

# Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК [615.37+615.2].032

*В.П.Лесков, И.С.Гущин*

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Институт иммунологии Минздрава РФ

### EXTRACORPORAL IMMUNE PHARMACOTHERAPY

*V.P.Leskov, I.S.Gushin*

#### Summary

Extracorporeal immunopharmacotherapy is a cellular engineer immunocorrection mode allowing to use pharmacologically activated ex corpora cells-regulators of the immune system and corticodistant mediators produces. This way is carried out technically by following manner: leucocytes are extracted from blood with the fractionator and are incubated in the drug solution during some hours, then are washed and reinfused to a patient. This method allows to evacuate a part of lymphocytes from the action media of suppressor factors and after their activation with drugs to use for the functional activity reparation of the patient immunity. This way provides the sharp reparation of the decreased parameters of the immunity activity up to normal values. In the study, the experimental basing and results of its clinical trials on models of heavy atopic syndrome, Liell's syndrome, and atopic bronchial asthma treatment.

#### Резюме

Экстракорпоральная иммунофармакотерапия представляет собой клеточно-инженерный способ иммунокоррекции, позволяющий использовать с целью лечения активированные вне организма (экстракорпорально) фармакологическими препаратами клетки-регуляторы иммунной системы, продуценты кортикодистантных медиаторов. Технически этот прием выполняется следующим образом: с помощью фракционатора клеток крови получают лейкоциты, обрабатывают их лекарственным препаратом (несколько часов), отмывают и реинфузируют пациенту. Метод позволяет вывести часть лимфоцитов из-под действия эндогенных супрессорных факторов и после их активации лекарственными препаратами использовать для восстановления функциональной активности иммунной системы больного. Этот прием обеспечивает быстрое (в течение 1—3 суток) восстановление до нормы значительно сниженных показателей активности иммунитета. В работе приведено экспериментальное обоснование метода и результаты его клинических испытаний на примере лечения тяжелого атопического синдрома, синдрома Лайела, атопической бронхиальной астмы.

Ожоги, обширные травмы сопровождаются развитием иммунодефицита в результате угнетающего действия на иммунную систему всасывающихся из очага воспаления продуктов распада тканей и микроорганизмов [38,43,47,54]. Существенный вклад эндоинтоксикация вносит и в развитие иммунодефицитов при обширных пневмониях затяжного течения, вялотекущих обострениях хронического бронхита, вялотекущем перитоните, сепсисе, флегмонах и т.д. [5,12,14,34,35,40,42]. Иммуносупрессия может быть обусловлена накоплением в сыворотке липопротеинов низкой и очень низкой плотности, белков острой фазы воспаления, иммунных комплексов, антипротеаз, С-реактивного белка и т.д. [44,46,47,49,52]. Угнетают иммунную систему и продукты метаболизма антибиотиков, противовоспалительные препараты [13,34]. Эндогенные супрессорные факторы, обуславливающие недостаточность иммунной системы, могут послужить

причиной затяжного течения болезней, снизить эффективность проводимой терапии, повысить чувствительность к другим инфекционным агентам [34,40]. Поэтому мероприятия, направленные на восстановление функциональной полноценности иммунитета, являются важной составной частью лечения многих заболеваний, сопровождающихся развитием обширного воспаления.

Механизмы развития иммунодефицита при обширных воспалениях побуждают ко все более широкому использованию экстракорпоральных методов, направленных на снижение концентрации иммуносупрессорных субстанций в сыворотке. К таким методам относятся гемо-, плазмасорбция, плазмаферез. Использование этих методов зачастую приводит к увеличению иммунокомпетентности [27,28,41]. Сочетание экстракорпоральных методов очистки крови с иммуномодуляторами способно восстановить иммунокомпе-

тентность и привести к существенному улучшению клинического состояния. Однако очевидно, что для достижения значительного и постоянного снижения уровня иммуносупрессивных веществ в сыворотке необходимо проведение нескольких процедур, что значительно отдалает наступление стабильного эффекта. Кроме того, при указанных клинических ситуациях сохраняется необходимость поддерживать высокую концентрацию антибиотиков, противовоспалительных препаратов, препятствующих активации иммунокомпетентных клеток. Полностью вывести иммуноциты из-под действия супрессорных факторов и значительно сократить время наступления эффекта иммунокоррекции позволяет метод экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ). Суть метода заключается в следующем. С помощью приемов цитафереза часть лейкоцитов, обогащенную лимфоцитами, выводят из кровотока и в условиях *in vitro* обрабатывают лекарственным препаратом, активирующим клетки — регуляторы иммунной системы, отмывают и реинфузируют пациенту [6].

Из приведенного описания видно, что в основе метода лежит известный прием адаптивного переноса, который в лечебной практике применялся для адаптивной иммунотерапии опухолей (АИТ) [1,2,55]. Основанием для использования АИТ в терапии онкологических заболеваний послужили эксперименты, в которых показано, что стимуляция лимфоидных клеток митогенами или интерлейкином-2 (ИЛ-2) в течение 2—7 суток приводит к накоплению в культуре клеток-киллеров, лизирующих опухолевые клетки [45,55]. Введение таких клеток человеку в некоторых случаях приводило к рассасыванию опухолей [2,55].

Основанием для ЭИФТ послужили эксперименты, в которых было показано, что иммуностимулятор диуцифон [3,4] вызывает накопление клеток-регуляторов продуцентов ИЛ-2 [7,20,22] — одного из центральных медиаторов иммунной системы, выделяемого Т-клетками [30]. ИЛ-2 участвует в регуляции иммунного ответа, стимулируя пролиферацию Т-хелперов и Т-супрессоров, поддерживает размножение и способствует дифференцировке Т-киллеров, усиливает активность ЕК-клеток, способен непосредственно поддерживать рост и дифференцировку В-лимфоцитов [30].

Ключевая роль ИЛ-2 в регуляции иммунного ответа, широкий спектр его биологического действия свидетельствовали о перспективности применения этого медиатора для иммунокоррекции. Однако ИЛ-2 является медиатором короткодистантного типа действия, период его полувыведения у человека составляет 7 минут [53] и для поддержания постоянной действенной концентрации в организме требуется введение больших количеств этого препарата. Введение же высоких доз ИЛ-2 приводит к таким осложнениям, как повышение температуры, артралгии, миалгии, головная боль, развитие угрожающих жизни отеков, повреждение сосудистого эндотелия [53]. Поэтому непосредственное введение ИЛ-2 нашло применение в основном в практике лечения тяжелых онкологических заболеваний [53]. Использование клеток-регуляторов, продуцирующих ИЛ-2, позволяло надеяться, что при введении активированных диуцифоном клеток *in vivo* в местах их скопления будет создаваться высокая и постоянная локальная концентрация медиатора и это окажет существенное влияние на активность иммунной системы. Это предположение подра-

зумевало, что принципиальным для дальнейшего использования клеток, стимулированных диуцифоном, в методе ЭИФТ будет вопрос о возможности активации ими иммунной системы при введении *in vivo*. Для решения этого вопроса клетки селезенки мышей, обработанные диуцифоном в концентрации 10—100 мкг/мл при 37°C в течение трех часов, т.е. в условиях, вызывающих индукцию клеток-регуляторов продуцентов ИЛ-2, вводили в относительно небольшом количестве ( $5 \times 10^6$ ) внутривенно сингенным мышам и оценивали величину иммунного ответа на эритроциты барана [21]. В параллельных опытах вводили клетки, обработанные традиционным индуктором клеток-продуцентов ИЛ-2 конканавалином А, ничем не обработанные клетки, клетки, обработанные фитогемагглютинином, левамизолом. Обработку последними препаратами проводили в условиях, не способствующих накоплению клеток-продуцентов ИЛ-2. Показали, что клетки селезенки, обработанные диуцифоном, увеличивали иммунный ответ в 5—10 раз по сравнению с контролем и в 3—5 раз по сравнению с ответом при введении клеток селезенки, инкубированных без препаратов. Введение клеток селезенки, обработанных конканавалином А, также вызывало существенное усиление иммунного ответа. Введение клеток, обработанных ФГА или левамизолом, не вызывало повышения иммунного ответа по сравнению с ответом, полученным при введении инкубированных без препаратов клеток селезенки [21]. Было также показано, что клетки селезенки, обработанные диуцифоном в течение интервала времени, недостаточного для продукции ИЛ-2 этими клетками, не вызывают существенного повышения иммунного ответа (неопубликованные материалы; получены совместно с В.М.Писаревым). Таким образом, увеличение иммунного ответа вызывают клетки, обработанные диуцифоном или конканавалином А в условиях, приводящих к продукции ИЛ-2. Поэтому в дальнейших экспериментах по исследованию влияния клеток-регуляторов на пролиферацию мононуклеарных клеток (МНК) человека *in vitro* использовали клетки-усилители (продуценты ИЛ-2), индуцированные этими препаратами. Показали, что активированные конканавалином А клетки способны вовлекать в пролиферацию интактные свежесделанные лимфоциты [25]. Обработанные диуцифоном лимфоциты не вовлекают в пролиферацию интактные лимфоциты, но так же как и клетки, обработанные конканавалином А, усиливают пролиферацию тест-культуры в ответ на ФГА. Эти данные свидетельствовали о том, что клетки, активированные митогеном или другими агентами, вызывающими пролиферацию, способны вызвать размножение не вовлеченных в иммунный ответ клеток, т.е. действие их менее прицельно и существует опасность того, что они могут вызвать неуправляемую пролиферацию иммуноцитов, стимулировать размножение запрещенных клонов, приведя тем самым к аутоиммунным реакциям.

В последние годы установлено, что существует не только растворимая, но и мембранассоциированная форма ИЛ-2. Клетки, несущие этот медиатор, усиливают пролиферативный ответ [51]. С помощью ряда экспериментальных приемов удалось показать, что активность стимулированных диуцифоном клеток обусловлена в значительной степени этой формой медиатора, а не только растворимым ИЛ-2 [32]. Более того,

стимулированные *in vitro* клетки-усилители иммуногенеза, несущие ИЛ-2 на мембране и фиксированные глютаральдегидом, подавляющим высвобождение медиаторов, усиливали иммунный ответ при введении их *in vivo* [29]. Можно полагать, что усиление иммунного ответа связано с короткодистантными взаимодействиями клеток-регуляторов с клетками акцепторами [26].

Таким образом, было показано, что введение *in vivo* клеток-регуляторов продуцентов ИЛ-2 приводит к усилению иммунного ответа. Активированные диуцифоном иммуноциты не вовлекают в пролиферацию интактные лимфоциты.

Во всех описанных выше экспериментах клетки-регуляторы вводили нормальным здоровым животным. Поэтому оставалось неясным, сохраняют ли клетки-регуляторы свою активность в организме, насыщенном противовоспалительными препаратами с иммуносупрессивным действием, в условиях эндоинтоксикации. Мы исследовали активность обработанных диуцифоном лимфоцитов при добавлении их в культуру, содержащую преднизолон в концентрации, обладающей иммуносупрессивным действием. Показали, что преднизолон в концентрации от 0,5 до 2,5 мкг/мл существенно подавляет пролиферацию тест-культуры лимфоцитов человека в ответ на ФГА. Добавление к тест-культуре 10% клеток, стимулированных диуцифоном, значительно снижало супрессивное действие преднизолона. (Неопубликованные данные. Получены совместно с Н.С.Прозоровским). Действие клеток-регуляторов, активированных диуцифоном в условиях эндоинтоксикации *in vivo*, было оценено на модели иммунодефицита, в развитии которого эндоинтоксикация играет одну из ведущих ролей — моделей ожоговой болезни. Клетки селезенки, обработанные диуцифоном, инъецировали внутривенно сингенным мышам с ожогом 30% поверхности кожи, инфицированной синегнойной палочкой. Показали, что введение таких клеток увеличивало выживаемость мышей с 69 до 94% и приводило к повышению пролиферативного ответа клеток селезенки на субоптимальные дозы митогена и ИЛ-2. Срок заживления раны сокращался в 1,5 раза. Не обработанные диуцифоном клетки не обладали подобным действием [33]. Таким образом, клетки-регуляторы, активированные диуцифоном, сохраняют свою активность и в условиях иммунодепрессивного действия преднизолона, и в условиях эндоинтоксикации.

Были подобраны оптимальные условия индукции диуцифоном клеток-регуляторов: температура, длительность инкубации, концентрация препарата [31], и метод ЭИФТ предложен для клинических испытаний [8,9,23,24].

При подборе групп больных для клинических испытаний мы исходили из следующих соображений: наличие иммунодефицита, обусловленного эндоинтоксикацией или усугубляющегося необходимостью введения препаратов с иммунодепрессивным действием, в первую очередь, преднизолона; возможность эффективного контроля за течением болезни, а также неэффективность традиционных терапевтических приемов. Этим требованиям в нашей клинике удовлетворяли тяжелый атопический синдром (ТАС) и синдром Лайелла.

ТАС представляет собой сочетание распространенного атопического дерматита тяжелого течения, атопической бронхиальной астмы или иных проявлений атопии и рецидивирующей пиодермии. Сочетание

атопического дерматита и пиодермии крайне затрудняет лечение больных ТАС. Это связано с тем, что распространенность дерматита, тяжесть заболевания требуют применения глюкокортикостероидов, которые обостряют течение пиодермии. В свою очередь пиодермия и применяемая антибактериальная терапия зачастую вызывают обострение дерматита, что требует применения глюкокортикостероидов. Клиническое течение ТАС с частыми рецидивами пиодермии и очагами хронической инфекции позволяет предположить, что у этих больных имеется сочетание иммунодефицита и аллергии. Это подтверждается и снижением у больных числа СД-3<sup>+</sup> положительных Т-клеток.

Была отобрана группа из 15 больных в возрасте 18—29 лет с ТАС, у которых болезнь характеризуется обострением кожного процесса с проявлением экзематизации, инфильтрации, лихенизации, с диффузными высыпаниями папулезно-везикулезного характера, сопровождающегося пиодермией, резистентной к антибактериальной терапии. Для больных было характерно тяжелое течение пиодермии, распространение процесса на большую поверхность кожи, лихорадка, увеличение региональных лимфатических узлов. Пиодермия носила поверхностный характер, редко у больных встречался фурункулез или абсцессы на коже. При аллергологическом обследовании выявили повышенную чувствительность к бытовым, эпидермальным, пылевым и пищевым аллергенам. У всех больных отмечался высокий уровень IgE — от 2000 до 18 000 КЕ/л. Последнее позволяло предположить, что у больных существенно нарушено соотношение ТН1- и ТН2-клеток.

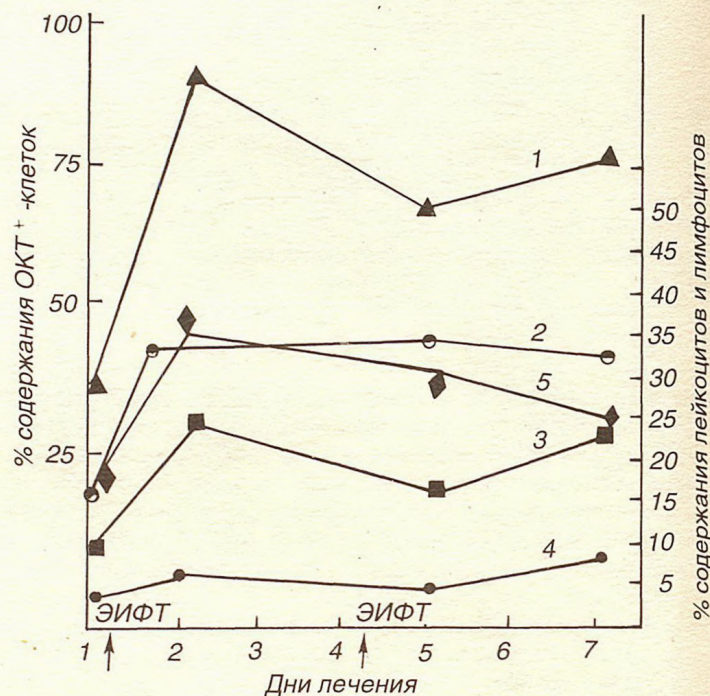


Рис. 1. Динамика изменения содержания в периферической крови больного с синдромом Лайелла Т4, Т8, Т11-клеток после проведения ЭИФТ с диуцифоном.

По оси абсцисс — сутки после начала наблюдения. Стрелками отмечены дни проведения ЭИФТ.  
По оси ординат — процентное содержание Т4, Т8, Т11-клеток среди лимфоцитов периферической крови. 1 — ОКТ11<sup>+</sup>-клеток, 2 — ОКТ4<sup>+</sup>-клеток, 3 — ОКТ8<sup>+</sup>-клеток, 4 — лейкоциты, 5 — лимфоциты.

Процедуры проводили на аппарате ИВМ—2997. Выделенные лейкоциты обрабатывали диуцифоном в концентрации 25—100 мкг/мл и инкубировали три часа при 37°C, трижды отмывали и реинфузировали пациенту в количестве  $1,5-5 \cdot 10^9$  клеток. Каждому больному проводили 1—3 процедуры. Эффективность ЭИФТ на течение пиодермии, атопического дерматита и респираторных проявлений оценивали по 4-балльной шкале. Эффективность процедуры у больных в отношении пиодермии составила в среднем  $3,7 \pm 0,3$  балла, в отношении атопического дерматита  $2,6 \pm 0,4$  и в отношении респираторных проявлений  $1,3 \pm 0,4$  балла. Ни у одного больного не было зарегистрировано негативного действия ЭИФТ на какие-либо из указанных проявлений заболевания. Длительность ремиссии у большинства больных составила 3—5 лет (срок наблюдения). Через 7—10 дней после ЭИФТ увеличивалось процентное содержание лимфоцитов, ЕАС-РОК. Отмечена тенденция к увеличению Е-РОК. Через 1—3 месяца после проведения процедур отмечено достоверное снижение уровня общего IgE [10,36,37].

Синдром Лайелла представляет собой самый тяжелый вариант течения лекарственной аллергии и характеризуется прежде всего распространенным эпидермальным некролизом с образованием множественных сливных булл с серозно-геморрагическим содержимым, язвенно-некротическим поражением слизистых оболочек. Тяжесть заболевания и, прежде всего, присоединения гнойной инфекции, ведущей к гибели больного (смертность достигает 70%), обусловлена развитием иммунодефицита на фоне интоксикации и применения массивной терапии глюкокортикостероидами. (См. рис. 1). В этих условиях наиболее приемлемым способом иммуномодуляции представлялась ЭИФТ, исключая влияние на процессы активации клеток-регуляторов эндотоксинов и преднизолона. ЭИФТ клетками, обработанными диуцифоном, была проведена 6 больным с синдромом Лайелла. Количество процедур было индивидуальным и колебалось от 1 до 3 в зависимости от клинической картины заболевания. У 5 из 6 больных проведение процедур позволило полностью купировать развитие гнойного процесса, а у двух из них дальнейшее лечение проходило даже без антибактериальной терапии. На фоне ЭИФТ у больных в течение суток нормализовались сниженные ранее в 2—4 раза показатели количества Т-клеток [17,18,19].

Таким образом, ЭИФТ клетками-регуляторами, активированными диуцифоном, не вызывает заметных осложнений, быстро и эффективно стимулирует иммунную систему, обладает выраженной клинической эффективностью при заболеваниях, существенную роль в патогенезе которых играет иммунодефицит, обусловленный эндосупрессорными факторами различного происхождения.

К преимуществам этого метода относятся:

возможность полного выведения клеток из-под действия эндогенных супрессорных факторов, препятствующих активации клеток *in vivo*;

возможность использования лекарственных препаратов в супервысоких концентрациях;

быстрота развития эффекта, что позволяет использовать этот метод для экстренной иммунокоррекции.

Экстракорпоральное применение лекарственных препаратов открывает новые перспективы по их использованию. Это связано с возможностью создания сверхвысоких концентраций лекарств при обработке

клеток вне организма, возможностью использования препаратов, введение которых в организм данного больного нежелательно, разнообразием и контролируемостью условий активации, возможностью использования самых разнообразных сочетаний лекарственных препаратов. С нашей точки зрения, наиболее перспективными среди лекарственных препаратов являются соединения, способные активировать в клетках гены, ответственные за синтез биологически активных веществ. Иммунокомпетентные клетки, помимо разнообразных медиаторов иммунной системы, способны синтезировать АКГГ, эндорфины, энкефалины и другие биологически активные вещества [56]. Мы попытались использовать способность преднизолона активировать в клетках ген, ответственный за синтез липокортина — вещества, обладающего, в частности, противовоспалительным действием [50]. В экспериментах было показано, что внутривенное введение крысам за 3 и 5 суток до постановки реакции пассивной кожной анафилаксии  $50 \pm 10^6$  клеток селезенки, обработанных преднизолоном и витамином В<sub>12</sub>, в три—пять раз снижает интенсивность пассивной кожной анафилаксии, оцениваемой по экстракции синьки Эванса из очага воспаления (Неопубликованные результаты. Получены совместно с А.Н.Поповым). Показано также, что при обострении атопических заболеваний (атопический дерматит, атопическая бронхиальная астма, поллиноз) лимфоциты больных приобретают способность вызывать высвобождение гистамина из аутологичных базофилов [11,39]. Установлено также, что гистаминвысвобождающее действие лимфоцитов может быть подавлено лимфоидными клетками, обработанными *in vitro* преднизолоном и витамином В<sub>12</sub>. Были подобраны оптимальные условия обработки клеток этими препаратами. Эти данные

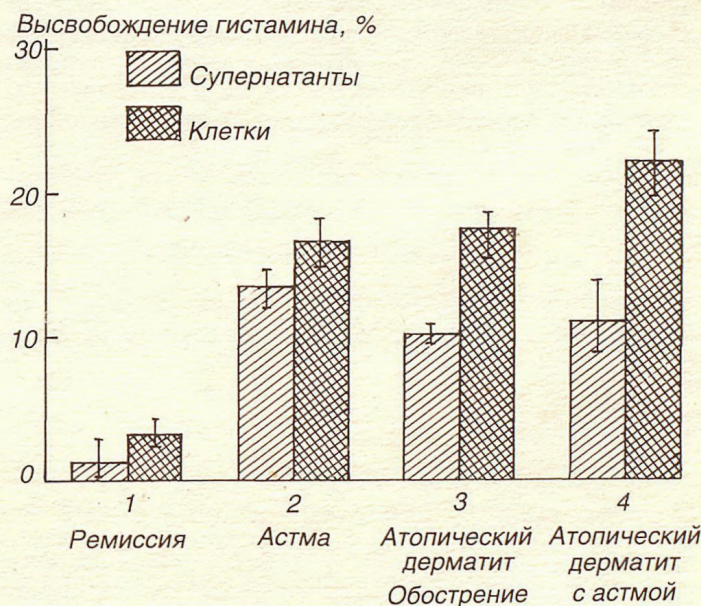


Рис. 2. Гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток и их супернатантов у больных аллергическими заболеваниями.

По оси ординат — уровень высвобождения гистамина в процентах. Темные столбики — гистаминвысвобождающая активность супернатантов. Заштрихованные — гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток. 1 — гистаминвысвобождающая активность клеток больных аллергическими заболеваниями в период ремиссии, 2 — больных бронхиальной астмой в период обострения, 3 — больных атопическим дерматитом в период обострения, 4 — больных атопическим дерматитом и бронхиальной астмой в период обострения.

позволили предположить, что ЭИФТ клетками, модифицированными указанными препаратами, может быть эффективным методом лечения глюкокортикоидзависимых вариантов атопической бронхиальной астмы, когда, с одной стороны, снижена глюкокортикоидная функция коры надпочечников, а с другой — в условиях *in vivo* поддерживается угнетающее действие сывороточных факторов на регуляторные клетки и рецепцию клетками глюкокортикостероидов (ГКС) (см. рис. 2).

В связи со сказанным предпринято изучение клинической эффективности ЭИФТ аутологичными мононуклеарными клетками, модифицированными преднизолоном и витамином В<sub>12</sub>, у больных атопической бронхиальной астмой, нуждающихся в постоянном применении системных ГКС. При этом были изучены возможные механизмы действия такого лечебного приема, для чего исследована гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток, уровень IgE, функция внешнего дыхания, ГКС — функция коры надпочечников до и после проведения лечебных процедур. Показали, что на фоне проведения ЭИФТ у больных достоверно снизилось число приступов удушья, стала возможной полная отмена ГКС системного действия, достоверно улучшились показатели внешнего дыхания, снизилась потребность в ингаляциях симпатомиметиков, эуфиллина. Статистически достоверно снижалась гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток больных. Отмечено достоверное снижение кожной чувствительности к гистамину и снижение чувствительности бронхов к ацетилхолину на два порядка. Помимо этого у всех больных отмечено резкое снижение уровня общего IgE [15,16] (см. рис. 3).

Особое внимание привлекает тот факт, что ЭИФТ мононуклеарными клетками, обработанными преднизолоном и В<sub>12</sub>, вызвала существенное повышение уровня кортизола в сыворотке у больных со сниженными цифрами данного показателя. Механизм явления не совсем понятен, однако однозначно объяснить его повышением уровня кортизола, наступающего при отмене ГКС-препаратов у больных с сохраненной функ-

цией надпочечников невозможно, так как изменения наступали раньше, чем у больных, не получавших ЭИФТ. Кроме того, имеются данные о возможности синтеза лимфоцитами АКТГ-подобных веществ [56]. Данные о повышении уровня эндогенного кортизола свидетельствуют о потенциальной возможности модуляции функциональной активности гормональной системы посредством модифицированных мононуклеарных клеток. Поскольку лимфоциты способны синтезировать эндорфины и энкефалины, можно предположить, что активированные в методе ЭИФТ лимфоциты можно использовать и для контроля активности нервной системы. Эта область мало изучена и может представлять интерес для поиска нетрадиционных способов контроля эндокринной и нервной систем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев Г.И., Вядро М.М., Кадегидзе З.С. Иммунотерапия опухолей // Итоги науки и техники. Онкология. — М., 1985. — Т.14. — С.224.
2. Говалло В.И. Иммунитет к трансплантатам и опухолям. — Киев, 1977. — С.384.
3. Голощапов Н.М., Костюк Л.Е., Харламова Л.А., Чередыев А.Н., Насонова В.А., Поверенный А.М., Саенко А.С. А.с.938442 СССР.
4. Goloschapor N.M., Kostyuk L.E., Leskov V.P., Sharapova G.Ja. // Licensintorg Panorama. — 1982. — N8. — P.26.
5. Горлина Н.К., Чередыев А.Н., Ермаков Е.В., Коломоец Н.М. // Этиология и патогенез инфекционного процесса при острых и хронических заболеваниях легких. — Л., 1982. — С.26—28.
6. Гуцин И.С., Лесков В.П., Порошина Ю.А., Прозоровский Н.С., Феденко Е.С., Прокопенко В.Д., Лусс Л.В., Латышева Т.В. А.с.1311738 СССР.
7. Гуцин И.С., Мажаров М.К., Лесков В.П., Кухарькова Т.В. // Иммунология. — 1983. — N3. — С.66—69.
8. Гуцин И.С., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Писарев В.М. // Моноклональные антитела в микробиологии и вирусологии. — М., 1985. — С.136—149.
9. Гуцин И.С., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Писарев В.М. // Актуальные вопросы иммунофармакологии. — М., 1987. — С.71—76.
10. Guschin I.S., Poroshina Ju.A., Fedenko E.S., Leskov V.P., Prozorovsky N.S., Luss L.V. // The Role of Bacteria in Asthma Bronchial and other Allergic Diseases. — Zakopane, 1987. — P.73.
11. Гуцин И.С., Читаева В.Г., Игнатова Е.М., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Порошина Ю.А. // Иммунология. — 1993. — N2. — С.25—28.
12. Ермаков Е.В., Коломоец Н.М., Горлина Н.К., Лесков В.П., Новоженев В.Г., Кирилов В.А., Гольденберг Б.И. // Тер. арх. — 1982. — N4. — С.12—17.
13. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В., Никитин А.В. // Пульмонология. — 1992. — N2. — С.75—83.
14. Зубков В.А., Жегулевцева А.П., Алиханов Х.А., Емельянич Э.К., Соколова Е.М. // Иммунодефицитные состояния и методы их коррекции. — М., 1981. — С.34—40.
15. Курбачева О.М., Порошина Ю.А., Гуцин И.С., Лесков В.П., Читаева В.Г., Прозоровский Н.С. // Тер. арх. — 1992. — N8. — С.73—76.
16. Курбачева О.М., Порошина Ю.А., Гуцин И.С., Лесков В.П., Читаева В.Г., Прозоровский Н.С. // Пульмонология. — 1992. — N2. — С.53—57.
17. Латышева Т.В., Гуцин И.С., Порошина Ю.А., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Феденко Е.С. // Тер. арх. — 1988. — N10. — С.82—87.
18. Латышева Т.В., Порошина Ю.А., Гуцин И.С., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Феденко Е.С., Полуэктов С.Н. Острые токсико-аллергические реакции на медикаменты (клиника, лечение, профилактика): Метод рекомендации. — М., 1988.
19. Латышева Т.В. Острые токсико-аллергические реакции на медикаменты: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. — М., 1990.
20. Лесков В.П., Костюк Л.Е., Горлина Н.К., Коломоец Н.М., Новоженев В.Г., Голощапов Н.М., Ермаков Е.В. // Иммунология. — 1982. — N5. — С.34—36.
21. Лесков В.П., Писарев В.М., Аршинова С.С. // Бюл.экспер.биол. — 1984. — N10. — С.474—476.
22. Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Гуцин И.С., Розин М.Н. // Там же. — 1985. — N12. — С.738—740.

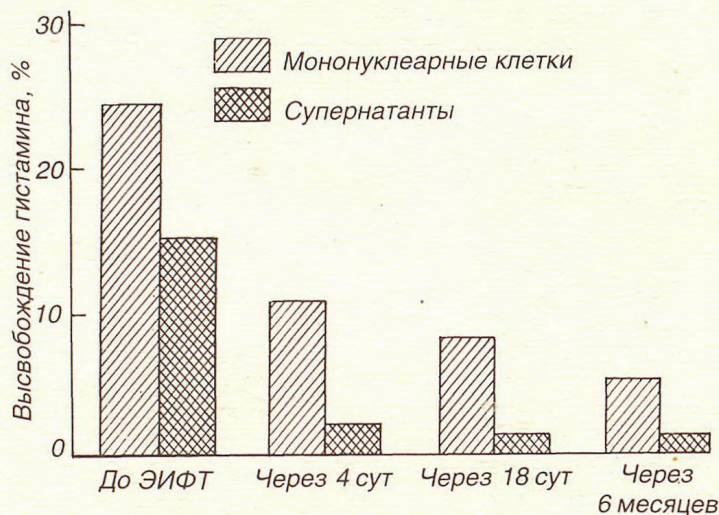


Рис. 3. Гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток и их супернатантов до и после курса ЭИФТ.

По оси абсцисс — время после проведения ЭИФТ. По оси ординат — уровень высвобождения гистамина в процентах. Темные столбики — гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток, заштрихованные — супернатантов.

23. Лесков В.П., Писарев В.М., Прозоровский Н.С., Гуцун И.С. // Профилактика, диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов.— Новосибирск, 1985.— С.85—86.
24. Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Гуцун И.С., Писарев В.М. // Механизмы иммуностимуляции.— Киев, 1985.— С.122—123.
25. Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Гуцун И.С. // Иммунология.— 1986.— N3.— С.29—31.
26. Лесков В.П., Писарев В.М. // Вестн. АМН СССР.— 1989.— N4.— С.83—89.
27. Лопухин Ю.М., Кулаев Д.В. // Клин.мед.— 1986.— N3.— С.11—17.
28. Лопухин Ю.М., Кулаев Д.В. // Тер.арх.— 1985.— N10.— С.67—70.
29. Писарев В.М., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Георгиев Б.П., Гуцун И.С., Певницкий Л.А. // Вестн. АМН СССР.— 1989.— N2.— С.58—68.
30. Прозоровский Н.С. // Мед.реф.журн. XXI.— 1986.— N5.— С.14—22.
31. Прозоровский Н.С., Лесков В.П., Гуцун И.С. // Иммунология.— 1990.— N6.— С.19—23.
32. Прозоровский Н.С., Лесков В.П., Гуцун И.С. // Бюл.экспер.биол.— 1991.— N8.— С.174—176.
33. Прозоровский Н.С., Радкевич С.А., Радченков В.А., Мороз А.Ф., Лесков В.П., Гуцун И.С. // Журн.микробиол.— 1991.— N1.— С.67—69.
34. Сильвестров В.П. // Пульмонология.— 1991.— N4.— С.6—11.
35. Стручков В.И., Недвецкая Л.М., Прозоровская К.Н., Салаханов А.С. // Клиническая иммунология в хирургии.— Ташкент: Медицина, 1987.— С.247.
36. Феденко Е.С. Клинико-иммунологическая характеристика атопического дерматита и изучение эффективности экстракорпоральных методов терапии: Автореф.дис. ... канд.мед.наук.— М., 1987.
37. Fedenko E.S., Poroshina Ju.A., Guschin I.S., Leskov V.P., Prozorovsky N.S., Lebedin Ju.A. // Europ. Respir. J.— 1988.— N2.— 5.— P.339.
38. Федоров Н.А., Мовшев Б.Е., Недошвина Р.В., Корякина И.К. Ожоговая интоксикация.— М.: Медицина, 1985.— С.256.
39. Читаева В.Г., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Феденко Н.С., Порошина Ю.А., Гуцун И.С., Лусс Л.В. // Всесоюзный симпозиум «Иммунодефициты и аллергия»: Тезисы.— М., 1986.— С.283.
40. Чучалин А.Г. / Ред. / Иммунокоррекция в пульмонологии.— М., 1989.
41. Шмелев Е.И. // Пульмонология.— 1991.— N2.— С.34—38.
42. Beeck E., Schmidt P. // Arzt.— 1986.— Bd 59.— S.434—444.
43. Bender B.S., Winchurch R.A., Thupari Y.N. et al. // Clin.Exp.Immunol.— 1988.— Vol.71.— P.120—125.
44. Cheng Y.J., Florentini E., Bird J. et al. // Agents Action.— 1984.— Vol.14.— P.694—698.
45. Chu E.N.J., Stjerward J., Clifford P. et al. // J.Nat.Cancer Inst.— 1967.— Vol.39.— P.595—598.
46. Curties L.K., Edginton T.S. // J.Clin.Invest.— 1979.— Vol.63.— P.193—201.
47. Curtis L.K., Edginton T.S. // J.Immunol.— 1981.— Vol.126.— P.1382—1386.
48. Deitch E., Landry K., McDonald I. // Am.Surg.— 1985.— Vol.201.— P.793—800.
49. Descombes P., Oliver I.P., Vischer Th. // Agents Action.— 1982.— Vol.12.— P.499—502.
50. Hanson J.M., Morley J. // Glucocorticosteroids, Inflammation, and Bronchial Hyperreactivity.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.11—20.
51. Kaplan D.R., Bergman C.A., Could D. et al. // J.Immunol.— 1988.— Vol.140.— P.819—826.
52. Lachsy S., Fruet S. // Immunol.Invest.— 1987.— Vol.16.— P.333—343.
53. Lotze M.T., Matory Y.L., Ettinghanson S.E. et al. // J.Immunol.— 1985.— Vol.135.— P.2865—2875.
54. Ninneman J.L., Picher I.G., Wachet T.L. // Ibid.— 1979.— Vol.122.— 1736—1741.
55. Rosenberg S.A. // Am.Surg.— 1988.— Vol.208.— P.121—135.
56. Smith E.M., Morril A.C., Meyer W.J., Blalock J.E. // Nature.— 1986.— Vol.821, N6073.— P.881—882.

Поступила 09.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993  
УДК 616.235-002-085.38

*И.Э.Степанян, Л.В.Озерова, Е.И.Шмелев*

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АЛЬВЕОЛИТАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕМАФЕРЕЗА (ПО ДАНЫМ ОТДАЛЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ)

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

RESULTS OF COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH ALVEOLITIS WITH  
HEMAPHERESIS USE (THE POSTERIOR OBSERVATION DATA REVIEW).

*Stepanian I.E., Ozerova L.V., Shmelev E.I.*

### S u m m a r y

Investigation data of the 2—10 year duration in 147 patients with idiopathic lung fibrosis are presented. 52 of the patients obtained corticosteroid therapy and 5 of the ones were treated with corticosteroids and plasmapheresis and/or lymphocytapheresis. Complex treatment application with hemapheresis allowed to reach the stable remission more frequently than during the pharmacotherapy in patients with exogenous allergic alveolitis, and to decrease markedly the number of protracted disease. The supplement of hemapheresis in patients with this form of the disease despite of medication treatment significantly increased the efficacy of the therapy and in 2/3 of cases allowed to achieve the stabilization. The corticosteroid dose decrease as a result of hemapheresis allowed to diminish or remove completely side effects of the steroid therapy in 2/3 of cases.

### Р е з ю м е

Приведены результаты наблюдений в течение 2—10 лет 147 больных с идиопатическим фиброзирующим и экзогенным аллергическим альвеолитами, 52 из которых длительно получали кортикостероидную терапию, а 95 — комплексное лечение кортикостероидами и плазмаферезом