



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.021>
УДК 615.382:616-08-039.35

Якубцевич Р.Э.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Современные аспекты применения терапевтического плазмафереза в интенсивной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.02.2024

Принята: 12.03.2024

Контакты: jackruslan@tut.by

Резюме

Эффективное лечение пациентов отделений интенсивной терапии тесно связано с необходимостью экстракорпорального очищения крови. Одной из таких методик является плазмаферез. Среди большого выбора его разновидностей (центрифужный плазмаферез, плазмофильтрация, каскадный плазмаферез и другие) сегодня непросто разобраться и принять решение в сложной ситуации о правильном назначении того или иного метода детоксикации, определиться с показаниями, основанными на доказательной медицине, и прогнозировать негативные последствия от очищения крови. В представленной лекции изложены современные подходы к показаниям и противопоказаниям, механизму действия плазмафереза, техническим особенностям и осложнениям различных видов плазмафереза при разнообразных критических состояниях в интенсивной терапии.

Ключевые слова: экстракорпоральное очищение крови, плазмаферез, плазмофильтрация, интенсивная терапия, критическое состояние

Yakubtsevich R.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The Modern of Aspects of the Use of Therapeutic Plasmapheresis in Intensive Care

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.02.2024

Accepted: 12.03.2024

Contacts: jackruslan@tut.by

Abstract

Effective treatment of the patients in intensive care units is related to the need for extracorporeal blood purification. One such technique is plasmapheresis. Among the wide variety of its types (centrifugal plasmapheresis, plasmafiltration, cascade plasmapheresis and others) today it is not easy to understand and make a decision in a difficult situation

about the correct prescription of one or another detoxification method, determine the indications based on evidence-based medicine and predict the negative consequences of blood purification. The presented lecture outlines modern approaches to indications and contraindications, the mechanism of action of plasmapheresis, technical features and complications of various types of plasmapheresis for various critical conditions in intensive care.

Keywords: extracorporeal blood purification, plasmapheresis, plasmafiltration, intensive care, critical condition

■ ВВЕДЕНИЕ

Патофизиологические механизмы терапевтического воздействия плазмафереза (ПФ) довольно многообразны. Они складываются из нескольких составляющих: эффекта элиминации патологических агентов, так называемого деплазмирования клеточных элементов, деблокирования макрофагальной системы и дренирующего эффекта. Следует отметить, что ПФ как самый универсальный метод экстракорпоральной детоксикации позволяет элиминировать абсолютно все вещества, присутствующие в плазме, независимо от их природы, молекулярного веса и величины электрического заряда их молекул. К одному из главных механизмов терапевтического воздействия ПФ относится деплазмирование клеточных элементов, в результате которого вместе с плазмой элиминируются патологические элементы, которые адсорбированы на поверхности клеток. Это, в свою очередь, ведет к значимому изменению характера жизни «восстановленных» клеток, происходит их усиленная пролиферация, и оптимизируются межклеточные взаимодействия с другими клетками и регулирующими системами организма. На фоне проведения ПФ деблокируется и макрофагальная система, в основном за счет фагоцитирующих мононуклеаров, что ведет к восстановлению чувствительности рецепторов, связывающих многочисленные лекарственные препараты, а это создает условия для повышения чувствительности организма к последующей медикаментозной терапии. Также одним из важных механизмов воздействия ПФ является его дренирующее действие, заключающееся в усиленном поступлении плазмы, которая содержит токсические продукты, из тканей в кровь.

На основании многочисленных работ установлено, что плазмаферез рекомендуют для элиминации субстанций с молекулярным весом $>15\,000$ дальтон. Эти вещества труднее удалить с помощью традиционных методов ЗПТ: гемодиализа, гемофильтрации, гемосорбции. К таким субстанциям относятся: иммунные комплексы (молекулярная масса >300 кДа), иммуноглобулины (от $70\,000$ до $350\,000$ Да); криоглобулины; эндотоксины, липопротеиды и пр.

Следует отметить, что при проведении ПФ элиминируются и вещества, оказывающие биорегуляторные эффекты. Их концентрация, как правило, повышена при ряде острых и хронических заболеваний, сопровождающихся эндотоксикозом. Причем хорошо известно, что избыток регуляторных веществ ведет к снижению, а позже и подавлению чувствительности системы детоксикации и нейроэндокринной регуляции. При снижении концентрации этих продуктов ниже критического уровня на фоне проведения плазмафереза и происходит так называемый деблокирующий эффект в системе детоксикации.



Еще одним важным эффектом ПФ является его позитивное воздействие на реологические свойства крови ввиду того, что происходит удаление плазмы с частью форменных элементов крови, факторов свертывания, грубодисперсных белков, значимо определяющих уровень вязкости плазмы. ПФ переводит активированные тромбоциты в неактивные формы, что способствует нормализации тромбоцитарного звена гемостаза.

Иммунокорригирующие эффекты плазмафереза доказаны многочисленными исследованиями, и их реализация может быть основана на обмене пула лейкоцитов и поступлении иммуноглобулинов из тканей в системный кровоток. При ПФ элиминируется большое количество антител и продуктов их взаимодействия с антигенами (комплекс антиген – антитело), которые накапливаются в избыточном количестве, усугубляя иммунодефицит. При этом нормализация иммунного ответа может сохраняться в течение нескольких месяцев и даже лет после курса плазмафереза. Показано воздействие ПФ на изменение соотношения цитокинсекретирующих клеток Th1/Th2 типа. После ПФ отмечено увеличение Th-клеток, синтезирующих интерферон- γ , и уменьшение пула клеток CD4, экспрессирующих интерлейкин IL-4 и IL-10. В ряде исследований было доказано, что ПФ обладает иммуномодулирующим эффектом за счет сдвига баланса Т-клеток в сторону Th2-типа, что усиливает гуморальный иммунитет и выработку собственных антител, подавляет выработку IL-2 и γ -глобулина при аутоиммунных заболеваниях.

Однако нужно понимать, что плазмаферез не является селективным методом экстракорпорального очищения крови, в связи с чем вместе с патологическими субстратами плазмы удаляются и нормальные компоненты: факторы свертывания (V, VII, VIII, IX, X, фактор Виллебранда), различные антитела, что может привести к ложноотрицательным лабораторным тестам, многие гормоны.

Таким образом, следует отметить, что применение ПФ может сопровождаться разнонаправленными и многочисленными специфическими и неспецифическими эффектами воздействия на организм. Механизмы воздействия ПФ могут существенно изменяться в зависимости от исходного состояния пациента, интенсивности применения и вида ПФ, плазмозамещающей терапии и сопутствующего базисного лечения.

■ КРАТКИЙ ОБЗОР ОСНОВНЫХ МЕТОДИК ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Существуют различные виды плазмафереза, которые отличаются методом обработки крови.

Гравитационный

Его принцип основан на разделении крови на плазму и клеточные элементы путем ускоренного осаждения последних. Существует несколько его разновидностей:

- ручной (неаппаратный) – проводится путем естественного осаждения клеточных элементов;
- аппаратный – разделение крови достигается быстрым вращением определенного ее объема. При этом компоненты крови располагаются по отношению к центру вращения в соответствии со своей плотностью: эритроциты – дальше всего, плазма крови – ближе всего, между эритроцитами и плазмой крови находятся тромбоциты, лимфоциты и гранулоциты.

Существует два метода гравитационного аппаратного афереза: дискретный и непрерывно-поточный:

- при дискретном гравитационном плазмаферезе кровь пациента набирают само-теком в стерильный пластиковый контейнер в объеме 400–450 мл и центрифугируют. После разделения на компоненты плазма удаляется, а эритроциты разводятся стерильными инфузионными растворами и возвращаются пациенту;
- при непрерывно-поточном плазмаферезе эксфузия крови, ее разделение и возвращение неудаляемых компонентов крови пациенту происходят одновременно. Данный метод реализуется на современных высокопроизводительных аппаратах (сепараторах крови). Разделение крови происходит в плоской, прямоугольной в сечении камере, имеющей форму разорванного кольца, вращающейся во время работы сепаратора.

Безусловно, для процесса разделения крови в центрифуге создается высокая скорость вращения ротора, которая достигает нескольких тысяч оборотов в минуту.

Мембранный плазмаферез (плазмофильтрация)

Для проведения данной процедуры используется оборудование с плазмофил-трами, поры которых способны отфильтровывать плазму, не затрагивая форменные элементы крови. В клинической медицине большую популярность получили капил-лярные плазмофилтры, поры которых расположены в большом количестве капил-ляров, заключенных в корпус.

Эти плазмофилтры являются «сухими», что позволяет сократить время подго-товки к процедуре, поскольку возможно прямое подключение филтра без предва-рительного заполнения артериального контура. Благодаря размерам пор филтра происходит качественное удаление белковых компонентов, таких как иммуноглобу-лины, липопротеины, и других крупных молекул с молекулярной массой до 2 милли-онов дальтонов.

Не менее популярными филтрами являются трековые плазмофилтры, основ-ным элементом которых является трековая мембрана – делительный модуль, кон-структивно представляющий собой многокамерное устройство с чередующимися плоскими щелевыми камерами крови и плазмы, разделенными между собой. Тре-ковые мембраны производят исключительно плоскими, они абсолютно совместимы с кровью и представляют собой тонкую полимерную пленку из полиэтилентереф-тата толщиной 10 мкм с порами диаметром около 0,5 мкм. Наличие в мембране пор такого диаметра позволяет проходить без препятствий через нее всем компонентам жидкой части крови и задерживать на ней все форменные элементы [1].

Каскадный плазмаферез

Каскадная фильтрация плазмы – один из современных методов афереза, осно-ванный на двойной фильтрации плазмы пациента (Double filtration plasmapheresis (DFPP)). DFPP – высокотехнологичный метод экстракорпоральной обработки плаз-мы, который позволяет выборочно удалять из плазмы пациента целый ряд аутоанти-тел, вирусов, иммунных комплексов, холестерина и т. д., являющихся причиной ряда заболеваний, без использования донорской плазмы или замещающих растворов. Причем обстоятельство определяет безопасность процедуры, связанную с отсут-ствием необходимости плазмозамещения.



Методика включает применение двух фильтров – сепаратор плазмы и сепаратор компонентов плазмы. После перфузии крови через первый фильтр получают чистую плазму, после последующей перфузии через второй фильтр – плазму, не содержащую клеточные элементы, очищенную от макромолекул, которые далее удаляются.

Во время каждого сеанса обрабатывается весь ОЦП, и она же возвращается пациенту. Таким образом, во время курса лечения происходит многократная практически полная фильтрация плазмы. Данная схема лечения является эффективной по всем категориям заболеваний, требующих проведения плазмообмена (по данным ASFA).

В зависимости от целей лечения выбирают фильтры с разным размером отверстий – 10, 20, 30 нм.

Преимуществами каскадного плазмафереза являются:

- селективное удаление патогенных компонентов плазмы в зависимости от молекулярного размера;
- компоненты, такие как аутоальбумин, факторы свертывания крови, возвращаются в кровоток пациента;
- уменьшение объема или полное исключение применения плазмозамещающих растворов;
- безопасность плазмообмена (за счет снижения риска трансфузиологических инфекций) [2].

Криоплазмаферез

При данном виде плазмафереза собранная кровь подвергается заморозке при низких температурах, а далее нагреву и центрифугированию. Осевшая часть (осадок) не применяется, ввиду содержания именно в ней большого числа патологических веществ, требующих утилизации. Часть плазмы, не содержащая осадок, подлежит реинфузии для возмещения белков и факторов свертывания.

Седиментационный плазмаферез, или метод отстаивания

Относится к самым дешевым и редко применяется. Кровь в этом случае не подвергается аппаратной обработке, а лишь отстаивается определенное количество времени в стерильных емкостях. Через некоторое время плазму, содержащую осадок, утилизируют, а прозрачную ее часть реинфузируют пациенту. Этот способ не позволяет очищать большие объемы, поэтому и спектр применения невелик.

Далее мы остановимся на особенностях плазмафереза, связанного с удалением плазмы и ее возмещением, как наиболее широко распространенного в Республике Беларусь [3].

■ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Показания

Плазмаферез применяется при большом числе различных заболеваний. Условия его применения предполагают наличие токсичного вещества в плазме, которое можно отфильтровать. Американское общество афереза (ASFA) сгруппировало заболевания, при которых можно проводить плазмаферез, в четыре категории [4].

Показания I категории – состояния, при которых плазмаферез относится к первой линии терапии, то есть его эффективность доказана:

- острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия Гийена – Барре;
- заболевание базальной мембраны клубочков, или синдром Гудпасчера (пациент без диализа или с диффузным альвеолярным кровоизлиянием);
- хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия;
- фокально-сегментарный гломерулосклероз (рецидивирующий в трансплантированной почке);
- гипервискозный синдром при моноклональных гаммапатиях;
- трансплантация печени: десенсибилизация;
- миастения гравис;
- энцефалит с антителами к рецептору N-метил-D-аспартата;
- хронические приобретенные демиелинизирующие полиневропатии (опосредованные IgA/IgG/IgM);
- трансплантация почки: десенсибилизация, живой донор;
- тромботическая микроангиопатия (аутоантитела к фактору H и тиклопидин);
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- болезнь Вильсона, фульминантное течение;
- катастрофический АФС;
- острая печеночная недостаточность.

Показания II категории – к этой категории относят заболевания и состояния, при которых эффективность плазмафереза окончательно не доказана или доказательства его эффективности ограничены, и он применяется как терапия второй линии, то есть при недостаточной эффективности стандартной терапии:

- острый диссеминированный энцефаломиелит, рефрактерный к стероидам;
- трансплантация сердца: десенсибилизация;
- трансплантация почки (антитело-опосредованное отторжение);
- аутоиммунная гемолитическая анемия, тяжелое течение (холодная);
- тиреотоксический криз;
- криоглобулинемия, тяжелое течение;
- энцефалопатия Хашимото (стероид-обусловленная энцефалопатия, связанная с аутоиммунным тиреоидитом);
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, АВО-несовместимых;
- миастенический синдром Ламберта – Итона;
- рассеянный склероз (острая атака, рецидив);
- миеломная нефропатия;
- оптикомиелит;
- острые отравления, например, грибами;
- детские аутоиммунные психические расстройства, связанные со *Streptococcus* (PANDAS);
- болезнь накопления фитановой кислоты (болезнь Рефсума);
- системная красная волчанка, тяжелое течение;
- эритропоэтическая протопорфирия с поражением печени;
- полиартериит, связанный с гепатитом В;
- семейная гиперхолестеринемия (гомо- или гетерозиготная);



- гиперлиппротеинемия (идеально – липидная сорбция);
- заболевание, связанное с антителами потенциалзависимых калиевых каналов.
Показания III категории включают заболевания, при которых доказательства пользы плазмафереза минимальны и терапия должна быть индивидуализирована врачом в каждом конкретном случае:
- ОПечН на фоне жировой дистрофии печени у беременных;
- синдром Гудпасчера (пациент на диализе или не связан с диффузным альвеолярным кровоизлиянием);
- тяжелая аутоиммунная гемолитическая анемия, теплая;
- реанимация при ожоговом шоке;
- неонатальная волчанка;
- хронический очаговый энцефалит (энцефалит Расмуссена);
- комплексный регионарный хронический болевой синдром;
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, HLA-десенсибилизация;
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбозы;
- иммунная рефрактерная тромбоцитопения;
- IgA-нефропатия;
- дилатационная кардиомиопатия идиопатическая (II–IV класс NYHA);
- фокально-сегментарный гломерулосклероз (стероидрезистентный в нативной почке);
- внезапная нейросенсорная потеря слуха;
- ассоциированная с вакциной иммунная тромбоцитарная тромбоцитопения;
- мультисистемный воспалительный синдром у детей;
- паранеопластические неврологические синдромы;
- пемфигоид, тяжелое течение;
- зуд, вызванный гепатобилиарными заболеваниями;
- системный склероз;
- сепсис с полиорганной недостаточностью;
- синдром ригидного человека;
- тромбоцитарная микроангиопатия (мутации гена комплемента, клопидогрель и ингибиторы кальциневрина);
- тромбоцитарная микроангиопатия, ассоциированная с инфекцией;
- тромбоцитарная микроангиопатия, ассоциированная с беременностью;
- тромбоцитарная микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией;
- токсический эпидермальный некролиз, рефрактерный;
- васкулит, ANCA-ассоциированный;
- болезнь Альцгеймера;
- аутоиммунная дизаутономия;
- ингибиторы к факторам свертывания;
- идиопатические воспалительные миопатии;
- атопический дерматит;
- паранеопластическая аутоиммунная ретинопатия;
- рассеянный склероз (хроническое течение и вторичное прогрессирование);
- посттрансфузионная пурпура;

- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ассоциированная с натализумабом;
- панкреатит, ассоциированный с гипертриглицеридемией.

К IV категории относятся заболевания, при которых плазмаферез не эффективен или даже вреден, однако может быть рассмотрен после одобрения этического комитета. К ним относятся:

- псориаз;
- тромботические микроангиопатии (гемцитабин- и хинин-обусловленные).

Противопоказания

Противопоказаниями к плазмаферезу могут являться:

- отсутствие доступа к центральной линии или периферическим венам большого диаметра;
- гемодинамическая нестабильность или септицемия;
- известная аллергия на свежзамороженную плазму или замещающий коллоид/альбумин;
- известная аллергия на гепарин;
- гипокальциемия (ограничивает применение цитрата в качестве антикоагулянта во время процедуры) – относительное противопоказание;
- использование ингибиторов АПФ за последние 24 часа – относительное противопоказание.

■ ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Сосудистый доступ для проведения плазмафереза

Сосудистый доступ для проведения плазмафереза является важной составляющей каждой из его процедур, которая определяет скорость кровотока, а значит, процент элиминации токсинов из организма критически больного пациента. При условии адекватно выраженных периферических вен наиболее безопасным видом доступа является периферическая вена с предварительно установленным периферическим катетером. Для катетеризации выбираются вены кисти или предплечья с большим диаметром, с хорошим наполнением, которые хорошо пальпируются и находятся на недоминантной руке. Размер используемого катетера должен быть подобран с учетом состояния периферических вен, объема планируемой инфузионной терапии и свойств самого инфузата/раствора, предполагаемой скорости тока крови при процедуре экстракорпоральной детоксикации. Правильно подобранный катетер обеспечивает качественный периферический венозный доступ и снижает до минимума различные осложнения, связанные с остановкой работы насосов аппарата для плазмафереза [5].

В случае отсутствия периферических вен, пригодных для проведения плазмафереза, возможна установка катетера в магистральную вену. От катетеризации магистральных вен следует отказаться либо воздержаться при наличии следующих противопоказаний.

Абсолютные (условно):

- инфицирование кожи / мягких тканей в области катетеризации;
- тромбоз вены;
- тяжелая коагулопатия (рассмотреть дистальный доступ, например PICC катетеры).



Относительные (условно) – их нужно быстрее ликвидировать:

- протезированные клапаны сердца (высокий риск бактериального эндокардита);
- аллергия на материалы, использованные в составе катетеров (латекс, хлоргексидин);
- выраженная легочная гипертензия, синдром верхней полой вены, тромбозы центральных вен/артерий;
- состояние выраженной гиперкоагуляции (тромбофилии), когда катетер служит источником образования тромбов.

Антикоагуляция при проведении плазмафереза

Антикоагулянтная терапия при проведении плазмафереза направлена на достижение тонкого баланса между предотвращением тромбирования контура с потерей дорогостоящих компонентов крови и предотвращением кровотечения, способного возникнуть из-за больших доз антикоагулянтов. Среди антикоагулянтов системно введенный гепарин и цитрат являются наиболее распространенными антикоагулянтами при проведении плазмафереза. Следует отметить, что риск кровотечения во время и после плазмафереза при применении цитрата ниже, чем при использовании гепарина. Однако при использовании цитрата побочные эффекты возникают чаще главным образом потому, что цитрат связывает кальций и приводит к симптоматической гипокальциемии.

Среди всех антикоагулянтов, безусловно, наибольшую популярность завоевал нефракционированный гепарин (НФГ).

Гепаринизация при проведении экстракорпоральной гемокоррекции может быть общей, региональной или комбинированной. При общей гепаринизации гепарин с целью стабилизации крови может вводиться внутривенно пациенту непосредственно перед процедурой, а при необходимости – повторно по ходу перфузии. При региональной гепаринизации препарат инфузируется постоянно капельно в экстракорпоральный перфузионный контур. Возможна управляемая гепаринизация, при которой гепарин после массообменного устройства нейтрализуется протамином сульфатом. Антикоагулянтный эффект НФГ считается оптимальным, если время свертывания крови (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) удлинняется в 2–3 раза по сравнению с нормальным показателем.

С целью реверсирования действия гепарина в случае возникновения кровотечения, кровотечений, необходимости экстренного оперативного вмешательства и других причин в клинической практике используется протамин сульфат.

Также следует помнить, что гепарин может провоцировать развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении 1-го или 2-го типов, поэтому ежедневный мониторинг числа тромбоцитов при его постоянном или периодическом введении пациенту является обязательным.

Интенсивная гепаринотерапия также может способствовать и истощению анти-тромбина III (АТ III), в связи с чем ослабляется антикоагулянтное действие гепарина и может увеличиться тромбоопасность. Причинами снижения чувствительности к гепарину являются: конкурентное связывание гепарина белками острой фазы воспаления, формирование при высокой тромбоопасности изоферментов тромбина, резистентных к гепарину. Таким образом, возникает парадокс: при увеличении дозы гепарина наступает тромбоз экстракорпорального контура. Донатором

антитромбина III в этом случае может являться как свежемороженая плазма, так и сухой концентрат АТ III.

Цитратная антикоагуляция является еще одним способом антикоагулянтной поддержки во время плазмафереза без увеличения риска кровотечения. В исследованиях и метаанализах было показано, что цитрат увеличивает продолжительность работы плазмифильтра и снижает частоту осложнений, перерывов в терапии и затрат по сравнению с гепарином. Однако следует помнить, что применение цитратной антикоагуляции требует особенно четких протоколов и подготовки врачебного и сестринского персонала, так как неуправляемая интоксикация цитратом может привести к катастрофическим осложнениям, сводящим на нет ее потенциальные преимущества. Механизм антикоагулянтного эффекта цитрата связан с его высоким сродством к иону кальция (Ca^{++}). Соединение цитрата с кровью приводит к образованию цитратно-кальциевых комплексов, эффективно снижающих уровень свободного ионизированного кальция. Ионизированный магний также хелатируется цитратом, но в меньшей степени. Поскольку кальций является обязательным кофактором большинства ферментов каскада свертывания, цитрат-индуцированное снижение уровня кальция в плазме ниже 0,35 ммоль/л приводит к эффективной антикоагуляции. Однако следует помнить, что некоторые растворы цитрата имеют высокое содержание натрия. Такое введение Na в чистом виде повышает SID плазмы, что приводит к ее ощелачиванию. Этот ощелачивающий эффект максимален при применении растворов тринатрийцитрата и менее выражен при применении растворов ACD (с низким содержанием натрия). В некоторой степени такое ощелачивание желательно, поскольку в ряде случаев у определенного контингента пациентов оно может смягчать течение острого повреждения почек, связанного с ацидозом, и нормализовать pH. В некоторых клинических ситуациях, когда катаболизм цитратов заметно нарушен, цитратно-кальциевые комплексы имеют тенденцию накапливаться, вызывая умеренный ацидоз. Это следует иметь в виду при использовании цитрата у «критических» пациентов. Также важно учитывать, что при таких состояниях, как рабдомиолиз, тяжелый панкреатит, синдром лизиса опухоли, септический шок, может развиваться гипокальциемия, поэтому мониторинг данного электролита должен быть наиболее тщательным [6, 7, 24].

Подготовка, техника выполнения и мониторинг при проведении плазмафереза

Дооперационное обследование перед проведением плазмафереза должно включать:

- общий анализ крови для оценки уровня гемоглобина и эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и формулы крови;
- коагулограмму с оценкой АЧТВ, МНО, ПТИ и фибриногена;
- биохимический анализ крови: уровень K^+ , Na^+ , общего белка, альбуминов, мочевины, креатинина, билирубина, АСТ, АЛТ;
- определение группы крови и резус-фактора;
- ЭКГ, определение артериального давления;
- ФГДС для оценки вероятности язвенного кровотечения.

Подготовка пациента:

- Минимум за 24 часа пациентам рекомендуется прекратить прием всех ингибиторов АПФ в случае, если планируется применение плазмифильтрации через капиллярный плазмифильтр.



- Анестезия. Анестезия иногда используется во время установки центрального венозного катетера при подготовке к плазмаферезу, если у пациента он еще отсутствует. Однако во время самого сеанса плазмафереза анестезия не применяется.
- Позиционирование. Пациента укладывают в положение лежа. Изголовье кровати должно быть плоским или приподнятым до положения анти-Тренделенбурга в зависимости от комфорта пациента. Если используется внутренний яремный доступ, возможно, придется изменить положение шеи пациента, чтобы обеспечить правильный кровоток.
- Мониторинг и последующее наблюдение. Жизненно важные показатели (АД, ЧСС) следует контролировать каждые 15 минут, особенно на предмет гиповолемии (например, тахикардия и гипотония). Также тщательно мониторируют признаки и симптомы гипокальциемии (например, онемение или покалывание пальцев, носа или языка). У педиатрических пациентов симптомы гипокальциемии могут включать боль в животе, тошноту или рвоту.
- Долгосрочный мониторинг. Следует иметь в виду, что отсроченные реакции на трансфузию компонентов крови можно наблюдать через несколько дней после окончания трансфузии, и пациентов следует предупредить о признаках и симптомах, чтобы они вовремя могли обратиться за медицинской помощью [8–10].

Выбор объема эксфузии

Многие патологические субстанции, в частности антитела, находятся не только в кровотоке, но и во внесосудистом компартменте. Это следует иметь в виду при определении объема эксфузии. Один сеанс плазмафереза с эксфузией одного объема плазмы позволяет удалить фиксированное количество (примерно 65–70%) патогенных компонентов из внутрисосудистого русла. Во время сеансов плазмафереза обычно заменяется 1–1,5 объема ОЦП. Плазмаферез с объемом удаления 2 ОЦП и более относится к высокообъемным (в соответствии с рекомендациями ASFA).

Зачастую среди врачей-клиницистов, занимающихся плазмаферезом, стоит дилемма – какой объем плазмаэксфузии выбрать для конкретного пациента. Выбирая объем эксфузии, следует помнить, что:

- большой объем плазмаэксфузии приводит к большому начальному уменьшению патологических веществ, однако требует значительно большего времени для выполнения процедуры и больших объемов замещения;
- малый объем минимизирует время, необходимое для каждой процедуры, минимизирует объем заместительных растворов, уменьшая вероятность трансфузий-индуцированного повреждения легких, однако при данном подходе может потребоваться увеличение частоты процедур, и терапевтический эффект может проявиться позже.

Клиническими протоколами многих стран предлагается следующая формула для расчета максимально безопасного объема плазмаэксфузии [4, 11]:

$$V = 0,07 \times \text{вес (кг)} \times (1 - \text{гематокрит})$$

Или более точные, но более сложные формулы:

- $(N) \text{ г/л} \times \text{ОЦК} \times (1 - \text{Ht пациента}) = \text{ОЦБ (масса циркулирующего белка) в граммах в плазме, (N) г/л} - \text{содержание белка в плазме;}$

- $50 \text{ г/л} \times \text{ОЦК} \times (1 - \text{Ht пациента}) = \text{МОЦБ}$ (минимально возможная масса циркулирующего белка) в граммах в плазме;
 - $\text{ОЦБ} - \text{МОЦБ} = (X) - \text{возможная масса удаляемого белка (г)}$, последнее значение необходимо перевести в мл плазмы (V) $V (\text{мл}) = X \times 1000 / N$.
- Формулы для расчета ОЦК приведены ниже [12–14].

Этапы терапевтического плазмообмена:

- любой гепарин или другой антикоагулянт, который может присутствовать в центральном венозном катетере, следует удалить;
- заборный просвет катетера промывают 10 мл физиологического раствора;
- заборный и возвратный просветы системы для плазмафереза подключаются к катетеру, предварительно заполненному физиологическим раствором. Однако если пациент весит менее 20 кг, то заборную и возвратную магистрали вместо физиологического раствора заполняют эритроцитной массой;
- в аппарат для плазмафереза вводятся рост и вес пациента для оценки объема циркулирующей крови (ОЦК). В случае отсутствия автоматического расчета его рассчитывают по формулам Nadler и Allen:
 - для мужчин: $\text{ОЦК} = 0,6041 + (0,3669 \times \text{рост}^3 (\text{м})) + (0,03219 \times \text{вес} (\text{кг})) = \text{ОЦК} (\text{мл})$;
 - для женщин: $\text{ОЦК} = 0,1833 + (0,3561 \times \text{рост}^3 (\text{м})) + (0,03308 \times \text{вес} (\text{кг})) = \text{ОЦК} (\text{мл})$;или
 - для мужчин: $\text{ОЦК} = 0,417 \times \text{рост}^3 + 0,045 \times \text{МТ} - 0,03$;
 - для женщин: $\text{ОЦК} = 0,414 \times \text{рост}^3 + 0,0328 \times \text{МТ} - 0,03$,где МТ – масса тела в кг,
рост³ – рост в метрах в третьей степени,
ОЦК – объем циркулирующей крови в литрах;
- рассчитывают объем циркулирующей плазмы (ОЦП) следующим образом: $\text{ОЦК} \times (1 - \text{гематокрит})$;
- выбирают тип заместительной жидкости для введения, который обычно эквивалентен 1 объему плазмы (40 мл/кг) либо 1,5 объема плазмы (60 мл/кг);
- скорость центрифугирования определяется программным обеспечением на основе введенных данных;
- устройство забирает цельную кровь через просвет в центрифугу (или плазмофильтр);
- плазма отделяется центрифугой (плазмофильтром) и собирается для утилизации;
- эритроциты также отделяются центрифугой (плазмофильтром), а затем возвращаются пациенту вместе с ранее выбранным раствором для замещения (альбумина, СЗП, кристаллоиды);
- скорость возврата препаратов крови должна составлять у взрослых 70 мл/мин, у детей – 1,5 мл/кг/мин;
- после удаления желаемого количества плазмы аппарат отсоединяют от пациента и в каждый просвет катетера вводят гепарин, чтобы предотвратить тромбирование, пока к просвету не будет снова получен доступ [15, 16, 23].

Корректировка проявлений побочных эффектов:

- при наличии признаков гипокальциемии пациенту следует ввести препараты кальция внутривенно (кальция глюконат 10% или кальция хлорид 10% в дозе 10–20 мл);



- при наличии признаков гипомagneмизма пациенту вводят заместительную терапию 25%-ным раствором магния сульфата внутривенно в дозе 10–20 мл;
- при наличии признаков общего дискомфорта норму возврата можно скорректировать в сторону уменьшения;
- при наличии признаков гипотонии можно вводить болюсы (250 мл) физиологического раствора;
- при наличии признаков трансфузионных реакций инфузию вводимого препарата прекращают и вводят антигистаминный препарат и гидрокортизон. В случаях анафилаксии или респираторного дистресса можно также ввести адреналин.

Необходимый мониторинг лабораторных параметров после процедуры:

- Уровень общего белка и альбумина. Альбумин поддерживает коллоидно-осмотическое равновесие плазмы, регулируя тем самым артериальное давление, связывает и транспортирует внутри организма пигменты (билирубин), жирные кислоты, ионы некоторых металлов, лекарственные вещества. Показаниями для коррекции низких протеинов в крови являются лабораторно подтвержденная гипопроотеинемия или гипоальбуминемия любого генеза (снижение содержания альбумина в плазме ниже 30 г/л, либо уровня коллоидно-онкотического давления ниже 15 мм рт. ст., либо содержания общего белка ниже 50 г/л).
- Гемоглобин и эритроциты для контроля вероятного кровотечения.
- АЧТВ. Используется для контроля эффективности лечения гепарином. Типичный диапазон значений составляет 23–36 сек. Сниженное АЧТВ возможно при высоком уровне фактора VIII и фибриногена. Удлиненное АЧТВ имеет место при анемии, низком фибриногене, D-димере, СРБ, печеночной дисфункции, низком уровне факторов свертывания, тромбоцитопении.
- МНО (международное нормализованное отношение) – способ представления результатов протромбинового теста. Норма для здорового человека – 0,8–1,2. Норма для принимающих непрямые антикоагулянты – 2,0–4,0. Повышение МНО говорит о риске кровотечения, а снижение менее 0,8 – о риске тромбоза.
- Уровень тромбоцитов – для выявления возможного снижения их числа, обусловленного нефракционированным гепарином.
- Уровень фибриногена после плазмаобмена исследуют, если в качестве замещающего продукта использовался альбумин (альбумин не содержит фибриногена, в отличие от СЗП), чтобы оценить, не развилась ли у пациента тяжелая гипофибриногенемия.
- D-димер. D-димер образуется только при распаде фибрина – белка, входящего в состав тромба и принимающего участие в тромбообразовании. D-димер – маркер с отрицательным прогностическим значением тромбоза. Его стойкое повышение после процедур плазмафереза может свидетельствовать о формирующихся тромбозах и необходимости антикоагулянтной терапии.
- Антитромбин III. Активность антитромбина III мониторируется во многих клинических лабораториях, обычно измеряется как $100\% = 1 \text{ ME} / 1 \text{ мл плазмы}$ и в норме составляет от 80 до 120%. Клинически важным диагностическим снижением уровня является цифра ниже 50%, которая требует коррекции.

- Уровень ионизированного Ca^{++} пациентам, антикоагуляция у которых во время плазмафереза проводилась с помощью растворов цитрата. Уровень ионизированного Ca должен быть в пределах референтных значений и составлять 1,1–1,3 ммоль/л [17–19].

Заместительная терапия при проведении плазмафереза

Чаще всего для расчета максимально безопасного объема плазмаэкспфузии используется формула:

$$V \text{ экспфузируемой плазмы} = 0,07 \times \text{вес (кг)} \times (1 - \text{гематокрит})$$

В процессе восполнения удаленной плазмы следует не только учитывать объем и темп экспфузии, но и помнить о необходимости мониторинга онкотического и электролитного баланса. В качестве заместительной жидкости при проведении плазмафереза используют альбумин или свежезамороженную плазму (СЗП) по отдельности или совместно, их применение также возможно в комбинации с кристаллоидными растворами.

Альбумин используют чаще всего потому, что он связан с более низкой частотой аллергических или иммунных реакций (например, острого повреждения легких, связанного с трансфузиями) по сравнению с плазмой и не связан с риском трансфузионно-трансмиссивных заболеваний. Замещение альбумином может влиять на концентрацию фибриногена и других факторов коагуляции, приводя иногда к значительной гипокоагуляции.

Обычно для замещения используется альбумин 5%, так как его онкотические свойства наиболее близки к плазме. Могут использоваться препараты альбумина в более высокой концентрации с физраствором (кристаллоидами), но это усложняет процесс и увеличивает вероятность ошибок: необходимо либо заранее развести раствор альбумина согласно инструкции по применению, либо использовать две системы для введения одновременно.

Коммерчески доступные 5%-ные растворы альбумина содержат примерно 144–160 ммоль/л натрия и ≤ 10 ммоль/л калия. ПФ с последующей заменой альбумином приведет к снижению на 50–60% про- и антикоагулянтных факторов. Однако их восстановление происходит двухфазно: с начальным увеличением через 4 часа после сеанса и почти полным восстановлением через 48 часов. Тест на коагуляцию не следует проводить в течение 8–12 часов после замены альбумином. Если стоимость альбумина является ограничением к использованию, можно применять комбинацию альбумина и физиологического раствора в соотношении 80:20 с минимальным соотношением 70:30. Однако такие разведенные замещающие жидкости несут более высокий риск гипотонии, и их использование обычно ограничивается синдромом гипервязкости [11].

Свежезамороженная плазма показана для замены компонентов плазмы (например, ADAMTS 13 при тромботической тромбоцитопенической пурпуре). Несмотря на отсутствие веских доказательств, многие центры также используют плазму для предотвращения истощения факторов свертывания крови (например, при наличии геморрагических проявлений или при планировании инвазивной процедуры). Из-за большого объема, количества контактов с донорами и часто длительной терапии



риск аллергических реакций выше при использовании плазмы, чем при использовании альбумина, что может потребовать введения антигистаминных препаратов и/или глюкокортикоидов. При использовании СЗП в качестве заместительного раствора может возникнуть метаболический алкалоз из-за метаболизма цитрата, используемого в качестве антикоагулянта, и цитрата, присутствующего в плазме. На каждую метаболизированную молекулу цитрата приходится потребление ионов водорода и производство трех молекул бикарбоната натрия, что повышает уровень pH в сыворотке. Замороженная плазма содержит примерно 7 ммоль цитрата на единицу, что увеличивает риск цитратной токсичности при инфузиях больших объемов. Также следует отметить, что трансфузия больших объемов СЗП может приводить к развитию синдрома TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) – обусловленное трансфузией острое повреждение легких, которое проявляется диффузной инфильтрацией легких на рентгенограмме и гипоксемией. И, несмотря на определенные улучшения в системе донорства, при трансфузии плазмы сохраняется риск передачи различных вирусов [19, 20].

Существует и более безопасная альтернатива стандартной СЗП – это стандартизированная С/Д плазма, которая представляет собой лекарственный препарат на основе плазмы крови человека, прошедшей процесс фильтрации для удаления клеток крови, бактерий и простейших, обработку сольвент-детергентным методом для инактивации вирусов и лигандную хроматографию для удаления прионов. Являясь лекарственным препаратом, стандартизированная С/Д плазма в отличие от компонентов крови производится по правилам надлежащей производственной практики (GMP), имеет спецификацию и стандартизированный состав, указанный в инструкции. Стандартизированная С/Д плазма не содержит эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Клетки и клеточные фрагменты удаляются на нескольких этапах фильтрации в процессе производства. При применении стандартизированной С/Д плазмы значительно снижена вероятность развития всех посттрансфузионных реакций. При использовании лекарственного препарата стандартизированной С/Д плазмы не требуется определять резус-принадлежность, что особенно важно в экстренных ситуациях.

В Великобритании, где имеется выбор видов плазмы, стандартизированная С/Д плазма является первой линией заместительной терапии у пациентов с ТТП, что связано со всеми положительными свойствами этого препарата [21].

Кристаллоиды могут использоваться в качестве дополнения для уменьшения затрат и у пациентов с синдромом повышенной вязкости. Однако замена плазмы кристаллоидами сопряжена с риском гипотензии, если доля замещения кристаллоидами превышает 30%. В этих условиях могут происходить значительные сдвиги жидкостных сред, поскольку вода следует градиенту своей концентрации из внутрисосудистого пространства во внесосудистое. Когда кристаллоиды используются в качестве частичной замены, их следует вводить в начале заместительной терапии, а не в конце, чтобы избежать значительного смещения жидкости и гипотензии. Следует помнить, что всеми известный 0,9% NaCl, или физиологический раствор, нельзя назвать физиологичным, так как его состав значительно отличается от состава крови. В физиологическом растворе концентрация Na составляет 154 ммоль/л (в крови – 142 ммоль/л), а хлора – 154 ммоль/л (в крови – 103 ммоль/л). Поэтому массивная инфузия данного раствора может привести к гиперхлоремическому ацидозу.

«Идеальным» препаратом в этом смысле может быть раствор Рингер лактат, в котором концентрация Na составляет 139,5 ммоль/л, а Cl – 115 ммоль/л. Растворы гидроксипропиладипропильного крахмала больше не рекомендуются пациентам в критическом состоянии из-за их вредного воздействия как на функцию почек, так и на свертываемость крови.

■ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Плазмаферез является относительно безопасной процедурой, обычно хорошо переносимой. Частота нежелательных явлений в последние годы значительно уменьшилась, однако в настоящее время все же может составлять от 5 до 15% в зависимости от используемого сосудистого доступа, типа заместительной жидкости и антикоагулянтной терапии.

Наиболее частые и специфичные осложнения плазмафереза все же характерны для самой процедуры. К ним относятся приведенные далее.

Гипотензия

Плазмаферез может привести к снижению артериального давления, как правило, из-за уменьшения объема плазмы. При методах периодического центрифугирования используется большой объем экстракорпоральной крови, что приводит к более высокой частоте гипотонии. Гипотония также может возникнуть в ответ на реакции комплемента на фильтр или чувствительность к оксиду этилена, используемому в качестве стерилизующего средства. Причиной гипотензии также может быть применение гипоонкотических жидкостей. Гипотензия может быть следствием реакции на компоненты замещающих жидкостей, в этом случае следует учитывать роль эндотоксина, который может присутствовать в таких растворах. Кроме того, различного рода аритмии, индуцированные нарушением электролитного баланса и гипоперфузией при неадекватном восполнении объема циркулирующей плазмы, являются еще одной причиной гипотензии. Пациенты также могут подвергаться дополнительному риску развития гипотонии, если в анамнезе они принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), особенно во время проведения плазмофильтрации на капиллярных плазмодифilterах [25].

Гипокалиемия

Заместительные схемы с использованием физиологического раствора и растворов альбумина могут привести к снижению концентрации калия в плазме на 25–30% непосредственно после процедуры плазмафереза. Данное осложнение можно минимизировать или избежать путем добавления калия в замещающем растворе в концентрации 4 мэкв/л.

Кровотечения

Помимо раствора гепарина, часто используемого для антикоагуляции при плазмаферезе и способного потенцировать кровотечения, замещение лишь растворами альбумина или комбинацией раствора альбумина с кристаллоидами может приводить к логичному снижению концентрации факторов свертывания крови, что закономерно может потенцировать различного рода кровотечения. Однократный обмен плазмы увеличивает протромбиновое время на 30%, а частичное



тромбопластиновое время на 100%. Эти изменения нормализуются в течение нескольких часов, но при повторных курсах лечения могут сохраняться. Поэтому у пациентов даже с минимальным риском кровотечения следует включать в замещающую жидкость свежезамороженную плазму.

Тромбозы

Как правило, настоящее осложнение может быть связано с транзиторным снижением уровня антитромбина III после процедуры плазмафереза в результате элиминации данного белка.

Гипотермия

Во время процедуры пациенты часто испытывают переохлаждение, что связано с эксфузией плазмы, ее охлаждением и возвратом охладившейся части крови – эритроцитов совместно с замещающими растворами температуры помещения. В этом случае следует предпринять ряд известных действий для согревания пациента.

Цитрат-индуцированные осложнения

Эти осложнения могут иметь место при использовании в качестве антикоагулянта цитрата и могут быть обусловлены:

- гипокальциемией, что связано с тем, что цитрат как антикоагулянт или как компонент СЗП может связываться со свободным кальцием с образованием растворимого цитрата кальция, тем самым снижая концентрацию свободного кальция в сыворотке;
- метаболическим алкалозом – возникает, как правило, при наличии у пациента почечной недостаточности, что при введении цитрата может вызвать метаболический алкалоз вследствие образования бикарбоната в результате метаболизма избытка цитрата.

Транзиторные иммунодефицитные состояния и инфекции

Повторные сеансы плазмафереза с заменой альбумином и кристаллоидами зачастую истощают запас иммуноглобулинов в крови пациента на несколько недель, что в сочетании с удалением комплемента может привести к иммунодефицитному состоянию. Некоторые исследования, оценивающие уровень инфицирования после проведения плазмафереза, не выявили повышенной вероятности инфекционных процессов у пациентов, получавших плазмаферез. Хотя оценки риска передачи вируса при использовании СЗП достаточно низкие, большие объемы от нескольких доноров могут увеличивать риск у пациентов, проходящих длительное лечение. Риск отсутствует при использовании препарата стандартизированной С/Д плазмы, так как он имеет высокий уровень безопасности в отношении бактерий и вирусов гепатитов А, В, С, Е, парвовируса В19, ВИЧ. В этой связи применение стандартизированной С/Д плазмы особенно актуально у иммунокомпрометированных пациентов (пациенты после трансплантации, длительно получающие глюкокортикоиды, имеющие хронические иммунодефициты и т. д.).

Отдельным вопросом является компенсация иммунодефицита у пациентов, которые уже находятся на иммуносупрессивной терапии до начала плазмафереза. Ряд центров использует препараты иммуноглобулина человека нормального после плазмафереза для профилактики грубых нарушений иммунитета.

Смерть

Летальные исходы, ассоциированные с проведением плазмафереза, по данным литературы, составляют 0,05% [29].

■ ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ВО ВРЕМЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Данные об удалении лекарств с помощью плазмафереза преимущественно основаны только на описании случаев или серий случаев. Однако установлено, что для сильно связанных с белком препаратов с низким объемом распределения и для химерных антител характерна очень эффективная элиминация. Факторы, связанные с клинически значимым выведением лекарственного средства, включают объем распределения, сродство к связыванию с белками, скорость эндогенного клиренса, период полураспределения, дозозависимую фармакодинамику, объем удаляемой плазмы, интервал между сеансами, время между первым и последним сеансом и время введения медикаментозного препарата. Так, аминогликозиды оптимальнее всего вводить перед процедурой, так как они обладают высоким пиковым бактерицидным эффектом и сниженной токсичностью, связанной с низким минимальным уровнем за счет экстракорпорального удаления. Уровни бета-лактамов антибиотиков в плазме должны поддерживаться выше минимальной ингибирующей концентрации, что часто требует дополнительной дозы после процедуры. Как правило, все ежедневные дозы препарата следует вводить после сеанса. Плазмаферез с большей вероятностью выведет из организма препараты с очень низким объемом распределения ($<0,2$ л/кг) и высоким связыванием с белками ($>80\%$).

Моноклональные антитела, такие как экулизумаб и ритуксимаб, имеют небольшой объем распределения и длительный период полувыведения, поэтому значительно удаляются с помощью плазмафереза. Имеются публикации о значительной элиминации эноксапарина, такролимуса и мофетила микофенолата во время плазмафереза. Наибольшее число исследований все же рекомендовало введение лекарственных препаратов после сеанса плазмафереза и планирование следующего сеанса через 24–36 часов [26, 27].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что успешно начатое несколько десятилетий назад использование различных вариантов плазмафереза в интенсивной терапии в настоящее время активно укоренилось во многих ведущих центрах мира, появились всемирные рекомендации, которые периодически пересматриваются и обновляются. Это относится как к показаниям различного уровня доказательности, так и к самой методике плазмафереза и терапии замещения. Несмотря на низкую летальность и процент различных осложнений во время и после проведения плазмафереза, некоторые случаи все же описаны в литературе. Однако современная медицина способна предвидеть и предотвратить большинство из них путем персонализации подходов к проведению плазмафереза в каждом конкретном случае.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Voinov V.A. *Efferent therapy – Membrane plasmapheresis*. Moscow: News. 2009; 304 p. (in Russian)
2. Kirkovskij V.V. *Physico-chemical methods of homeostasis correction*. Moscow: Russian doctor. 2012; 214 p. (in Russian)
3. Bokeriya L.A., Yarusovskij M.B. (eds) *Guidelines for extracorporeal blood purification in intensive care*. Moscow: Publishing House of A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016; 804 p. (in Russian)
4. Connelly-Smith L., Alquist C.R., Aqui N.A. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *Journal of Clin Apheresis*. 2023;38(2). Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.22043>
5. *Venous catheter. Use, care, control, complications. A manual for doctors, residents, graduate students, nurses*. Moscow: AO «Informatics», 2023; 147 p. (in Russian)
6. Kaplan A.A. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(6):1180–96.
7. Schwartz J., Padmanabhan A., Aqui N., Balogun R.A., Connelly-Smith L., Delaney M., Dunbar N.M., Witt V., Wu Y., Shaz B.H. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149–62.
8. Gerhardt R.E., Ntoso K.A., Koethe J.D., Lodge S., Wolf C.J. Acute plasma separation with hemodialysis equipment. *J Am Soc Nephrol*. 1992;2(9):1455–8.
9. Siami G.A., Siami F.S. Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years. *Ther Apher*. 2001;5(4):315–20.
10. Gurland H.J., Lysaght M.J., Samtleben W., Schmidt B. A comparison of centrifugal and membrane-based apheresis formats. *Int J Artif Organs*. 1984;7(1):35–8.
11. Cervantes C.E., Bloch E.M., Sperati C.J. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2023. *AJKD*. 2023;81:475–492.
12. Mokrzycki M.H., Kaplan A.A. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(6):817–27.
13. Owen H.G., Brecher M.E. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion*. 1994;34(10):891–4.
14. Nguyen T.C., Kiss J.E., Goldman J.R., Carcillo J.A. The role of plasmapheresis in critical illness. *Crit Care Clin*. 2012;28(3):453–68.
15. Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N. et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25(3):83–177.
16. Bauer P.R. et al. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Medicine*. 2022;48:1382–1396.
17. Pham H.P., Staley E.M., Schwartz J. Therapeutic plasma exchange – A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(3):237–246.
18. Sanchez A.P., Balogun R.A. Therapeutic plasma exchange in the critically ill patient: technology and indications. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021;28(1):59–73. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.03.005>
19. Pham H.P., Staley E.M., Schwartz J. Therapeutic plasma exchange—a brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(3):237–246. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.04.006>
20. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171–354. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21705>
21. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.19026>
22. Zantek N.D., Pagano M.B., Rollins-Raval M.A., et al. Hemostasis testing and therapeutic plasma exchange: results of a practice survey. *J Clin Apher*. 2019;34(1):26–32. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21666>
23. Staley E.M., Hoang S.T., Liu H., Pham H.P. A brief review of common mathematical calculations in therapeutic apheresis. *J Clin Apher*. 2019;34(5):607–612. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21712>
24. Shunkwiler S.M., Pham H.P., Wool G., et al. The management of anticoagulation in patients undergoing therapeutic plasma exchange: a concise review. *J Clin Apher*. 2018;33(3):371–379. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21592>
25. Ahmed S., Kaplan A. Therapeutic plasma exchange using membrane plasma separation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(9):1364–1370. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.12501019>
26. Mahmoud S.H., Buhler J., Chu E., Chen S.A., Human T. Drug dosing in patients undergoing therapeutic plasma exchange. *Neurocrit Care*. 2021;34(1):301–311. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00989-1>
27. King J.D., Kern M.H., Jaar B.G. Extracorporeal removal of poisons and toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1408–1415. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.02560319>
28. Lemaire A., Parquet N., Galicier L., et al. Plasma exchange in the intensive care unit: Technical aspects and complications. *J Clin Apher*. 2017;32(6):405–412. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21529>
29. Coirier V., Lesouhaitier M., Reizine F., et al. Tolerance and complications of therapeutic plasma exchange by centrifugation: a single center experience. *J Clin Apher*. 2022;37(1):54–64. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21950>

Методы экстракорпоральной гемокоррекции: на стыке дисциплин

Гуляев Александр Александрович

Врач-гемохirurg, трансфузиолог, озонотерапевт, заведующий отделением коррекции фигуры клиники «БиоМи Вита» (Москва)

Абстракт

В статье рассказывается о методах экстракорпоральной гемокоррекции (фактически являющейся одним из разделов трансфузиологии), нашедших применение в эстетической медицине. Затрагивается ряд юридических аспектов. Рассмотрены некоторые (в т.ч. авторские) протоколы применения озонотерапии и плазматерапии. Основываясь на собственном опыте работы в хирургии крови и косметологии, автор делает прогноз о возможностях дальнейшего взаимного развития указанных дисциплин.

Ключевые слова: экстракорпоральная гемокоррекция, плазмаферез, плазматерапия, озонотерапия в косметологии



Рис. 1. Угольный гемосорбент ВНИИ-ТУ (Россия)



Рис. 2. Колонка сорбционная «Ово-сорб» (Россия)

Экстракорпоральная гемокоррекция — современное направление медицины, основанное на модификации компонентов крови вне (и внутри, хотя это уже интракорпоральное воздействие) организма пациента с целью изменения их свойств или удаления патологических субстанций, вызывающих или поддерживающих болезнь. *Синонимы: эфферентная медицина, гравитационная хирургия крови.* К сожалению, на настоящий момент ни один из этих терминов не охватывает всех применяемых в отрасли методов, а в номенклатуре до сих пор нет отдельной медицинской специальности. Врачи-гемохирурги давно ведут дебаты о выделении отдельной специальности — «клиническая трансфузиология», но воз и ныне там.

История экстракорпоральной гемокоррекции начинается со времен кровопускания, которое фактически являлось первой операцией на крови. Затем появилась аутогемотерапия, а потом за дело взялась высокотехнологичная медицинская наука.

На сегодняшний день большое количество манипуляций на крови успешно применяется в индустрии красоты, некоторые пытаются пробить себе дорогу в косметологии, а каким-то это еще наверняка предстоит. Остановимся на наиболее известных методах, которые уже используются врачами — дерматологами-косметологами, и возможных перспективах их применения.

Гемосорбция и плазмаферез

Гемосорбция (гемокарбоперфузия) основана на выведении из крови большого различных субстанций путем перфузии ее через адсорбенты в экстракорпоральном контуре. Технология базируется на процессе поглощения веществ из биологических жидкостей путем образования связей с активными центрами на поверхности сорбента. В основе гемосорбции лежат специфические и неспецифические механизмы (адсорбция, абсорбция, хемосорбция, ионообмен и комплексообразование) [1, 2]. В качестве сорбентов используются активированные угли, ионообменные смолы, а также селективные сорбенты (**рис. 1–2**).

Плазмаферез — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на заборе плазмы больного и замещении ее компонентами и препаратами крови и/или кровезаменителями. Плазмаферез в объеме, приближающемся к объему циркулирующей плазмы, носит название плазмообмена [1, 3, 4]. Чаще использу-

Материалы и методы

ется фильтрационная технология плазмафереза: кровь пациента пропускается через специальный нанофильтр, где разделяется на плазму и эритроцитарную массу (**рис. 3**). Эритроцитарная масса возвращается пациенту, а плазма собирается в контейнер и утилизируется.

Плазмаферез и гемосорбция широко применяются в хирургической клинике и клинике внутренних болезней. Чем интересны эти методы для врача-косметолога? Можно выделить несколько направлений.

1. Одно из приоритетных направлений применения данных методов — это **коррекция дислипидемий** — т.е. сорбция или удаление вместе с плазмой холестерина, триглицеридов, липопротеидов. В данном случае речь идет о транзиторных дислипидемиях, с которыми сталкиваются специалисты по коррекции фигуры. Аппаратный и инъекционный липолиз вследствие массивного лизиса жировой ткани сопровождаются повышением уровня «вредных жиров» в крови. Дополнительное назначение методов, корректирующих дислипидемию, безусловно, повысит эффективность и безопасность процедур, направленных на липолиз.
2. Плазмаферез традиционно используется в комплексе мероприятий, направленных на лечение аутоиммунных заболеваний. Это связано с тем, что вместе с плазмой выводятся аутоиммунные комплексы, антитела и часть иммуноглобулинов. Таким образом, у здорового человека при проведении указанной процедуры возникает **умеренная кратковременная иммуносупрессия**. Указанная направленность процедуры диктует возможность ее проведения перед запланированным вмешательством — введением искусственных наполнителей (фактически перед имплантацией). Не зря в трансплантационной практике активно используется иммуносупрессивная терапия.
3. Плазмаферез и гемосорбция являются мощнейшими методами **детоксикации с быстро наступающим эффектом**. Они могут эффективно применяться на фоне остро возникающих состояний (аллергические реакции, отек Квинке) и для снятия интоксикации при массивных вмешательствах (мезодиссолюция, глубокие пилинги, лазерный термолиз на большой площади).

Плазмотерапия

Плазмотерапия (плазмолифтинг, PRP-терапия и пр.) — группа методов, которые фактически являют собой дальнейшее развитие аутогемотерапии, — введение в ткани пациента аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (**рис. 4–5**). Механизм действия основан на активации в организме процессов содержащимися в тромбоцитах собственными факторами роста [5].

В косметологии плазмотерапия традиционно применяется:

- для коррекции возрастных изменений кожи (лифтинг, ревитализация);
- в лечении различных видов алопеции;
- в комплексных программах лечения целлюлита;
- в комплексной терапии нетяжелых форм угревой болезни.



Рис. 4. Пробирки для метода «Плазмолифтинг»

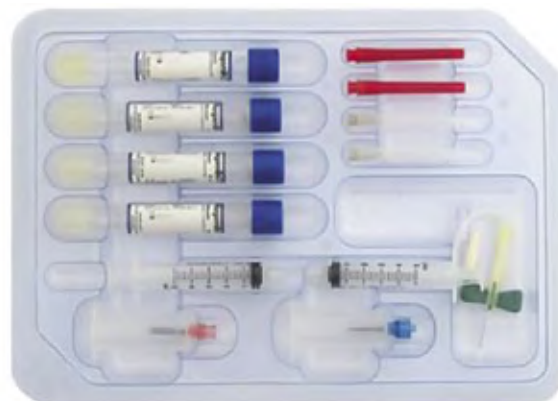


Рис. 5. Укладка для проведения PRP-терапии Regenlab



Рис. 3. Плазмофильтр «Роса» (Россия)

Если раньше вопрос о юридической правомочности проведения плазмотерапии стоял довольно остро, то в настоящее время имеется письмо заместителя руководителя Росздравнадзора Сергиной И.Ф. от 18 марта 2015 г., которое фактически является разрешительным документом для проведения указанных процедур врачами-косметологами.

Материалы и методы

Фотогемотерапия

Фотогемотерапия (ФГТ) — лечебное применение фотомодификации крови, т.е. воздействие на кровь больного фотонами ультрафиолетового света и лазерного излучения. В клинической практике наиболее широкое применение получили **аутоотрансфузия УФ-облученной крови (УФОК)** и **внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК)** [6].

При проведении УФОК (рис. 6) аутокровь в количестве 2 мг/кг (на кг массы тела) облучается ультрафиолетом в специальной кювете и реинфузируется пациенту, оказывая многофакторное лечебное воздействие. Процедура обладает мощным бактерицидным действием. Основные точки приложения в дерматокосметологии: акне и угревая болезнь (в т.ч. среднетяжелая и тяжелые формы), различные формы дерматозов, псориаз [3].

При проведении ВЛОК (рис. 7) облучение крови лазером происходит непосредственно в кровеносном сосуде (вене) после пункции специальной иглой с помещенным внутрь одноразовым световодом. Процедура оказывает антиоксидантное, гиполипидемическое, обезболивающее и другие действия, ускоряет эпителизацию раневых поверхностей [7]. Применяется в комплексном лечении дерматологических заболеваний, коррекции дислипидемий, подготовке и реабилитации после агрессивных косметологических вмешательств и пластических операций.

Разновидностью лазерного облучения крови является надвенное облучение. Методика неинвазивна, излучающее устройство размещается накожно в проекции кубитальной вены.

Озонотерапия

Озонотерапия — немедикаментозный метод лечения, основанный на лечебном воздействии озонкислородной смеси, вводимой в организм различными способами (рис. 8–10). Патогенетический эффект озонотерапии связан с высоким окислительно-восстановительным потенциалом озона, что определяет двоякий механизм действия:

- 1) локальный (с выраженной дезинфицирующей активностью в отношении бактерий, вирусов и грибов);
- 2) системный (метаболический, ведущий к реактивации и восстановлению кислородного гомеостаза в организме), который включает:
 - оптимизацию кислородтранспортной функции крови, про- и антиоксидантных систем;
 - оптимизацию микроциркуляции, гемостаза, активацию эритропоэза;
 - оптимизацию метаболизма биологических субстратов;
 - активизацию продукции различных биологически активных веществ;
 - иммуномодулирующее (именно *модулирующее*) действие озона (малые дозы стимулируют иммунитет, большие — подавляют);
 - анальгетическое действие (окисление алгопептидов — биоспецифических субстратов боли);
 - детоксикационное действие озона (непосредственное окисление патологических субстратов, обеспечение гепатоцитов энергией — усиление детоксикационной функции печени);
 - противовоспалительное действие (окисление арахидоновой кислоты и простагландинов) [8, 9].



Рис. 6. Аппарат УФОК «Надежда» (Россия)



Рис. 7. Аппарат «Матрикс ВЛОК» (Россия)



Рис. 8. Озонатор «Медозон» (Россия)



Рис. 9. Озонатор «Медозонс» (Россия)



Рис. 10. Озонатор «Квазар» (Россия)

Материалы и методы

В последние годы подкожные и внутрикожные инъекции озонотерапевтической смеси все чаще используются врачами-косметологами. Метод эффективен, безопасен, практически не имеет противопоказаний и побочных действий, не требует дорогостоящих расходных материалов.

Области применения озонотерапии в дерматокосметологии:

- угревая болезнь;
- пиодермии;
- возрастные изменения кожи, в т.ч. коррекция морщин;
- алопеция, в т.ч. очаговая;
- терапия целлюлита;
- озонотерапевтический липолиз (коррекция жировых отложений).

Хотелось бы обратить внимание врачей-косметологов на то, что грамотно составленная программа лечения озонотерапевтической смесью, помимо локальных инъекций, всегда будет включать в себя системное применение озона: **большую аутогеомоозонотерапию (БАГТ)** или **инфузии озонированного физиологического раствора** (в частности, внутривенное применение озона достоверно снижает уровень холестерина и триглицеридов в крови при проведении озонотерапевтического липолиза).

Пошаговая методология БАГТ:

- пункция вены;
- предфильтрация;
- забор аутокрови (100 мл крови, 5 тыс. ЕД гепарина, физраствор 50–100 мл);
- добавление 100 мл озонотерапевтической смеси (концентрация озона 10–20 мг/л);
- возврат обогащенной крови пациенту [10].

При *инфузиях озонированного физиологического раствора* используется предварительно озонированный физиологический раствор (флакон не более 200 мл, использовать сразу после приготовления — в связи с нестойкостью озона в растворе) либо физиологический раствор озонируется (барботируется) с помощью специальной системы игл и проводников непосредственно во время инфузии пациенту.

Вследствие своего многолетнего опыта автор является убежденным сторонником именно БАГТ, а не инфузий физиологического раствора (краткую сравнительную характеристику методов см. в **таблице**) [10].

Наиболее популярной озонотерапевтической методикой в арсенале врачей-косметологов являются **озонотерапевтический липолиз** и **коррекция целлюлита**. Озонотерапевтическая смесь заданной концентрации вводится в подкожную жировую клетчатку или интрадермально техникой мезотерапии. В проблемные зоны (живот, талия, бедра, ягодицы, спина) введение осуществляется на глубину 13 мм (подкожно) из расчета 5 мл смеси на вкол. Расстояние между вколами должно составлять около 5 см.

Методика обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционной липолитической и антицеллюлитной мезотерапией: озонотерапевт, меняя концентра-

Поскольку в настоящее время озонотерапия является одним из разделов физиотерапии, врачам-косметологам при использовании в практической деятельности озонотерапевтических инъекций необходимо пройти ТУ по озонотерапии (в объеме 72 академических часов) с получением соответствующего удостоверения.

Таблица

Большая аутогеомоозонотерапия: плюсы и минусы (в сравнении с инфузиями заранее приготовленного озонированного раствора)	
Плюсы	Минусы
Возможность точно рассчитать дозу озона (при инфузиях заранее приготовленного озонированного раствора доза заведомо несколько ниже рассчитанной вследствие нестойкости озона в растворе)	Технически сложнее
Отсутствует риск флебитов (при недостаточной подготовке персонала или несоблюдении концентрации инфузии озонированных растворов могут вызывать флебиты)	Работа с кровью (большой риск для персонала, утилизация)
Выше эффективность	Возможны реакции на возврат аутокрови (жар, озноб, тахикардия, повышение давления)

Материалы и методы

цию и глубину введения озонокислородной смеси, может одновременно работать сразу с несколькими проблемами:

- введение озонокислородной смеси высокой концентрации (до 20 мг/л) в толщу подкожно-жировой клетчатки оказывает выраженный липолитический эффект;
- введение озонокислородной смеси в средних концентрациях рассасывает целлюлитные спайки, уменьшает проявления «апельсиновой корки»;
- низкие и средние концентрации озона, введенные непосредственно в толщу кожи и проекции лимфатических узлов, ускоряют выведение расщепленных жиров из организма, уменьшают отечность, выравнивают рельеф кожи, повышают ее тонус и эластичность, улучшают цвет и структуру [10].

Таким образом, в формате одной процедуры, используя одно средство, проводятся одновременно сосудистый, дренажный, липолитический и дефиброзирующий этапы мезотерапии — коррекции фигуры без риска аллергий и других побочных действий.

На фоне проведения озонокислородного липолиза рекомендуется 1–2 раза в неделю (до 8 процедур) проводить сеансы большой аутогеомоозонотерапии с целью коррекции дислипидемии.

NB! Предложенная ранее методика коррекции локальных жировых отложений (до сих пор встречается в ряде методических пособий и публикаций), при которой после обкалывания проблемной зоны озонокислородной смесью проводится массаж этой же зоны по озонированному маслу, себя не оправдала. Как уже неоднократно говорилось, озон является крайне нестойкой субстанцией и при таком грубом механическом воздействии моментально разрушается, не успев оказать весь спектр ожидаемых воздействий. Современная тактика выглядит следующим образом:

- массаж проблемной зоны;
- введение озонокислородной смеси;
- при необходимости равномерное распределение озонокислородной смеси в подкожно-жировой клетчатке легкими поглаживающими движениями.

Комбинированные и сочетанные методы

1. Сочетанное применение аутоплазмы и озона

Подобная тактика, например, используется в комплексе эстетической коррекции растяжек (стрий). Вначале проводится введение озонокислородной смеси в концентрации 1–2 мг/л непосредственно через покрывку растяжки, всего 5–7 процедур. По завершении периода неоколлагенеза (месяц от начала терапии) курс продолжается в форме внутрикожного введения полученной путем центрифугирования аутоплазмы.

Другим вариантом является применение в/к введения в скальп аутоплазмы и озонокислородной смеси при различных формах алопеции. В очаги алопеции на волосистой части головы проводятся внутрикожные инъекции газообразной озонокислородной смеси с концентрацией озона 2 мг/л из расчета 1 мл на вкол и инъекции тромбоцитарной аутоплазмы по технологии Plasmolifting из расчета 0,1 мл на 1 см² поверхности кожи. Курс лечения составляет 10 процедур с интервалом 1 раз в неделю последовательно (5 инъекций озонокислородной смеси и 5 инъекций аутоплазмы, соответственно чередуя) [11].

Максимальные результаты достигнуты при лечении очаговой алопеции. При указанном типе лечение является патогенетическим, т.к. ликвидирует нарушения микроциркуляции волосистой части головы, хроническую тканевую гипоксию и дегенеративные изменения в волосных фолликулах. Тем не менее положительные результаты (прекращение выпадения волос) получены и при других типах алопеции (гнездная, телогенное выпадение волос и т.д.).

2. Введение модифицированной озонотерапевтической аутоплазмы

Нами предложено альтернативное решение — введение модифицированной озонотерапевтической аутоплазмы (из расчета 1 : 1 в одном шприце по указанной выше схеме), что позволило сократить курс инъекций с достижением стойкого эффекта в среднем до 6 процедур. Более того, применение модифицированной методики позволяет сократить как время процедуры, так и количество инъекций, что существенно уменьшает



Рис. 11. Аппарат для каскадного плазмафереза «Гемофеникс М» (Россия)

инвазивность и болезненность процедуры. В долгосрочном периоде, помимо прекращения выпадения волос, отмечается усиление роста волос с увеличением их плотности и диаметра (подтверждено инструментально данными дерматоскопии и фототрихограммы) [11].

3. Аутоплазменная терапия с «очисткой» плазмы

Аутоплазменную терапию проблематично использовать у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Аутоплазма таких пациентов содержит аутоиммунные комплексы, антитела, патологические иммуноглобулины и, следовательно, не может использоваться для инъекций.

В арсенале современной эфферентной медицины имеется ряд методов, которые позволяют не просто забрать у пациента плазму с патологическими субстратами, а «очистить» ее и реинфузировать пациенту. Вот некоторые из них.

Плазмосорбция — выведенная плазма не замещается компонентами крови или кровезаместителями, а сорбируется и реинфузируется. Может быть неселективной (в качестве сорбентов используются активированные угли), полуселективной (ионообменные смолы) и селективной (иммуносорбенты или аффинные сорбенты) [3].

Криоаферез (криопреципитация, криоплазмосорбция) — полуселективный метод гемокоррекции, в основе которого лежит механизм криопреципитации (греч. *κρύος* — холодный, лат. *praecipitatio* — осадки). Механизм криопреципитации позволяет удалять из плазмы крови крупные молекулы путем их осаждения в присутствии гепарина при воздействии низких температур [3].

Каскадный плазмаферез — метод, при котором происходит повторная фильтрация плазмы крови через особый микропористый фильтр, который пропускает лишь низкомолекулярные белки и задерживает крупномолекулярные частицы, а очищенная плазма возвращается пациенту (рис. 11) [3, 4].

К сожалению, цена на оборудование и расходный материал для проведения подобных процедур остается крайне высокой, поэтому их применение в косметологии — вопрос будущего.

В последние годы и даже месяцы наблюдается все возрастающий интерес как специалистов, так и пациентов к использованию собственных тканей для коррекции эстетических недостатков (прежде всего, PRP-терапия и липофилинг). Фактически указанные процедуры находятся в сфере интересов трансплантологии со всеми вытекающими из этого трудностями. В идеале проведение данных процедур, как и любая операция трансплантации, требует специального предобследования (например, имеет значение не только количество, но и качество кровяных пластинок — размеры, степень зрелости, функциональность тромбоцитов; отсутствие в плазме аутоантител и т.п.) и длительной подготовки (прием противовирусных препаратов, умеренная иммуносупрессия и пр.). В будущем вероятным является создание специальных банков аутоклеток (по принципу существующих сейчас банков крови, спермы, яйцеклеток), куда пациент, в перспективе планирующий аутологичные косметологические/имплантационные вмешательства, мог бы сдавать собственную плазму и другие ткани в более юном и неотягощенном грузом заболеваний или принимаемых препаратов возрасте.

В заключение хотелось бы отметить, что большинство методик и технологий, рассмотренных в данной статье, являются изобретением советских и российских ученых, а значительная часть оборудования и расходных материалов в настоящее время производится на территории РФ.

Литература



1. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. М., 1989.
2. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. М., 1988.
3. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения / под ред. Н.Н. Калинина. М., 2009.
4. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. СПб., 2002.
5. Сборник методических рекомендаций по применению тромбоцитарной аутоплазмы / под ред. Р.Р. Ахмерова, Р.Ф. Зарудия. М., 2014.
6. Кирковский В.В. Физико-химические методы коррекции гомеостаза. М., 2012.
7. Гейниц А.В., Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. М.; Тверь, 2006.
8. Масленников О.В., Конторщикова К.Н., Шахов Б.Е. Руководство по озонотерапии. Нижний Новгород, 2012.
9. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Практическая озонотерапия. Нижний Новгород, 2011.
10. Применение гемоозонотерапии в клинической практике. Материалы лекции для курсантов IAT. М., 2016.
11. Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гемафереза». М.; Тверь, 2015.

ВНУТРИВЕННОЕ ЛАЗЕРНОЕ ОСВЕЧИВАНИЕ КРОВИ

С.В. МОСКВИН¹, О.Н. БОРИСОВА², Е.А. БЕЛЯЕВА²

¹ Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России, Москва

² Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Доказаны положительные результаты при ВЛОК с использованием гелий-неонового лазера. В результате лазерного осветивания крови происходит: коррекция клеточного и гуморального иммунитета; повышение фагоцитарной активности макрофагов; усиление бактерицидной активности сыворотки крови и системы комплемента; снижение уровня С-реактивного белка, уровня средних молекул и токсичности плазмы; возрастание в сыворотке крови содержания иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, а также изменение уровня циркулирующих иммунных комплексов; увеличение количества лимфоцитов и изменение их функциональной активности; повышение функционально-метаболического статуса нейтрофильных гранулоцитов.

Ключевые слова: внутривенное лазерное осветивание крови, гелий-неоновый лазер, иммуотропные эффекты, регенерация, эритропоэз.

Научное обоснование эффективности и прогнозируемость результатов клинике обеспечивает применение *внутривенного лазерного осветивания крови (ВЛОК)* как самостоятельно, так и в комплексе с другими методами лечения. Доказаны положительные результаты при ВЛОК с использованием гелий-неонового лазера [1, 4]. Выбор типа лазера и длины волны 633 нм, обусловлен исключительно фактором доступности, в частности современных аппаратов на основе диодных лазеров (АЛТ «Матрикс-ВЛОК» и «Лазмик-ВЛОК») в них оптимизирована длина волны лазерного излучения. Разработка и производство одноразовых стерильных световодов позволили сделать эту процедуру абсолютно безопасной и комфортной для пациентов, а также позволяют выбрать лазерный источник (лазерную излучающую головку) с различными длинами волн: 365–405 нм, 445 нм, 525 нм, 635 нм и др. практически для всех методик ВЛОК. Исследования выявили многочисленные изменения, происходящие в компонентах крови в результате лазерного воздействия [3, 5, 8].

В эритроцитах крови обнаружено повышение проницаемости и деформируемости мембраны, снижение агрегационной способности, изменение сорбционных свойств, повышение уровня АТФ, увеличение кислородотранспортной функции. В лейкоцитах выявлено повышение активности мембранных рецепторов, активация синтеза ДНК, повышение фагоцитарной активности, секреции бактерицидных катионных

белков, интерлейкинов, ростостимулирующего и реологического факторов, гепарина, серотонина, гистамина и других биологически активных веществ, активация ферментных систем репарации ДНК, изменение активности иммунокомпетентных клеток. Отмечается увеличение числа миоцитов, содержащих диформазан и характеризующихся высокой НАДН-дегидрогеназной активностью. В тромбоцитах отмечены изменения структуры мембраны, адгезивных и агрегационных свойств, изменение уровня биологически активных веществ. Улучшение микроциркуляции и утилизации кислорода в тканях при использовании ВЛОК также тесно связано с положительным влиянием лазерного излучения на обмен веществ: возрастает окисление энергетических материалов — глюкозы, пирувата, лактата.

В плазме крови повышается активность комплемента, лизоцима, естественных и иммунных антител, бактерицидная и антиоксидантная активность, нормализуется протеолитическая активность, снижается содержание продуктов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), изменяются прокоагулянтные, антикоагулянтные и фибринолитические свойства, повышаются сорбционные свойства альбуминов. Кроме того, ВЛОК существенно влияет на механизмы регулирования и поддержания гомеостаза на уровне центральной и вегетативной нервной системы, восстанавливая патологически смещенное состояние нейродинамического генератора в рамках предложенной нами

ранее нейродинамической модели патогенеза заболеваний. В результате лазерного освечивания крови происходит: коррекция клеточного и гуморального иммунитета; повышение фагоцитарной активности макрофагов; усиление бактерицидной активности сыворотки крови и системы комплемента; снижение уровня С-реактивного белка, уровня средних молекул и токсичности плазмы; возрастание в сыворотке крови содержания иммуноглобулинов *IgA*, *IgM*, *IgG*, а также изменение уровня циркулирующих иммунных комплексов; увеличение количества лимфоцитов и изменение их функциональной активности; повышение функционально-метаболического статуса *нейтрофильных гранулоцитов* (НГ). Анализ иммуотропных эффектов НИЛИ в отношении НГ показал, что под действием НИЛИ происходит активация мембранных оксидаз, которые катализируют процесс переноса электронов с НАДН·Н на молекулярный кислород, запуская гексозомонофосфатный шунт [6, 7].

В процессе регуляции внутриклеточного гомеостаза нарабатывается новая порция НАДФ·Н, замыкая положительную обратную связь. Электроны, снимаемые с НАД·Н, переводят молекулярный кислород в супероксиданион, которому принадлежит ключевая роль в трансформациях кислорода. Полагают, что вследствие высокой реактогенности свободные радикалы кислорода и перекись водорода вызывают пероксидацию липидов и денатурацию белков, что приводит к лизису мембран клеток-мишеней. Доказанным является сосудорасширяющее действие ВЛОК; противовоспалительное действие; анальгезирующее действие; нормализация ионного состава крови; повышение кислородтранспортной функции крови; увеличение артериовенозной разницы по кислороду, что является признаком нормализации тканевого метаболизма; нормализация протеолитической активности крови; повышение антиоксидантной активности крови; нормализация процессов ПОЛ в мембранах клеток; стимуляция эритропоэза; стимуляция внутриклеточных систем репарации ДНК при радиационных поражениях; нормализация обменных процессов (белкового, липидного, углеводного, внутриклеточного энергетического баланса); нормализация и стимуляция регенераторных процессов. К вопросу о травматичности процедуры ВЛОК: действительно, трудно себе представить, чтобы световод в игле не повреждал стенки сосуда, находясь в нём достаточно долго.

Применение современных одноразовых стерильных световодов с иглой, которые выпускаются Научно-исследовательским центром «Матрикс», делает процедуру максимально комфортной и абсолютно безопасной. В настоящее время предоставлены уникальные возможности в части аппаратуры, можно отойти от стереотипа, что только лазерный свет красного спектра (635 нм) используется при проведении ВЛОК; исключительно эффективны лазерное УФО крови, использование зелёного спектра (520–525 нм) и др. Поэтому сейчас методику и лазерные излучающие головки для её проведения обозначают с указанием длины волны: ВЛОК-365, ВЛОК-405, ВЛОК-525, ВЛОК-635 («классический» красный спектр) и др. [2].

Для реализации ВЛОК в настоящее время применяются дифференцированные методики с использованием лазерного света различного спектра:

- ВЛОК-635 (длина волны 635 нм, красный спектр, мощность 1,5–2 мВт, экспозиция 10–20 мин) обладает универсальным действием, оказывает положительное влияние как на иммунную систему, так и на трофическое обеспечение тканей.
- ВЛОК-525 (длина волны 525 нм, зелёный спектр, мощность 1,5–2 мВт, экспозиция 7–8 мин) рекомендуется для максимального усиления трофического обеспечения тканей.
- *Лазерное ультрафиолетовое освечивание крови* (ЛУФОК), длина волны 365–405 нм, мощность 1,5–2 мВт, экспозиция 3–5 мин) предпочтительно для коррекции иммунных нарушений, возникших вследствие болезни или травмы.

1. Особенности организации работы с лазерными медицинскими аппаратами. Основные нормативные документы, которыми необходимо руководствоваться при организации медицинской деятельности, включающей лазерную терапию:

- ГОСТ Р МЭК 60601-2-22-2008. Изделия медицинские электрические. Часть 2-22. Частные требования к безопасности при работе с хирургическим, косметическим, терапевтическим и диагностическим лазерным оборудованием.
- ГОСТ Р МЭК 60825-1-2009. Безопасность лазерной аппаратуры. Ч. 1. Классификация оборудования, требования и руководство для потребителей.
- ГОСТ 31581-2012. Лазерная безопасность. Общие требования безопасности

при разработке и эксплуатации лазерных изделий.

- МУ 287-113-00. Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения.
- ОСТ 42-21-16-86. Система стандартов безопасности труда, отделения, кабинеты физиотерапии. Общие требования безопасности.
- Приказ МЗ и МП РФ № 90 от 14.03.96 г. О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии.
- Приказ Минздравсоцразвития России № 1198н от 27.12.2011 г. «Об утверждении правил в сфере обращения медицинских изделий» — СанПиН № 5804-91 «Санитарные нормы и правила устройства и эксплуатации лазеров» (утв. главным государственным санитарным врачом СССР 31 июля 1991 г.).
- СанПиН 2.1.3.2630-10. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность.

Требования к размещению лазерных аппаратов, организации рабочих мест и помещениям изложены в следующих документах: ГОСТ Р МЭК 60825-12009, СанПиН 5804-91, СанПиН 2.1.3.2630-10, ССБТ ОСТ 42-21-16-86 и принципиально различаются в зависимости от класса лазерной опасности аппаратуры. Площадь кабинета принимается из расчёта 6 м² на кушетку, при наличии 1 кушетки — не менее 12 м²; отдельно кабинет для проведения внутрисполостных процедур, площадь принимается на 1 гинекологическое кресло — 18 м². Пол должен быть деревянным или покрытым специальным линолеумом, не образующим статическое электричество, и не должен иметь выбоин. Запрещается для покрытия пола и изготовления занавесей процедурных кабин применять синтетические материалы, способные создавать статические электрические разряды. Стены помещений на высоту 2 метра должны быть покрашены масляной краской светлых тонов, остальная часть стен и потолка — клеевой. Облицовка стен керамической плиткой запрещается. В помещениях, где работает лазерная установка, стены и потолок должны иметь матовое покрытие. Не допускается применение глянцевых, блестящих, хорошо (зеркально) отражающих лазерное излучение материалов. На дверях кабинета, где

проводятся процедуры с использованием аппаратов с классом лазерной опасности 3 и выше, необходимо разместить знак лазерной опасности. Отделку помещений следует выполнять только из негорючих материалов. Помещения должны соответствовать требованиям пожарной безопасности и иметь необходимые средства предотвращения пожара и противопожарной защиты. Помещения для аппаратов 3-го и 4-го классов должны быть оборудованы приточно-вытяжной вентиляцией с подачей подогретого воздуха, обеспечивающей 3–4-кратный обмен воздуха в час, и оконными фрамугами. Естественное и искусственное освещение помещений должно удовлетворять требованиям действующих норм. Контроль освещённости рабочей зоны в соответствии с ГОСТ 24940-96 и СНиП 23-05-95. Следует предусматривать необходимые способы регулирования освещённости и дежурное освещение. В помещениях или зонах, где используются очки для защиты от лазерного излучения, уровни освещённости должны быть повышены на одну ступень. Параметры микроклимата и содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны должны соответствовать требованиям действующих нормативных документов. Каждое помещение для лазерной терапии должно иметь самостоятельную питающую линию, идущую от распределительного щита, проложенную проводами необходимого по расчёту сечения. Присоединение к этим электропроводам других потребителей не допускается. В каждом помещении для лазерной терапии в легкодоступном месте устанавливают групповой щит с общим рубильником или пускателем, имеющим обозначенное положение «включено–выключено». В каждой процедурной кабине для подключения аппаратов на высоте 1,6 м от уровня пола устанавливается пусковой щиток. Нагревательные приборы системы центрального отопления, трубы отопительной, газовой, водопроводной канализационной систем, а также любые заземлённые предметы, находящиеся в помещениях, должны быть закрыты деревянными кожухами, покрытыми масляной краской по всему протяжению и до высоты, недоступной прикосновению больных и персонала. Металлические заземлённые корпуса аппаратов следует устанавливать в недоступном месте для больного, а при невозможности соблюдения этого условия доступные для больного заземлённые корпуса аппаратов должны быть защищены изолирующим экраном от возможного прикосновения больного. Кабинеты для проведения внутрисполостных (эндоскопических) процедур

и ВЛОК должны удовлетворять требованиям, предъявляемым к процедурным кабинетам. Размещение лазерных изделий в каждом конкретном случае проводится с учётом класса опасности аппарата, условий и режима труда персонала, особенностей технологического процесса, подводки коммуникаций, планировки помещений и т. д. Многолетние исследования показали, что в большинстве случаев мощность для непрерывных лазеров не должна превышать 15–50 мВт, а для импульсных — 10–15 Вт (длительность светового импульса 100–150 нс, средняя мощность 0,1–5 мВт), при этом экспозиция на одну зону не более 5 мин. В этом случае достигается наиболее высокий эффект широкого спектра, оказывается универсальное лечебное действие лазерного света. Российские лазерные терапевтические аппараты разрабатываются на научно обоснованных российских же учёными критериях выбора и оптимизации лазерных терапевтических методик.

2. Проверка работоспособности аппаратуры и мощности излучающей головки:

- Подключить лазерную излучающую головку к аппарату (базовому блоку), вставив разъём на шнуре излучающей головки в соответствующий разъём одного из каналов на передней панели аппарата. Необходимо обратить внимание на соответствие цвета ремешка излучающей головки длине волны лазерного излучения, выбранной для проведения процедуры.
- Вставить контрольный световод (используется только для измерений) без иглы и без колпачка в оптический разъём излучающей головки. Допускается использовать только тестовый световод или канюлю с отрезанным световодом. **ВНИМАНИЕ!** Не допускается проводить измерение мощности на выходе стерильного световода и при наличии иглы!
- Приблизить световод (канюлю) к окну индикатора мощности.
- Нажать кнопку ПУСК на базовом блоке.
- Установить кнопками **МОЩНОСТЬ** необходимую по методикам мощность излучения, контролируя её по индикатору на аппарате. Для излучающих головок мощностью 2 мВт она всегда максимальная, контролируется только наличие излучения и соответствие мощности. Проверку для этих головок проводят, как правило, один раз в день перед началом работы.

3. Проведение процедуры ВЛОК:

Пациент находится в положении лёжа на спине.

- Закрепить на предплечье пациента лазерную излучающую головку с помощью манжеты (или магистральный световод с помощью пластыря).
- Установить на аппарате необходимое время процедуры.
- Подготовить вену для проведения внутривенной процедуры.
- Вскрыть упаковку, вынуть одноразовый стерильный световод КИВЛ-01. Внимание! Измерение мощности излучения стерильным световодом с иглой не проводится, измерять можно только через специальный наконечник (см. выше).
- Снять с иглы защитный колпачок.
- Сдвинуть иглу с «бабочки» на 2–3 мм (так, чтобы световод полностью вошёл в иглу). Внимание! Световод должен выступать из иглы, в противном случае свет просто не выйдет из неё наружу. Но ввести иглу при выступающем световоде не представляется возможным, его необходимо «убрать» внутрь иглы перед введением её в вену!
- Произвести иглой венопункцию. После появления крови в отверстии (подтверждение входа в вену) вставить иглу на «бабочку» до упора и зафиксировать «бабочку» на руке пластырем.
- Снять жгут. Наконечник световода КИВЛ-01 (канюлю) вставить в разъем-защёлку излучающей головки (или магистрального световода) до упора.
- Нажать на аппарате кнопку ПУСК/СТОП для начала процедуры.
- По окончании процедуры (аппарат автоматически выключится) вынуть световод с иглой КИВЛ-01 из вены и утилизировать.
- Снять с руки излучающую головку или магистральный световод (у устаревших моделей аппаратов). Процедура закончена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиганшин О.Р., Гизингер О.А., Москвин С.В., Летяева О.И., Шеметова М.А., Францева О.В. Внутривенное лазерное освечение крови в комплексной терапии генитальной герпесвирусной инфекции / Учебное пособие. Челябинск-Тверь: ООО «Издательство «Три-ада», 2016. 60 с.
2. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии // Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2. Москва-Тверь, 2014. 896 с.

3. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Лазерный свет — можно ли им навредить? (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. № 3. С. 265–283. DOI:10.12737/21772.
4. Москвин С.В., Утц С.Р., Шнайдер Д.А., Гуськова О.П. Комбинированное внутривенное лазерное освечение крови в комплексном лечении больных atopическим дерматитом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2–7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5263.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.12737/16167.
5. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Возможные способы и пути повышения эффективности лазерофореза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8–10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-10.pdf> (дата обращения: 13.12.2016). DOI: 10.12737/23519.
6. Москвин С.В., Хадарцев А.А. КВЧ-лазерная терапия. М.-Тверь: Издательство «Триада», 2016. 168 с.
7. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Москвин С.В. Фитолазерофорез. М.-Тверь, 2016. 96 с.
8. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Москвин С.В. Электролазерная миостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в сорте // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93, №2. С. 59–67.

INTRAVENOUS LASER BLOOD FLUORING

S.V. MOSKVIN, O.N. BORISOVA, E.A. BELYAEVA

Positive results were obtained with a HLOK using a helium-neon laser. As a result of laser illumination of blood occurs: correction of cellular and humoral immunity; Increased phagocytic activity of macrophages; Increased bactericidal activity of serum and complement system; Decrease in the level of C-reactive protein, the level of medium molecules and plasma toxicity; An increase in the serum of the IgG, IgM, IgG immuno-globulin content, as well as a change in the level of circulating immune complexes; An increase in the number of lymphocytes and a change in their functional activity; Increase in the functional-metabolic status of neutrophilic granulocytes.

Keywords: Intravenous laser blood scintillation, helium-neon laser, immunotropic effects, regeneration, erythropoiesis.

ОБЗОР

МЕСТО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.К.Соловьев, Е.А.Асеева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Плазмаферез (ПФ), (плазмаобмен, от греч. «*apheresis*» — «удаление») — один из наиболее распространенных методов экстракорпоральной терапии, используемый для лечения 30 заболеваний различных органов и систем. Впервые термин «плазмаферез» использовал в 1914 г. J. Abel, США, обозначив так способ разделения крови у лабораторных животных [1]. Процедура ПФ заключается в разделении крови на клеточные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и т.д.) и плазму. Плазма, отделенная от клеточных элементов, удаляется из кровотока и замещается альбумином, свежесамороженной плазмой или физиологическим раствором. При эксфузии 1 л плазмы удаляется около 65% циркулирующих внеклеточных соединений [2]. В настоящее время существует несколько различных технологий ПФ, предназначенных как для удаления, так и для обработки циркулирующей плазмы. Наиболее распространен непрерывный центрифужный ПФ, когда разделение плазмы и клеточных элементов происходит при центрифугировании цельной крови. С помощью этой методики можно получать значительные объемы плазмы, вплоть до полного ее замещения. Полноценное удаление циркулирующей плазмы можно также проводить с помощью мембранного или капиллярного ПФ, в этом случае сепарация крови происходит на мембранном (капиллярном) фильтре, имеющем поры определенного размера, пропускающие плазменные белковые соединения, воду и электролиты, и задерживающие клетки крови. На этом же принципе построены и различные методики обработки плазмы: *двойная фильтрация плазмы, криофильтрация и иммуносорбция*, применяющиеся для селективного удаления из кровотока различных патологических соединений (иммуноглобулинов, антител к ДНК, ревматоидного фактора — РФ, циркулирующих иммунных комплексов — ЦИК и др.). Помимо удаления плазмы и ее компонентов, существуют методики удаления из циркуляции пулов различных клеток — цитаферез, в лечении ревматических заболеваний наиболее эффективным считается *гранулоцитоферез*.

Двойная фильтрация плазмы (ДФП): используется два капиллярных фильтра, на первом происходит сепарация плазмы, с помощью второго (с меньшим диаметром пор) из плазмы удаляются белковые макромолекулярные соединения. Целью ДФП является более селективное удаление из циркуляции патологических соединений — фибриногена, ЦИК, аутоантител, некоторых провоспалительных цитокинов. Преимущества ДФП заключаются в незначительном объеме удаляемого плазменного концентрата (около 400 мл при обработке 3,5–5,0 л плазмы) без необходимости замещения белковыми растворами.

Иммуносорбция (ИС): технологический аналог ДФП, вместо второго фильтра используется различные иммуносорбенты. Протеин А-сорбент (Proisorb) содержит белок А, выделенный из оболочки стафилококка, способен с высокой селективностью удалять из циркуляции IgG, в том числе антиядерные антитела, РФ и ЦИК. Применяется в основном при лечении больных РА. Иммуносорбенты, содержащие декстран сульфат или аминокислоты — триптофан/фенилаланин (Selesorb, Therasorb, Immunosorba PH-350 и другие), — обеспечивают высокоспецифическую сорбцию антител к ДНК. ИС превосходит по эффективности ДФП и используется для лечения больных СКВ, резистентных к ПФ и ДФП.

Гранулоцитоферез (ГЦФ): механизм действия основан на селективном удалении из циркуляции гранулоцитов (ГЦ) и моноцитов (МЦ), пулов клеток, обеспечивающих каскад провоспалительных и иммунных реакций, принимающих непосредственное участие в патогенезе ревматических заболеваний. ГЦФ осуществляется с помощью перфузии цельной крови через специальный фильтр (Adacolumn), содержащий микрогранулы ацетатцеллюлозы, обладающей высокой степенью связывания с гранулоцитами и моноцитами. За 1 сеанс ГЦФ, продолжительностью 60–70 мин, удаляется до 80–90% всех находящихся в кровяном русле ГЦ и МЦ. ГЦФ используется при лечении больных РА, неспецифическим язвенным колитом, гангренозной пиодермией.

Первые сообщения о терапевтической эффективности ПФ относятся к концу 50-х годов XX

века, когда Skoog и Adams применили эксфузию плазмы у больных с макроглобулинемией. В последующем ПФ в основном использовался для лечения гипервязкого синдрома, макроглобулинемии, при аутоиммунных цитопениях и синдроме Гильена-Барре [2,3]. Начиная с конца 60-х годов, ПФ начал активно применяться у больных с различными ревматическими заболеваниями.

Системная красная волчанка

Среди ревматических заболеваний ПФ наиболее часто применяется для лечения больных системной красной волчанкой (СКВ) [4]. Хорошо известно, что в основе патогенеза СКВ лежит гиперпродукция В-лимфоцитами различных аутоантител, приводящая к формированию ЦИК, активации компонентов комплемента, провоспалительных цитокинов и последующим каскадом воспалительно-деструктивных изменений тканей различных органов. Из возможных механизмов действия, объясняющих клинический эффект ПФ, рассматривается непосредственное удаление из циркуляции антител к ДНК, ЦИК, криоглобулинов, провоспалительных цитокинов, деблокирование ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) и влияние на иммунорегуляторные клетки [повышение уровня интерферона (ИНФ)- γ и уменьшение экспрессии CD4+ интерлейкина (ИЛ)-4 и (ИЛ)-10] [5;6;7].

Первые попытки применения терапевтического ПФ у больных СКВ продемонстрировали клиническую значимость этого метода при неэффективности глюкокортикоидной (ГК) и иммуносупрессивной терапии, особенно в случаях с исходно высокими уровнями антител к ДНК, ЦИК и при цитопениях. За последующие 10 лет в ряде нерандомизированных исследований, проведенных в небольших группах больных СКВ и с небольшим сроком наблюдения, эффективность ПФ подтверждалась снижением клинической активности внепочечных проявлений болезни, уменьшением уровня антител к ДНК, ЦИК, улучшением фагоцитирующей функции РЭС и уменьшением Т-клеточной дисфункции [8, 9]. Поскольку одной из главных проблем терапии СКВ является подавление активности волчаночного нефрита, появилась необходимость оценить эффективность ПФ у этой категории больных. В начале 80-х годов в отдельных публикациях, основанных на неконтролируемых исследованиях, сообщалось об эффективности ПФ у больных с тяжелым люпус-нефритом [10]. Полученные данные свидетельствовали о перспективности применения ПФ у больных с недостаточной эффективностью высоких доз ГК и циклофосфана (ЦФ), высокой иммунологической активностью и прогрессирующей почечной недостаточностью. Применение ПФ у больных с люпус-нефритом, как правило, способствовало быстрому развитию клинического эффекта — через 2-4 недели от начала терапии наблюдалось улучшение функции почек и нор-

мализация иммунологических показателей [11]. Однако последующие контролируемые исследования не подтвердили эффективность ПФ при люпус-нефрите. Так, в 1992 г. Lupus Nephritis Collaborative Study Group опубликовала результаты рандомизированного контролируемого многоцентрового испытания у больных с волчаночным нефритом. В исследование были включены 86 больных с волчаночным нефритом III, IV, V морфологических стадий по классификации ВОЗ, рандомизированных в 2 группы: в исследуемой группе пациентам проводилось по 3 процедуры ПФ еженедельно в течение 4-х нед с последующим назначением ЦФ и преднизолона, в контрольной группе проводилась стандартная терапия ЦФ и преднизолоном без ПФ. Средняя продолжительность наблюдения составила 136 недель. Было показано, что применение ПФ приводило к более быстрому и значительному снижению показателей иммунологической активности: антител в двуспиральной ДНК, ЦИК и криоглобулинов. В то же время добавление ПФ не оказывало существенного влияния на отдаленные результаты: не было выявлено достоверных различий по выживаемости, частоте развития почечной недостаточности, частоте обострений нефрита и внепочечных проявлений СКВ [12]. Те же авторы в 2000 г. опубликовали результаты 10-и летнего наблюдения. Оказалось, что значительное улучшение отдаленной выживаемости зависит от нескольких факторов, в том числе и от скорости достижения ремиссии в первые недели от начала лечения. Эти результаты согласуются с данными других авторов, подтверждающих быстрое развитие клинико-лабораторного эффекта у больных СКВ после применения серийных процедур ПФ [13, 4]. Имеются данные о сопоставимой эффективности и скорости достижения клинического эффекта ПФ в комбинации с пероральным приемом преднизолона и ежемесячной пульс-терапией ЦФ у больных люпус-нефритом [14].

Попытки выяснить роль и место ПФ в терапии больных с волчаночным нефритом не ограничивались его добавлением к стандартным режимам лечения. В конце 80-х годов была выдвинута концепция «синхронизированной терапии», основанной на комбинации ПФ и пульс-терапии ЦФ [15, 16]. По мнению авторов концепции синхронизации, быстрое удаление из циркуляции аутоантител с помощью ПФ вызывает ответную пролиферацию В-лимфоцитов, сопряженную с гиперпродукцией иммуноглобулинов, формированием синдрома рикошета (antibody-rebound) и клинического ухудшения. Предполагалось, что инфузии ударных доз ЦФ способны подавить молодые клоны лимфоцитов на стадии пролиферации и индуцировать иммунодеплекцию с развитием стойкого клинического эффекта. В ряде сообщений подтверждалась высокая клиническая эффективность синхронизированной терапии у больных с быстро прогрессиру-

ющим течением волчаночного нефрита, отсутствием ответа на консервативную терапию и с наличием иммунологической активности [17, 18, 19]. В работе J.G. Hanly и соавт., (1995) и некоторых других (P.C. Dau и соавт., 1991) обнаружены различные пути воздействия синхронизированной терапии на патогенез СКВ, в том числе влияние на субпопуляции Т-регуляторных клеток [20].

Для подтверждения гипотезы эффективности программы синхронизации при СКВ было проведено два рандомизированных клинических исследования. В первом 18 больных с волчаночным нефритом были рандомизированы на 2 группы, в группе I пациенты получали ежемесячно пульс-терапию ЦФ и преднизолон внутрь, во II группе перед каждой инфузией ЦФ проводилось 3 процедуры ПФ. Результаты лечения оценивались через 24 месяца. Оказалось, что в каждой из групп по 2 из 9 пациентов развили терминальную почечную недостаточность, а у 3-х в каждой группе отмечено значительное улучшение с наступлением ремиссии. Статистически значимых различий по сравниваемым клиническим и лабораторным параметрам между группами не выявлено [21]. В другом исследовании M.G. Danieli и соавт. (2002), рандомизировали 28 больных с диффузно-пролиферативным волчаночным нефритом (IV класс по классификации ВОЗ), в исследуемой группе ПФ синхронизировали с ежемесячным болюсными инфузиями ЦФ в течение 6 месяцев, в контрольной группе ежемесячно вводился только циклофосфан (по 750 мг/м² внутривенно в каждой группе). Через 6 месяцев от начала исследования лучшие результаты отмечены в группе больных получавших ПФ, у 9 из 12 отмечено развитие ремиссии в отличие от 2^{ой} группы, где ремиссия зафиксирована только у 5 из 16 больных ($p < 0,02$). Через 4 года наблюдения статистически достоверных различий между группами не выявлено [22]. Несмотря на негативные результаты рандомизированных исследований, к недостаткам которых можно отнести незначительное количество больных (всего 46 больных, что сопоставимо с пилотными исследованиями — 54 пациента с подтвержденным эффектом), концепция синхронизированной терапии волчаночного нефрита достаточно хорошо обоснована теоретически, находит свое подтверждение в эксперименте и оказывается востребованной у больных с прогрессирующим течением нефрита при неэффективности ГК и цитостатиков [23, 24]. Роль и место синхронизированной терапии в лечении больных СКВ должны обсуждаться и требуют уточнения, перспективными компонентами синхронизации могут оказаться ритуксимаб, селективная иммуносорбция и микофенолата мофетил [25].

Несмотря на противоречивые результаты и недоказанную эффективность ПФ, частота использования этого метода лечения у больных СКВ остается

стабильной на протяжении последних 5 лет. Так, по данным Ассоциации Гемафереза во Франции ежегодно до 20 больных СКВ получают терапию ПФ, что составляет около 2% от всех больных, подвергнутых этой процедуре, в Швеции применение ПФ при СКВ зарегистрировано в 3% случаев [26, 27].

На частоту использования ПФ при не осложненном течении СКВ влияют различные факторы, немаловажное значение среди которых имеют стоимость лечения и риск развития побочных эффектов. Однако в настоящее время наиболее часто ПФ используется как один из важнейших компонентов терапии критических состояний, обусловленных полиорганной недостаточностью с развитием угрожающих жизни поражений различных органов и систем у больных СКВ [28, 29].

Основными показаниями для проведения ПФ при СКВ является развитие следующих синдромов и состояний:

Быстропрогрессирующий волчаночный нефрит резистентный к стандартной терапии ГК и цитостатиками. Для индукционной терапии обычно используется комбинация подавляющих доз ГК и ЦФ (пульс-терапия) с последующим назначением микофенолата мофетила, азатиоприна или циклоспорина. Раннее подключение к стандартной терапии ПФ может ускорить восстановление функции почек и улучшить отдаленный прогноз. Показано применение ПФ у больных с быстропрогрессирующим нефритом, ассоциированным с криоглобулинемией и развитием гипервязкого синдрома [4, 30]. В зависимости от клинико-лабораторных показателей и состояния больного, чаще всего назначают от 3 до 5 сеансов ПФ, с интервалами между ними в 2-3 дня, в некоторых случаях возможно проведение ПФ в течение 3 недель. Для предотвращения развития синдрома рикошета и повышения эффективности терапии после каждого ПФ проводятся инфузии ЦФ по 5 мг/кг веса и метилпреднизолон 15-20 мг/кг. Проведение ПФ противопоказано у больных с выраженной гипопроотеинемией (менее 50 г/л).

Геморрагический альвеолит. Редкое и мало изученное проявление СКВ. Частота выявления не превышает 2%, однако летальный исход при несвоевременной диагностике и неправильном лечении достигает 90%. Стандарты лечения геморрагического пневмонита не разработаны. Немногочисленные пилотные исследования и описания случаев свидетельствуют о положительном эффекте ПФ синхронизированного с пульс-терапией ЦФ, метипредом и иммуноглобулином на ранних сроках развития этого тяжелого поражения легких [31, 32]. В зависимости от ситуации процедуры ПФ проводят ежедневно или через день, вплоть до купирования кровохаркания. ЦФ назначается 1-2 раза в неделю по 500-1000 мг (суммарно не более 3г), под прикрытием антибиотиков плюс метилпреднизолон ежедневно по 500-1000 мг.

Поражение центральной нервной системы (нейролюпус). Различные клинические проявления поражения центральной и периферической нервной системы по данным литературы в среднем наблюдаются у 20% больных СКВ [33]. Тяжелые и прогностически неблагоприятные проявления поражения ЦНС при СКВ наблюдаются достаточно редко, по разным данным от 2 до 7% случаев. Летальные исходы при развитии кататонических судорог, комы, поперечного миелита наблюдаются в 50-90% случаев [34]. Стандарты лечения отсутствуют. Описания случаев и небольших серий больных свидетельствуют о целесообразности применения на ранних сроках развития судорожного синдрома, поперечного миелита, комы, психоза, оптической нейропатии ПФ в комбинации с внутривенным иммуноглобулином, пульс-терапией метипредом и ЦФ, а также ритуксимабом. По мнению экспертов, решающее значение в предотвращении летального исхода имеет назначение агрессивной терапии в первые часы после развития тяжелых форм нейролюпуса [35;36]. Применение ПФ противопоказано при геморрагическом инсульте. При развитии судорожного синдрома, миелита или комы ПФ проводится ежедневно, после каждого сеанса внутривенно капельно вводится ЦФ по 250-500 мг (суммарно не более 3 г) и метипред по 500-1000 мг. При более благоприятном поражении ЦНС ПФ назначается 2-3 раза в неделю, после каждого проводится инфузия ЦФ 500 мг и метилпреднизолона 1000 мг.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковicza). Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) характеризуется интенсивной агрегацией тромбоцитов, множественным микротромбообразованием в мелких артериях и артериолах, вторичным неиммунным гемолизом и тромбоцитопенией потребления. Основными клиническими проявлениями ТТП являются лихорадка, анемия (проба Кумбса отрицательна), тромбоцитопения, нефрит, артериальная гипертензия, неврологические нарушения вплоть до развития инсульта.

При СКВ ТТП, по разным данным, может наблюдаться у 2-3% взрослых пациентов, частота выявления ТТП увеличивается до 35-50% при развитии СКВ в детском возрасте [37, 38, 39, 40]. Механизмы ассоциации СКВ и ТТП недостаточно изучены, в некоторых случаях у больных выявляются антитела к фосфолипидам или волчаночный антикоагулянт. Развитие ТТП рассматривается как состояние, угрожающее жизни, в 60-х годах XX века смертность достигала около 90%. Современная терапия привела к резкому снижению летальности до 10-20% [40]. В настоящее время стандартным протоколом лечения больных ТТП является комбинация ПФ (плазмаобмен с удалением более 1500 мл плазмы за сеанс и замещением свежзамороженной донорской плазмой) с инфузиями иммуноглобулина, ЦФ и метил-

преднизолона. Синхронизация ПФ с ГК и ЦФ является основным компонентом терапии больных СКВ с присоединившейся ТТП. Лечение обычно начинают с интенсивного плазмаобмена (до 5 сеансов) с замещением свежзамороженной плазмой и последующими инфузиями ЦФ (750-1000 мг/м² поверхности тела), метилпреднизолона (15-20 мг на 1 кг веса) и внутривенного иммуноглобулина (0,5-1 г на 1 кг веса) [41, 42, 43, 44, 45].

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). КАФС характеризуется наличием антифосфолипидных антител и признака поражения минимум трех органов или систем. Антифосфолипидные антитела могут обнаруживаться у 50% больных СКВ, в то же время развитие КАФС наблюдается лишь в 1% случаев первичного или вторичного АФС [46]. Развитие КАФС при СКВ является ургентным состоянием, которое должно своевременно диагностироваться и требует эффективного мультимодального лечения. Основными компонентами терапии КАФС являются антикоагулянты, ГК, циклофосфан, внутривенный иммуноглобулин и повторные курсы ПФ (ежедневно или через день с замещением свежзамороженной плазмой). Циклофосфан и метипред вводятся внутривенно после проведения ПФ по 500-1000 мг. Для уменьшения риска развития вторичной инфекции назначаются антибиотики и противовирусные препараты [46, 47, 48]. Применение ПФ в комплексной терапии, по данным некоторых авторов, улучшает выживаемость пациентов с КАФС в 2 – 2,5 раза, а увеличение эффективности терапии возможно при комбинации ПФ и ритуксимаба [49].

Болезнь Шегрена (БШ). При БШ наряду с типичными поражениями экзокринных желез (сухой синдром) могут наблюдаться тяжелые поражения жизненно важных органов: гломерулонефрит, язвенно-некротический криоглобулинемический васкулит, альвеолит, полимиелорадикулоневрит. Развитие тяжелых мультиорганных поражений предопределяет неблагоприятный жизненный прогноз и требует проведения интенсивной терапии. Многоцентровых рандомизированных клинических исследований, подтверждающих эффективность ПФ в лечении тяжелых форм БШ, не проводилось. Однако в ряде публикаций имеются сведения, подтверждающие целесообразность применения серийного (4-6 процедур с интервалами в 2-3 дня) ПФ синхронизированного с пульс-терапией ЦФ (500-1000 мг) и метилпреднизолоном (500-1000 мг) у больных с развитием некротизирующего криоглобулинемического васкулита и гломерулонефрита [50, 51].

Системные васкулиты (СВ). Эффективность применения ПФ в комплексной терапии СВ подтверждается в ряде пилотных исследований и при описании отдельных случаев, однако несколько рандомизированных испытаний не подтвердили

Таблица 1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

Заболевание	Терапия	Эффективность	Тип исследования
Б-нь Kawasaki	Плазмаферез	Не доказана	Описания случаев
Ревматоидный артрит	Плазмаферез Протеин А-сорбент	Не эффективно Умеренный эффект	Открытые и контролируемые Контролируемое исследование
Б-нь Шегрена	Плазмаферез	Эффективность при криоглобулинемии	Описания случаев
Воспалительные миопатии	Плазмаферез	Возможная эффективность на ранних стадиях	Не контролируемые исследования
Системные васкулиты	Плазмаферез	Возможная эффективность при поражении почек	Открытые исследования
СКВ	Плазмаферез, иммуносорбция	Эффективность при состояниях угрожающих жизни, прогрессирующем нефрите	Открытые исследования

превосходство комбинации ПФ с пульс-терапией ЦФ и метилпреднизолоном перед изолированным применением этих двух препаратов у больных с узелковым полиартериитом, синдромом Churg-Strauss с прогрессирующим гломерулонефритом [52, 53, 54]. С другой стороны, применение ПФ у больных СВ с развитием прогностически неблагоприятных форм ANCA ассоциированного гломерулонефрита может значительно ускорить восстановление функции почек и улучшить отдаленную выживаемость. Так, при ретроспективном анализе нескольких исследований G. Gaskin, C.D. Pusey, (2001), установили, что применение ПФ (до 10 процедур в месяц) позволило прекратить диализ у 67-100% пациентов с прогрессирующим гломерулонефритом, по сравнению с группой больных, не получавших ПФ — 33% [55].

Ревматоидный артрит. Попытки лечения больных РА с помощью ПФ были начаты в начале 60-х годов и продолжались в течение последующих 15-20 лет. Кратковременный эффект процедур ПФ и недоказанная эффективность в контролируемых испытаниях не позволяют однозначно рекомендовать его для лечения неосложненного РА. В ряде случаев применение ПФ оправдано при наличии системных проявлений, криоглобулинемии и гипервязкого синдрома [30]. В нескольких экспериментальных работах приводятся данные об эффективности ПФ в комбинации с повышенными дозами метотрексата и метилпреднизолона у больных РА и системными формами ЮРА [64]. При лечении больных РА с несуставными проявлениями ПФ назначается в качестве индукционной терапии по 3-6 процедур с интервалами 2-3 дня, синхронно назначаются инфузии метипреда по 250 мг и метотрексата по 40 мг (суммарно не более 240 мг, под контролем печеночных ферментов и общего анализа крови).

Более перспективным направлением в экстра-

корпоральной терапии РА можно считать методики, направленные на селективное удаление из циркуляции патологических соединений: протеин А — сорбент (удаление IgG антител, ревматоидного фактора, ЦИК), гранулоцитоферез (удаление «провоспалительных» пулов клеток — гранулоцитов и моноцитов), противовоспалительный эффект которых у больных с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) включая биологические агенты, подтверждается в ряде исследований [56]. В 1999г. D.T. Felson и соавт. опубликовали результаты контролируемого двойного слепого исследования, посвященного изучению эффективности протеин А-сорбента у больных РА [57]. В исследование было включено 99 больных РА, с длительностью болезни 15,5 лет и неэффективностью более 4-х БПВП. 52 пациентам основной группы течение 12 недель проводились процедуры афереза с использованием протеин А-сорбента, 47 пациентам контрольной группы проводились имитирующие процедуры (sham pheresis). Через 7-8 недель после окончания лечения положительный эффект по критериям ACR отмечен у 41,7% больных основной и у 15,6% больных контрольной группы ($p < 0,02$). Достигнутый положительный эффект сохранялся довольно длительное время (в среднем в течение 37 недель — около 9 месяцев). Было отмечено, что в случаях неэффективности терапии протеин А-сорбентом резистентность не преодолевалась назначением повторного 12-и недельного курса. В нескольких других открытых пилотных исследованиях подтверждается эффективность иммуносорбции с использованием протеин-А сорбента у больных РА с высокой степенью активности, прогрессирующим течением и неэффективностью БПВП [58].

Воспалительные миопатии. В литературе имеются сообщения о нескольких открытых и рандомизированных исследованиях эффективности ПФ

у 192 больных с дермато/полимиозитом. В рандомизированном исследовании [59], включавшем 36 больных с хроническим дерматомиозитом или полимиозитом, установлено, что проведение ПФ не улучшает эффективность терапии. В открытых исследованиях достаточно высокая эффективность 3–4 процедур ПФ отмечена при длительности заболевания не более 6 месяцев [30].

Болезнь Кавасаки. Контролируемых исследований по оценке эффективности ПФ при болезни Кавасаки не проводилось. Описания отдельных случаев указывают на целесообразность проведения ПФ (ежедневно в течение 3 дней) при угрозе развития аневризмы и неэффективности внутривенного иммуноглобулина у больных с коронариитом [60].

Побочные эффекты и осложнения.

Процедуры ПФ широко используются в медицине не только в лечебных целях, но и для заготовки плазмы, тромбоцитов и других компонентов крови, в связи с чем побочные эффекты этой процедуры достаточно хорошо изучены. Частота развития побочных эффектов при проведении ПФ невелика и составляет по различным данным от 10 до 20% [61]. Большинство побочных эффектов так или иначе связано с технологией проведения ПФ, используемыми материалами, замещающими растворами и подготовкой персонала. Непосредственно во время проведения ПФ и в первые часы после его окончания могут наблюдаться гипотония, озноб, аллергические реакции. «Процедурные» побочные эффекты можно объяснить частичным гемолизом, активацией комплемента (при контакте клеток крови с пластиковыми магистралями), цитратной гипокальциемией, гиповолемией. Нередко наблюдается образование подкожных гематом в месте пункции периферических вен, описаны единичные

случаи кровотечений и тромбозов, связанных с коагулологическими реологическими нарушениями. Появление «процедурных» побочных эффектов носит временный характер, они легко купируются и практически не влияют на частоту и длительность проведения ПФ. Наиболее важным и существенным представляется вопрос о возможном риске развития серьезных инфекций после проведения серийного ПФ. По некоторым данным частота бактериальных и вирусных инфекций (герпес, цитомегаловирус) увеличивается после проведения комбинированной терапии (ПФ+ пульс-терапия ГК и ЦФ) по сравнению с монотерапией ГК и ЦФ [62]. Однако, по данным других исследований, частоты развития тяжелых инфекций после проведения ПФ не увеличивается [63]. Профилактикой побочных эффектов и осложнений ПФ является, в первую очередь, хорошая профессиональная подготовка медицинского персонала, наличие современного оборудования, использование фильтров для сепарации крови или непрерывного режима центрифугирования. При подготовке больного к ПФ необходимо исследование коагулограммы, гематокрита, изучение аллергического анамнеза. ПФ противопоказан при наличии вирусных или бактериальных инфекций, аллергии на замещающие жидкости, у больных с выраженными нарушениями гемодинамики (аритмия, гипотония), значительной гипопротеемией (менее 50 г/л). Режимы проведения ПФ у больных с ревматическими заболеваниями индивидуальны и выбираются в зависимости от ситуации, наиболее часто используется проведение 2–3 процедур еженедельно в течение 1–3 недель. При критическом течении болезни ПФ может проводиться ежедневно или даже два раза в день вплоть до купирования угрожающего жизни состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Champion E. Desperate diseases and plasmapheresis. N.Engl.J.Med., 1992, 326, 1425–1427
2. Von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. Ther. Apher. Dial., 2003, 7(1), 127–40
3. Lewis EJ. Plasmapheresis in collagen vascular diseases. Ther. Apher., 1999 3(2), 172–177
4. Pagnoux C., Korach J.-M., Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. Lupus, 2005, 14, 871–877.
5. Jones J.V., Robinson M.F., Parcianny R.K. et al. Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. Effect on immune complexes and antibodies to DNA. Arthr. Rheum., 1981, 24, 1113–1120
6. Rife G., Mousson C., Tanter Y. Hemapheresis in systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Rheumatol., 1990, 8(suppl. 5), 51–55
7. Soltesz P., Aleksza M., Antal-Szalmas P. et al. Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. Autoimmun., 2002, 35(1), 51–56
8. Jones J.V., Cumming R.H., Bacon P.A. et al. Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus. QJ Med., 1979, 48, 555–576.
9. Bonomini V., Vangelista A., Frasca G.M. et al. Effect of plasmapheresis on cellular immunity abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. Clin. Nephrol., 1984, 22, 121–126
10. Lewis E.J.. Plasmapheresis for the treatment of severe lupus nephritis: uncontrolled observations. Am. J. Kidney Dis., 1982, 2, 182–187
11. Wallace D.J. Apheresis for lupus erythematosus. Lupus; 1999; 8(3), 174–80
12. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Lan S.P. et al. A

- controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 1373–1379
13. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther. Apher.*, 2001, 5(3), 161–170.
14. Nakamura T., Ushiyama C., Hara M. et al. Comparative effects of plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide on urinary podocyte excretion in patients with proliferative Lupus nephritis. *Clin. Nephrol.*, 2002, 57(2), 108–113
15. Schroeder J.O., Euler H.H., Löffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 107, 344–346.
16. Euler H.H., Schroeder J.O. Antibody depletion and cytotoxic drug therapy in severe systemic lupus erythematosus. *Transfus. Sci.*, 1992, 13, 167–184
17. Danieli M.G., Palmieri C., Salvi A. et al. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J. Clin. Apher.*, 2002, 17(2), 72–77.
18. Euler H.H., Schroeder J.O., Harten P. et al. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37(12), 1784–1794.
19. Dau P.C., Callahan J., Parker R., Golbus J. Immunologic effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1991, 18(2), 270–276
20. Hanly J.G., Hong C., Zayed E. et al. Immunomodulating effects of synchronized plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995, 4(6), 457–463
21. Wallace D.J., Goldfinger D., Pepkowitz S.H. et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J. Clin. Apher.*, 1998, 13, 163–166
22. Danieli M.G., Palmieri C., Salvi A. et al. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J. Clin. Apher.*, 2002, 17, 72–77
23. Saracyn M., Korsak J., Wankowicz Z. Plasmapheresis in a case of necessary discontinuation of cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis. *Pol. Merkuriusz Lek.*, 2004, 17(98), 162–164.
24. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther. Apher.*, 2001 Jun, 5(3), 161–170
25. Hristea D., Hadaya K., Marangon N. et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transpl. Int.*, 2007, 20(1), 102–105
26. Stegmayr B., Korach J.M., Norda R. et al. Is there a need for a national or a global apheresis registry? *Trans. Apher. Sci.*, 2003, 29, 179–185.
27. Norda R., Stegmayr B.G. Apheresis registry in Sweden, scope, techniques and indications for treatment. A report from the Swedish Apheresis Study Group. *Trans. Apher. Sci.*, 2001, 24, 49–55
28. Raj R., Murin S., Matthay R.A., Wiedemann H.P. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.*, 2002, 18, 781–803.
29. Wallace D.J. Apheresis for lupus erythematosus: state of the art. *Lupus*, 2001, 10, 193–196
30. Braun-Moscovici Y., Furst D.E. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it? *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2003, 15, 197–204
31. Hoshi K., Matsuda M., Ishikawa M. et al. Successful treatment of fulminant pulmonary hemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 2004, 23(3), 252–255.
32. Badsha H., Teh C.L., Kong K.O. et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2004, 33(6), 414–421
33. Jennekens F.G.I., Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatol.*, 2002, 41, 605–618
34. Vadacca M., Buzzulini F., Rigon A. et al. Neuropsychiatric lupus erythematosus. *Reumatismo*, 2006, 58(3), 177–186
35. Neuwelt C.M. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther. Apher. Dial.*, 2003, 7(2), 173–182.
36. Hanly J.G., Harrison M.J. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2005, 19(5), 799–821
37. Espinosa G., Bucciarelli S., Cervera R. et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 730–736.
38. Bray V.J., West S.G., Kristo D.A. Simultaneous presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *South Med. J.*, 1994, 87, 827–830.
39. Levine S., Shearn M.A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.*, 1964, 113, 826–836.
40. Brunner H.I., Freedman M., Silverman E.D. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arthr. Rheum* 1999, 42, 2346–2355.
41. Guvenç B., Unsal C., Gurkan E. et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfus. Apher. Sci.*, 2004, 31(1), 17–20.

42. Aleem A., Al-Sugair S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Acta Haematol.*, 2006, 115 (1-2), 68-73.
43. Masseau A., Guitton C., Bretonniere C. et al. Plasma exchanges as treatment of severe acute immune thrombocytopenic purpura. *Rev. Med. Interne*, 2005, 26(10), 824-826.
44. Song H.J., Suh Y.J., Suh C.H. Synchronization of plasma-pheresis and pulse cyclophosphamide in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura and SLE associated with pregnancy. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21(4), 523.
45. Stricker R.B., Davis J.A., Gershow J. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus. Case report and literature review from the plasmapheresis era. *J. Rheumatol.*, 1992, 19, 1469-1473.
46. Asherson R.A., Espinosa G., Cervera R. et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Proposed Guidelines for Diagnosis and Treatment. *J. Clin. Rheumatol.*, 2002, 8(3), 157-165.
47. Castro P., Venegas R., Fardella P. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and acute heart failure. Report of a case. *Rev. Med. Chil.*, 2003, 131(9), 1037-1041.
48. Cervera R., Asherson R.A., Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2006, 32(3), 575-590.
49. Ahn E.R., Lander G., Bidot C.J. et al. Long-term remission from life-threatening hypercoagulable state associated with lupus anticoagulant (LA) following rituximab therapy. *Am. J. Hematol.*, 2005, 78(2), 127-129.
50. Van Eer M.Y., Netten P.M., Schrijver G. et al. Sjogren's syndrome complicated by cryoglobulinemia and acute renal failure. *Neth. J. Med.*, 1991, 39, 23-27.
51. Васильев В.И., Соловьев С.К., Чикликчи А.С. и соавт. Положительный эффект комбинированной терапии (плазмаферез в комбинации с пульс-терапией) на течение криоглобулинемического нефрита и язвенно-некротического васкулита при болезни Шегрена. *Тер. архив.*, 1987, 59, 54-59.
52. Guillevin L., Fain O., Lhote F. et al. Lack of superiority of steroids plus plasma Exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective randomized trial in 78 patients. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 208-215.
53. Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al. Lack of superiority of corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges to corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with poor prognostic factors. A prospective randomized trial in sixty-two patients. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 1638-1645.
54. Stegmayr B.G., Almroth G., Berlin G. et al. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int. J. Artif. Organs*, 1999, 22, 81-87.
55. Gaskin G., Pusey C.D. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated systemic vasculitis. *Ther. Apher.* 2001, 5, 176-181.
56. Caldwell J., Gendreau R.M., Furst D. A pilot study using a staph protein A column (Proisorba) to treat refractory rheumatoid Arthr. *J. Rheumatol.*, 1999, 26(8), 1657-1662.
57. Felson D.T., LaValley M.P., Baldassare A.R. et al. The Proisorba column for treatment of refractory rheumatoid Arthritis: a randomized, double-blind, shamcontrolled trial. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42(10), 2153-2159.
58. Gendreau R.M. A randomized double-blind sham-controlled trial of the Proisorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ther. Apher.*, 2001, 5(2), 80-83.
59. Miller F.W., Leitman S.F., Cronin M.E. et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 1380-1386.
60. Mori M., Tomono N., Yokota S. Coronary arteritis of Kawasaki Disease unresponsive to high dose intravenous gammaglobulin successfully treated with plasmapheresis. *Nikon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 1995, 18, 282-288.
61. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther. Apher.*, 2001, 5, 161-170.
62. Aringer M., Smolen J.S., Graninger W.B. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 414-420.
63. Pohl M.A., Lan S.P., Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 114, 924-929.
64. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Чикликчи А.С., Насонова В.А. Синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением ревматоидного артрита. *Тер. архив*, 2002. 5, 112-118.

**ПЛАЗМАФЕРЕЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Саввина Л.Э., Матвеев А.С., Гаврильев С.Н.

*Медицинский институт Северо-Восточного федерального
университета им. М.К. Аммосова, Якутск, e-mail:
89142714810@mail.ru*

В последние годы число больных с печеночной недостаточностью (ПечН) неуклонно увеличивается. Печеночная недостаточность возникает в результате токсического, вирусного или ишемического повреждения ранее здоровой печени, приводящего к массивному некрозу гепатоцитов, либо при прогрессировании хронического заболевания печени [2, 3, 4]. В результате уменьшается синтетическая активность печени, страдает функция детоксикации и нарушается регуляция метаболических процессов.

Нарушение баланса между физиологическими потребностями и функциональными возможностями поврежденной печени ведет к осложнениям ПечН: печеночной энцефалопатии и коме, печеночной недо-

статочности, асцит, коагулопатии. Поэтому рассматривать вопросы терапии ПечН необходимо с учетом патофизиологических механизмов, в основе которых лежит массивное повреждение гепатоцитов, приводящее к угнетению в первую очередь синтетической и детоксикационной функции печени [2, 4].

Имеющиеся к настоящему моменту сведения о патогенезе ПечН и результаты ее лечения диктуют необходимость пересмотра традиционной тактики терапии ПечН [1].

Цель работы – изучение эффективности лечения печеночной недостаточности дискретным плазмаферезом.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ 39 больных (21 мужчин и 18 женщин в возрасте от 21 до 48 лет, средний возраст $41,4 \pm 3,3$ лет) с тяжелой хронической печеночной недостаточности.

Все пациенты разделены на группы. Пациентам первой (контрольной) группы ($n=26$) проводили консервативную медикаментозную терапию ПечН. Пациентам второй группы ($n=13$) проводили консервативную терапию и плазмаферез. До начала лечения различий по тяжести состояния пациентов и исследуемым показателям между группами не было.

Консервативная терапия ПечН включала: диету с ограничением в пище белка; коррекцию гемостаза, гипоальбуминемии и водно-электролитного состояния; инфузионно-детоксикационную терапию; профилактику эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта; проведение медикаментозной терапии, направленной на снижение печеночной энцефалопатии.

В терапии ПечН был применен дискретный (прерывистый) плазмаферез на центрифуге «ОС-6М» с использованием пластиковых мешков «Гемакон 500/300» (консервант «Глюгидир», «CPDA»). Эксфузия производится в 2-3 забора по 400 мл крови, цен-

трифугирование при 2500 об/мин в течение 10 минут с последующим удалением плазмы. Количество процедур ПА – от 3 до 5 в зависимости от тяжести состояния, интервал между ними – 24 часа. Замещение удаляемого объема плазмы проводилось однократно плазмой в объеме 605 ± 94 мл. Средняя продолжительность процедуры – $2,1 \pm 0,3$ ч.

Для контроля параметров гомеостаза использовали комплекс клинических и инструментально-лабораторных методов: исследовали показатели синтетической функции печени, маркеры цитолиза иolestaza, показатели пигментного обмена. Пробы крови для лабораторного контроля исследуемых показателей брали при поступлении больного в стационар (до начала лечения), на 5–7-е и 8–10-е сутки проводимой консервативной терапии и с применением плазмафереза.

Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по t-критерию Стьюдента. Изменения считались достоверными, если величина $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В клинической картине до начала лечения наблюдали признаки тяжелого течения печеночной недостаточности: адинамию, спутанность сознания, желтушность кожных покровов, диспепсические расстройства, тремор рук, снижение АД, увеличение ЧСС. В лабораторных показателях отмечалась гипопротемия, снижение ПТИ, гипербилирубинемия, гиперферментемия: АсАТ, АлАТ, ЩФ. Данные по группам представлены в таблице 1.

Результаты консервативной терапии не приводили к видимому улучшению в состоянии больных. Синтетическая функция печени не восстанавливалась. Уровень общего белка, альбумина, ПТИ оставался на низких цифрах, несмотря на инфузию свежемороженой плазмы и раствора альбумина.

Таблица 1

Динамика показателей гомеостаза у пациентов с печеночной недостаточностью при консервативном лечении и плазмафереза

Показатель	Норма	До лечения	Время наблюдения (сутки)	
			5-7	8-10
1 группа				
Общий белок, г/л	65-85	49,2±2,8*	46,6±3,1*	47,9±3,8*
Альбумин, г/л	36-50	22,6±3,1*	22,8±2,4*	22,9±2,9*
ПТИ, %	93-107	54,1±3,4*	66,5±6,7*	66,2±4,9*
АсАТ, ед/л	10-30	98,3±33,2*	99,1±35,1*	98,1±44,2*
АлАТ, ед/л	7-40	247,5±34,9*	277,1±16,9*	275,7±19,8*
ЩФ, ед/л	39-117	204,4±22,5*	208,3±23,9*	202,1±24,8*
Общий билирубин, мкмоль/л	3,4-20,5	297,1±16,4*	278,2±15,5*	282,3±16,2*
2 группа				
Общий белок, г/л	65-85	49,6±2,2*	45,2±4,7*	45,5±4,4*
Альбумин, г/л	36-50	23,2±2,9*	22,6±2,5*	23,8±3,4*
ПТИ, %	93-107	57,2±3,5*	65,4±4,1*	75,1±5,3*
АсАТ, ед/л	10-30	98,7±36,2*	81,2±31,9**	68,2±37,1**
АлАТ, ед/л	7-40	295,7±21,2*	160,8±13,5**	111,1±18,4**
ЩФ, ед/л	39-117	209,8±22,7*	188,2±22,7**	154,6±25,5**
Общий билирубин, мкмоль/л	3,4-20,5	326,4±16,2*	253,5±14,1**	136,4±18,7**

* $p < 0,05$ в сравнении с нормальными значениями;

** $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

Нарушение белково-синтетической функции печени было обусловлено сохраняющимся повреждающим воздействием большого спектра токсических веществ, образующихся при ПечН. При прекращении медикаментозной терапии, а иногда и во время ее проведения, состояние пациентов прогрессивно ухудшалось: нарастали признаки печеночной энцефалопатии вплоть до комы.

У пациентов второй группы, где в комплекс лечения был включен плазмаферез, отмечалось улучшение общего состояния: снижались степень энцефалопатии, кожный зуд, уменьшались симптомы интоксикации. На 8–10-е сутки отмечалось достоверное снижение АсАТ, АлАТ, ЩФ, уровня общего билирубина. При плазмаферезе, несмотря на адекватное замещение потерь однокрупной плазмой, у пациентов зарегистрированы низкие цифры белка, альбумина и ПТИ. Таким образом, комплексное лечение ПечН с включением плазмафереза оказывает положительное влияние на течение болезни за счет механического удаления токсических продуктов из крови пациента.

Вывод

Отсутствие значимого и стабильного эффекта консервативной терапии тяжелых форм печеночной недостаточности диктует необходимость применения плазмафереза в комплексе терапевтических мероприятий. Включение в комплексную терапию печеночной недостаточности плазмафереза уменьшает выраженность цитолиза и холестаза, но не влияет на белково-синтетическую функцию печени.

Список литературы

1. Слепцова С.С., Семенова В.К., Никитина С.Г., Бугаева Т.Т., Дьячковская П.С., Тихонова Н.Н. Хронические вирусные гепатиты в Якутии // Якутский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 52-55.
2. Слепцова С.С., Тихонова Н.Н., Семенова В.К., Рахманова А.Г. Организация медицинской помощи пациентам с хроническими вирусными гепатитами в Республике Саха (Якутия) // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 726-730.
3. Чуланов В.П., Карандашова И.В., Пименов Н.Н., Молочный В.П., Томила Г.С., Слепцова С.С., Семенова В.К. Клиническое значение генетического разнообразия вируса гепатита А // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – Т. 19, №4. – С. 12-17.
4. Rakhmanova A., Sleptsova S., Tichonova N. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis and cirrhosis cancer due to hepatitis B, C and D // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 60. – S67-S214. – P. 411.
5. Semenov S.I., Savvin R.G., Nikitina S.G., Sleptsova S. Parenteral viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia) // Life Science Journal. – 2014. – № 11 (8s). – P. 454-458.