

## **РОЛЬ ЛЕЧЕБНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Киреев И.В., Кашута В.Е., Трищук Н.М., Бышенко В.В., Кадук Ю.Г.  
Национальный фармацевтический университет,  
Харьковская городская студенческая больница, г. Харьков

Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных легочных заболеваний. Распространенность и прогрессирующий рост числа больных с бронхиальной астмой свидетельствует о недостаточной эффективности существующих методов фармакотерапии этих больных. Заболевание наиболее распространено среди молодого и трудоспособной части населения.

Исследования Европейского респираторного общества свидетельствуют, что в Украине, как и в большинстве стран Европы, распространенность бронхиальной астмы составляет 5-6% для взрослого населения или более 2 миллионов больных. По данным медицинской статистики около 300 000 из них имеют тяжелую форму заболевания.

Основной проблемой лечения бронхиальной астмы является компенсация вентиляционных нарушений. Одной из патологий, где с большим успехом применяется лечебный плазмаферез, является бронхиальная астма. Лечебный плазмаферез, используемый в случаях недостаточной эффективности традиционного медикаментозного лечения различных заболеваний и оказывает многогранное положительное воздействие на разнообразные патологические процессы, в силу чего получил в последние годы заметное распространение в лечении многих заболеваний.

Длительно существуя, бронхиальная обструкция, на фоне хронического воспаления бронхиального дерева, приводит к развитию органических необратимых изменений, ведущих к формированию легочного сердца, эмфиземы легких, тяжелых форм дыхательной недостаточности.

В последнее десятилетие успехи в лечении бронхиальной астмы в первую очередь связаны с широким применением ингаляционных кортикостероидов (мометазон, флутиказон, будесонид). Согласно нормативным документам Министерства здравоохранения Украины и международным консенсусам по лечению и профилактике бронхиальной астмы, ингаляционные кортикостероиды являются препаратами первой линии для долгосрочного лечения этого заболевания.

В ряде исследований показана высокая эффективность лечебного плазмафереза у больных страдающих бронхиальной астмой. Показания к применению плазмафереза у больных бронхиальной астмой могут быть самыми широкими и не требуют отмены базисной терапии.

Плазмаферез – один из наиболее часто используемых методов экстракорпоральной коррекции гомеостаза, позволяющий удалять из организма пациента

клетки, агрегированные и свободные белковые структуры, липиды, токсины, продукты клеточного распада и микробные тела.

Разработанные и научно-обоснованные организационные и медицинские принципы лечебного плазмафереза позволяют проводить его в амбулаторно-поликлинических условиях с обеспечением безопасности и эффективности, что дает возможность уменьшить необходимость госпитализации и добиться определенных медицинских и экономических преимуществ.

Изначально использование плазмафереза связывали с механическим удалением различных токсических веществ. Это проявляется в детоксикационном эффекте, улучшении гемореологических показателей, нормализующем воздействии на свертывающую систему крови со снижением опасности тромботических осложнений, снижении уровня аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов, играющих ведущую роль при аутоиммунных заболеваниях, удалении из кровотока избыточного холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и других балластных компонентов, накапливающихся в организме при нарушении обмена веществ.

Однако дальнейшие исследования показали, что многогранность лечебного действия плазмафереза нельзя объяснить удалением токсических веществ. В удаленной плазме находятся не только иммунные комплексы, но и продукты метаболизма различных клеток. Снижение концентрации медиаторов воспаления ведет к восстановлению  $\beta$ -адренергической рецепции, что в итоге увеличивает эффективность применяемых  $\beta_2$ -адреномиметиков и ингаляционных кортикостероидов.

Традиционной методикой плазмафереза является дискретный способ. Несмотря на свои недостатки (открытый контур, несовершенная сепарация плазмы от клеточных элементов, многочасовая длительность процедуры с практической невозможностью обмена более 1200-1500 мл за сеанс и др.), дискретный способ до сих пор сохранил свое значение, как наиболее доступный и недорогой. Выбор конкретной методики плазмафереза осуществляется с учетом индивидуальных особенностей заболевания и состояния пациента.

Лечебный плазмаферез противопоказан при:

1. Опасность кровотечений из язв и эрозий желудочно-кишечного тракта при системном, медикаментозном или сопутствующем поражении желудочно-кишечного тракта.

2. Тяжёлые нарушения свёртывающей системы крови, в результате которых на фоне проведения процедуры могут возникнуть диффузные кровотечения.

3. Острая сердечно-сосудистая патология.

4. Неоткоррегированная гипопротейнемия (менее 40 г/л).

5. Гнойные поражения кожных покровов в зоне пункции сосудов.

6. Непереносимость антикоагулянтов.

7. Гипопротейнемии менее 60 г/л;

8. Артериальной гипотонии менее 100/60 мм.рт.ст.;

9. Потенциальной опасности кровотечений при обострении патологических процессов в легких, бронхах, желудочно-кишечном тракте (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, кишечные кровотечения), мочевыделительной системе;

10. У больных с неконтролируемым поведением на фоне сопутствующих психических заболеваний.

Целью настоящей работы является клинико-патогенетическое обоснование применения плазмафереза в предлагаемом режиме с использованием оптимального плазмозамещающего раствора, оценка его эффективности у больных бронхиальной астмой тяжелого течения в период приступа, оптимизация принципов диагностики нарушений гемостаза и лечения данной категории больных.

Плазмаферез был проведен 12 больным с бронхиальной астмой II степени тяжести. Средний возраст составил ( $24,4 \pm 2,1$ ) года. Пациенты продолжали получать плановую противовоспалительную и бронхолитическую терапию в прежнем объеме.

Эффективность лечения оценивали по следующим показателям:

- показатели функции внешнего дыхания;
- утренняя пикфлоуметрия;
- частота приступов удушья за сутки;
- частота использованных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия;

Технические трудности возникают при слабой выраженности у пациента поверхностных вен верхних конечностей, что вынуждает использовать интравенозные катетеры малого диаметра.

В зависимости от объема удаляемой за один сеанс плазмы плазмаферез разделяют на:

1. Малообъемный – от 10 до 15 % объема циркулирующей плазмы (ОЦП).
2. Среднеобъемный – до 30 % ОЦП.
3. Большеобъемный – от 30 до 50 % ОЦП.
4. Плазмообмен – 100 % ОЦП.

Больным, страдающим бронхиальной астмой средней и тяжелой степени, в процессе проведения оригинальной методики удаляют 15-20% объема циркулирующей плазмы с предварительной гемодилюцией кристаллоидными растворами (йоностерил, натрия хлорид 0,9%) и последующим замещением Волювен. Волювен является раствором гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК). По сравнению с другими препаратами этой группы, Волювен обладает наименьшей степенью замещения (0,4). Чем меньше степень замещения – тем меньше влияние на гемостаз, следовательно, тем меньше побочных эффектов и лучше переносимость.

Волювен отличается высокой стабильностью раствора и не дает флоккуляции при колебаниях температуры. Он является изоонкотическим плазмозамещающим раствором, благодаря чему при его введении объем внутрисосудистой жидкости увеличивается пропорционально введенному объему Волювена. Стойкий вolemический эффект Волювена составляет 100% в течение 6 ч с момента введения препарата в сосудистое русло, что является существенным моментом в профилактике осложнений, связанных с резким уменьшением ОЦК.

Волювен проявляет надежный волемиический эффект с точки зрения эффективности и безопасности. Отсутствие таких факторов как: накопление в тканях, аккумуляция в плазме, влияние на систему гемостаза и иммунную систему, токсичность, тератогенность, мутагенность, аллергические реакции, делает Волювен идеальным средством плазмозамещения. Кроме того, Волювен хорошо совместим с другими препаратами, полностью выводится почками, имеет отличный профиль безопасности.

Безопасность лечебного плазмафереза в амбулаторно-поликлинических условиях обеспечивается системой мер в контролируемых условиях: стандартизации удаления расчетного объема плазмы с замещением ее Волювеном, использованием в качестве антикоагулянта гепарина, клинико-лабораторного наблюдения за больным во время процедуры, а также в течение 1-1,5 часов в условиях стационара дневного пребывания.

Результаты проведенных операций показывают значимое улучшение гемореологических и гемодинамических показателей, существенно снижается в физиологически допустимых пределах уровень общего белка сыворотки крови.

Методика плазмафереза переносится пациентами без осложнений, благоприятно влияет на клиническое течение патологического процесса, снижает потребность в медикаментозной поддержке.

Разработка и внедрение в амбулаторно-поликлиническую практику эффективного и безопасного лечебного плазмафереза позволило сделать этот метод доступным для более широкого круга пациентов, повысило качество лечения заболеваний, резистентных к лекарственной терапии, в частности, бронхиальной астмы.

### **Результаты и их обсуждение**

Особенность плазмафереза – его непосредственное лечебное действие. 83% пациентов отметили клиническое улучшение непосредственно после первой процедуры. Как правило, не требовалось изменения базисной терапии бронхиальной астмы.

Последующие сеансы плазмафереза приводили к стабилизации состояния и дальнейшему клиническому улучшению, что связано, по-видимому, с более полной терапией и удалением из организма антигенов-аллергенов.

После сеанса плазмафереза улучшение клинических проявлений заболевания сохранялось в среднем от двух до семи дней. По нашему мнению, интервал между процедурами плазмафереза в 3-4 дня наиболее целесообразен.

Один курс плазмафереза обычно включал от пяти до десяти процедур, что зависело от индивидуальных особенностей течения заболевания, лабораторных показателей. Наиболее часто мы проводили 5-7 процедур и в среднем удаляли за курс около 3-4 литра плазмы, что составляло 1,5-2 от объема циркулирующей плазмы. При таком режиме плазмафереза не отмечены существенные сдвиги в белковом спектре крови, электролитах, свертывающей системе крови.

После окончания курса плазмафереза клиническое улучшение наступило у 87% больных, у 13% пациентов существенных изменений не произошло.

Дальнейшее наблюдение за больными показало, что продолжительность клинического улучшения варьировала от нескольких месяцев до одного года, что зависело от индивидуальных особенностей течения заболевания и, по всей видимости, определяется сроком накопления патологических продуктов в организме, таких, как гемолизины, лимфоцитотоксические аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитотоксические лимфоциты.

Динамика концентрации этих веществ наряду с клинической симптоматикой и должна определять сроки повторных курсов плазмафереза. По данным различных авторов, сроки повторных курсов плазмафереза зависят от индивидуальных особенностей течения заболевания и в среднем должны проводиться каждые шесть – двенадцать месяцев.

После окончания курса плазмафереза многие пациенты отметили повышение эффективности как  $\beta_2$ -симпатомиметиков, так и ингаляционных кортикостероидов. В случае наступления приступа, сальбутамол более эффективно устранял симптомы бронхиальной астмы. Данное явление можно объяснить удалением из организма антител, оказывающих блокирующее действие на  $\beta_2$ -адренорецепторы.

С положительной динамикой клинической симптоматики тесно коррелировали показатели, характеризующие вентиляционную функцию легких. Для этой цели использовали ежедневную пикфлоуметрию и спирографию в процессе лечения и после его окончания.

В среднем по группе утренняя пиковая скорость выдоха до начала плазмафереза составила  $(325 \pm 27)$  л/с, после окончания курса плазмафереза  $(474 \pm 18)$  л/с ( $p < 0,05$ ). Дальнейшее наблюдение показало, что у 75% больных утренняя пиковая скорость выдоха оставалась выше исходной в течение шести месяцев.

Динамика функции внешнего дыхания претерпела изменения в положительную сторону. После окончания курса плазмафереза объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) увеличился в среднем на 16,4% по сравнению с исходным. Другие показатели функции внешнего дыхания коррелировали с  $ОФВ_1$ .

Анализ результатов проведенного лечения показал, что лучшие показатели получены у пациентов с изначально высоким уровнем лимфоцитотоксических аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов. У этих больных положительная динамика симптомов заболевания отмечалась после 1-3-го сеансов. Выраженность положительной клинической динамики находилась в прямой зависимости от степени их исходного повышения.

Одной из важных проблем является пролонгирование клинического эффекта после курса плазмафереза, так как у некоторых пациентов клиническое улучшение сохранялось непродолжительное время.

Надеюсь, что проведенная работа, позволяет частично найти ответ на важный вопрос: место лечебного плазмафереза в стандартной фармакотерапии бронхиальной астмы?

Плазмаферез характеризуется достаточной широтой терапевтического действия и может быть использован на фоне базисной терапии ингаляционными кортикостероидами в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами, как короткого, так и длительного действия. В случае положительной динамики после плазмафереза возможна попытка уменьшить суточную дозу ингаляционных кортикостероидов.

По мнению многих исследователей надежным критерием в оценке плазмафереза является его клиническая эффективность. Именно клинический результат определяет целесообразность, ритм и объем процедур. Лабораторные показатели не всегда имеют решающего значения в выборе длительности курса плазмафереза, и не обладают высокой специфичностью. По нашим данным, наиболее значимой в оценке эффекта терапии является динамика уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Таким образом, отдавая предпочтение традиционным методам лечения бронхиальной астмы с использованием ингаляционных кортикостероидов в качестве базисной терапии, следует отметить, что лечебный мембранный плазмаферез можно широко применять наряду с современными гормональными противовоспалительными и бронхолитическими препаратами. Основными показаниями к назначению плазмафереза являются нарастающая резистентность к базисной терапии ингаляционных кортикостероидов, попытки уменьшить поддерживающую дозу КС, высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов.

### Литература

1. Баранова И.А. Профилактика и лечение глюкокортикоиндуцированного остеопороза у больных тяжелой астмой: комбинация препаратов кальция, альфакальцитриола, кальцитонина Баранова И.А., Гаджиев К.З., Чучалин А.Г. //Пульмонология. 2003. – № 2. – С. 85 – 90.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
3. Ваизова О., Крейнес В., Ольшанский А., Яицкая А. Современные тенденции развития методов экстракорпоральной терапии. //Врач, 2008.-N 12.-С. 18-20.
4. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. СПб: Эскулап, 2002. 272 с.
5. Воробьев А.И., Городецкий, В.М., Яхнина В.И. Нерешенные проблемы плазмафереза. // Тер. архив. 1994. – Т. 66, № 1. – С. 4-8.
6. Воробьев А.И., В.В.Рыжко, В.М.Городецкий – Методические рекомендации: «Методика проведения интенсивного лечебного прерывистого плазмафереза». М.,1988.
7. В.И.Гранкин, С.Е.Хорошилов, Ю.Н.Макаров, Ю.Н.Волин, В.А.Воинов, С.Д.Теребов, А.П.Соловьев, В.А.Максимов. – Методические рекомендации: Применение одноигольного безаппаратного мембранного плазмафереза с плазмо-фильтром ПФМ – 011-ТТ «РОСА». М., 2004.
8. Madore, F. Plasmapheresis Technical aspects and indication F. Madore Text. // Crit. Care Clin., 2002. -V.18. -P.375-392.

9. Matic, G. Extracorporeal removal of circulating immune complexes from non-selective to patient-specific Text. / G. Matic, et al. //Blood Purif. -2000.-Vol. 18. -№ 2. – P. 156-160.
10. Morris, D.M. Are antioxydant levels measured immediately postoperatively an indicator of magnitude of injury Text. / D.M. Morris et al. //Am.J.Surg., 2000. V. 180. – №3. – P. 212-216.
11. Wursel, H.A. The complication of therapeutic plasma exchange Text. / H.A. Wursel // Vox Scang., 2004.-V.45/5.-P. 270-275.
12. Ziselman, E.V. The complication of therapeutiec plasma exchange Text. / E.V. Ziselman, M.V. Bongiovanni, H.A. Wursel // Vox. Scang., 2000. -V46. P. 270-276