

А.С. Мануилов, С.Н. Бардаков, А.В. Апчел,
А.Н. Бельских, М.В. Захаров, В.В. Тишко, А.М. Иванов

Опыт применения каскадной плазмофильтрации в комбинированном лечении системной красной волчанки на фоне программного гемодиализа

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Изложены результаты комбинированного лечения системной красной волчанки с применением экстракорпоральной гемокоррекции на фоне проведения заместительной терапии функции почек. Представлена динамика активности заболевания, оцениваемая по шкалам, рекомендованным Европейской лигой против ревматизма. Проведен анализ показателей гуморального иммунитета и маркеров воспаления до и после применения методов эфферентной терапии. Так, после применения первой операции каскадной плазмофильтрации с использованием фракционатора плазмы «Cascadeflo EC40» произошло снижение активности заболевания с очень высокой до высокой степени, также отмечено снижение активности системной красной волчанки с высокой до низкой степени активности после применения второй операции с использованием фракционатора плазмы «Cascadeflo EC20». Результаты комбинированного лечения свидетельствуют о высокой эффективности терапевтического афереза в комплексном лечении системной красной волчанки. Проведение операций каскадной плазмофильтрации в составе комбинированной иммуносупрессивной терапии позволяет корректировать основные факторы патогенеза системной красной волчанки (антиядерный фактор, антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте, антитела к гистонам, общие иммуноглобулины классов G, M, A, циркулирующие иммунные комплексы, маркеры воспаления), избирательно удаляя их из сосудистого русла. Таким образом, включение операций каскадной плазмофильтрации в состав комбинированного лечения системной красной волчанки позволяет в короткие сроки удалить основные факторы патогенеза, что приводит к быстрому снижению активности заболевания и позволяет снизить дозировки цитостатической и глюкокортикоидной терапии.

Ключевые слова: системная красная волчанка, иммуносупрессивная терапия, каскадная плазмофильтрация, программный гемодиализ, экстракорпоральная гемокоррекция, гуморальный иммунитет, антифосфолипидный синдром, иммунный ответ.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой наиболее актуальную проблему современной ревматологии, даже несмотря на значительный прогресс, достигнутый в XXI в. [9]. СКВ – это аутоиммунное, мультифакториальное и генетически детерминированное заболевание с преимущественным антительным механизмом развития. Дебют СКВ может сопровождаться как изолированным повышением лабораторных маркеров, так и широким спектром клинических проявлений [9]. Течение СКВ также характеризуется значительной вариабельностью от моносимптомных хронических форм до острых – злокачественных, характеризующихся системными проявлениями [7]. Кроме того, характер течения заболевания может изменяться со временем, что требует также своевременной адаптации к проводимой иммуносупрессивной терапии. Преимущественное распространение СКВ среди женщин детородного возраста и относительно частое развитие терминальной почечной недостаточности, требующей проведения программного гемодиализа (ПГД), создают для клинициста наибольшие трудности при выборе терапевтической тактики [10].

Одним из ведущих факторов патогенеза при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ДЗСТ), к которым и относится СКВ, являются антитела (АТ), направленные против антигенов собственных тканей [12]. На сегодняшний день насчитывается более сотни аутоантигенных мишеней, определяющих широкий спектр перекрестных состояний при СКВ. Но до сих пор многие аспекты патогенеза СКВ остаются неизвестными [7].

Общепринятые подходы к терапии СКВ не всегда позволяют достичь ремиссии, при этом лечение резистентных форм часто сопровождается развитием большого количества побочных и нежелательных реакций [6]. В связи с этим использование методик терапевтического афереза позволяет эффективно снизить уровень патогенетических факторов и достичь максимальной клинической эффективности при минимальной выраженности побочных эффектов, тем самым обеспечивая увеличение выживаемости пациентов [3, 12]. Кроме того, снижение концентрации основных факторов патогенеза после проведения экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГ) повышает эффективность иммуносупрессивной терапии у пациентов, страдающих СКВ [3, 6, 8].

Неселективные методики ЭКГ в лечении СКВ начали использоваться с 1970-х годов [8]. Основными показаниями к их применению были тяжелые формы СКВ, осложненные антифосфолипидным синдромом и нефритом [3, 8, 12]. Исследование эффективности иммуносупрессивной терапии в комбинации с плазмаферезом (ПФ) у пациентов, страдающих СКВ, осложненной нефритом, не выявило преимуществ по сравнению с изолированной фармакологической иммуносупрессией [8]. Но у беременных женщин, страдающих СКВ с развитием антифосфолипидного синдрома, выявлены очевидные клинические преимущества применения ПФ за счет своевременного удаления антител к фосфолипидам, провоспалительных цитокинов и компонентов системы комплемента, что обеспечивает эффективное подавление иммунного ответа и блокирует каскад системного воспаления [11].

С учетом патогенетических особенностей СКВ, высокой степени активности аутоиммунного процесса, системных осложнений, выраженных побочных эффектов глюкокортикоидной и цитостатической терапии применение методик эфферентной терапии может быть наиболее целесообразным.

Одной из современных и перспективных методик эфферентной терапии в лечении ДЗСТ является каскадная плазмодифльтрация (КПФ). Механизм лечебного действия КПФ избирательно направлен на гуморальное звено иммунитета, в частности на удаление АТ, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), активированных компонентов системы комплемента, факторов свертывания крови и ряда провоспалительных цитокинов.

Ранее представленные сведения относительно применения КПФ в терапии СКВ являются достаточно противоречивыми. Включение операций КПФ в комплексную терапию СКВ, возможно, позволит не только своевременно купировать высокую активность иммуновоспалительного ответа, но и снизить дозировки базисной иммуносупрессивной терапии, а также улучшить отдаленный прогноз заболевания [5].

Цель исследования. Оценить эффективность комбинированного лечения СКВ с применением операций каскадной плазмодифльтрации на фоне программного гемодиализа.

Материалы и методы. Обследована пациентка А. 32 лет, получавшая лечение программным гемодиализом в амбулаторных условиях клиники нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова с декабря 2015 г.

Результаты и их обсуждение. В сентябре 2016 года, через месяц после перенесенной острой вирусной инфекции появились жалобы на озноб, нарастание общей слабости, появление малопродуктивного кашля, а также нарастающую одышку при незначительных физических нагрузках и периферические отеки на нижних конечностях. При объективном осмотре выявлены отечность лица,

нижних конечностей, кистей, бледность кожных покровов, ослабление I тона и систолический шум на верхушке сердца, увеличение подчелюстных, шейных и подмышечных лимфоузлов, повышение температуры тела до 39°C. Артралгический синдром распространялся на мелкие суставы кистей, плечевые и коленные суставы. В клиническом анализе крови – анемия (гемоглобин 75 г/л), лейкоцитоз (лейкоциты 15,6 10⁹/л), тромбоцитоз (тромбоциты 422 10⁹/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 60 мм/ч. В общем анализе мочи – протеинурия 2,69 г/л; в биохимическом анализе крови – гипопропротеинемия (общий белок 43,6 г/л), гипоальбунемия (альбумин 22 г/л), С-реактивный белок (СРБ) – 126 мг/л. По причине резкого ухудшения состояния пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где после выполнения рентгенографии органов грудной клетки верифицирован диагноз: двухсторонняя полисегментарная пневмония и правосторонний плеврит, в связи с чем стала проводиться комбинированная антибиотикотерапия. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлен асцит, гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы. При проведении эхокардиографии обнаружена дилатация правого желудочка и легочная гипертензия (давление в легочной артерии 40 мм рт. ст.). В связи с неуклонным прогрессированием дыхательной недостаточности на фоне комбинированной антибактериальной терапии, сохранением синдрома системного воспалительного ответа и прогрессированием анемического синдрома с целью дифференциальной диагностики с паранеопластическим синдромом было принято решение о выполнении позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭКТ) головы, груди, живота и малого таза. Выявлены ПЭКТ-признаки лимфоаденопатии глубокой шейной, подчелюстной, надключичной, паратрахеальной, парааортальной, паравазальной, прекардиальной, ретростеральной, подмышечной, паракавальной, подвздошной и паховой групп без метаболической активности; КТ-признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии (изменения в S1/S3 также дифференцировали с проявлениями грибковой пневмонии); правосторонний плеврит; пневмофиброзные изменения обоих легких. Исследование биоптата аксиллярных лимфоузлов не выявило патологии. В рамках дифференциальной диагностики с онкогематологическими заболеваниями проведена биопсия аксиллярных лимфоузлов, стеральная пункция и консультация гематолога. С учетом клинических и лабораторных данных заподозрено системное заболевание соединительной ткани, что подтверждено повышением титра антинуклеарного фактора (АНФ) до 1:10240 (норма <1:100) и ядрышковым типом свечения, исследованного с помощью иммуноблотта на клеточной линии HEp-2 с определением 6 типов свечения. Также обнаружены антитела класса IgG к двухспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте

(ДНК) в комплексе с нуклеосомами – 410,6 МЕ/мл (норма 0–20), антитела к гистонам IgG – 76,4 ОЕд/мл (норма 0–40).

Установлен окончательный диагноз: системная красная волчанка, острое течение с поражением почек (хроническая болезнь почек V стадии), легких (пневмонит, плеврит, ателектазы), суставов (неэрозивный артрит, артралгии), лимфоузлов (лимфоаденопатия глубокой шейной, подчелюстной, надключичной, паратрахеальной, параортальной, паравазальной, прекардиальной, ретростеральной, подмышечной, паракавальной, подвздошной, паховой групп), анемия средней степени тяжести, активность IV степени.

В связи с высокой активностью иммуновоспалительного ответа, опосредованным значительным титром АНФ и прогрессирующим ухудшением клинического статуса пациентки принято решение о включении в комплексную патогенетическую терапию двух операций КПФ с интервалом выполнения через день на аппарате «OctaNova» фирмы «Mesys» (Германия) с фракционатором плазмы «Cascadeflo EC40» и «Cascadeflo EC20» фирмы «Asahi» (Япония) с объемом эксфузии 80% от объема циркулирующей плазмы (рис. 1) с пульс-терапией метилпреднизолоном («Солу-медрол») в суммарной дозе 3000 мг и последующим назначением пероральной болезнь-модифицирующей терапии (метипред 0,5 мг/кг/сут и азатиоприн 150 мг/сут).

После проведения двух операций КПФ в комбинации с иммуносупрессивной терапией отмечено снижение активности заболевания с очень высокой до низкой степени, оцениваемой по индексу активности СКВ. Значительно снизились общие иммуноглобулины классов G, M, A, ЦИК, маркеры воспаления (табл. 1), а также титр АНФ, антитела

IgG к двухспиральной ДНК (АТ к ДНК), антитела к гистонам IgG (АТ к гистонам) в сыворотке крови (табл. 2). Через 14 дней с момента назначения комбинированной терапии при контрольной КТ органов грудной клетки наблюдалось уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов и восстановление пневмотизации легочной паренхимы, прозрачность которой была снижена по типу «матового стекла» (рис. 2).

По данным С. Ragnoux et al. [13], раннее использование КПФ в комбинации с иммуносупрессивной терапией при тяжелых формах СКВ может приводить к значимому снижению уровня протеинурии, уменьшению активности СКВ по индексу SLEDAI, уменьшению концентрации АТ к двухспиральной ДНК и улучшению выживаемости пациентов СКВ с сочетанным поражением легких и почек.

В нашем исследовании подтвержден эффект раннего использования КПФ. Так, после применения первой операции КПФ с использованием фракционатора плазмы «Cascadeflo EC40» произошло снижение активности заболевания с очень высокой до высокой степени, также отмечено снижение активности СКВ с высокой до низкой степени активности после применения второй операции КПФ с использованием фракционатора плазмы «Cascadeflo EC20». Результаты комбинированного лечения свидетельствуют о высокой эффективности терапевтического афереза в комплексном лечении СКВ. Проведение операций КПФ в составе комбинированной иммуносупрессивной терапии позволяет корректировать основные факторы патогенеза СКВ – АНФ, АТ к двухспиральной ДНК, АТ к гистонам, общие иммуноглобулины классов G, M, A, ЦИК, маркеры воспаления, избирательно удаляя их из сосудистого русла.

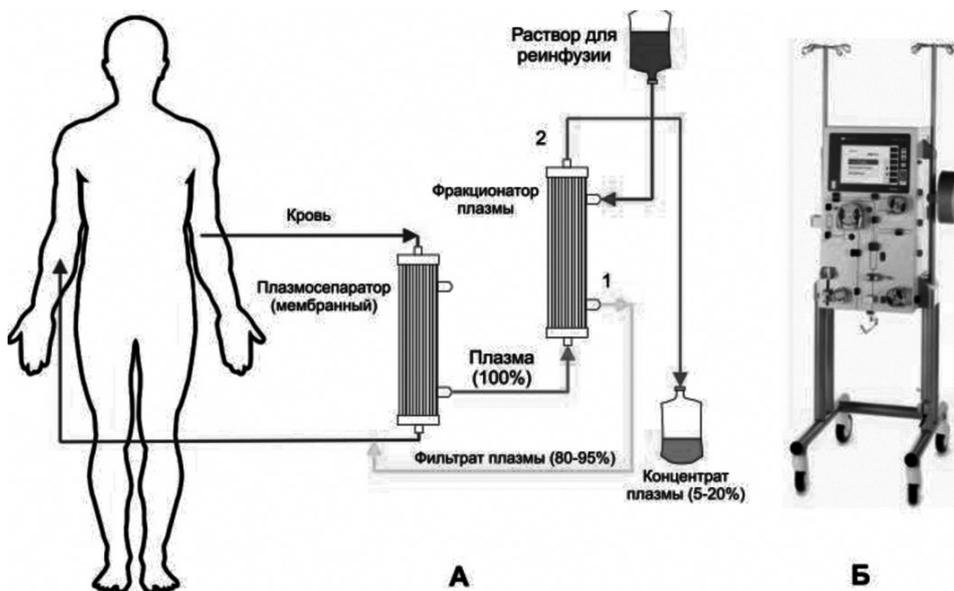


Рис. 1. Схема каскадной плазмофильтрации (А); аппарат «OctaNova» фирмы «Mesys» (Германия) (Б) [1].

Таблица 1

Показатели гуморального иммунитета и маркеров воспаления, оцениваемых до и после операций КПФ

| Показатель | КПФ с фракционатором плазмы «Cascadeflo EC40» | | | КПФ с фракционатором плазмы «Cascadeflo EC20» | | |
|-----------------|---|-----------|-------|---|-----------|-------|
| | до КПФ | после КПФ | Δ, % | до КПФ | после КПФ | Δ, % |
| IgG, г/л | 24,13 | 18,79 | 22,13 | 15,62 | 10,41 | 33,45 |
| Ig A, г/л | 3,44 | 2,78 | 19,29 | 2,24 | 1,78 | 20,54 |
| Ig M, г/л | 0,49 | 0,45 | 8,26 | 0,48 | 0,38 | 20,83 |
| ЦИК, ед | 515 | 72 | 86,02 | 80 | 6 | 92,5 |
| СОЭ, мм/ч | 60 | 42 | 30 | 45 | 23 | 48,89 |
| СРБ, мг/л | 126 | 87 | 30,8 | 96,3 | 72,2 | 75,1 |
| Фибриноген, г/л | 5,79 | 4,51 | 22,38 | 3,62 | 2,71 | 25 |

Таблица 2

Показатели иммуноблотта до и после операций КПФ

| Показатель | КПФ с фракционатором плазмы «Cascadeflo EC40» | | | КПФ с фракционатором плазмы «Cascadeflo EC20» | | |
|---|---|-----------|-------|---|-----------|-------|
| | до КПФ | после КПФ | Δ, % | до КПФ | после КПФ | Δ, % |
| АНФ, титр | 1:10240 | 1:3200 | 68,85 | 1:2800 | 1:320 | 88,67 |
| АТ к ДНК в комплексе с нуклеосомами, МЕ/мл, | 410,61 | 198,3 | 51,7 | 185,71 | 22 | 88,25 |
| АТ к гистонам, ОЕд/мл | 76,41 | 47,1 | 38,45 | 45,51 | 27,61 | 39,34 |

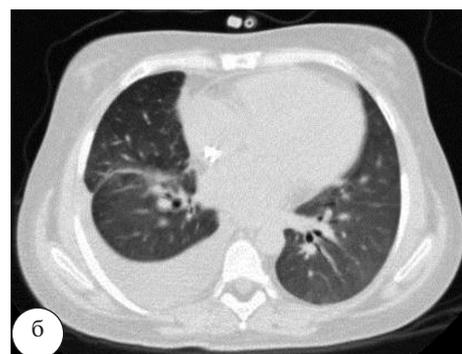
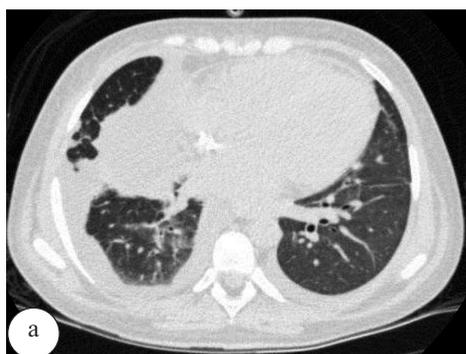


Рис. 2. Томограммы органов грудной полости до (а) и через 14 дней после операций КПФ (б), включенных в комбинированную терапию СКВ

Заключение. Включение КПФ в комбинированную терапию системной красной волчанки позволило в короткие сроки купировать очень высокую активность заболевания, снизить дозировки иммуносупрессивных препаратов и добиться длительной ремиссии (более 12 месяцев).

Литература

1. Бардаков, С.Н. Лечение миастении с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции: дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Бардаков. – СПб.: ВМА, 2016. – С. 82.
2. Бицадзе, В.О. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза / В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 32–53.
3. Калинин, Н.Н. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения / Н.Н. Калинин. – М.: Трекпор Технолоджи. – 2006. – С. 61.
4. Костюченко, А.Л. Эфферентная терапия (в комплексном лечении внутренних болезней) / А.Л. Костюченко. – СПб.: Фолиант. – 2003. – С.141– 161.
5. Соколов, А.А. Современные экстракорпоральные технологии: каскадная плазмофильтрация / А.А. Соколов. – СПб.: Инновационная медицина, – 2013. – С. 36–39.
6. Bertsias, G. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics / G. Bertsias [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67, № 2. – P. 195–205.
7. Gatto, M. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus / M. Gatto [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2013. – Vol. 12, № 4. – P. 523–536.
8. Kronbichler, A. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review / A. Kronbichler [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 38–49.
9. Muñoz, L.E. Autoimmunity and chronic inflammation – two clearance-related steps in the etiopathogenesis of SLE / L.E. Muñoz [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 38–42.
10. Murphy, G. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus / G. Murphy, D. Isenberg // Rheumatol. Oxf. Engl. – 2013. – Vol. 52, № 12. – P. 2108–2115.

11. Podolska, M.J. Inflammatory etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update / M.J. Podolska [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2015. – Vol. 8. – P. 161–171.
12. Radic, M. Regulatory and pathogenetic mechanisms of autoantibodies in SLE / M. Radic [et al.] // *Autoimmunity.* – 2011. – Vol. 44, № 5. – P. 349–356.
13. Pagnoux, C. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005 / C. Pagnoux [et al.] // *Lupus 2005.* – Vol. 14, № 1. – P. 871–877.
-

A.S. Manuilov, S.N. Bardakov, A.V. Apchel, A.N. Belskih, M.V. Zakharov, V.V. Tishko, A.M. Ivanov

The experience of using cascade plasmofiltration in combined treatment with systemic lupus erythematosus on the background of programmed hemodialysis

Abstract. *The results of combined treatment of systemic lupus erythematosus with the use of extracorporeal hemocorrection on the background of replacement therapy for kidney function are presented. The dynamics of the activity of the disease, assessed on the scales recommended by the European League against rheumatism, is presented. The analysis of humoral immunity indices and markers of inflammation before and after the application of efferent therapy methods is carried out. Thus, after applying the first operation cascade plasma filtration using fractionator plasma «Cascadeflo EC40», was a decrease in disease activity with a very high to a high degree, also decreased the activity of systemic lupus erythematosus with high to low degrees of activity after application of the second operation of systemic lupus erythematosus using plasma fractionator «Cascadeflo EC20». The results of combined treatment testify to the high effectiveness of therapeutic apheresis in the complex treatment of systemic lupus erythematosus. Operations cascade plasma filtration as part of combination immunosuppressive therapy allows to correct the main factors of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (antinuclear factor, antibodies to double-deoxyribonucleic acid, antibodies to histones, total immunoglobulins of classes G, M, A, circulating immune complexes, inflammation markers) selectively removing them from the vascular bed. Thus, the inclusion cascade plasmofiltration operation in the combined treatment of systemic lupus erythematosus, allows to quickly remove the main factors of the pathogenesis, which leads to a rapid decrease in the disease activity and reduces the dosages of cytostatic and glucocorticoid therapy.*

Key words: *systemic lupus erythematosus, immunosuppressive therapy, cascade plasmofiltration, program hemodialysis, extracorporeal hemocorrection, humoral immunity, antiphospholipid syndrome, immune response.*

Контактный телефон: 8-911-713-85-00; e-mail: andre.manuilov@yandex.ru