

# ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕБНОГО МЕМБРАННОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*В.В. Ефимов, В.И. Блажко, В.И. Хрипко, И.В. Талалай*

*Институт терапии имени А.Т. Малой АМН Украины, Харьков  
Городская клиническая больница № 13, Харьков*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, базисная терапия, мембранный плазмаферз.

В последнее десятилетие успехи в лечении бронхиальной астмы (БА) в первую очередь связаны с широким применением ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Согласно нормативным документам Министерства здравоохранения Украины (приказ № 499) и международным консенсусам по лечению и профилактике БА, ИКС являются препаратами первой линии для долгосрочного лечения этого заболевания [3, 4].

Положения, отраженные в согласительных документах по диагностике и лечению БА, в первую очередь базируются на роли воспаления в патогенезе БА и высокой чувствительности клеток-эффекторов к ИКС [8].

В большинстве случаев основные клинические проявления БА удается контролировать с помощью средних доз ИКС. Однако в ряде случаев для контроля основных клинических симптомов БА необходимо увеличивать суточную дозу ИКС до максимально допустимой или переходить на системную пероральную кортикостероидную терапию. Кроме того, при дестабилизации течения БА наблюдается потеря чувствительности  $\beta_2$ -рецепторов к симпатомиметикам, что является причиной более частого использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия для купирования симптомов астмы.

В ряде исследований показана высокая эффективность лечебного плазмафереза у больных БА [1, 2]. Показания к применению плазмафереза у больных БА могут быть самыми широкими и не требуют отмены базисной терапии.

Плазмаферез был впервые применен у больных БА G. Gartman в 1978 году. Использование плазмафереза в первую очередь связывали с механическим удалением токсических веществ.

Дальнейшие исследования показали, что многогранность лечебного действия плазмафереза нельзя объяснять исключительно механическим действием. В удаленной плазме находятся не только иммунные комплексы (ИК), но и продукты метабо-

лизма различных клеток, а также биологически активные вещества [5, 6]. Снижение концентрации медиаторов воспаления ведет к восстановлению  $\beta$ -адренергической рецепции, уменьшает резистентность к бронхолитикам [7, 9]. Удаление плазмы при плазмаферезе способствует нормализации процессов перекисного окисления липидов и повышает активность антиоксидантной системы [5].

Несмотря на широкое применение лечебного плазмафереза в различных лечебных учреждениях, до настоящего времени остается нерешенным целый ряд вопросов, касающихся методики проведения плазмафереза (определение оптимального количества удаляемой плазмы за одну процедуру, интервал между процедурами, количество процедур за один курс, сроки проведения повторных курсов). Не разработаны также четкие показания и противопоказания к фильтрационному плазмаферезу, критерии эффективности терапии.

Цель исследования — разработка дифференцированного подхода к проведению плазмафереза у больных с персистирующим течением БА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной задачи мембранный плазмаферез был проведен 18 больным БА II—III степени. Их средний возраст составил  $(39,4 \pm 3,2)$  года. Пациенты продолжали получать плановую противовоспалительную и бронхолитическую терапию в прежнем объеме.

Мембранный плазмаферез выполняли на аппарате АМПд-ТТ «Гемофеникс» с плазмодифильным ПФМ-01-ТТ «Роса». При удалении плазмы возмещение проводилось раствором 0,9% NaCl в количестве, превышающем эксфузию плазмы на 200 мл.

Эффективность лечения оценивали по следующим показателям:

- частота приступов удушья за сутки;
- частота использованных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия;
- показатели функции внешнего дыхания;

- утренняя пикфлоуметрия;
- биохимические и иммунологические показатели: общий белок, белковые фракции, общий иммуноглобулин E, ЦИК, электролиты крови, коагулограмма;
- субъективное мнение пациента о лечении.

У большинства больных за одну процедуру в среднем удалялось 600—800 мл плазмы, что в основном зависело от таких показателей, как масса тела, объем циркулирующей плазмы (ОЦП), уровень альбумина крови. По нашему мнению, оптимальным и простым для расчета является удаление плазмы в количестве 1% от массы тела пациента. Удаление большего объема вызывало такие побочные явления, как слабость, потеря белков крови и ухудшение состояния здоровья, особенно через несколько часов после плазмафереза. Более «мягкая» методика плазмафереза предпочтительна и безопасна. Максимальное количество удаляемой плазмы не должно превышать  $0,01 m + 200$  мл (где  $m$  — масса тела).

Количество удаляемой плазмы можно вычислить из ОЦП. В среднем за один сеанс можно удалить 1/3 ОЦП. Объем удаляемой плазмы зависит также от исходного количества альбуминов крови и может быть вычислен путем умножения концентрации альбуминов на 15.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Особенность плазмафереза — его непосредственное лечебное действие. 83% пациентов отметили клиническое улучшение непосредственно после первой процедуры. Еще одна особенность — частое ухудшение общего состояния, необходимость в дополнительном использовании  $\beta_2$ -симпатомиметиков через 2—3 ч после первого сеанса плазмафереза.

Как правило, такое явление носило кратковременный характер и не требовало изменения базисной терапии. По мнению некоторых авторов [6], оно связано с поступлением в сосудистое русло ряда биологически активных веществ, находившихся до этого в межклеточной среде или внутриклеточно. Клиническое ухудшение после первого, реже после второго сеанса отметили 39% пациентов.

Последующие сеансы плазмафереза приводили к стабилизации состояния и дальнейшему клиническому улучшению, что связано, по-видимому, с

более полной эфферентной терапией и удалением из организма антигенов-аллергенов, блокирующих рецепторы антител, продуктов тканевой дегенерации, ЦИК, лейкотриенов.

После сеанса плазмафереза улучшение клинических проявлений заболевания сохранялось в среднем 2—3 дня, максимум 7 дней. По нашему мнению, интервал между процедурами плазмафереза в 2—3 дня наиболее целесообразен. Увеличение интервала между сеансами более 5—6 дней ухудшало результаты лечения.

Один курс плазмафереза обычно включал от трех до пяти процедур, что зависело от индивидуальных особенностей течения заболевания, лабораторных показателей. Наиболее часто мы проводили 4 процедуры и в среднем удаляли за курс около 3 л плазмы, что составляло 1—1,5 ОЦП. При таком режиме плазмафереза не отмечены существенные сдвиги в белковом спектре крови, электролитах, свертывающей системе крови.

После окончания курса плазмафереза клиническое улучшение наступило у 78% больных, у 17% пациентов существенных изменений не произошло, и только один пациент отметил незначительное ухудшение.

Как видно из рис. 1, после первого сеанса плазмафереза несколько увеличилась потребность в  $\beta_2$ -симпатомиметике — сальбутамоле с целью купирования основных симптомов заболевания. После второго сеанса наступила клиническая стабилизация, а после 3—4-й процедуры наблюдалось клиническое улучшение и уменьшение использования сальбутамола.

Дальнейшее наблюдение за больными показало, что продолжительность клинического улучшения варьировала от одного месяца до шести, что зависело от индивидуальных особенностей течения заболевания и, по всей видимости, определяется сроком накопления патологических продуктов в организме, таких, как ЦИК, цитотоксические лимфоциты, провоспалительные цитокины.

Динамика концентрации этих веществ наряду с клинической симптоматикой и должна определять сроки повторных курсов плазмафереза. По данным различных авторов, сроки повторных курсов плазмафереза зависят от индивидуальных особенностей течения заболевания и в среднем должны проводиться каждые шесть месяцев.

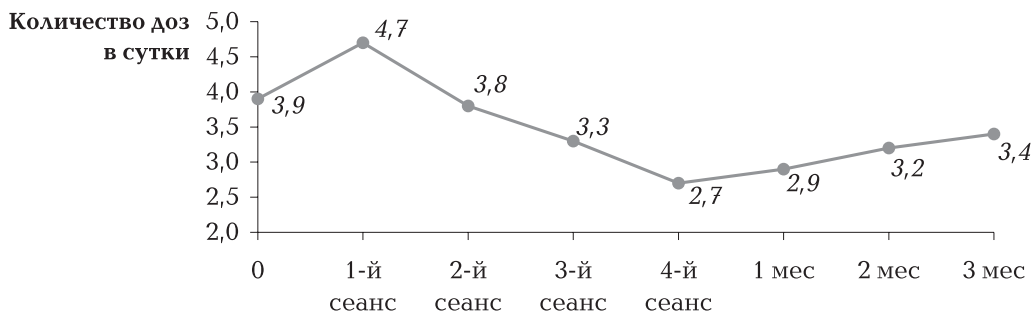


Рис. 1. Использование сальбутамола в динамике проведения плазмафереза

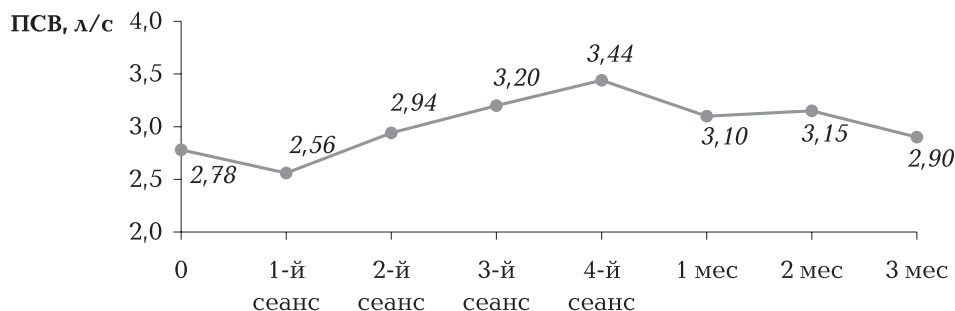


Рис. 2. Показатели утренней ПСВ в динамике проведенного плазмафереза

Многие пациенты (67%) отметили повышение эффективности  $\beta_2$ -симпатомиметиков короткого действия после окончания курса плазмафереза. Сальбутамол более эффективно устранял симптомы БА. Данное явление можно объяснить удалением из организма антител, оказывающих блокирующее действие на  $\beta_2$ -адренорецепторы, и восстановлением  $\beta$ -адренергической рецепции.

С положительной динамикой клинической симптоматики тесно коррелировали показатели, характеризующие вентиляционную функцию легких. Для этой цели использовали ежедневную пикфлоуметрию и спирографию в процессе лечения и после его окончания.

В среднем по группе утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) до начала плазмафереза составила ( $278 \pm 32$ ) л/с, после окончания курса плазмафереза ( $344 \pm 28$ ) л/с ( $P < 0,05$ ). Дальнейшее наблюдение показало, что у 55% больных утренняя ПСВ оставалась выше исходной в течение трех последних месяцев (рис. 2).

Динамика функции внешнего дыхания (ФВД) представлена в таблице. После окончания курса плазмафереза объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) увеличился в среднем на 10,8% по сравнению с исходным. Другие показатели ФВД коррелировали с ОФВ<sub>1</sub>.

Анализ результатов проведенного лечения показал, что лучшие показатели получены у пациентов с изначально высоким уровнем ЦИК и иммуноглобулина Е (IgE). У этих больных положительная динамика симптомов заболевания отмечалась после 1—2-го сеансов. Выраженность положительной клинической динамики находилась в прямой зависимости от степени их исходного повышения.

Одной из важных проблем является пролонгирование клинического эффекта после курса плазмафереза, так как у некоторых пациентов клиническое улучшение сохранялось непродолжительное время.

По нашему мнению, в подобных случаях наряду с возмещением плазмы изотоническим раствором натрия хлорида целесообразно вводить инъекционные КС. Такой подход основывается на исследованиях, показавших значительное повышение чувствительности клеток-эффекторов к КС. Особенно актуальна такая тактика в период дестабилизации течения БА, когда важна быстрота достижения лечебного эффекта.

Важный вопрос — место лечебного плазмафереза в стандартной программе терапии БА. Плазмаферез характеризуется достаточной шириотой терапевтического действия и может быть использован на фоне базисной терапии ИКС. В случае положительной динамики после плазмафереза возможна попытка уменьшить суточную дозу ИКС с расчетом на повышение чувствительности клеток-эффекторов к КС.

По мнению многих исследователей и исходя из нашего собственного опыта, самым надежным критерием в оценке плазмафереза является его клиническая эффективность. Именно клинический результат определяет целесообразность, ритм и объем процедур. Лабораторные показатели не имеют решающего значения и не обладают высокой специфичностью. По нашим данным, наиболее значимой в оценке эффекта терапии является динамика уровня ЦИК и IgE. Белковый спектр крови, уровень электролитов, показатели свертывающей системы крови преимущественно исполь-

Таблица. Динамика показателей функции внешнего дыхания

Показатель	До плазмафереза	После 1-го сеанса	После 2-го сеанса	После 3-го сеанса	После 4-го сеанса
ЖЕЛ	$3,37 \pm 0,37$	$3,42 \pm 0,36$	$3,4 \pm 0,42$	$3,47 \pm 0,31$	$3,52 \pm 0,29$
ФЖЕЛ	$2,64 \pm 0,26$	$2,36 \pm 0,31$	$2,55 \pm 0,27$	$2,89 \pm 0,25$	$3,01 \pm 0,32$
ОФВ <sub>1</sub>	$2,28 \pm 0,22$	$2,04 \pm 0,18$	$2,42 \pm 0,20$	$2,60 \pm 0,22$	$2,64 \pm 0,20$
МОС <sub>50</sub>	$1,92 \pm 0,18$	$1,98 \pm 0,17$	$2,06 \pm 0,16$	$2,15 \pm 0,15$	$2,12 \pm 0,12$

зовали для оценки характера и объема плазмафереза, а также возможных побочных реакций.

Таким образом, отдавая предпочтение традиционным методам лечения БА с использованием ИКС в качестве базисной терапии, следует отметить, что лечебный мембранный плазмаферез можно широко применять наряду с современными противовоспалительными и бронхолитическими препаратами. Основными показаниями к назначению плазмафереза являются нарастающая резистентность к базисной терапии ИКС, попытки уменьшить поддерживающую дозу КС, высокий уровень ЦИК и IgE, нежелание пациентов применять КС, противопоказания к назначению КС.

### ВЫВОДЫ

1. Лечебный мембранный плазмаферез — эффективный метод немедикаментозной терапии бронхиальной астмы, применяемый на фоне базисной противовоспалительной терапии.

2. Плазмаферез позволяет уменьшить резистентность к ИКС, повышает чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов, усиливая бронхолитическое действие симпатомиметиков.

3. Более высокая эффективность мембранного плазмафереза отмечена у больных с персистирующим течением БА при высоком уровне ЦИК и иммуноглобулина E в крови.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез.— СПб, Эскулап, 2002.— 272 с.
2. Воробьев А.И., Городецкий В.М. Плазмаферез в клинической практике // Тер. архив.— 1984.— № 6.— С. 3—9.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина.— М.: Атмосфера, 2002.— 546 с.
4. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. «Про затвердження інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів».
5. Чучалин А.Г. Иммунокоррекция в пульмонологии.— М.: Медицина, 1989.— С. 34—46.
6. Шевкунов С.В., Беляков Н.А., Гуревич К.Я. Эфферентные методы в лечении бронхиальной астмы (Обзор

литературы) // Эфферентная терапия.— 1995.— Т. 1, № 4.— С. 19—28.

7. Apperzeller U., Meyer C. et al. IgE — mediated reaction to antigens in allergic diseases // Int. Arch.Allergy Immunol.— 1999.— Vol. 118, N 2—4.— P. 193—196.

8. Global strategy for asthma management and prevention, update 2002 (NHLBI/WHO Workshop report // www.ginasthma.com.

9. O'Hollaren M.T. Update in allergy and immunology // Ann. Intern. Med.— 1998.— Vol. 129, N 12.— P. 1036—1037.

10. Kon O.M., Kay A.B. T-cell and chronic asthma // Int. Arch.Allergy Immunol.— 1999.— Vol. 118, N 2—4.— P. 133—135.

11. Robinson D.S., Narth J., Zeibecoglou K. et al. Eosinophil development and bone marrow and tissue eosinophils in atopic asthma // Int. Arch.Allergy Immunol.— 1999.— Vol. 118, N 2—4.— P. 98—100.

## МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНОГО МЕМБРАННОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗУ В ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

В.В. Єфимов, В.І. Блажко, В.І. Хрипко, І.В. Талалай

Наведено результати застосування лікувального мембранного плазмаферезу у 18 хворих на бронхіальну астму (БА) II—III ступенів. Плазмаферез характеризується достатньо широкою терапевтичною дією, його можна призначити пацієнтам на тлі базисної терапії БА. Плазмаферез дає змогу зменшити резистентність до інгаляційних кортикостероїдів, збільшує чутливість  $\beta_2$ -адренорецепторів, посилюючи бронхолітичну дію симпатоміметиків. Вища ефективність фільтраційного плазмаферезу спостерігалася у хворих з персистуючим перебігом БА з високим рівнем циркулюючих імунних комплексів та імунoglobуліну E у крові.

## THE POSSIBILITIES OF THERAPEUTIC MEMBRANE PLASMAPHERESIS IN BRONCHIAL ASTHMA THERAPY

V.V. Efimov, V.I. Blazhko, V.I. Khripko, I.V. Talalay

The results of application of therapeutic membrane plasmapheresis in 18 patients with bronchial asthma (BA) of II-III stages have been presented. Plasmapheresis is characterized with sufficiently broad therapeutic effect it can be administered to the patients against the background BA basic therapy. The use of plasmapheresis allows reducing resistance to inhaled corticosteroids, it increases beta-2 adrenoreceptors' sensitivity thus enhancing broncholytic effects of sympathomimetics. The highest effectiveness of membrane plasmapheresis was marked in patients with persisting BA with high level of blood circulating immune complexes and immune-globulin E.