

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., Самолоткин 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 syndrom // 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.

Изучены особенности микроциркуляции легких у больных экзогенными аллергическими альвеолитами (ЭАА) в разные фазы заболевания и под влиянием различных терапевтических программ. Микроциркуляция оценивалась с помощью радиофармпрепарата — ^{99m}Tc ; наряду с этим исследовалась агрегационная способность эритроцитов. Установлены значительные нарушения микроциркуляции у больных ЭАА, прогрессирующие при активном воспалении в интерстициальной ткани. Установлено тормозящее действие на нарушение микроциркуляции лечебных программ, в которых применен плазмаферез. Общепринятая базисная фармакотерапия ЭАА независимо от клинических результатов лечения не способна сдерживать прогрессирование нарушений микроциркуляции, выявляемых с помощью радионуклидной методики. Нарушения агрегационных свойств эритроцитов хорошо корригируются как средствами базисной фармакотерапии, так и с применением плазмафереза.

Ведущим звеном патогенеза экзогенных аллергических альвеолитов (ЭАА) является интерстициальное воспаление с трансформацией в фиброз [4]. Основным критерием эффективности лечения ЭАА является предотвращение или торможение фиброзообразования. Сосудистый компонент является неотъемлемым элементом процессов, происходящих в интерстициальной ткани [4,5]. Однако характер изменения микроциркуляции в легких в условиях современной терапии ЭАА еще не изучен.

Целью настоящей работы явилось изучение микроциркуляции в легких у больных ЭАА в разные фазы заболевания и в различных терапевтических режимах. Микроциркуляция в легких оценивалась с помощью радиофармпрепаратов (РФП) по методике, основанной на временной микроэмболизации капилляров легких макроагрегатом альбумина, меченным ^{99m}Tc (МАА—Тс—99m), вводимым внутривенно [3]. Радионуклидные исследования проводились с помощью сцинтилляционной гамма-камеры ОН-120 фирмы «Siemens», позволяющей одновременно оценить состояние капиллярной сети и альвеол легких в аналоговом режиме изображения органа и путем количественной регистрации импульсов как в каждом легком, так и в определенных его зонах. Каждое легкое делили на три равные зоны. Количество

импульсов всех зон обоих легких суммировали и принимали за 100%, затем количество импульсов каждой зоны делили на общее количество импульсов обоих легких и умножали на 100. Так определялся функциональный вклад каждой зоны легкого в легочный кровоток. Для установления средних показателей нормы радионуклидное исследование легких проведено 50 здоровым добровольцам [2]. Регионарный кровоток по зонам (у здоровых лиц):

Правое легкое	Левое легкое
1 зона — 12%	2 зона — 12%
3 зона — 20%	4 зона — 18%
5 зона — 23%	6 зона — 15%
$55 \pm 1\%$	$45 \pm 1\%$

Дефицит регионарного кровотока (ДК) определялся по формуле:

$$\text{ДК} = \frac{N_1 - N}{N} \times 100,$$

где N — норма количественной оценки в данной зоне, N_1 — величина нарушения регионарного кровотока в зоне.

Помимо этого исследована агрегационная способность эритроцитов. Оценка агрегации, форменных

Таблица 1

Изменения показателей микроциркуляции легких, исследованной с МАА-Тс-99m стихания активности воспаления, при применении плазмафереза у больных ЭАА

№	Число зон с ДК		Направленность изменений	Топография зон с ДК		Средний ДК		
	До ПА	После ПА		До ПА	После ПА	До ПА	После ПА	Показатель различий
1	3	2	↓	2,5,6	5,6	64,8	46,9	17,9
2	5	3	↓	1,2,4,5,6	1,2,6	97,3	54,1	43,2
3	3	2	↓	1,2,5	2,4	75,8	62,4	13,4
4	3	2	↓	1,4,2	2,4	125,1	38,7	84,4
5	5	3	↓	1,2,4,5,6	1,2,6	97,8	71,0	26,8
6	3	4	↑	1,2,4	1,2,4,6	113,9	61,4	46,5
7	3	3	—	1,2,5	2,5,6	66,3	52,8	13,5
8	3	3	—	4,5,6	1,2,5	72,5	62,6	9,9
9	2	2	—	5,6	4,5	56,7	41,0	15,7
10	2	2	—	5,6	5,6	114,2	66,1	48,1
11	4	3	↓	1,2,3,5	1,5,6	57,6	46,1	11,5
12	4	3	↓	1,2,5,6	1,2,3	97,8	87,8	10,0
13	3	3	—	1,5,6	1,5,6	91,4	88,8	2,6
14	3	2	↓	2,5,6	5,6	58,2	51,6	6,6

Изменения агрегационных свойств крови больных ЭАА под влиянием разных методов лечения

Обследованные лица	До лечения		После лечения	
	СНэр, %	СА, ед	СНэр, %	СА, ед
Основная группа больных	13,3 ± 0,92	2,3 ± 0,16	26,1 ± 1,68*	0,73 ± 0,076*
Группа сравнения	13,8 ± 1,6	2,155 ± 0,236	17,7 ± 2,08	1,5 ± 0,21
Здоровые лица	27,9 ± 1,6	1,48 ± 0,09		

Примечание. * — показатели, достоверно изменившиеся в процессе лечения ($p < 0,001$).

элементов, а именно содержания неагрегированных эритроцитов (СНэр) и степень агрегации (СА), проводилась визуальным методом по И.Я.Ашкенази [1]. Показатели СНэр и СА у здоровых лиц составили $27,9 \pm 1,6$ и $1,48 \pm 0,09$ соответственно.

Обследован 41 больной ЭАА различной природы. Из них 20 человек — женщины в возрасте 16—56 лет и 21 человек — мужчины в возрасте 24—55 лет. Длительность заболевания от 6 месяцев до 10 лет. Все больные подвергнуты динамическому клиническому, лабораторному, бронхологическому, функциональному и рентгенологическому исследованию с обязательной морфологической верификацией диагноза. В зависимости от характера терапии больные разделены на две основные клинические группы: 1-я группа (основная) — 31 человек, представлена больными, которым наряду со средствами базисной фармакотерапии (глюкокортикоиды, бронхолитики, отхаркивающие) использовался плазмаферез (ПА). 2-я группа (группа сравнения) — 10 человек, больные, получавшие лишь средства базисной терапии. Всем больным, помимо традиционных методов обследования, проведено исследование микроциркуляции (от 1 до 6 раз) в процессе лечения. Помимо этого, учитывая длительный и волнообразный характер течения ЭАА, у части больных (10 человек) проведено исследование в фазе прогрессирования заболевания, у части (14 человек) в фазе стихания активности процесса. У ограниченного числа пациентов оценено влияние на микроциркуляцию одного ПА (7 человек) и двух ПА (7 человек). Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием критериев достоверности по Стьюденту и методов непараметрической статистики (критерий знаков).

Радионуклидное исследование кровотока в легких выявило у всех больных ЭАА отклонения от нормы. Средний показатель суммы ДК составил $70,6 \pm 3,4$ на одного больного, среднее число зон дефицита — $3,2 \pm 0,1$ (от 2 до 6 зон). Наиболее часто кровоток был нарушен в 5-й зоне (нижняя доля правого легкого) — в 31 случае из 41. Результаты динамического радионуклидного исследования больных ЭАА, проведенного в фазу стихания активности основного процесса, представлены в табл.1. Как следует из представленных данных, число зон с ДК лишь у половины больных (8 человек) уменьшилось, а у одного даже увеличилось. Оценка топографии зон с нарушением кровотока показывает достаточно высокую

изменчивость. Даже при уменьшении общего числа зон с ДК нередко появляются новые зоны дефицита, что свидетельствует об активных процессах перераспределения кровотока. Наиболее однонаправленно выглядит у этих больных средний показатель ДК. У всех больных этой группы он снижался ($p < 0,05$). Выраженность уменьшения ДК варьировала в широких пределах (от 2,6 до 48,1) и в среднем составила $25,0 \pm 6,1$. При сравнении особенностей ДК в фазе улучшения состояния больных при использовании ПА и без последнего установлено, что у половины больных из группы сравнения происходило нарастание ДК. Специальный анализ результатов исследования легочного кровотока с МАА—Тс—99m, проведенного в фазу прогрессирования болезни у 10 человек, установил усиление ДК у всех лиц. Средний показатель усиления ДК у них — $23,97 \pm 7,3$. Таким образом, прогрессированию болезни соответствует нарастание ДК. Для уточнения характера влияния ПА на легочную микроциркуляцию 7 больным проведено исследование с МАА—Тс—99m накануне ПА и на следующий день после операции. У двоих из них произошло нарастание дефицита, а у остальных 5 больных уменьшение ДК. Средний же показатель изменения кровотока составил — $8,27 \pm 2,8$. Другими словами, ПА не оказывает немедленного нормализующего влияния на легочный кровоток. Исследование легочного кровотока после двух ПА у 7 больных показало существенное уменьшение ДК у 6 и нарастание его у одного. Средний показатель уменьшения ДК у них $24,8 \pm 5,9$. Следовательно, лишь на второй неделе после применения ПА происходит существенное улучшение легочного кровотока.

Таблица 3

Изменения агрегационных свойств крови у больных ЭАА до и после плазмафереза

Сроки исследования	СНэр, %	СА, ед
1. Показатели здоровых лиц	$27,9 \pm 1,6$	$1,48 \pm 0,09$
2. До плазмафереза	$19,9 \pm 1,39$	$1,37 \pm 0,17$
	$p_{2.1} < 0,001$	
3. После плазмафереза	$25,8 \pm 1,2$	$0,72 \pm 0,077$
	$p_{3.2} = 0,001$	$p_{3.2} < 0,001$

Результаты исследования агрегационных свойств крови представлены в табл.2. В обеих группах до начала лечения СНэр достоверно ниже ($p < 0,001$), а значения СА достоверно выше нормы ($p < 0,001$). В процессе лечения происходит определенное изменение агрегационных свойств форменных элементов крови. В основной группе отмечается значительное улучшение агрегационных показателей эритроцитов: повышение СНэр и снижение СА, в то время как в группе сравнения есть лишь тенденция к улучшению агрегационных свойств эритроцитов. Таким образом, применение ПА оказывает более выраженное дезагрегирующее действие, чем изолированная фармакотерапия. Различий между результатами исследований, проведенных в фазу прогрессирования или регрессирования активного воспаления, не установлено. Другими словами, даже при прогрессировании болезни ПА обладает дезагрегирующим влиянием.

Непосредственное влияние ПА на агрегационные свойства эритроцитов представлены в табл. 3. В результате проведенного исследования получено достоверное улучшение показателей агрегации эритроцитов — снижение СА и повышение СНэр ($p < 0,001$). Из представленных данных следует, что ПА обладает быстрым непосредственным нормализующим действием на агрегационные свойства эритроцитов.

Таким образом, проведенная в работе оценка состояния микроциркуляции в легких у больных ЭАА показала существенные нарушения регионарного кровотока. При этом с помощью МАА—Тс—99m проводилась интегральная оценка микроциркуляции, включающая сосудистый и гемический (циркулирующие форменные элементы) компоненты. Очень важным фактором в понимании существа патогенеза ЭАА является неуклонное прогрессирование нарушений микроциркуляции за счет сосудистого компонента. Клинически это нередко происходит на фоне некоторого улучшения состояния больных, в основном за счет купирования обструктивного синдрома и некоторого уменьшения иммунопатологического процесса. Поэтому так называемая «неполная ремиссия» является состоянием с прогрессированием микроциркуляторных расстройств. Традиционные средства фармакотерапии не в состоянии сдерживать это прогрессирование, и лишь интенсификация терапии за счет ПА дает возможность эффективно контролировать прогрессирование процесса. Высказанные соображения иллюстрируются клиническим наблюдением.

Больная П., 41 год, в течение многих лет безуспешно лечилась в амбулаторных условиях от хронического обструктивного бронхита. В отделе гранулематозных болезней легких ЦНИИТ диагностирован экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), астматический вариант. Основанием для установления диагноза ЭАА было обнаружение выраженной интерстициальной инфильтрации легких, преимущественно в аксиллярной зоне. В БАЛ — лимфоцитоз, в

периферической крови — умеренная эозинофилия (до 10%). По данным ФВД: ЖЕЛ—63, ОФВ₁—40, МСВ₇₅—17, МСВ₅₀—17, МСВ₂₅—12. Исследование микроциркуляции с МАА—Тс—99m обнаружило нарушение ее в пяти зонах, ДК в них составил 97,3. При этом показатели СНэр и СА составляли 16,8 и 2,5 соответственно. Начата базисная терапия, включающая умеренные дозы глюкокортикоидов (15 мг преднизолона в сутки), бронхолитики, отхаркивающие. В течение двух недель базисной терапии не наступило улучшения состояния: продолжали возникать приступы удушья, сохранялась эозинофилия, появились признаки лекарственной непереносимости, что сопровождалось нарастанием бронхиальной обструкции (по показателям ФВД). Больной начато проведение ПА в сочетании с прежней дозировкой преднизолона. После первых трех ПА произошло отчетливое улучшение клинической картины: прекратились приступы удушья, уменьшилась одышка, количество хрипов в легких, снизилась потребность в ингаляциях бронхолитиков. В это время показатели легочного кровотока стали следующими: ДК снизился до 51,1, число зон с нарушением микроциркуляции — до 3. Улучшились показатели агрегации: СНэр возросло до 24,4, а СА уменьшилась до 0,5. Однако после четырех ПА произошло ухудшение состояния в связи с возобновлением контакта с этиологически значимыми агентами. Наряду с нарастанием бронхиальной обструкции ухудшились показатели микроциркуляции и агрегации: ДК возрос до 82,1, а значение СНэр и СА составили 18,6 и 1 соответственно. Прекращение контакта и дальнейшее проведение ПА привело не только к уменьшению выраженности обструкции, но и к исчезновению интерстициальной инфильтрации. Показатели легочной микроциркуляции при этом стали следующими: нарушение кровотока определялось в трех зонах, а ДК в них составил 70,4. В состоянии полной клинической ремиссии больная выписана из клиники.

В ы в о д ы

1. При ЭАА выражены регионарные нарушения легочного кровотока, повышена агрегационная способность эритроцитов.

2. Лечение средствами фармакотерапии ведет к уменьшению агрегационных свойств эритроцитов, но существенно не влияет на прогрессирование нарушений легочного кровотока, выявляемых с помощью МАА—Тс—99m.

3. Применение плазмафереза улучшает микроциркуляцию в легких не только за счет дезагрегации эритроцитов, но и по показателям кровотока, исследуемым с помощью МАА—Тс—99m. При этом наиболее быстро (в течение первых суток) плазмаферез улучшает агрегационные свойства эритроцитов, влияя на сосудистый компонент в среднем через две недели после начала лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ашкенази И.Я. // Бюл. exper. биол.— 1972.— N7.— С.28—31.
2. Сигаев А.Т. Клиническое значение радионуклидных методов исследования при деструктивном туберкулезе легких: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1988.— С.56—60.
3. Сигаев А.Т., Озерова Л.В., Старилова И.П. // Пробл. туб.— 1990.— N3.— С.29—32.
4. Экзогенный аллергический альвеолит / Под ред. А.Г.Хоменко, Ст. Мюллера, В.Шиллинга.— М.: Медицина, 1987.— С.159—187.
5. Huchon G., Akoun G. // Sem. Hop. Paris.— 1987.— Vol.53.— P.2497—2504.

Поступила 09.07.93.