

Е. И. Шмелев, М. Ш. Мацкеплишвили, И. Э. Степанян, В. В. Романов

ПЛАЗМАФЕРЕЗ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Отдел гранулематозных заболеваний легких Центрального НИИ туберкулеза МЗ СССР

Саркоидоз — системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся аккумуляцией в поражаемых органах лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов с последующим появлением неказеифицированных эпителиоидноклеточных гранул и перестройкой нормальной архитектуры тканей. В основе заболевания лежат нарушения иммунной реактивности организма, заключающиеся в усилении клеточно-опосредованных иммунных реакций в местах поражения с Т-клеточным иммунодефицитом периферической крови [3, 6, 11].

Наиболее эффективным фармакотерапевтическим средством лечения саркоидоза является кортикостероидная терапия. Отношение к кортикостероидной терапии у больных саркоидозом различно. Возможность спонтанной регрессии у больных с впервые выявленным саркоидозом является аргументом для отказа от лечения в первые месяцы болезни [8, 9]. Однако рецидивирующее течение, генерализация процесса требуют назначения лечения. Абсолютным показанием для назначения фармакотерапии является поражение сердца и глаз. Лечение кортикостероидами обычно продолжается не менее 6—8 месяцев и нередко приводит к развитию хорошо известных осложнений [7, 11, 12]. Цитостатики, также предлагаемые для лечения саркоидоза (азатиоприн, метотрексат, хлорбуцин и др.), не всегда позволяют добиться хорошего эффекта и также способны вызвать многочисленные осложнения [6, 12]. Это определяет потребность в разработке альтернативных, более безопасных методов лечения саркоидоза. Возможность экстракорпоральных методов влиять на механизмы иммунной реактивности явилась основанием для их исполь-

зования в лечении саркоидоза. Известно успешное применение гемосорбции [2].

Применение плазмафереза в комплексной терапии различных иммунопатологических заболеваний позволяет добиться клинической ремиссии заболевания, ведет к уменьшению потребности в кортикостероидных и цитостатических препаратах. Эффективность плазмафереза обусловлена удалением из циркуляции гуморальных факторов: иммуноглобулинов, иммунных комплексов, медиаторов воспаления, а также улучшением иммунной реактивности, повышением супрессорной активности лимфоцитов [4, 5, 10, 13, 14].

Все вышеизложенное послужило основанием для изучения возможности применения плазмафереза в комплексном лечении больных саркоидозом органов дыхания.

Обследовано 62 больных рецидивирующим саркоидозом органов дыхания (табл. 1). Средняя продолжительность заболевания была $5,35 \pm 3,12$ года, среднее число рецидивов — $2,3 \pm 1,1$. В течение последнего года заболевания ни у одного больного не наступало спонтанной регрессии. В соответствии с задачами работы больные методом рандомизации были разделены на четыре клинические группы:

1-ю группу составили 9 больных с рецидивирующим течением саркоидоза, в лечении которых не применялись кортикостероиды в связи с их непереносимостью (гипергликемия, гастралгия, нарастающая гипертензия). Этим больным проведено лечение в виде курса плазмафереза;

2-я группа — 19 больных рецидивирующим течением саркоидоза, использование кортикостероидов у которых в течение 1—1,5 месяца в дозе 15—20 мг преднизолона в сутки было неэффек-

Таблица 1

Характеристика больных саркоидозом органов дыхания

Группы обследованных	Средний возраст, лет	Пол		Длительность болезни, лет	Локализация процесса, число больных	
		м	ж		ВГЛУ + легкие	легкие
1-я	$43,4 \pm 9,4$	5	4	$5,6 \pm 3,2$	4	5
2-я	$42,5 \pm 8,6$	11	8	$5,9 \pm 2,7$	11	8
3-я	$48,1 \pm 11,7$	5	9	$5,4 \pm 2,8$	8	6
4-я	$42,3 \pm 7,9$	6	14	$4,7 \pm 3,1$	9	11

Примечание. ВГЛУ — внутригрудные лимфатические узлы.

Показатели активности воспалительного процесса у больных саркоидозом органов дыхания

Группы больных	Содержание лимфоцитов в крови, %	СОЭ, мм/ч	Содержание γ -глобулинов, %	С-реактивный белок, усл. ед.
1-я	19,8 $\pm$ 7,3	18,4 $\pm$ 9,8	25,4 $\pm$ 6,7	0,9 $\pm$ 0,6
2-я	22,2 $\pm$ 6,9	19,7 $\pm$ 12,7	24,0 $\pm$ 4,5	1,2 $\pm$ 0,8
3-я	21,7 $\pm$ 6,3	17,4 $\pm$ 8,7	22,3 $\pm$ 5,2	1,0 $\pm$ 0,8
4-я	21,3 $\pm$ 5,8	17,8 $\pm$ 7,4	23,6 $\pm$ 4,8	0,8 $\pm$ 0,6

тивным. Им на фоне продолжающейся кортикостероидной терапии проведен курс плазмафереза;

3-ю группу составили 14 больных, сходных с больными 1-й группы, в лечении которых не использовались ни кортикостероиды, ни плазмаферез;

4-я группа — 20 больных, получавших средние дозы кортикостероидов.

Таким образом, 3-я и 4-я группы явились группами сравнения для выявления особенностей течения саркоидоза при использовании плазмафереза.

У всех больных диагноз был подтвержден обнаружением неказеифицированных эпителиоидноклеточных гранул в материале, полученном при чрезбронхиальной биопсии легких. Активность процесса оценивалась по клиническим (одышка, кашель, слабость, боли в груди и др.), лабораторным (лимфопения, ускорение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, СРБ) проявлениям заболевания, по нарастанию инфильтративных и гранулематозных изменений на рентгенограммах, по ухудшению показателей функции внешнего дыхания (ФВД), по накоплению радионуклида в легочной ткани при сканировании с цитратом Ga-67 и по повышенному содержанию лимфоцитов в бронхоальвеолярном смыве (БАС).

Лабораторные показатели активности воспалительного процесса у больных саркоидозом органов дыхания представлены в табл. 2. Во всех клинических группах отмечено умеренное снижение реакции спонтанного розеткообразования Т-лимфоцитов (54,2 $\pm$ 9,1 %) и реакции бластной трансформации с фитогемагглютинином (51,3 $\pm$ 16,8 %). Средние показатели ФВД не выходили за пределы физиологических колебаний, однако у 15 больных отмечено снижение ЖЕЛ, а у 14 — ОФВ₁. Показатели газообмена были нормальными.

Плазмаферез проводился с использованием пластиковых контейнеров для крови «Гемакон» и «Компопласт». За сеанс удалялось от 700 до 1100 мл плазмы. Плазмаферез проводился в изоволемическом режиме. В качестве плазмозамещающих растворов использовались изотонический раствор хлорида натрия и реополиглюкин. Количество процедур составляло от 2 до 5 в за-

висимости от активности процесса. Интервал между процедурами составлял 5—8 дней.

Оценка результатов осуществлялась по динамике клинических, лабораторных, рентгенологических, иммунологических и функциональных показателей. Больные 1-й и 2-й групп обследовались до начала, в процессе и по завершении курса плазмаферезов (курс лечения составлял 1—1,5 месяца). Больные из групп сравнения обследовались при поступлении и при выписке из клиники в те же сроки, что и больные из основных групп. Рентгенологическую динамику оценивали по следующим критериям: отчетливое уменьшение инфильтрации и очаговоподобных теней, незначительное уменьшение инфильтрации и отсутствие динамики или нарастание изменений. Функциональные исследования включали регистрацию кривой поток — объем форсированного выдоха, бодиплетизмографию, определение диффузионной способности легких и газов крови. Они проводились на аппаратуре фирмы «Егер» (ФРГ): Пневмоскрине-2 и бодиплетизмографе; газы крови определялись аппаратом фирмы АВЛ (Швеция). Положительной динамикой считали увеличение ЖЕЛ на 10 %, ОФВ₁ — на 15 %, МСВ₅₀ — на 20 %, РаО₂ — на 10 мм рт. ст., отрицательной — соответственно уменьшение показателей на такие же величины. Иммунологический контроль за больными осуществлялся с помощью реакций спонтанного (Е-РОК), комплементарного (ЕАК-РОК) розеткообразования, реакции бластной трансформации с фитогемагглютинином (РБТ с ФГА) и определения уровня циркулирующих

Таблица 3

Выраженность рентгенологических изменений легких под влиянием разных методов лечения

Группа больных	Отчетливое уменьшение инфильтрации и очаговоподобных теней	Незначительное уменьшение инфильтрации	Без динамики
1-я	4	4	1
2-я	9	8	2
3-я	2	7	5
4-я	8	7	5

Изменение показателей ФВД у больных саркоидозом органов дыхания под влиянием различных методов лечения (число больных)

Группы больных	Динамика показателей	ЖЕЛ	ОФВ ₁	МСВ ₅₀	РаО ₂
1-я	положительная	5	4	4	5
	без динамики	4	5	5	4
	отрицательная	0	0	0	0
		$p<0,05$	$p=0,05$	$p=0,05$	$p<0,05$
2-я	положительная	10	9	6	8
	без динамики	9	10	13	9
	отрицательная	0	0	0	2
		$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,05$	$p>0,05$
3-я	положительная	3	0	4	2
	без динамики	7	12	7	10
	отрицательная	4	2	3	2
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
4-я	положительная	7	5	3	4
	без динамики	11	14	15	13
	отрицательная	2	1	2	3
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

иммунных комплексов (ЦИК). Иммунологические исследования проводились по общепринятой методике [1].

В результате проведенного лечения в основных группах за время наблюдения ремиссия достигнута у 25 из 28 больных, в группах сравнения — у 24 из 34 больных.

Плазмаферез удовлетворительно переносился всеми больными. Ни у одного из них не отмечено побочных реакций в виде гемодинамических расстройств, гипопроотеинемии, инфекционных осложнений.

Результаты динамического рентгенологического контроля представлены в табл. 3. Эффективность плазмафереза оценивалась в двух парных группах сравнения. Влияние изолированного (без кортикостероидов) плазмафереза устанавливалось при сравнении 1-й и 3-й клинических групп. Использование непараметрического метода статистики для парных выборок — критерия знаков — установило достоверное ($p=0,05$) уменьшение выраженности рентгенологических признаков саркоидозного поражения легких при использовании плазмафереза (8 из 9), в то время как без применения плазмафереза не получено статистически значимого улучшения рентгенологической картины (9 из 14, $p>0,05$). Сочетание плазмафереза с лечением кортикостероидами (2-я группа) привело к более выраженной положительной рентгенологической динамике (17 из 19, $p<0,01$), чем изолированная кортикостероидная терапия (15 из 20, $p>0,05$).

Динамическое исследование ФВД установило достоверные изменения некоторых показателей под влиянием плазмафереза (табл. 4). Так, ЖЕЛ, ОФВ₁ и МСВ₅₀ при использовании плазмафереза либо улучшались, либо оставались неизменными (в пределах нормальных величин). В то же время в группах сравнения изменения этих

показателей нередко носили негативный характер.

Динамическое иммунологическое исследование больных, в лечении которых был использован плазмаферез, установило нарастание активности Е-розеткообразования (у 12 из 14, $p<0,05$) и увеличение показателей реакции бластной трансформации (у 12 из 14, $p<0,05$). При исходно повышенном содержании ЦИК происходило их снижение. У больных из групп сравнения не выявлено однонаправленности изменений иммунной реактивности.

В качестве иллюстрации приводится клиническое наблюдение.

Больной 3-н, 50 лет, в течение 2 лет наблюдался с диагнозом: саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов, рецидивирующее течение, сахарный диабет 2-го типа. В течение года больной получал кортикостероидную терапию. Прием 20 мг преднизолона ежедневно позволял достигнуть

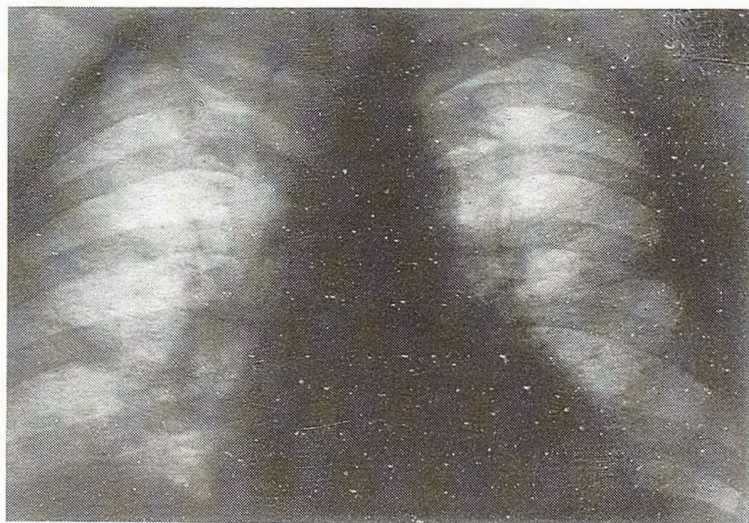


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки больного 3-н до лечения



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма грудной клетки того же больного после проведения 5 плазмаферезов

рассасывания диффузных инфильтративных и гранулематозных изменений в легких, уменьшения размеров увеличенных внутригрудных лимфатических узлов, но вызывал декомпенсацию сахарного диабета. Уровень гипергликемии, достигавший 12,3 ммоль/л, не удавалось снизить инсулином и манинилом. Снижение дозы преднизолона до поддерживающей (10 мг/сутки) позволяло компенсировать диабет, но приводило к прогрессированию саркоидоза. На рентгенограммах на фоне паренхиматозно-интерстициальных изменений определялись рассеянные тени гранул, диффузная реакция плевральных оболочек (рис. 1). В гемограмме: л. $6,3 \cdot 10^9$ /л, лимф. 26 %, СОЭ 19 мм/ч. В осадке бронхоальвеолярного смыва — 41 % лимфоцитов. При сканировании с Ga-67 — накопление радионуклида в легких и внутригрудных лимфатических узлах. Показатели ФВД: ЖЕЛ 82 %, ОФВ₁ 81 %, МСВ₅₀ 79 %, РаО₂ 68 мм рт. ст. Больному были проведены 5 плазмаферезов с удалением 1000 мл плазмы за операцию, при этом доза преднизолона была снижена до 10 мг в сутки. В результате лечения на рентгенограммах произошло отчетливое уменьшение паренхиматозно-интерстициальной инфильтрации в легких и реакции плевральных оболочек (рис. 2). В гемограмме: л. $5,6 \cdot 10^9$ /л, лимф. 23 %, СОЭ 12 мм/ч. Показатели ФВД: ЖЕЛ 85 %, ОФВ₁ 84 %, МСВ₅₀ 83 %, РаО₂ 76 мм рт. ст. Уровень гликемии стабилизировался (5,6—6,2 ммоль/л). Больной был выписан из клиники, кортикостероидная терапия была отменена через 3 месяца. Последующее наблюдение в течение 1,5 года не выявило обострения процесса.

Таким образом, использование плазмафереза позволило добиться стойкой ремиссии.

Представленные в работе фактические данные свидетельствуют о существенном повышении эффективности лечения больных рецидивирующей формой саркоидоза органов дыхания при использовании плазмафереза.

Первый вопрос, возникающий при использовании любого метода лечения, касается его безопасности. Это имеет особое значение при применении инвазивных методов, к которым относится плазмаферез. Выбор безбелковых плазмозамещающих растворов продиктован нежеланием вводить чужеродный белок, хотя это и могло повлечь состояние гипопроотеинемии. Но, как показали результаты, избранный режим плазмафереза не привел к уменьшению плазменного белка ни-

же диапазона физиологических колебаний.

Сопоставление эффективности различных программ лечения больных саркоидозом органов дыхания показало, что применение плазмафереза ведет к более выраженной регрессии рентгенологических признаков обострения заболевания. Это происходит, по-видимому, в результате воздействия на иммунопатологические механизмы гранулематозного воспаления, что подтверждается данными иммунологического исследования: нарастание функциональной активности Т-лимфоцитов, происходящее у наших пациентов под влиянием плазмафереза. При этом максимальная лечебная эффективность получена при сочетании плазмафереза с применением кортикостероидов.

Таким образом, плазмаферез является средством выбора при лечении рецидивирующих форм саркоидоза органов дыхания и рекомендуется в случаях малой эффективности стероидной терапии или при ее непереносимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по проведению иммунологических исследований при туберкулезе и других заболеваниях легких.— М., 1984.
2. Солодковский М. Л. // Пробл. туб.— 1986.— № 11.— С. 47—51.
3. Хоменко А. Г. // Клин. мед.— 1983.— № 12.— С. 129—134.
4. Шмелев Е. И., Мелентьева Е. М., Шмелева Т. К. и др. // Пробл. туб.— 1988.— № 10.— С. 42—46.
5. Bonomini V. // Clin. Nephrol.— 1984.— Vol. 22.— P. 121—126.
6. Crystal R. G., Gadek J. E., Ferrans V. J. et al. // Amer. J. Med.— 1981.— Vol. 70.— P. 542—568.
7. De Remeze R. A. // Chest.— 1977.— Vol. 77.— P. 388—392.
8. Harkleroad L. E., Young R. L., Savage P. G. et al. // Chest.— 1982.— Vol. 82.— P. 84—87.
9. Israel H. L., Fouts D. W., Beggs R. A. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1973.— Vol. 107.— P. 609—614.
10. Locwood C. M., Worlledge S., Nicholas A. et al. // New Engl. J. Med.— 1979.— Vol. 300.— P. 524.
11. Neville E. // Post-grad. Med. J.— 1988.— Vol. 64.— P. 531—535.
12. Sharma O. P., Colp C., Williams M. H. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1966.— Vol. 41.— P. 541—551.
13. Shmelev E., Stepanyan I., Dmitrieva L. // Europ. Resp. J.— 1990.— Vol. 3.— P. 244.
14. Verrier Jones J., Cumming R. H., Buchnall R. C. et al. // Lancet.— 1975.— Vol. 1.— P. 709.

Поступила 20.04.91

PLASMAPHERESIS IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY SARCOIDOSIS

E. I. Shmelev, A. Sh. Matskeplishvili, I. E. Stepanyan, V. V. Romanov

Summary

Results of treatment of 62 cases of recurrent sarcoidosis are summarized. In 28 of those plasmapheresis was used (separately or combined with corticosteroids). Remission was achieved in 25 of 28 patients treated with plasmapheresis, compared to 24 of 34 in the control group. The use of plasmapheresis resulted in significant improvement of lung ventilation parameters and cellular immunity. Plasmapheresis is recommended for the treatment of recurrent respiratory sarcoidosis in cases low effectivity of steroid therapy or intolerance to it.