А.Р.Татарский, Ю.С.Лебедин, Е.В.Бобков, А.С.Эмирова, А.Г.Чучалин

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ АНТИ-IgE-ПЛАЗМОИММУНОСОРБЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

A.R.Tatarsky, Y.S.Lebedin, E.V.Bobkov, A.S.Emirova, A.G.Chuchalin

THE MONOCLONAL ANTI-IgE-PLASMOIMMUNOSORPTION IN TREATMENT OF ATOPIC ASTHMA PATIENTS

S u m m a r y

We have studied the efficacy of monoclonal extracorporeal anti-IgE-plasmoimmunosorbption (EPIA) in treatment of 16 atopic asthma patients. We used new immunosorbent with immobilized anti-IgE-antibodies. The first group (9 patients) was treated by EPIA, the second group (7 patients) was treated only by placebo procedures. The investigation was done by double blind method. After EPIA in first the group good clinical results were obtained in 8 patients, in the second group we have seen clinical improvement only for a short time. It was not possible to decrease the number of broncholitics and corticosteroids in patients of the second group. We have seen specific changes of the IgE serum levels after EPIA, but not after placebo procedures. Thus, EPIA is effective extracorporeal method for treatment of atopic asthma patients with high serum levels of IgE and plural hypersensitivity.

Р е з ю м е

Исследовалась эффективность применения моноклональной анти-IgE-плазмоиммуносорбции в лечении больных атопической бронхиальной астмой. Процедура проводилась с новым синтезированным иммуносорбентом с иммобилизованными моноклональными антителами к IgE. Обследовано 16 больных: 1-й группе (9 больных) проводились истинные процедуры, 2-й группе (7 больных) — ложные процедуры. Исследование проведено двойным слепым методом. После проведения процедур в 1-й группе эффективным лечение оказалось у 8 больных, во 2-й группе отмечено улучшение состояния и прекращение приступов удушья на короткое время, этим больным не удалось снизить объем лечения, отменить гормональную терапию. Выявлена определенная закономерность в изменении уровня общего IgE после истинных процедур, плацебо таких изменений не вызывало. Таким образом, иммуносорбция является безопасной эффективной процедурой в лечении больных атопической бронхиальной астмой с высокими уровнями общего IgE, поливалентной аллергией. Метод имеет большие перспективы и требует дальнейшего изучения.

Широкая распространенность бронхиальной астмы (БА), рост заболеваемости, трудности медикаментозного контроля за ее течением с высокой частотой лекарственных осложнений заставляют непрерывно искать новые и активно совершенствовать традиционные как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения этого заболевания.

Среди больных атопической БА преобладают пациенты с поливалентной аллергией при доминировании гиперчувствительности к домашней пыли, клещевым и эпидермальным аллергенам [2,11]. У таких больных нарушена иммунологическая реактивность организма, о чем свидетельствуют высокие уровни иммуноглобулинов E (IgE) — реагинов, что ведет к нарушению клеточного иммунитета, снижению чувствительности к симпатомиметикам и глюкокортикоидам, уменьшению их терапевтической эффективности и наращиванию доз [1,3,9].

В литературе с 1993 г. описываются попытки применения различных видов специфической иммуносорбции (ИС) [4,5], в частности ИС на основе принципа аффинной хроматографии [6—8]. Полученные данные позволили сделать вывод о перспективности и необходимости расширения подобных исследований. Однако первые иммуносорбенты были узкоспецифичными, использовались лишь у больных с моновалентной сенсibilизацией к аллергенам домашней пыли или пыльце тимофеевки, в то время как у большого контингента лиц, страдающих поливалентной аллергией, этот метод лечения был неэффективен. Поэтому следующим этапом работы стало создание принципиально новых иммуносорбентов, синтезированных на основе активированной агарозной матрицы с иммобилизованными поликлональными и моноклональными анти-IgE-антителами с целью воздействия

на уровень циркулирующих в сосудистом русле IgE путем включения их в контур экстракорпоральной системы.

В этой статье приводятся данные по применению моноклональной анти-IgE-плазмоиммуносорбции (ПИС) у больных атопической БА. В этой серии исследований был использован новый синтезированный иммуносорбент, на основе активированной бромцианом агарозной матрицы с иммобилизованными моноклональными антителами к IgE человека (клона IgE/П-5), способный эффективно и безопасно адсорбировать IgE из циркулирующего русла.

Под нашим наблюдением находилось 16 больных, страдающих атопической формой БА, все мужчины, средний возраст 38 ± 15 лет. Длительность заболевания варьировала от 5 до 10 лет, средней тяжести течения. Для всех пациентов было характерно прогрессирующее течение заболевания с выраженными и частыми обострениями до 5—6 раз в год. При аллергологическом обследовании у больных выявлена гиперчувствительность к аллергенам домашней пыли, эпидермальным, пыльцевым, пищевым. Кожные тесты с аллергенами при постановке ргиск-теста оказались положительными ($++++/+++$) у всех больных и коррелировали с высоким содержанием общего и аллержоспецифического IgE (от 450 до 2 500 ЕД/мл). При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью респираторного комплекса "Masterlab" фирмы "Erich Jaeger" (Германия) выявилась обструкция дыхательных путей с нарушением бронхиальной проходимости на всех уровнях бронхов, снижением показателей форсированного выдоха. У всех больных отмечено длительное малоэффективное применение бронхолитиков и антигистаминных средств, безуспешная неоднократно проводимая иммунотерапия. 11 (68,6%) больных получали курсовую пероральную кортикостероидную терапию.

Экстракорпоральная анти-IgE-плазмоиммуносорбция осуществлялась методом непрерывного центрифугирования на сепараторах крови CS-3000 (Fenwal, США) или Cobe spectra (США). Отсепарированная плазма перфузировалась через моноклональный анти-IgE-иммуносорбент со скоростью 15—28 мл/мин в течение 120—180 минут с последующей реинфузией плазмы пациенту. Объем перфузированной плазмы за одну процедуру составил 1 500—3 000 мл. Эффективность лечения оценивалась по динамике клинического состояния больных и данных функционально-лабораторного обследования.

Исследование проводилось двойным слепым методом. Было синтезировано 9 иммуносорбентов на основе моноклональных антител к IgE человека, иммобилизованных на активированной агарозной матрице, и 7 сорбентов, содержащих только агарозную матрицу без иммобилизованных моноклональных антител. При применении сорбентов не было известно, кому из больных проводились истинные, а кому ложные процедуры.

Курс лечения для каждого больного включал четыре процедуры — предварительный плазмаферез, не превышающий по объему 300—400 мл плазмы,

необходимый для обработки иммуносорбента, и три последовательные ПИС с интервалом в один день. Всего было проведено 64 процедуры по описанной выше методике перфузии плазмы через колонку с иммуносорбентом. По окончании процедуры иммуносорбент регенерировался и хранился в консервирующем растворе до следующего сеанса.

Процедуры переносились всеми пациентами хорошо, без осложнений и выраженных побочных реакций. Лишь у одного больного отмечена пирогенная реакция, по-видимому, на введение цитратного раствора.

У каждого больного детально анализировалось влияние процедуры на клиническое течение заболевания и показатели ФВД. Исследование выявило у 8 больных высокую эффективность процедур, что и позволило предположить, что у данных больных процедуры были истинными. В последующем при расшифровке колонок подтвердилось, что этой группе больных была проведена истинная ИС. При этом лишь у одного больного на основании клинико-функциональных критериев нам четко не удалось высказаться о характере проводимой процедуры.

После расшифровки результатов исследования был проведен сравнительный анализ терапевтической эффективности обеих процедур. Оказалось, что влияние истинных анти-IgE-плазмоиммуносорбций явно отличалось от действия плацебо, при которых за период наблюдения за пациентами нами не было обнаружено признаков явного клинического улучшения, хотя некоторая положительная динамика состояний все же отмечалась. Мы связываем это с влиянием сеанса проведенного плазмафереза. Проведенный курс истинных процедур способствовал быстрому клиническому улучшению состояния больных как субъективно, так и объективно.

После лечения у 8 (56,5%) пациентов, получивших истинные процедуры, полностью прекратились приступы удушья, кашель, исчезла заложенность носа и потребность в применении бронхолитиков, удалось снизить дозы пероральных кортикостероидов с последующей их полной отменой у 7 больных. У 4 из них заболевание контролировалось приемом ингаляционного препарата бекотид. У двух больных с явлениями атопического дерматита после проведения истинных

Т а б л и ц а 1

Влияние истинной процедуры на ФВД у больных атопической БА ($M \pm m$, $n = 8$)

Показатель	Исходно	После плазмафереза	1-я ПИС	2-я ПИС	3-я ПИС
FEV ₁	2,97±0,35	3,01±0,36	3,2±0,37	3,5±0,44*	3,92±0,49*
FEV %	64,4±4,1	65,8±4,2	68,4±4,2	66,3±6,5	69,5±4,1*
MEF ₇₅	4,13±0,56	4,36±0,69	4,6±0,58	5,54±0,82	6,21±0,89*
MEF ₅₀	1,99±0,26	1,88±0,25	2,3±0,23	3,13±0,48*	3,46±0,5*
MEF ₂₅	0,69±0,07	0,68±0,16	0,8±0,9	1,24±0,2*	1,36±0,25*

Примечание. Звездочка — различие с исходным уровнем достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние ложной процедуры иммуносорбции на ФВД у больных атопической БА ($M \pm m$, $n = 7$)

Показатель	Исходно	После плазмафереза	1-я ПИС	2-я ПИС	3-я ПИС
FEV ₁	1,8±0,3	1,8±0,4	2,1±0,6	2,1±0,6	2,4±0,4
FEV %	71,3±21,3	66,0±22,5	88,0±22,3	77,0±21,1	69,3±7,8
MEF ₇₅	2,47±0,94	1,97±0,7	2,57±0,89	2,4±0,8	3,0±1,0
MEF ₅₀	1,1±0,3	1,1±0,5	1,5±0,6	1,43±0,6	1,7±0,6
MEF ₂₅	1,43±0,19	0,5±0,25	0,67±0,19	0,7±0,26	0,9±0,35

процедур отмечена регрессия кожных проявлений, их побледнение, прекращение кожного зуда.

Положительная клиническая динамика заболевания коррелировала с улучшением показателей ФВД и пробы с беротеком у всех 8 пациентов, получивших истинные процедуры иммуносорбции (табл.1).

У 7 (43,7%) больных после "ложных" процедур и у одного больного после истинной процедуры отмечено клиническое улучшение состояния, урежение приступов удушья, однако им не удалось полностью отменить бронхолитическую терапию, сохранилась потребность в симпатомиметиках и пероральных кортикостероидах, двум больным удалось снизить дозу препарата до поддерживающей (7,5 мг в пересчете на преднизолон). Показатели ФВД и пробы с беротеком также достоверно ниже, чем в первой группе больных (табл.2).

При анализе иммунологических показателей после истинных процедур анти-IgE-плазмоиммуносорбции прослеживалась определенная закономерность в изменении уровня общего IgE. Отмечено заметное снижение концентрации общего IgE во время и сразу после процедур (55—60%). Уровень циркулирующего IgE далее быстро нарастал с почти полным восстановлением до исходного ко второму дню — т.н. "rebound"-феномен [12] (табл.3). Снижения концентрации IgG, M и A не происходило, что подтверждает специфичность данного метода по отношению к IgE. При сравнении с плацебо-процедурами выяснилось, что после их проведения не отмечалось достоверного изменения уровня IgE (см.табл.3).

Полученные результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о высокой эффективности использования анти-IgE-плазмоиммуносорбции в комплексной терапии больных атопической формой БА. Метод следует рекомендовать, с нашей точки зрения, если заболевание приобретает прогрессирующее, непрерывно рецидивирующее течение, при недостаточном эффекте общепринятой терапии, неэффективности специфической иммунотерапии или невозможности ее проведения.

Метод ПИС основан на удалении иммунопатологических агентов иммунной системы из организма больного астмой. Высокие концентрации IgE-антител у больных БА, несомненно, служат показанием к проведению этой процедуры. Однако, по нашему мнению, эффект плазмоиммуносорбций максимально способен проявиться не только при наличии у боль-

ного высокого уровня IgE-антител, но при доказанном ведущем участии их в данном клинко-патогенетическом варианте заболевания, активном вовлечении их в патологический процесс при условии исключения других, IgE-независимых, мощных патогенетических механизмов развития заболевания. Недостаточную эффективность истинной ПИС у одного из наблюдаемых нами больных мы объясняем именно с этих позиций.

Моноклональная анти-IgE-плазмоиммуносорбция вызывает быстрое клиническое улучшение состояния больных, в сравнении с общепринятой терапией и плазмаферезом. Но при этом необходимо очень строго производить отбор больных для проведения этих процедур, учитывая все вышеизложенные критерии. Клиническое улучшение состояния больных, как уже было показано, коррелировало с улучшением показателей ФВД и ростом чувствительности бронхов к симпатомиметикам (беротеку). Вероятно, полученный эффект обусловлен не только элиминацией циркулирующих IgE-антител в ходе процедур, но и иммунологическими механизмами на клеточном уровне, возможно, блокированием эффекторных клеток (тучные клетки, базофилы, эозинофилы) в результате прямого или опосредованного воздействия на их мембраны.

Динамическое наблюдение за состоянием пациентов после проведения истинных иммуносорбций позволило отметить сохранение клинического улучшения в отношении показателей ФВД и проявлений самого заболевания, несмотря на то, что уровень IgE-антител резко возрастал (+78,5%) после процедур. Быстрое восстановление концентрации антител, извлеченных в процессе сорбции, с выраженным "rebound"-феноменом описан в литературе [12,13]. Подобное явление непродолжительно, впоследствии уровень IgE снижается и не превышает исходного. Интересно, что субъективное и клиническое улучшение не коррелировало с повышенной концент-

Таблица 3

Влияние истинной иммуносорбции на содержание общего IgE (Мед/мл) сыворотки крови ($M \pm m$)

	Истинная ИС $n=8$	Ложная ИС $n=7$
Исходно	1036,0±391,0	1398,3±267,3
После плазмафереза	1096,4±350,11	1438,7±235,6
1-я ПИС		
до	1091,8±321,6	1377,7±247,8
после	529,0±194,2*	1305,0±140,7
2-я ПИС		
до	901,5±310,6	1607,0±310,5
после	499,0±204,9*	1561,3±365,2
3-я ПИС		
до	802,0±257,6	1598,0±366,8
после	419,6±176,0*	1440,0±233,2
7-й день	761,0±176,0*	1620,0±321,5

Примечание. Звездочка — различие с исходным уровнем достоверно ($p < 0,05$).

рацией IgE, а это позволяет предполагать положительную перестройку клеточного иммунитета. Вероятно, что быстрое восстановление концентрации IgE-антител после их селективного удаления происходит в результате разнообразных процессов, включающих выход IgE-антител из тканевых депо, перераспределение связанного с клетками и свободного IgE в циркулирующем русле, быстрый ресинтез извлеченного IgE и замедленный его катаболизм [10]. Резкое снижение уровня IgE в процессе процедуры является, вероятно, сигналом для регуляторных клеток, восстанавливающих нарушенный гомеостаз.

Таким образом, проведенное исследование показало, что включение моноклональной анти-IgE-плазмоиммуносорбции в комплексную терапию больных atopической БА с поливалентной аллергией, высоким уровнем циркулирующего IgE, активно участвующего в патогенезе заболевания, прогрессирующим течением заболевания, возрастающей потребностью в симпатомиметиках и кортикостероидах, при неэффективности или невозможности проведения специфической иммунотерапии безопасно и позволяет достигнуть выраженного клинического эффекта, значительно снизить объем проводимой фармакотерапии.

Достигнутый положительный результат остается предметом дискуссии. Необходимо критически оценить ожидаемые эффекты этого активного и еще во многом неясного в механизме действия метода лечения. Однако, несомненно, он имеет большие перспективы и ставит новые задачи не только перед исследователями в области создания сорбентов, но и перед исследователями в области патогенеза бронхиальной астмы, связанные с поиском ведущего патологического субстрата при каждом варианте бронхиальной астмы. С учетом этого и будет осуществляться отбор больных для проведения различных экстракорпоральных методов

лечения, так как каждый такой метод специфичен и влияет на разные патогенетические механизмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Общая аллергология: Руководство для врачей. 2-е изд.— М.: Медицина, 1978.
2. Бронхиальная астма: принципы диагностики и лечения / Под ред. М.Э.Гершвина: Пер. с англ.— М., 1984.
3. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Бриллиант М.Д. Плазмаферез в клинической практике // Тер. арх.— 1984.— № 6.— С.3—9.
4. Кормош Т. Специфическая иммуносорбция у больных бронхиальной астмой с гиперчувствительностью к аллергену пыльцы тимopheвки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1987.
5. Мавраев Д.Э., Казанбиев Д.Н. Экстракорпоральная иммуносорбция: перспективы клинического применения // Тер. арх.— 1984.— № 10.— С.65—71.
6. Раудла Л.А. Применение экстракорпоральной специфической иммуносорбции при лечении atopической бронхиальной астмы // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии.— Таллин, 1986.— С.150—152.
7. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы современной пульмонологии // Тер. арх.— 1986.— № 6.— С.15—20.
8. Чучалин А.Г., Казанбиев Д.Н., Мавраев Д.Э. Экстракорпоральная иммуносорбция при лечении поллиноза // Клин. мед.— 1987.— № 2.— С.58—61.
9. Burrows B. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens // N. Engl. J. Med.— 1989.— Vol.320, № 5.— P.271—277.
10. Charlton B., Schindhelm K. The effect of extracorporeal antibody removal on antibody synthesis and catabolism in immunized rabbits // Clin. Exp. Immunol.— 1985.— Vol.60, № 3.— P.457—464.
11. Gershwin M.E. Bronchial Asthma.— London: Grune and Stratton, 1986.
12. Palmer A., Taube D., Welsh K. Extracorporeal immunoadsorption of anti-HLA antibodies — preliminary clinical experience // Transplant. Proc.— 1987.— Vol.19, № 5.— P.3750.
13. Pineda A. Selective removal of plasma constituents // Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.— 1984.— Vol.30.— P.671—672.

Поступила 08.07.93.