то они сводятся к следующему:

1. Включение эфферентных методов в терапевтический комплекс должно происходить уже на ранних стадиях заболевания. Это позволяет существенно сократить объём базисной терапии и отсрочить развитие тяжёлых форм.

2. При динамическом наблюдении в случаях появления первых признаков начинающегося обострения и, не смотря на усиление фармакотерапии, при его прогрессировании необходимо проведение эфферентной терапии. Амбулаторное применение ЭМЛ позволяет значительно сократить потребность в госпитализации, существенно продлить стадию ремиссии.

3. Лечение тяжёлых приступов целесообразно начинать с инфузионной и фармакотерапии, включая кортикостероидные препараты. Показаниями для экстренного применения эфферентных методов являются передозировка симпатомиметиками и недостаточная эффективность основных препаратов (гемосорбция) либо патогенетически значимые нарушения реологии крови и мокроты (плазмаферез).

4. Высокоэффективно профилактическое проведение ГС или ПФ за 15–20 дней до предполагаемого обострения (поллинозы и другие случаи возможного контакта с аллергенами, осенне-весенние обострения и т. п.).

Подводя итог вышесказанному, можно сделать следующие выводы:

1. Гемосорбция и плазмаферез являются высокоэффективными методами лечения всех форм бронхиальной астмы.

2. Включение ЭМЛ в терапевтический комплекс должно происходить максимально рано. Тем самым удаётся существенно сократить объём и тяжесть базисной терапии, значительно отдалить развитие тяжёлых форм заболевания.

3. Программное применение ЭМЛ значительно повышает уровень жизни больных бронхиальной астмой, обладает высокой медико-социальной и экономической эффективностью.

4. Основные лечебные эффекты плазмафереза реализуются через гуморальные механизмы, гемосорбция оказывает значимое воздействие на клеточные и молекулярно-структурные.