

сутки. Поддерживающая терапия продолжалась в течение года, больной принимал по 125 мг аспирина в сутки, затем прекратил прием препарата. Через три года ему ввели баралгин в связи с болями в пояснице, при этом ухудшения дыхания не наблюдалось.

На рис. 2 изображен процесс десенсилизации больной Г., 28 лет, в течение 5 лет страдающей бронхиальной астмой тяжелого течения. Ежегодно больная 3—4 раза госпитализировалась с обострением бронхиальной астмы. Стабилизация состояния больной наступила после начала глюкокортикостероидной терапии полкортолоном в дозе 8 мг/сутки. Исходя из тяжести течения заболевания, исключив аллергическую природу бронхоспазма с помощью постановки кожных скарификационных проб со стандартным набором аллергенов (уровень иммуноглобулина Е в крови 32 МЕ/мл, в норме до 120 МЕ/мл), для диагностики непереносимости блокаторов циклооксигеназы была проведена проба с аспирином. Прием внутрь 10 мг препарата вызвал падение  $P_{25}$  на 38%, т.е. КЧА — 3,58. Как показано на рис. 2, попытка десенсилизации малыми дозами ацетилсалициловой кислоты не принесла успеха и вызвала падение пикового потока форсированного выдоха с 400 л/мин до 300 л/мин, что сопровождалось появлением приступов удушья. Для снижения уровня чувствительности к аспирину больной была осуществлена гемосорбция, через неделю после которой КЧА стал равен 1,69. В дальнейшем десенсилизация проходила без осложнений, еженедельно количество принимаемого больной аспирина удваивалось. Через 4 недели после проведения процедуры гемосорбции больная стала толерантной к блокаторам циклооксигеназы. При этом не рецидивировали приступы удушья. Через год поддерживающей терапии аспирином удалось отойти от приема таблетированных глюкокортикостероидов, заменив их системное назначение ингаляциями бекотида (300 мкг/сут.).

В заключение необходимо указать на основании собственных и литературных данных, что десенсицизация аспирином является одним из наиболее эффективных способов патогенетической терапии АА [3]. При наличии высокой степени чувствительности больного к ацетилсалициловой кислоте ( $KЧА \geq 2,0$ ) десенсицизация начинается с минимальных доз, осуществляется ступенчато, еженедельно, небольшими дозами наращивая количество принимаемого препарата. Для снижения чувствительности больного к салицилатам, а также в случаях рецидива бронхиальной астмы в процессе лечения рекомендуется проведение гемосорбции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Захаржевская Т.В., Евсеев Н.Г., Решетова Н.В., Шмелева Т.К. Диагностика и лечение аспириновой бронхиальной астмы // Пульмонология. — 1991. — N2. — С.30—33.
2. Захаржевская Т.В. Дифференцированная терапия различных вариантов течения аспириновой астмы: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. — М., 1990.
3. Припутенкова З. Эффективность различных схем десенсицизации аспирином и исследование роли метаболитов арахидоновой кислоты в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. — М., 1990.

Поступила 08.07.93.

© Коллектив авторов, 1993

УДК 613.24-036.12-085.382.012.8

### *Л.И.Дворецкий, Н.А.Дидковский, Д.Ф.Петраков, П.А.Воробьев* **ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЫ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ АУТОЛОГИЧНЫХ НЕЙТРОФИЛОВ (К ВОПРОСУ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ХНЗЛ)**

Кафедра клинической гематологии и интенсивной терапии, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФУВ ММА им. И.М.Сеченова

#### **INFLUENCE OF SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES PATIENTS ON THE PHAGOCYTIC ACTIVITY OF AUTOLOGIC NEUTROPHILS (NOTES TO THE QUESTION OF PLASMAPHERESIS USE IN C N P D)**

*L.I.Dvoretzky, N.A.Didkovsky, D.F.Petrakov, P.A.Vorobiev*

#### **S u m m a r y**

Serum of patients with exacerbation of infection-dependent bronchial asthma caused the decrease of the phagocytic activity of autologic and donor neutrophils. Plasmapheresis inclusion to complex therapy of the disease promoted the increase of parameters of the phagocytic number and the phagocytic index of neutrophils. Moreover, plasmapheresis decreased the depressing effect of patient serum of this asthma form on the phagocytic activity of autologic neutrophils. This fact may be a basis for plasmapheresis use in patients with this asthma form for exacerbation prevention.

#### **Р е з ю м е**

Плазма больных с обострением инфекционно-зависимой бронхиальной астмой вызывает угнетение поглотительной активности аутологичных нейтрофилов. Включение лечебного плазмафереза в комплексную терапию заболевания способствовало повышению показателей фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса нейтрофилов. Кроме того, плазмаферез уменьшал угнетающий эффект плазмы больных инфекционно-зависимой астмой на поглотительную активность аутологичных нейтрофилов, что может служить обоснованием назначения плазмафереза больным инфекционно-зависимой бронхиальной астмой для купирования обострения заболевания.



Одним из важных патогенетических факторов развития и прогрессирования различных форм хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) является нарушение функционального состояния фагоцитирующих клеток, в частности альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов, происходящих, по-видимому, из одной гранулоцитарно-моноцитарной колониеобразующей клетки. В качестве причин дисфункции фагоцитоза указывается на возможную роль наследственных дефектов [10], вирусную инфекцию [11], загрязнение окружающей среды, различные интоксикации, в том числе алкогольную [3,9], и другие факторы. Имеются указания на угнетающее действие плазмы, а также бронхоальвеолярного содержимого больных различными формами ХНЗЛ на аутологичные нейтрофилы [4,6]. Несмотря на установленный факт угнетающего действия плазмы на фагоцитоз нейтрофилов, остаются во многом неясны клиническое и патогенетическое значение данного феномена, его специфичность при различной патологии, связь с различными формами ХНЗЛ, а также возможные пути воздействия на выявляемые нарушения.

Целью данной работы явилось изучение влияния плазмы больных ХНЗЛ на поглотительную активность аутологичных и донорских нейтрофилов, а также возможности коррекции фагоцитарных нарушений с помощью метода плазмафереза.

Была изучена поглотительная активность нейтрофилов периферической крови у 22 больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой. У всех больных, по данным клинического, бронхоскопического обследования, результатов исследования мокроты и функции внешнего дыхания, имелись признаки хронического бронхита, в том числе у 10 гнойного (у 2 — с наличием бронхоэктазов). Длительность заболевания составляла от 2 до 10 лет. 6 больных были гормонозависимыми с длительностью приема глюкокортикоидов от 1 до 5 лет. Поглотительную активность нейтрофилов крови определяли по общепринятой методике. Подсчитывали фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ). С целью более полного изучения влияния плазмы на фагоцитоз была исследована поглотительная активность нейтрофилов больных и доноров в различных вариантах их инкубации: I — инкубация нейтрофилов больных в аутологичной плазме; II — инкубация нейтрофилов больных в растворе Хэнкса; III — инкубация нейтрофилов больных в плазме донора; IV — инкубация нейтрофилов донора в растворе Хэнкса; V — инкубация нейтрофилов донора в плазме больного. Исследования проводили в фазу максимально выраженного обострения заболевания, по поводу которого больные поступали в стационар для соответствующего лечения.

Плазмаферез проводили по методу В.М.Городецкого и В.В.Рыжко с некоторыми модификациями, описанными в наших предыдущих работах [2]. Общее количество эксфузируемой плазмы за 4—5 сеансов плазмафереза составляло 2—3 л. Показаниями к назначению плазмафереза были неэффективность проводимой терапии, большая потребность в глюкокортикоидах, их непереносимость или развитие различных осложнений гормональной терапии.

Результаты исследования поглотительной активности нейтрофилов при инкубации их в различных

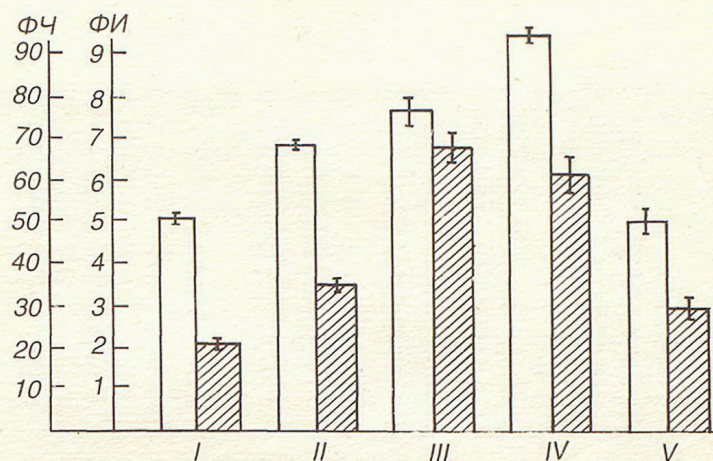


Рис.1. Поглотительная активность нейтрофилов у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой при различных вариантах инкубации.

вариантах представлены на рис.1. Средние показатели ФЧ и ФИ нейтрофилов, инкубированных в аутологичной плазме (I вариант), составляли  $49,2 \pm 1,36\%$  и  $1,96 \pm 0,13$  соответственно, в то время как при инкубации нейтрофилов в растворе Хэнкса ФЧ и ФИ повышались до  $69,72 \pm 2,03\%$  и  $3,34 \pm 0,26$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Еще более высокие показатели поглотительной активности нейтрофилов отмечены при инкубации клеток больных в плазме донора (III вариант) — ФЧ и ФИ составляли  $77,5 \pm 7,39\%$  и  $6,67 \pm 0,80$  соответственно. Средние показатели поглотительной активности донорских нейтрофилов, инкубированных в плазме больных (V вариант), были достоверно ниже таковых при инкубации нейтрофилов в растворе Хэнкса (IV вариант). ФЧ в IV и V варианте составляли  $91,67 \pm 2,54\%$  и  $47,5 \pm 4,98\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ), а ФИ —  $5,88 \pm 0,75$  и  $2,68 \pm 0,37$  ( $p < 0,001$ ). Не было выявлено достоверного различия между показателями поглотительной активности нейтрофилов больных при инкубации их в плазме донора (III вариант) и в растворе Хэнкса (II вариант), а также в показателях при инкубации нейтрофилов донора и больного в растворе Хэнкса (IV и II варианты соответственно).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об угнетающем действии плазмы больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой в фазе обострения на поглотительную активность как аутологичных, так и донорских нейтрофилов. Следует отметить, что степень угнетающего действия плазмы больных на собственные и донорские нейтрофилы оказалась приблизительно одинаковой. Так, прирост величины поглотительной активности нейтрофилов больных после инкубации их в растворе Хэнкса (II вариант) по сравнению с инкубацией в аутологичной плазме (I вариант) составил для ФЧ 29,43%, а для ФИ — 41,26%. В то же время прирост аналогичных показателей для донорских нейтрофилов при инкубации их в растворе Хэнкса (IV вариант) по сравнению с инкубацией в плазме больных (V вариант) составил 25,6 и 38,2% соответственно.

Обратимость нарушений поглотительной активности нейтрофилов наряду со стимуляцией этих



показателей под влиянием донорской плазмы может свидетельствовать о вторичном характере дисфункции фагоцитоза в большинстве случаев ХНЗЛ и возможности стимуляции фагоцитарной активности донорской плазмой.

В этой связи обращают на себя внимание результаты исследования поглотительной активности нейтрофилов больного М., страдающего инфекционно-зависимой бронхиальной астмой на фоне хронического гнойного бронхита с наличием бронхоэктазов, поступившего в связи с выраженным обострением гнойного процесса, учащением и утяжелением приступов удушья. При значительно более низких по сравнению с другими пациентами показателях поглотительной активности нейтрофилов (ФЧ 36%, ФИ 1,56) отмечался выраженный угнетающий эффект его плазмы на поглотительную активность донорских нейтрофилов. Так, ФЧ нейтрофилов донора уменьшалось с 97% при инкубации клеток в собственной плазме до 50,5% при инкубации их в плазме больного М. (угнетающий эффект составлял 48%), а показатели ФИ уменьшались с 7,96 до 2,9 (угнетающий эффект достигал 63%). В то же время показатели ФЧ и ФИ больного М. при инкубации их в плазме донора приближались к нормальным величинам. Приведенные данные иллюстрируют вероятный «плазменный» генез дисфункции фагоцитоза. По-видимому, в плазме больных с обострением ХНЗЛ содержится фактор, ингибирующий фагоцитоз, природа которого остается не вполне ясной. Функцию подобного фактора могут выполнять, например, продукты жизнедеятельности микроорганизмов, в частности бактерий, вирусов (наиболее часто вызывают обострение бронхиальной астмы), факторы клеточного происхождения (активированные Т-лимфоциты), кислородные радикалы, возникающие в результате усиления процессов перекисного окисления при обострениях ХНЗЛ, гипоксии, некоторые медикаменты и т.д. Среди обследованных больных лишь четыре получали лечение пенициллином, причем двоим из них исследование выполнено через 2 дня после отмены препарата, который, как известно, сохраняется в плазме в течение

нескольких часов. Кроме того, показатели поглотительной активности нейтрофилов этих четырех больных не отличались от таковых у пациентов, не получавших антибактериальных препаратов, что позволяло исключить возможную роль антибиотикотерапии с учетом данных об угнетающем действии некоторых антибиотиков на фагоцитарную активность клеток [7].

Угнетающее действие плазмы больных ХНЗЛ на фагоцитоз собственных нейтрофилов, по-видимому, не носит специфический характер, так как подобный эффект оказывала сыворотка больных паразитарными заболеваниями, гемобластозами и некоторыми другими злокачественными опухолями [5]. Независимо от специфичности и механизмов угнетающего действия плазмы больных на аутологичные нейтрофилы, в свете полученных данных мы видим реально обоснованные предпосылки использования методов экстракорпорального воздействия на кровь (плазмаферез, плазмасорбция и др.) с целью устранения блокирующего действия плазмы на функцию фагоцитирующих клеток у больных различными формами ХНЗЛ.

В связи с этим было изучено влияние плазмафереза на поглотительную активность нейтрофилов периферической крови у 18 больных бронхиальной астмой и возможность устранения с помощью данного метода угнетающего действия плазмы на фагоцитоз аутологичных нейтрофилов.

Показатели поглотительной активности нейтрофилов, инкубированных в аутологичной плазме и в растворе Хэнкса до и после проведения плазмафереза, представлены на рис.2. При сравнительном анализе поглотительной активности нейтрофилов, инкубированных в растворе Хэнкса, выявлено достоверное повышение ФИ с  $3,34 \pm 0,26$  до  $3,97 \pm 0,34$  ( $p < 0,02$ ). Более выраженный стимулирующий эффект плазмафереза на поглотительную активность отмечался при инкубации нейтрофилов в аутологичной плазме: ФЧ до и после проведения плазмафереза составляло  $49,2 \pm 2\%$  и  $60,15 \pm 1,17\%$  ( $p < 0,001$ ), а ФИ —  $1,96 \pm 0,15$  и  $3,77 \pm 0,2$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Под влиянием плазмафереза отмечено снижение угнетающего эффекта плазмы на фагоцитоз аутологичных нейтрофилов. Так, процент угнетения показателей ФЧ уменьшался с 28 до 12, а величины ФИ — с 40 до 19.

Таким образом, повышение фагоцитарной активности нейтрофилов у обследованных больных в значительной степени обусловлено устранением блокирующего свойства плазмы больного на фагоцитоз аутологичных нейтрофилов. Этот эффект плазмафереза может быть связан с различными факторами, в частности с элиминацией при плазмаферезе ингибирующих фагоцитоз продуктов, появляющихся в плазме при обострениях заболевания. В этой связи следует указать на возможность удаления после плазмафереза плазменного ингибитора Т-супрессорной активности у больных системной красной волчанкой [8]. Кроме того, весьма вероятно повышение фагоцитарной активности клеток под влиянием самой процедуры плазмафереза (экспфузия крови, контакт ее с чужеродной поверхностью). В пользу данного предположения может

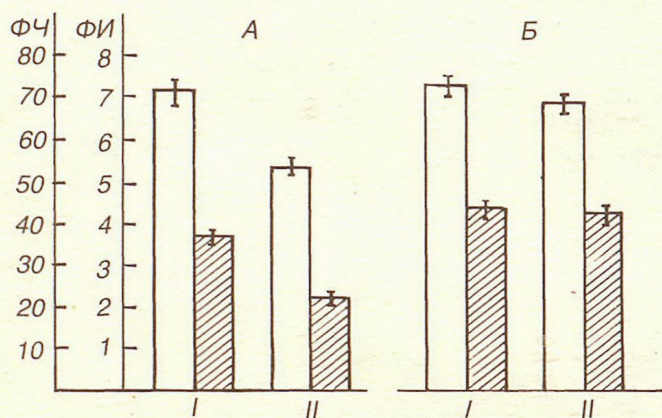


Рис.2. Влияние плазмафереза на поглотительную активность нейтрофилов больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой.

I — инкубация нейтрофилов в растворе Хэнкса, II — инкубация нейтрофилов в аутологичной плазме. А — исследование до проведения плазмафереза, Б — исследование после проведения плазмафереза.



свидетельствовать отсутствие связи между объемом удаленной плазмы и деблокирующим эффектом плазмафереза. Было также показано, что клинический эффект плазмафереза у больных бронхиальной астмой не зависит от количества удаленной плазмы и наблюдается как при проведении истинных, так и при так называемых ложных плазмаферезов [1]. Повышение активности фагоцитирующих клеток (нейтрофилы, альвеолярные макрофаги) на фоне проведения плазмафереза может способствовать усилению и более эффективной элиминации иммунных комплексов, различных микробных и других антигенов, продуктов клеточного распада, что, в свою очередь, ведет к купированию обострения заболевания и является одним из механизмов лечебного действия плазмафереза у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой.

### В ы в о д ы

1. Плазма больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой с обострением сопутствующего хронического бронхита оказывает угнетающее действие на поглотительную активность аутологичных и донорских нейтрофилов.

2. Плазмаферез способствует повышению поглотительной активности нейтрофилов и уменьшает угнетающее действие плазмы больных ХНЗЛ на фагоцитоз аутологичных клеток, что является одним из обоснований включения плазмафереза в комплексную терапию обострений заболевания.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бритов А.Н., Самотолкин А.К., Воробьев П.А., Мягков А.В., Котвицкая М.А. Результаты применения ложного плазмафереза при бронхиальной астме // Тер. арх.— 1991.— N7.— С.53—57.
2. Дворецкий Л.И., Воробьев П.А., Илюшина Н.Г., Петраков Д.Ф. Место плазмафереза в лечении бронхиальной астмы // Там же.— 1987.— N3.— С.57—60.
3. Дворецкий Л.И. Клиническое значение нарушений местной защиты у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1989.— С.157—164.
4. Кудрявицкий А.И. Иммунологический анализ бронхоальвеолярных смывов при саркоидозе и фиброзирующем альвеолите: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1986.
5. Лебедев К.А., Боглазова Е.К., Алексеева М.И. Угнетающее действие сыворотки крови на фагоцитарную активность макрофагов // Журн. микробиол.— 1980.— N4.— С.65—69.
6. Лебедев В.С., Бейлина В.Б., Шевелев В.И. Влияние продуктов секреции клеток бронхоальвеолярного смыва на активность фагоцитирующих лейкоцитов у больных хроническим бронхитом // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— М., 1991.— С.36—41.
7. Трубников Г.В., Кижватова Н.В. Функциональное состояние альвеолярных макрофагов при различных формах хронического бронхита в процессе лечения // Тер. арх.— 1987.— N3.— С.66—71.
8. Abdou N.G., Sindsley H.B., Pollock A. Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus: effect on clinical, serum and cellular abnormalities 6 case report // Clin. Immunol. Immunopath.— 1981.— Vol.19.— P.44—54.
9. Astry C.L., Warr G.A., Jakab C.J. Impairment of polymorphonuclear leucocyte immigration as a mechanism of alcohol-induced suppression of pulmonary antibacterial defense // Am. Rev. Respir. Dis.— 1983.— Vol.128, N1.— P.113—117.
10. Gallin J.I., Klimerman J.A., Padget G.S. Defective mononuclear leucocyte chemotaxis in the Chediak-Higashi syndrome // Blood.— 1975.— Vol.45.— P.863—869.
11. Tonnel A.B., Gosset Ph., Joseph M. La response cellulaire local aux agressions du poumon profond // Rev. Fr. Mal. Respir.— 1983.— Vol.11.— P.301—315.

Поступила 08.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.235—002—085.382.012.8

*Е.И.Шмелев, Е.Х.Починова, А.Т.Сигаев, Б.А.Серебряная*

## ЛЕГОЧНАЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ У БОЛЬНЫХ ЭКЗОГЕННЫМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ АЛЬВЕОЛИТАМИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Отдел гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза РАМН

### INFLUENCE OF PLASMAPHERESIS ON PULMONARY MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH FIBROSING ALVEOLITIS.

*E.I.Shmelev, E.H.Pochinova, A.T.Sigaev, B.A.Serebrianaya*

### S u m m a r y

Pulmonary microcirculation features in patients with exogenous allergic alveolitis (EAA) during various phases of the disease and under various therapeutic programs were studied. The microcirculation was estimated with radionuclear drug Tc99. Moreover, the aggregation ability of erythrocytes was studied. Considerable disorders of microcirculation progressing in the interstitial pulmonary tissue during active inflammation were revealed in patients with EAA. The braking action of treatment programs using plasmapheresis on microcirculation disorders was found. The common basis pharmacotherapy of EAA was not capable to brake the microcirculation disorders progressing estimated with radionuclear methods independently from clinical results of treatment. Aggregation ability disorders of erythrocytes were well corrected with basis pharmacotherapy and with plasmapheresis.