

Нужен ли плазмаферез при бронхиальной астме?

И.Э. Степанян

Плазмаферез (от греч. “плазма” – жидкая часть крови и “аферезис” – удаление) используется в клинической практике последние 40 лет. Лечебный плазмаферез можно рассматривать как современный аналог кровопускания, применяемого с древних времен. В отличие от кровопускания, при плазмаферезе удаляют только плазму, а клеточные элементы (эритроциты, тромбоциты и лейкоциты) возвращают пациенту. Лечебное действие плазмафереза основано на том, что вместе с удаляемой плазмой из организма выводятся токсины, которые попали в него извне или образовались в результате патологического процесса, а также вещества, вызывающие и поддерживающие воспаление: антигены, иммунные комплексы и прочие белковые соединения, появляющиеся в крови при различных болезнях. Плазмаферез также улучшает микроциркуляцию за счет снижения вязкости и свертываемости крови.

Разделение крови на плазму и форменные элементы осуществляют с помощью специальных аппаратов, действующих на основе фильтрации, гравитации или их сочетания. Современные фракционаторы крови позволяют получать плазму и другие препараты крови с минимальными клеточными примесями (что необходимо, в первую очередь, для донорского плазмафереза). Наиболее простой и доступный способ разделения крови – центрифугирование ее в пластиковых контейнерах. Удаленную плазму замещают эквивалентным объемом плазмозамещающих растворов. Режимы плазмафереза (объем удаляемой плазмы, плазмозамещение, количество и периодичность процедур) определяются характером заболевания и конкретной клинической ситуацией.

В мировой медицинской практике плазмаферез успешно применялся более чем при 60 различных заболеваниях. Пик “увлечения” лечебным плазмаферезом во всем мире наблюдался в 1980–1990-е годы. Накопленный исследователями опыт позволил дифференцировать показания для использования плазмафереза в клинической практике. В настоящее время метод плазмафереза включен в протоколы лечения некоторых заболеваний (то есть его применение обязательно), однако в большинстве случаев его используют в качестве дополнительного.

Для лечения больных **бронхиальной астмой** (БА) плазмаферез был впервые применен J. Gartmann [1] в

1978 г., когда еще окончательно не сформировались представления о механизмах развития БА, не были созданы эффективные средства для ее базисной терапии, и был актуален поиск альтернативных методов лечения. Плазмаферез при БА нашел особенно широкое применение в странах бывшего СССР и продолжает использоваться в России и Украине. Развитию направления иммунокоррекции с использованием эфферентных методов в нашей стране способствовали работы Ю.М. Лопухина, А.Г. Чучалина, Н.А. Дидковского, Е.И. Шмелева, П.А. Воробьева [2–5].

Разработка Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) и создание новых эффективных медикаментов привели к значительному прогрессу в лечении БА. При этом ужесточились и требования к лечебным методам и препаратам, которые должны иметь подтвержденные с позиций доказательной медицины эффективность и безопасность [6]. Прогресс в терапии БА заметно сократил потребность в применении дополнительных методов лечения. Еще одним препятствием для использования плазмафереза у пациентов с БА стала сложность объективной оценки его эффективности с позиций доказательной медицины.

В настоящее время ни при одном из заболеваний органов дыхания плазмаферез не рассматривают как обязательный компонент лечения. Тем не менее в результате многочисленных исследований был накоплен богатый методический опыт. Многие исследователи независимо друг от друга продемонстрировали эффективность и безопасность плазмафереза при БА не только у взрослых, но и у детей [7, 8].

Действие плазмафереза при БА основано на удалении иммуноглобулинов (Ig) класса E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и других субстанций, поддерживающих воспаление в бронхах [9, 10]; кроме того, плазмаферез приводит к уменьшению вязкости крови и агрегации эритроцитов [11]. Однако до сих пор так и не сложилось окончательного мнения о механизмах влияния плазмафереза на организм больного БА и показаниях к применению [9, 12, 13].

В большинстве доступных публикаций авторы применяли плазмаферез у пациентов со среднетяжелой или тяжелой стероидозависимой БА, контроль которой не достигался с помощью традиционной фармакотерапии [1, 9, 12, 14–18]. В некоторых работах плазмаферез проводили у пациентов с БА (в фазе обострения или вне обострения) с целью уменьшить объем медикаментозного лечения [18, 19].

Игорь Эмильевич Степанян – докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. терапевтическим отделением ГУ ЦНИИ туберкулеза РАМН.

Эффективность плазмафереза при БА оценивалась по динамике симптомов (удушья, кашель, отхождения мокроты, хрипов в легких), спирометрических показателей и потребности в ингаляциях β_2 -агонистов, по влиянию на поддерживающую дозу **системных глюкокортикостероидов** (СГКС), сроки достижения и продолжительность ремиссии. Лабораторный мониторинг имел вспомогательное значение для подтверждения патогенетического действия плазмафереза (уровни в крови эозинофилов, IgE, ЦИК) и оптимизации режимов его проведения (содержание белка и электролитов в плазме крови, коагулограмма).

Методика плазмафереза у различных исследователей не была унифицирована. Плазмаферез проводили как дискретным, так и непрерывным методом с использованием центрифуг, гравитационных или фильтрационных фракционаторов крови. Единственным общим правилом было удаление относительно небольших объемов плазмы (порядка 1% массы тела) и замещение ее солевым раствором. Объем удалявшейся плазмы у взрослых пациентов варьировал от 200 до 1000 мл за одну процедуру. Это связано с тем, что из соображений безопасности для замещения плазмы не использовались потенциально аллергенные белковые препараты (как и цитратные антикоагулянты). Доза гепарина на 1 процедуру составляла от 5000 до 15 000 ЕД, интервалы между процедурами – 1–7 дней (от 2 до 6 процедур на курс лечения). Большинство авторов считает, что проведение 3–4 процедур плазмафереза оптимально для достижения эффекта.

Лечебный плазмаферез способен приводить к различным (в том числе тяжелым) **осложнениям**, которые могут быть обусловлены кровопотерей, массивным удалением белков плазмы, неадекватным ее замещением или реакциями на плазмозаменители. При разработке режимов плазмафереза при БА в различных исследовательских центрах требования безопасности были учтены в первую очередь, и ни в одной из публикаций мы не встретили сообщений о серьезных осложнениях плазмафереза у пациентов с БА.

Необходимо отметить, что оценка эффективности плазмафереза, как правило, проводилась на небольших группах пациентов, численность которых не превышала нескольких десятков человек, без проведения рандомизации, а часто и без формирования групп сравнения. Плазмаферез обычно добавляли к лечению больных, которые были резистентны к фармакотерапии, и оценивали динамику течения заболевания.

Авторы большинства публикаций сообщали об уменьшении выраженности симптомов БА после курса плазмафереза. Пациенты отмечали урежение приступов удушья, уменьшение их тяжести, а также интенсивности кашля и одышки, значительно облегчалось отхождение мокроты [20]. Уменьшалась потребность в ингаляциях бронхорасширяющих средств, становилось возможным снизить дозу СГКС.

Наряду с положительным клиническим эффектом после проведения плазмафереза у пациентов с высоким исходным уровнем IgE в крови отмечалось его снижение в

1,5 раза, нормализовалось количество эозинофилов в периферической крови, умеренно увеличенное у всех пациентов до начала лечения [19]. Выявленность положительной клинической динамики находилась в прямой зависимости от степени исходного повышения уровней ЦИК и IgE в крови [18]. Lassalle P. et al. сообщали об успешном проведении плазмафереза у пациента с аспириновой стероидозависимой БА, в крови которого определялись IgE к тромбоцитарным антигенам, а также фактор, стимулирующий выделение цитотоксической субстанции как собственными, так и донорскими тромбоцитами. После курса плазмафереза в течение 2 нед было достигнуто полное исчезновение симптомов БА, при этом доза преднизолона была снижена с 20 до 5 мг/сут, а потребность в ингаляциях β_2 -агонистов уменьшилась с 10–16 до 1 дозы в сутки. Отмечалось снижение уровня IgE к тромбоцитарным антигенам и активности тромбоцитов [17].

Попытки объективизации действия плазмафереза, несмотря на их методическую сложность, все же предпринимались в нескольких **сравнительных исследованиях**. Бритов А.Н. и др. сравнивали эффект плазмафереза, проводившегося дискретным методом с использованием центрифугирования, с плацебо-процедурой у 15 больных БА [13]. Плацебо-процедура, при которой пациентам после центрифугирования возвращали цельную кровь, оказывала заметно меньшее влияние на выраженность симптомов БА, чем плазмаферез. В сравнительном исследовании Татарского А.Р. и др. также было показано преимущество сочетания фармакотерапии с плазмаферезом у больных БА. У 16 пациентов с тяжелой БА после курса плазмафереза в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном была достигнута ремиссия заболевания продолжительностью 6–8 мес, отмечалось стойкое снижение уровней IgE и ЦИК в крови. В группе из 6 пациентов, получавших только пульс-терапию метилпреднизолоном, длительность ремиссии была значительно меньшей [14].

По данным разных авторов, при резистентной к фармакотерапии БА длительность ремиссии, достигнутой после курса плазмафереза, колебалась от 1 до 12 мес, при этом объем базисной терапии удавалось значительно уменьшить [15, 17, 18]. Сравнение эффектов гемосорбции и плазмафереза у больных с обострением БА показало, что плазмаферез позволял быстрее добиться ремиссии, которая, однако, была менее продолжительной, чем при проведении гемосорбции [21].

Лишь в одном сообщении у 4 пациентов с тяжелой стероидозависимой БА после курса плазмафереза в течение последующих 6 мес не было выявлено ни положительной, ни отрицательной динамики симптомов, потребности в ингаляциях бронхолитиков или дозы СГКС [16].

В последние годы плазмаферез у пациентов с БА стал применяться значительно реже (причины этого обсуждались выше), но, тем не менее, встречаются отдельные сообщения о продолжении применения этого метода в комплексном лечении [18]. Клиника Центрального НИИ тубер-

кулеза РАМН за последние 20 лет приобрела большой опыт применения плазмафереза при различных заболеваниях органов дыхания, в том числе и при БА.

По нашему опыту, плазмаферез может использоваться в качестве дополнения к основному лечению БА в определенных **клинических ситуациях**. В основе БА лежит воспаление, которое усиливается при воздействии аллергенов (или других триггеров) и проявляется нарушением проходимости бронхов. Массивное воздействие аллергена может быстро привести к тяжелому обострению, которое требует проведения интенсивной терапии. В таких случаях сочетание плазмафереза с противовоспалительной терапией глюкокортикостероидами позволяет быстрее вывести пациента из тяжелого состояния и уменьшить объем фармакотерапии. Применять плазмаферез в комбинации с традиционным лечением целесообразно и при сочетании плохо контролируемой БА с сопутствующими заболеваниями (сахарным диабетом, артериальной гипертонией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки), при которых ограничена возможность использования СГКС. Проведение курса плазмафереза у больных тяжелой стероидозависимой БА позволяет снизить дозу СГКС на 20–50%, а в некоторых случаях даже временно прекратить их прием, благодаря чему значительно уменьшается выраженность нежелательных эффектов СГКС (особенно у пациентов с вышеперечисленными сопутствующими заболеваниями).

В результате многолетнего применения плазмафереза в нашей клинике была отработана безопасная, эффективная и экономичная **методика** его проведения. Разделение крови на плазму и форменные элементы производят на центрифуге. В начале процедуры для уменьшения свертываемости крови внутривенно капельно вводят 5–10 тыс. ЕД гепарина с 200 мл изотонического раствора. За один цикл удаляют 400–500 мл венозной крови, центрифугируют ее в течение 20 мин при скорости 2200 оборотов в 1 мин. Цикл повторяют 2–3 раза. У пациентов с БА для достижения терапевтического эффекта достаточно удаления 1/3 объема циркулирующей плазмы (800–1000 мл) за 1 процедуру. Удаленную плазму обычно замещают эквивалентным объемом изотонического солевого раствора. При тенденции к артериальной гипотонии 1/4–1/3 объема замещающей жидкости может составлять реополиглюкин или его аналог. Оптимальный курс плазмафереза, позволяющий добиться клинического эффекта, обычно состоит из 3 процедур с интервалами от 5 до 7 дней между ними (такого времени достаточно для самостоятельного восстановления уровня белка в крови). В случаях гипопроteinемии, анемии или тромбоцитопении проведение плазмафереза откладывается до устранения этих состояний.

Проведение более 10000 процедур плазмафереза в нашей клинике за 20 лет не вызвало ни одного тяжелого осложнения. Преходящие нарушения гемодинамики наблюдались в 4% случаев и легко купировались. Умеренное снижение уровня белка в крови (до 65–60 г/л) после плазмафереза имело место в 4,9% случаев при использовании безбелкового плазмозамещения, клинически не проявлялось и не требовало специальной коррекции.

По нашим данным, положительный эффект плазмафереза, заключающийся в уменьшении выраженности симптомов и потребности в β_2 -агонистах, а также в улучшении бронхиальной проходимости по данным спирометрии, наблюдается не менее чем у 3/4 пациентов. При этом улучшение достигается без интенсификации медикаментозного лечения, появляется возможность уменьшить дозу глюкокортикостероидов и достичь компенсации сопутствующих заболеваний, препятствующих проведению адекватной медикаментозной терапии БА.

Таким образом, даже при наличии современного арсенала эффективных препаратов для лечения БА плазмаферез можно использовать в качестве дополнительного лечебного метода у тех пациентов, у которых базисной фармакотерапии недостаточно для достижения адекватного контроля заболевания.

Список литературы

1. Gartmann J. // Lancet. 1978. № 2 (8095). P. 903.
2. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. М., 1989.
3. Чучалин А.Г. Иммунокоррекция в пульмонологии. М., 1989.
4. Шмелев Е.И. // Пульмонология. 1991. № 2. С. 34.
5. Воробьев П.А. Прерывистый лечебный плазмаферез: Практическое руководство для врачей и медицинских сестер. М., 1998.
6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
7. Плазмаферез в лечении бронхиальной астмы: Методические рекомендации / Сост. Филько В.Н. и др. М., 1988.
8. Педанова Е.А. и др. // Сов. мед. 1989. № 10. С. 74.
9. Палеев Н.Р. и др. // Клини. мед. 1990. № 1. С. 63.
10. Nielsen H. // Allergy. 1984. V. 39. P. 329.
11. Положенцев С.Д. и др. // Тер. архив. 1991. № 8. С. 19.
12. Дворецкий Л.И. и др. // Тер. архив. 1987. № 3. С. 57.
13. Бритов А.Н. и др. // Тер. архив. 1991. № 7. С. 53.
14. Татарский А.Р. и др. // Тер. архив. 1995. № 6. С. 30.
15. Bambauer R. et al. // J. Clin. Apheresis. 1984. V. 2. P. 200.
16. Ellingsen I. et al. // Allergy. 2001. V. 56. P. 1202.
17. Lassalle P. et al. // Clin. Exp. Allergy. 1990. V. 20. P. 707.
18. Ефимов В.В. и др. // Укр. тер. журн. 2006. № 2. С. 58.
19. Кутепов Д.Е. и др. // Рос. ринология. 2000. № 3. С. 6.
20. Провоторов В.М. и др. // Тер. архив. 1994. № 12. С. 30.
21. Захараш М.П. и др. // Клини. хир. 1998. № 9–10. С. 40. ●