

vitro analgin test with fluorescent cation-probe DSM (4-(p-dimethylaminostyryl)-1-methylpyridinium) has been shown to have high sensitivity and specificity for the diagnostics of bronchial asthma associated with intolerance to NAID. The results of

aspirin desensitization, hemosorption on activated coals and combination of both methods in patients with low and high NAID sensitivity coefficients, and in a group of patients with bronchial asthma associated with sensibilization to exoallergens.

Лекции

© Е. И. ШМЕЛЕВ, 1991

УДК 616.24-085.38.015.2:615.246.2

Е. И. Шмелев

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Отдел гранулематозных болезней легких (зав.— д. м. н. Е. И. Шмелев) Центрального НИИ
туберкулеза МЗ СССР (дир.— академик АМН СССР проф. А. Г. Хоменко), Москва

Экстракорпоральные методы (ЭМ) лечения — методический подход, основанный на корригирующих воздействиях на циркулирующую кровь или ее компоненты, осуществляемых в экстракорпоральных условиях, т. е. вне организма человека.

Экстракорпоральные методы лечения применяются в пульмонологии с 70-х годов. И вот уже около 20 лет эти методы являются предметом различных по остроте научных дискуссий, имеют своих сторонников и противников. Несмотря на множество нерешенных теоретических вопросов о механизмах действия ЭМ и точках их приложения, они уже довольно прочно вошли в арсенал лечебных методов в пульмонологической практике.

На сегодняшний день можно выделить 5 основных групп ЭМ:

1. Гемаферез: плазмаферез (неспецифический, селективный), цитаферез (эритроцитаферез, лимфоцитаферез, тромбоцитаферез).

2. Сорбционные методы: неспецифические (гемосорбция, плазмасорбция), селективные (иммуносорбция, сорбция на неиммунных феноменах).

3. Экстракорпоральная иммунокоррекция.

4. Экстракорпоральный газообмен.

5. Квантовая гемотерапия (ультрафиолетовое облучение, воздействие лазером, гамма-лучами).

Гемаферез (греч. *arhairesis* удаление) основан на удалении части циркулирующей плазмы (плазмаферез) или форменных элементов крови (цитаферез). Сорбционные методы основаны на перфузии крови или ее компонентов через различные по своим свойствам сорбенты. Экстракорпоральная иммунокоррекция базируется на воздействии иммунокорригирующих средств на циркулирующие иммунокомпетентные клетки в экстракорпоральных условиях. Экстракорпоральный га-

зообмен основан на приемах элиминации углекислоты и насыщения крови кислородом с помощью оксигенаторов, включенных в системы экстракорпорального кровообращения. Квантовая гемотерапия заключается в воздействиях различных источников квантовой энергии на циркулирующую кровь.

Теоретические предпосылки к применению этого методического подхода в лечении болезней органов дыхания следующие.

Кровь — универсальная среда, участвующая практически во всех патологических процессах, начиная от воспаления, аллергии и кончая опухолями. Кровь можно рассматривать как арену, на которой разворачиваются важные этапы патологических и саногенетических процессов, какими бы локальными эти процессы не были. Поэтому, изменяя состав циркулирующей крови, мы имеем реальную возможность вмешиваться в патологический процесс. Исходя из концепции о возможностях вмешательства в патологический процесс через коррекцию состава циркулирующей крови, следует допустить, что эффективность этого вмешательства в значительной мере будет зависеть от интенсивности кровоснабжения шокового (т. е. пораженного) органа. Легкие — единственный орган, в который направляется весь сердечный выброс. При этом следует иметь в виду высокую метаболическую активность легких. ЭМ представляют уникальные возможности целенаправленного (изолированного) воздействия на отдельные клеточные и субклеточные структуры. С помощью ЭМ можно изменять количественные соотношения клеточных элементов и плазмы крови, влиять на процессы клеточной кооперации. ЭМ позволяют удалять (истощать) любой из гуморальных и клеточных компонентов, являющихся ключевым зве-

ном патологических реакций. Все это дает основание ожидать высокого лечебного эффекта ЭМ при заболеваниях легких.

Каковы же преимущества ЭМ перед традиционной фармакотерапией? Любое из необъятного количества фармакологических средств, как бы специфично его действие не было, действует не только на мишень, но на другие органы и системы. Например, кардиотоксическое действие бронхолитиков. Все это порождает хорошо известные проблемы полипрагмазии: лекарственную несовместимость, непереносимость и другие ятрогенные эффекты. Экстракорпоральные методы сводят до минимума этот эффект «рассеивания», т. е. воздействия не только на «мишень», но и на другие структуры организма, именно потому, что с помощью ЭМ представляется возможность целенаправленного воздействия на изолированные вне организма человека «мишени».

Опыт применения ЭМ позволяет назвать основные патогенетические механизмы болезней органов дыхания, воздействие на которые возможно с помощью ЭМ.

Интоксикация. Токсический синдром, являющийся универсальным патогенетическим звеном большинства респираторных заболеваний, с успехом компенсируется методами гемафереза и сорбции.

Иммунная недостаточность. Иммунокорректирующий потенциал ЭМ определяется их способностью удалять из циркуляции иммуносупрессирующие субстанции, являющиеся промежуточными продуктами воспалительных реакций, а также возможностью непосредственного воздействия на циркулирующие иммунокомпетентные клетки.

Аллергия. При аллергических процессах ЭМ дают возможность повысить эффективность элиминации циркулирующих антигенов, антител и иммунных комплексов, медиаторов аллергических реакций, а также стабилизировать мембраны клеток — эффекторов аллергических реакций.

Бронхиальная гиперреактивность — одно из распространенных состояний в пульмонологии, выраженность которой колеблется от едва заметных нарушений бронхиальной проходимости, выявляемых специальными функциональными пробами, до тяжелых приступов бронхиальной астмы и зависит от целого ряда гуморальных и циркуляторных факторов, воздействие на которые с помощью ЭМ расширяет диапазон терапии этого синдрома.

Нарушения микроциркуляции и гемостаза, проявляющиеся развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, — осложнение многих тяжело протекающих заболеваний органов дыхания. Требуется для своей компенсации применения комплекса воздействий на агрегатное состояние крови: дезагреганты, антикоагулянты, управляемая гемодилюция и пр.,

что с успехом может осуществляться с помощью ЭМ.

Патология газообмена, проявляющаяся различными формами дыхательной недостаточности, начиная с ранних стадий, связанных с несоответствием вентиляции и перфузии легких, кончая тяжелыми формами альвеолокапиллярного блока вследствие легочного фиброза — наиболее универсальный патологический синдром в пульмонологии. Применение различных по механизмам действия ЭМ является существенным дополнением к традиционным методам лечения дыхательной недостаточности.

Воздействие на тот или иной механизм с помощью ЭМ не всегда должно быть максимально интенсивным. Тут, по-видимому, срабатывает механизм «качелей», т. е. восстанавливается необходимое соотношение между патогенетическими и саногенетическими процессами. И порой даже небольшого экстракорпорального воздействия бывает достаточно для преобладания саногенетических сил. Это хорошо иллюстрируется довольно стойкими ремиссиями некоторых хронических болезней легких при применении ЭМ. Разрешающие возможности ЭМ различны, поэтому вопросы показаний и противопоказаний целесообразно обсуждать применительно к каждому отдельному ЭМ.

Плазмаферез — один из наиболее распространенных ЭМ, используемых в пульмонологии. Удаление из циркуляции определенных объемов плазмы крови с адекватным возмещением обладает многогранным лечебным действием:

- уменьшение концентрации токсинов;
- гемодилюция, улучшение микроциркуляции;
- уменьшение содержания в циркуляции этиологически значимых антигенов и антител к ним;
- снижение уровня иммуноглобулинов, иммунных комплексов, острофазных протеинов, медиаторов иммунного и инфекционного воспаления;
- переход иммунных комплексов, антигенов и антител из тканевого в циркулирующий пул;
- деблокада рецепторов основных эффекторных клеток;
- повышение эффективности фармакотерапевтических средств.

Из этого перечисления следует, что плазмаферез может быть с успехом использован на определенных этапах практически всех заболеваний легких. Важным элементом действия плазмафереза является деблокада клеточных рецепторов. Это, с одной стороны, активирует естественные саногенетические механизмы, с другой — повышает эффективность традиционных фармакотерапевтических средств. Следует подчеркнуть, что именно благодаря этому механизму плазмаферез в большинстве случаев не противопоставляется фармакотерапии, а при рациональном сочетании усиливает ее действие. Плазмаферез применяется при следующих заболеваниях и синдромах: пневмонии, обструктивный бронхит, бронхиальная

астма, саркоидоз легких, туберкулез легких, фиброзирующие альвеолиты, гемосидероз, гистиоцитоз Х, синдром Гудпасчера, синдром Леффлера, гранулематоз Вегенера.

Для каждой нозологической формы, ее стадии и при особенностях функциональных показателей используются индивидуальные программы плазмафереза. Индивидуализация плазмафереза определяется также и выбором патогенетического звена, на которое лечащий врач собирается оказывать корригирующее действие. Программы плазмафереза обычно различаются по объемам экстракции (извлечения плазмы), замещающим средам (солевые растворы, декстраны, дезинтоксирующие средства, белковые препараты), кратности и частоте операции плазмафереза, а также фоновой (базисной) фармакотерапии.

В техническом отношении плазмаферез можно проводить по прерывистой методике с использованием пластиковых контейнеров и центрифуги либо по непрерывной методике с применением фракционаторов крови (гравитационный или фильтрационный плазмаферез).

Лимфоцитаферез — метод гемафереза, основанный на извлечении из циркуляции и удалении лимфоцитов. Лимфоцитаферез можно проводить только с помощью фракционаторов крови. Метод дает возможность активно вмешиваться в иммунопатологические процессы, редуцируя пролиферированный пул антигенореактивных лимфоцитов. Лимфоцитаферез оказывает мягкое целенаправленное иммуносупрессирующее и противоаллергическое действие, что выгодно отличает его от эффектов кортикостероидов и цитостатиков, назначаемых с этой же целью. Лимфоцитаферез с успехом применяется при некоторых наиболее тяжелых вариантах течения бронхиальной астмы, фиброзирующих альвеолитах.

Другим методом цитафереза, с успехом используемым в пульмонологической практике, является эритроцитаферез. Основным показанием для эритроцитафереза служит вторичный эритроцитоз, нередко наблюдающийся при дыхательной недостаточности, декомпенсация легочного сердца и соответствующие этим состояниям нарушения микроциркуляции в бассейне легочной артерии. Использование эритроцитафереза в сочетании с антикоагулянтами и дезагрегантами существенно повышает эффективность лечения этой категории больных.

Лечебные возможности цитафереза в последние годы дополнены еще одним методом — тромбоцитаферезом, примененным при бронхиальной астме. Предпосылкой к клиническому применению тромбоцитафереза явились эксперименты R. N. Pinkard и др. (1977), показавшие, что искусственно вызываемое снижение числа тромбоцитов в циркуляции тормозит патогенное влияние фактора активации тромбоцитов. Тромбоцитаферез с удалением $4 \cdot 10^{11}$ — $6 \cdot 10^{11}$ клеток ведет к снижению чувствительности тромбоцитов к факто-

ру активации тромбоцитов, нормализует метаболизм кальция в них и в конечном итоге уменьшает выраженность бронхиальной гиперреактивности у больных бронхиальной астмой.

Современные представления о механизмах основных заболеваний органов дыхания подчеркивают активное участие всех клеточных элементов крови как в патологических, так и саногенетических процессах. Это является предпосылкой к дальнейшему развитию методов цитафереза в лечении болезней легких.

Начало применения сорбционных методов было положено работами научных коллективов под руководством академиков Ю. М. Лопухина и А. Г. Чучалина. Сущность сорбционных методов заключается в перфузии цельной крови или ее компонентов через сорбенты, в результате чего на последних осаждаются некоторые компоненты перфузируемой среды и происходит активация клеточных элементов крови. Помимо прямого лечебного эффекта, наблюдаемого благодаря сорбции токсических продуктов, отмечен выраженный опосредованный эффект, возникающий вследствие активации форменных элементов крови. Детоксикационное, иммунокорригирующее и адренергическое действие гемосорбции с успехом применяется в лечении токсических форм пневмоний, бронхиальной астмы, туберкулеза легких и некоторых других заболеваний легких, в патогенезе которых ведущее место занимают иммунные конфликты.

В отличие от методов гемафереза, при сорбции происходит более мощное активирование форменных элементов крови, что, наряду с отчетливым положительным действием, сопровождается выделением в циркуляцию большого числа лизосомальных ферментов. Поэтому при наиболее тяжелых формах заболеваний легких гемосорбции должна предшествовать терапия, направленная на стабилизацию клеточных мембран. Принцип ксенобиосорбции в меньшей мере способствует неспецифической активации форменных элементов крови, что снижает число непосредственных осложнений. В качестве сорбента используется селезенка (спленосорбция). Делаются попытки применения и других органов (печень, легкие).

Дальнейшее развитие сорбция получила при создании селективных методов, т. е. методов, сорбирующих определенный компонент. Примером является селективная сорбция IgE при бронхиальной астме. Перспективы этого направления определяются теоретической возможностью создания моноклональных антител и на их основе — специфических сорбентов практически ко всем патологическим компонентам, что сделает достижимым истощение любого патологического агента крови. Одновременно развивается и другой принцип селективной сорбции — основанный на иммунных феноменах. Создаются полимерные сорбенты, обладающие тропизмом к отдельным структу-

рам: IgG, протеолитическим ферментам, иммунным комплексам и др.

Изучение кинетики биологически активных субстанций (иммунные комплексы, антитела, лимфоциты и др.), удаляемых из циркуляции с помощью гемафереза и сорбционных методов, обнаружило феномен быстрого и значительного увеличения этих компонентов в циркуляции непосредственно сразу после завершения операции — ребаунд. При этом обнаруживается несоответствие существенного улучшения клинического и функционального состояния больных повышенному содержанию патогенетически значимого компонента. Последующие операции сглаживают выраженность ребаунд-феномена. В настоящее время накоплен фактический материал, позволяющий трактовать ребаунд как мобилизацию тканевого пула соответствующего компонента, что проявляется уменьшением выраженности патологического процесса в легких, несмотря на видимое увеличение содержания этой субстанции в циркуляции. Наиболее демонстративно это видно на примере динамики уровня циркулирующих иммунных комплексов и антител к этиологически значимым агентам при использовании плазмафереза в лечении фиброзирующих альвеолитов.

Логическим развитием методов цитафереза явилось новое направление в ЭМ — экстракорпоральная иммунокоррекция. Экстракорпоральная иммунокоррекция заключается в иммунокорригирующих воздействиях на выделенный пул иммунокомпетентных клеток вне организма с последующей реинфузией. Получены первые клинические результаты успешного применения этого принципа при сочетании тяжелых аллергических синдромов, требующих применения глюкокортикоидов, с гнойно-воспалительными процессами на фоне иммунной недостаточности, когда применение стероидов противопоказано, а назначение иммуностимуляторов усугубляет проявления аллергии.

Квантовая гемотерапия основана на лечебных воздействиях различных источников квантовой энергии (ультрафиолетовое облучение, применение лазера и др.) на циркулирующую кровь. Сообщения об успешном применении этого принципа в лечении пневмоний, хронических бронхитов и бронхиальной астмы демонстрируют определенные лечебные возможности квантовой гемотерапии. Так, ультрафиолетовое облучение крови в сочетании со средствами базисной фармакотерапии ускоряет подавление активности воспаления, снижает уровень ингибиторов протеаз и восстанавливает Т-клеточную реактивность.

Применение различных лазеров как внутрисосудистым, так и экстракорпоральным доступом позволило установить некоторые механизмы лечебного действия лазерной гемотерапии: иммуностимуляция, нормализация перекисного окисления липидов, стимуляция синтеза кортизола, нормализация соотношения цАМФ/цГМФ, восстановление микроциркуляции в зонах поражения. В настоя-

щее время идет период накопления фактического материала по использованию квантовой гемотерапии в пульмонологии. Большой арсенал источников квантовой энергии в сочетании с методами селективного гемафереза открывает перспективы развития этого направления.

Мембранный газообмен применяется у больных с хроническими формами дыхательной недостаточности и заключается в элиминации из циркуляции углекислоты и насыщении крови кислородом в экстракорпоральных условиях с использованием малопоточных мембранных оксигенаторов. В результате улучшения снабжения тканей кислородом, элиминации углекислоты и гемодилюции, достигаемых при проведении мембранного газообмена, отмечается отчетливое положительное влияние на многие звенья патогенеза. Улучшаются реологические свойства крови и морфофункциональные показатели эритроцитов, что повышает эффективность транспорта кислорода. Происходит восстановление показателей гемодинамики, нормализуются вентиляционно-перфузионные отношения в легких. Улучшается ультраструктура легочной паренхимы за счет уменьшения капиллярной и клеточной проницаемости и внутриальвеолярного отека. Применение мембранного газообмена в сочетании с гемосорбцией и плазмаферезом существенно повышает возможности лечения тяжелых форм фиброзирующих альвеолитов, туберкулеза легких и других заболеваний, протекающих с выраженной дыхательной недостаточностью, рефрактерной к ингаляционной оксигенотерапии.

Простое перечисление ЭМ демонстрирует их высокий лечебный потенциал и предполагает расширение сферы применения этого методического подхода.

Помимо чисто прикладного значения, ЭМ могут с успехом использоваться в фундаментальных исследованиях для установления значимости различных компонентов циркулирующей крови в патогенетических и сапогенетических механизмах. Возможности изолированного получения отдельных компонентов крови и целенаправленного воздействия на них могут послужить ключом для решения многих задач теоретической пульмонологии.

Обсуждая проблему ЭМ в пульмонологии, нельзя не остановиться на осложнениях, возникающих при их использовании, и других негативных сторонах этого вопроса. Описание различных осложнений ЭМ, встречающееся в литературе, в подавляющем большинстве связано с несовершенством технического обеспечения операции и недостаточной подготовленностью персонала. Вопросы кровяных инфекций (СПИД, вирусный гепатит) с успехом решаются при соблюдении соответствующих санитарно-эпидемиологических режимов, с обязательным предоперационным обследованием пациентов и использованием известных средств защиты персонала. Определенная трудо-

емкость и требование специально оснащенных операционных и обученного персонала компенсируются существенным повышением эффективности лечения пульмонологических больных в тех учреждениях, где налажено регулярное применение ЭМ.

Большой арсенал экстракорпоральных методов и возможности их сочетанного применения открывают определенные перспективы развития этого направления:

создание новых селективных методов гематифереза и гемосорбции;

совершенствование методов экстракорпоральной коррекции функциональной активности форменных элементов крови;

развитие квантовой гемотерапии с использованием всего арсенала источников квантовой энергии;

создание лечебных программ с последовательным и сочетанным применением экстракорпоральных методик применительно к определенным стадиям и формам различных заболеваний органов дыхания.

Исследования в указанных направлениях не только обогатят практическую пульмонологию, но и оснастят теоретическую пульмонологию новыми представлениями о частностях патогенеза за-

болеваний органов дыхания и о возможностях их лечебной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буров А. Н. Сорбционная детоксикация в клинике туберкулеза органов дыхания: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1989.
2. Горчаков В. Д., Сергиенко В. И., Владимиров В. Г. Селективные сорбенты.— М., 1989.
3. Гравитационная хирургия крови / Под ред. О. К. Гаврилова.— М., 1984.
4. Евсеев Н. Г. Эфферентные методы в лечении больных аллергическими и аутоиммунными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1986.
5. Иммунокоррекция в пульмонологии / Под ред. А. Г. Чучалина.— М., 1989.
6. Лопаткин Н. А., Лопухин Ю. М. Эфферентные методы в медицине.— М., 1989.
7. Мелентьева Е. М. Лимфоцитферез и плазмаферез в лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1990.
8. Николаев В. Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике.— Киев: Наукова Думка, 1984.
9. Шмелев Е. И. Иммунокорригирующая терапия хронических неспецифических заболеваний легких. Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1983.
10. Шмелев Е. И. и др. // Тер. арх.— 1983.— № 3.— С. 25—29.
11. Шмелев Е. И. и др. // Пробл. туб.— 1988.— № 10.— С. 42—46.

Поступила 12.01.91

© Х. ЛИНДРУУС, 1991

УДК 615.356:577.175.53]:615.835.5]:03:616.248

Х. Линдруус

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В ВИДЕ ИНГАЛЯЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АСТМЫ

«Орион Фармацевтика», Финляндия

Одной из наиболее характерных патофизиологических особенностей течения бронхиальной астмы является воспаление дыхательных путей. Это приводит не только к гиперреактивности дыхательных путей, но также стимулирует и высвобождение определенных медиаторов воспаления, вызывающих бронхоконстрикцию, секрецию слизи и отек. Эти медиаторы в свою очередь вызывают дальнейшее усугубление воспалительного процесса, что может приводить к формированию спонтанно расширяющегося замкнутого порочного круга, существование которого способствует ухудшению состояния больного, страдающего астмой.

Сегодня фармацевтическая промышленность выпускает несколько глюкокортикоидов, предназначенных для применения в виде ингаляций. Беклометазон дипропионат является одним из наиболее широко используемых препаратов этой группы и поэтому его действие наиболее подробно изучено. Стандартная суточная доза беклометазона дипропионата для взрослых составляет 400 мкг, причем в этом случае речь идет о терапии с приме-

нением низких доз препарата. В то время как для большинства больных, страдающих бронхиальной астмой, эта доза является вполне достаточной, существует также и более малочисленная группа больных, для которых эта доза будет недостаточной. При этом может понадобиться дополнительное назначение какого-либо еще противоастматического средства. Кроме того, состояние больных этой группы может зависеть и от перорального приема стероидных препаратов. Несколько лет назад ставился вопрос относительно целесообразности назначения кортикостероидов в виде ингаляций больным, относящимся к данной группе. Сегодня же терапия с применением высоких доз стероидов широко применяется на практике, причем в случае назначения беклометазона дипропионата речь идет о суточной дозе в 1500 мкг для взрослых и 800 мкг для детей.

Как было указано выше, обоснованием назначения терапии с применением высоких доз кортикостероидов в виде ингаляций является оптимизация контроля за состоянием больных, страдаю-