

ПЛАЗМАФЕРЕЗ В ЛЕЧЕНИИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЁГКИХ

В.А.Воинов, М.М.Илькович, К.С.Карчевский, О.В.Исаулов, Л.Н.Новикова,
О.П.Баранова, О.Е.Бакланова

НИИ пульмонологии СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова

В патогенезе многих видов интерстициальных заболеваний лёгких решающую роль играют расстройства иммунной системы, в основе которых лежит накопление аутоантител. Присоединение комплемента к комплексу *антиген + антитело* формирует более стойкий иммунный комплекс, который может на длительный период времени задерживаться в циркуляции, называясь *циркулирующий иммунный комплекс (ЦИК)*. В дальнейшем такие комплексы, попадая в органы ретикулоэндотелиальной системы, должны подвергаться деградации и элиминации с помощью макрофагов. Если же в результате сбоя какого-то из этих механизмов процесс разрушения и элиминации ЦИК нарушается, то содержание их начинает возрастать, они проникают в ткани, в том числе и лёгкие, возбуждая там целый каскад патологических расстройств. Привлекаемые в ткани лимфоциты выделяют целый ряд высокотоксичных цитокинов. Возникает асептическое иммунное воспаление с развитием гранулематоза, фиброзирования или, наоборот, разрушения эластического каркаса лёгких. В зависимости от характера этих реакций и формируются определённые заболевания, объединяемые терминами *аутоиммунных* или *иммунокомплексных заболеваний* (1,2).

Такие механизмы лежат в основе **фиброзирующих альвеолитов** – идиопатических, или сопровождающих другие диффузные болезни соединительной ткани (системную красную волчанку, склеродермию, ревматоидный артрит и др.). *Экзогенный аллергический и токсический альвеолиты* отличаются от идиопатического наличием аллергического или токсического механизма развития при чётко выраженном этиологическом факторе. Близким по патогенезу является и *саркоидоз* лёгких.

Общепринятая тактика лечения с помощью кортикостероидных препаратов и цитостатиков позволяет уменьшить интенсивность иммунного воспаления тканей и продлить жизнь таких больных, однако такая терапия не лишена многих побочных и достаточно серьёзных последствий – кушингоидный синдром, вторичный диабет, артериальная гипертензия, остеопороз и др.

Тем не менее, во всех этих случаях только **плазмаферез** позволяет вывести из организма эти аутоантитела, ЦИК и другие патологические метаболиты и тем самым уменьшить масштаб тканевых расстройств.

Целью настоящего исследования служило определение возможностей плазмафереза в лечении этих аутоиммунных интерстициальных заболеваний лёгких.

Материал и методы исследования.

Проведен анализ течения заболеваний у 101 пациента, из них у 59 использовался плазмаферез, а у 42 только стандартная терапия кортикостероидами в различных комбинациях с D-пеницилламином и иммуносупрессантами (азатиоприн или циклоспорин) (табл. 1.).

Таблица 1.

Число больных интерстициальными заболеваниями лёгких

Диагноз	Группы больных		Всего
	Основная	Контрольная	
Идиопатический фиброзирующий альвеолит	15	12	27
Экзогенный аллергический альвеолит	6	5	11
Диффузные болезни соединительной ткани	21	7	28
Саркоидоз лёгких	21	18	35
ИТОГО	59	42	101

При плазмаферезе за один сеанс удалялось около 30% объёма циркулирующей плазмы (ОЦП). Обычно это составляло 700-900 мл. Курс лечения состоял из 4-х таких сеансов, проводимых через 1-2 дня (3).

Уровни иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) определяли в сыворотке периферической крови с использованием теста-систем фирмы «Полигност» (Санкт-Петербург). Уровни ЦИК в сыворотке крови измеряли нефелометрическим способом по Гашковой в реакции осаждения полиэтиленгликолем. Содержание цитокинов IL-2, IL-10, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ в сыворотке крови определялось с использованием тест-систем фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Результаты и обсуждение.

Результаты иммунологических исследований приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Иммунологические показатели у больных саркоидозом в процессе проведения плазмафереза.

Этапы	IgA мкг/мл	IgG мкг/мл	IgM мкг/мл	ЦИК1 %
До плазмафереза	2,3 \pm 0,2	13,6 \pm 1,3	2,45 \pm 0,19	213,1 \pm 14,8
После плазмафереза	1,9 \pm 0,12	8,5 \pm 0,72	1,4 \pm 0,12	155,6 \pm 9,8

Таблица 3

Уровни цитокинов у больных саркоидозом в процессе проведения плазмафереза.

Этапы	TNF- α пг/мл	IFN- γ пг/мл	IL-10 пг/мл	IL-2 пг/мл	IL-1 β пг/мл
До плазмафереза	35,3 \pm 3,36	103 \pm 8,45	16,2 \pm 1,97	45,6 \pm 3,6	37,7 \pm 3,12
После плазмафереза	28,2 \pm 2,21	41,5 \pm 3,98	23,2 \pm 1,73	40,3 \pm 3,6	27,51 \pm 2,11
Через 6 месяцев	29,85 \pm 2,32	77,48 \pm 5,4	17,25 \pm 1,3		

Как видно из таблицы 2, в результате курса плазмафереза у больных саркоидозом происходило существенное снижение уровней

иммуноглобулинов и ЦИК. При этом уменьшались уровни и таких токсичных цитокинов, как $TNF-\alpha$, $IL-2$, $IL-1\beta$ и $IFN-\gamma$. Однако содержание $IL-10$ возросло, но это также являлось положительным сдвигом, поскольку этот цитокин угнетает активацию макрофагов и ингибирует продукцию цитокинов лимфоцитами Th-1. Причём, эти сдвиги сохранялись даже через 6 месяцев после курса плазмафереза.

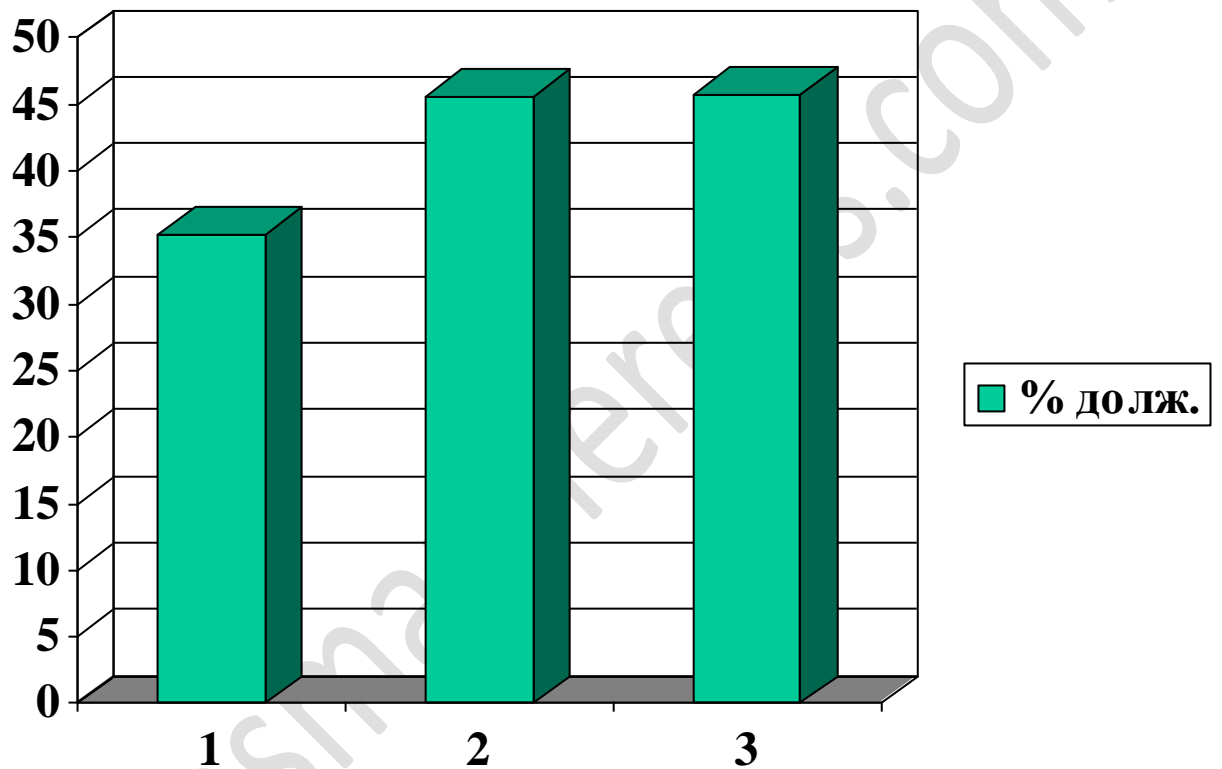
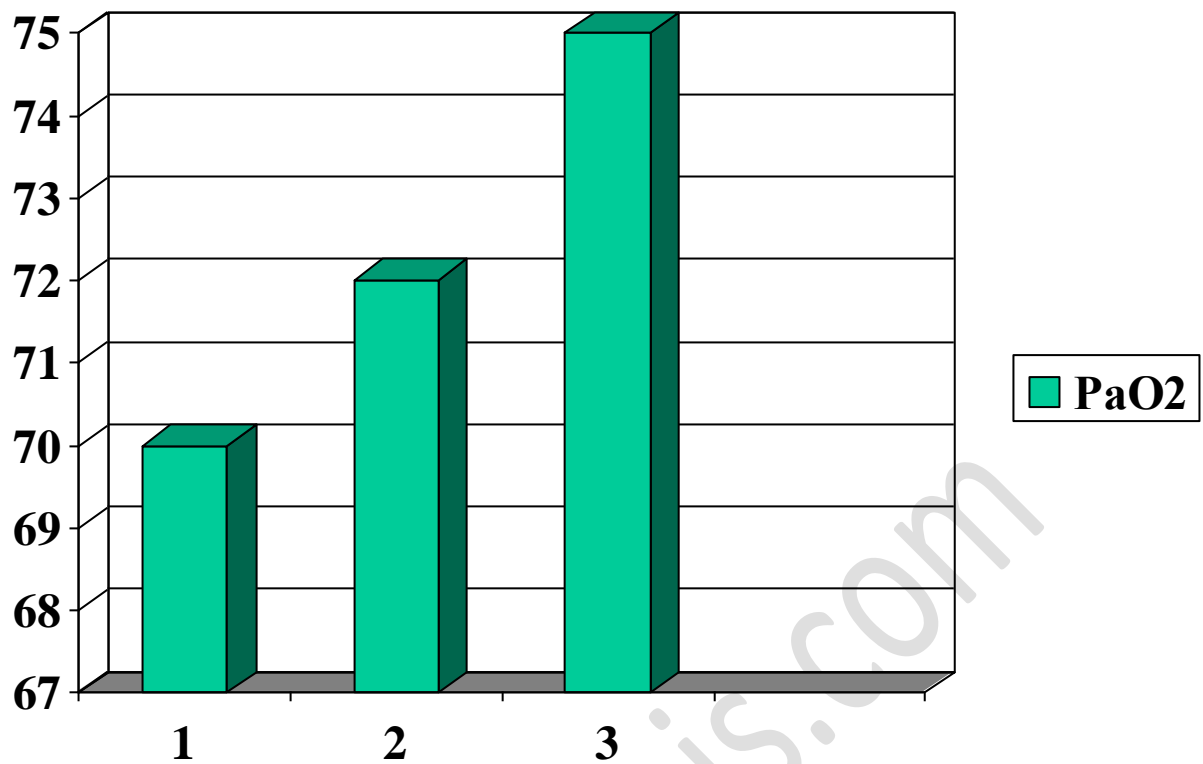


Рис. 1. Изменение диффузионной способности лёгких на разных этапах лечения.

1. Перед первым курсом ПА
2. Через 6 месяцев, перед вторым курсом ПА.
3. Через 6 месяцев, перед третьим курсом ПА.

У большинства таких больных происходит прогрессирующее снижение жизненной ёмкости лёгких с нарушением их диффузионной способности. Тем не менее, после курсов плазмафереза эти показатели стабилизируются и даже прослеживается тенденция к восстановлению



диффузионной способности, сохраняющаяся и в более отдалённые сроки, что видно на рис. 1.

Это сопровождается и улучшением газообмена, что видно по нарастанию PaO_2 после плазмафереза, удерживающимся и после последующих курсов лечения (рис. 2).

Рис. 2. Изменения PaO_2 на разных этапах лечения

1. Перед первым курсом ПА
2. Через 6 месяцев, перед вторым курсом ПА.
3. Через 6 месяцев, перед третьим курсом ПА.

Такая положительная динамика лабораторных показателей отражается и на общем самочувствии больных. При этом достижение более управляемой ремиссии происходит при снижении общей дозы кортикостероидов примерно на 40% по сравнению с контрольной группой аналогичных больных (табл. 4).

Таблица 4

Эффективность эфферентной терапии (12 месяцев наблюдения)

Эффект	Основная группа	Контрольная группа

	(частота)	(частота)
Уменьшение клинических проявлений	0,59	0,33
Улучшение функциональных и лабораторных показателей	0,41	0,24
Снижение дозы кортикостероидов	0,44	0,19

Заключение.

Представленные материалы с достаточной убедительностью показывают эффективность использования плазмафереза для нормализации иммунных расстройств у больных аутоиммунными интерстициальными заболеваниями лёгких, что сопровождается стабилизацией и клинического их течения. Тем не менее, учитывая практически неизлечимость этих расстройств, для поддержания терапевтического эффекта требуется регулярное проведение курсов плазмафереза. Оптимальным является повторение таких курсов 2 раза в год, что позволяет поддерживать более управляемую ремиссию с меньшим уровнем медикаментозной поддержки. Следует отметить нарастание и общей продолжительности жизни таких больных с $5,3 \pm 0,5$ при изолированной медикаментозной терапии до $9,3 \pm 1,1$ лет при комплексной терапии, включающей плазмаферез (4, 5).

Литература.

1. Путов Н.В., Илькович М.М. Фиброзирующие альвеолиты. – Л.: Медицина, 1986. – 166 с.
2. Илькович М.М. Экзогенный аллергический альвеолит / В кн.: Аллергология / под ред. Г.Б.Федосеева. – СПб.: Нордмед-издат., 2001. – Т. 2-С. 145-162.
3. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – М., 2006. – 300 с.
4. Воинов В.А., Илькович М.М., Новикова Л.Н. и др. Плазмаферез в комплексной терапии больных фиброзирующими альвеолитами // Эфферентная терапия. – 1995. – Т.1, №4. – С. 44-47.
5. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Альвеолиты / В кн.: Интерстициальные заболевания лёгких / под ред. М.М.Ильковича и А.Н.Кокосова. – СПб., 2005. – С. 127-182.