

© Коллектив авторов, 2001
УДК 615.382-07-06

Б.В.Третьяков, Е.А.Стецюк, С.Н.Петров

ПЛАЗМОЦИТОФЕРЕЗ

B.V.Tretiakov, E.A.Stetsyuk, S.N.Petrov

PLASMACYTOPHERESIS

Медицинский центр Центрального Банка России, Москва

Ключевые слова: плазмоцитоз, методы, показания, проведение процедур, осложнения, лабораторный контроль.

Key words: plasmacytopenia, methods, indications, procedures, complication, laboratory control.

Определение и терминология. Несмотря на то, что лечение методом кровопускания известно с античных времён, до сих пор имеются некоторые терминологические разночтения в той области медицины, которая применяет методы «отворения дурной крови».

В название лекции вынесен наиболее часто употребляемый в отечественной медицине обобщающий термин. Он наиболее полно передает суть проводимого процесса лечения. «Ферез» происходит от древнегреческого слова «Pheresis» и дословно означает «удаление какой-либо части единого целого». Соответственно, поскольку речь идёт о крови, первая часть термина определяет, что удаляется или плазма крови, или клеточные элементы крови, или и то, и другое. Для ещё более краткого описания воздействия используется термин «аферез», который без уточнения подразумевает, что происходит удаление какого-либо компонента крови. При терминологической детализации появляются указания, какой из элементов плазмы или клеток крови удаляется, например тромбоцитозферез или криоплазмоферез. Вместе с тем, в зарубежной и особенно англоязычной литературе при описании процедур, связанных с удалением плазмы, используется термин «терапевтический плазмообмен» («therapeutic plasma exchange») [17].

Являясь по сути синонимом плазмофереза, он более детально описывает происходящее — во время процедуры происходит удаление плазмы и восполнение объёма плазмозамещающими растворами. Поскольку в мировой практике удаление небольших объёмов плазмы (<0,5 объёма циркулирующей плазмы — ОЦП) признано нецелесообразным и не используется, в отече-

ственной медицине сформировалась традиция — процедуры удаления более 0,4–0,5 ОЦП называть плазмообменом, процедуры с удалением меньших объёмов — плазмоферезом. Подобная терминологическая путаница часто вызывает некоторые затруднения при обсуждениях, особенно с участием врачей других специальностей. Решение здесь простое. Поскольку ключевым различием между этими двумя терминами-синонимами является объём плазмы, все процедуры разделения крови на клетки и плазму называть или плазмообменом, или плазмоферезом, в зависимости от сложившихся традиций медицинского учреждения, но с обязательным указанием объёма удалённой плазмы (ОУП).

Общие показания. Необходимость владения теорией и практикой выполнения аферезных процедур врачами отделений гемодиализа определяется следующими посылами.

Во-первых, развитие терминальной ХПН вследствие висцеральных поражений ни коим образом ещё не исключает лечение основного заболевания. При наличии определенных условий таким пациентам необходимо выполнение и аферезных процедур. В качестве примера подобных заболеваний можно привести ревматоидный артрит, системную красную волчанку, синдром Гудпасчера, подагру.

Во-вторых, участие врача-нефролога в лечении таких грозных состояний, как массивный внутрисосудистый гемодиализ или синдром длительного сдавления, целесообразно не на стадии развернутой острой почечной недостаточности, а с момента поступления пациента или диагностики заболевания. Поэтому нефролог должен не только указать на необходимость уменьшения степени повреждения почек путем интенсивного

“искусственного” выведения гемоглобина или миоглобина, но и при необходимости грамотно провести процедуру плазмообмена.

В-третьих, первое место среди причин смерти у пациентов на хроническом гемодиализе занимают сердечно-сосудистые заболевания, одной из основных причин которых являются гиперхолестеринемия и дислипотеидемия. При ограничении медикаментозной и диетической коррекции этого состояния у диализных больных возможно включение в программу хронического гемодиализа селективных или полуселективных ферезных процедур по удалению атерогенных фракций липопротеидов.

В-четвертых, врач, владеющий методиками поведения афереза, кроме лечения состояний, связанных с поражением почек, может быть привлечен к лечению пациентов с другой патологией, требующих выполнения аферезных процедур.

Суммируя вышесказанное, хочется заметить, что выполнение аферезных процедур является все-таки методом лечения заболеваний, явившихся причиной ХПН, или сопутствующих заболеваний, но не как не методом лечения терминальной уремии.

Необходимо выделять две группы заболеваний, при которых появляются показания для проведения аферезных процедур [19].

1. Заболевания, при которых процедуры афереза являются основным видом лечения или терапией первой линии. Сюда входят болезни,

высокая эффективность лечения которых с применением афереза была доказана в проспективных, рандомизированных многоцентровых исследованиях. Практически все эти заболевания вошли в список, утвержденный Американским обществом афереза и не изменяющийся с 1993 г. [19]. Перечень этих заболеваний дан в табл. 1.

2. Заболевания, при которых процедуры афереза включаются в терапию при появлении или развитии определенных условий или показаний. Перечень таких заболеваний дан в табл. 2.

Механизм действия. Влияние процедур плазмоцитоза неоднозначно. Установленные к настоящему времени механизмы действия можно разделить на специфические и неспецифические.

Специфическое действие заключается в быстром удалении из циркуляции и, соответственно, снижении концентрации специфических факторов патогенеза (антитела, аллоантигены, продукты распада клеток, токсины, клетки крови). Такое воздействие оказывается часто более быстрым и эффективным, чем применение, скажем, цитостатиков или антидотов. Неспецифическое действие проявляется в снижении концентрации белков острой фазы воспаления, противовоспалительных цитокинов, нормализации реологических свойств цельной крови и плазмы. Кроме того, к неспецифическому действию можно отнести вторичное уменьшение нагрузки на систему мононуклеарных фагоцитов (так называемую ретикулоэндотелиальную систему) и органы естественной детоксикации организма (почки, печень, селезенка).

Плазмоцитоз эффективен в лечении тех заболеваний, при которых происходит удаление специфического компонента плазмы или клеток крови, доказано являющихся факторами патогенеза данных заболеваний. В табл. 3 пока-

Таблица 1

Заболевания и состояния первой (основной) группы

Эритромиелоз
Лейкоцитоз и тромбоцитоз при гемобластозах
Посттрансфузионная пурпура
Серповидно-клеточная анемия
Порфирия
Первичный гемохроматоз
Наследственные гиперхолестеринемии
Отравление ядами, связывающимися преимущественно белками плазмы крови (бледная поганка, фосфорорганические инсектициды)
Синдром Гийена—Барре
Хроническая полинейропатия
Миастения гравис
Криоглобулинемия
Синдром Гудпасчера
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Гемолитико-уремический синдром
Синдром гипервязкости крови при миеломной болезни
ДВС-синдром
Массивный внутрисосудистый гемолиз
Миоглобинемия

Таблица 2

Заболевания и состояния второй (условной) группы

Ревматоидный артрит
Системная красная волчанка
Системные васкулиты
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит
Ингибиторы факторов коагуляции
Псориаз
Пузырные дерматозы
Тяжелые формы аллергических и псевдоаллергических реакций
Бронхиальная астма
Рассеянный склероз
Гипертиреоз
Рефрактерная к терапии форма гиперхолестеринемии

заны общие группы удаляемых компонентов и клеток и примеры заболеваний.

В табл. 4 даны обобщенные данные о методах афереза при различных группах заболеваний и показания для включения процедур афе-

реза в комплексное лечение пациентов [3, 5–11, 15, 16, 19].

В заключение хочется процитировать авторов «Методических указаний по проведению плазмозамещения при лечебном плазмофере-

Таблица 3

Удаляемые фракции крови

Удаляемый компонент плазмы или клетки крови	Пример заболевания
Иммуноглобулины	Миеломная болезнь, демиелинизирующая полинейропатия, антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит
Липопротеиды	Наследственные формы гиперхолестеринемии и дислипидемии
Токсины с высоким сродством к белкам плазмы	Отравление бледной поганкой, отравление гербицидами, сульфаниламидами, нитратами и нитритами
Патологические белки плазмы — продукты гемолиза или тканевого распада	Острый внутрисосудистый гемолиз — переливание несовместимой крови, КРАШ-синдром, отравление барбитуратами, аспирином
Избыточные продукты распада молекул — компонентов свертывающей — противосвертывающей системы	ДВС-синдром, тромботическая-тромбоцитопеническая пурпура
Эритроциты	Истинная полицитемия, вторичный эритроцитоз с плеторическим синдромом
Лейкоциты	Ревматоидный артрит, гиперлейкоцитоз при хроническом миелолейкозе
Тромбоциты	Бронхиальная астма

Таблица 4

Перечень показаний для дифференцированного подхода к проведению аферезной терапии при различных заболеваниях

Заболевание или группа заболеваний	Метод аферентной терапии	Общие показания к проведению
Ревматологические заболевания	Плазмообмен	Неэффективность или малая эффективность стандартной терапии базисными препаратами; появление показаний к кортикостероидной или цитостатической терапии; малая эффективность стандартной кортикостероидной или цитостатической терапии
	Лимфоцитозферез	Низкая эффективность кортикостероидной или цитостатической терапии
	Экстракорпоральная обработка лимфоцитов больного (полученных с помощью лимфоцитозфереза) кортикостероидным или цитостатическим препаратом с последующей их реинфузией	Низкая эффективность стандартных или высоких доз кортикостероидных или цитостатических препаратов; развитие или угроза развития побочных реакций при дальнейшем применении этих препаратов; угроза развития синдрома отмены при необходимости быстрой отмены гормонов
	Криоплазмаферез	Сочетание ревматоидного артрита с криоглобулинемией; высокая степень активности процесса при наличии абсолютных или относительных противопоказаний к проведению полноценного курса плазмообмена
	Селективная аффинная иммуноплазмасорбция	Высокая активность аутоиммунного процесса в сочетании с выраженным суставным синдромом, поливисцеральным или абдоминальным синдромом, полисеррозами; сохраняющаяся высокая активность патологического процесса на фоне применения стандартных или высоких доз кортикостероидных или цитостатических препаратов

Бронхиальная астма (атопическая форма, смешанная форма, атипические формы, инфекционно-зависимая форма без сопутствующего гнойно-воспалительного компонента)	Тромбоцитоплазмаферез	Астматический статус; длительно некупирующийся приступ бронхиальной астмы; затянувшаяся фаза обострения; процедура ТПА — как компонента ежегодной плановой терапии
	Лимфоцитоплазмаферез	Затянувшаяся фаза обострения при atopической форме бронхиальной астмы (смешанный и аутоиммунный варианты); длительно некупирующийся приступ при всех формах бронхиальной астмы; отсутствие необходимого эффекта при длительном применении базовых препаратов (развитие толерантности)
	Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов больного глюкокортикостероидным гормоном с последующей их реинфузией	Отсутствие выраженного эффекта при длительном применении базовых препаратов (развитие толерантности); наличие относительных противопоказаний к применению глюкокортикостероидных препаратов или развитие побочных реакций при их применении, если имеются показания к их назначению или дальнейшему использованию; развитие толерантности к препарату при системном применении глюкокортикоидов
Гиперхолестеринемия и дислипотеинемия	Плазмообмен с использованием экстракорпорально криомодифицированной аутоплазмы	Дислипотеинемия II, III и IV типа у пациентов с признаками распространенного (системного) атеросклероза; отсутствие значимого эффекта от традиционной терапии в течение 6 мес; сохранение или прогрессирование симптомов атеросклеротического поражения сосудов при традиционной терапии; наличие противопоказаний к назначению гиполипидемических препаратов; развитие осложнений при использовании гиполипидемических препаратов
	LDL-аферез	Гомозиготная и тяжелые формы гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии
Подагра	Плазмообмен, в том числе и с использованием для замещения экстракорпорально криомодифицированной аутоплазмы (плазмасорбция целесообразна при любом варианте проведения процедур)	Стойкая урикемия на фоне приема урикодепрессорных и урикозурических препаратов; развитие подагрической нефропатии; стойкая гиперкоагуляция и дислипотеинемия
Саркоидоз	Плазмообмен	Острое и подострое развитие заболевания с высокой степенью активности процесса; обострение процесса при хронической диффузной форме
	Лимфоцитоплазмаферез	Развитие резистентности к кортикостероидам или исходная толерантность процесса к кортикостероидам; неэффективность начальных процедур курса плазмообмена
	Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидами с их последующей реинфузией	Развитие побочных реакций при системном применении больших доз кортикостероидов; наличие противопоказаний к использованию больших доз кортикостероидов; генерализованная форма саркоидоза
Длительно нерубцующиеся язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	Плазмообмен (и в том числе с замещением криомодифицированной аутоплазмой)	Длительно нерубцующаяся (более 6 нед) язва желудка или двенадцатиперстной кишки при доказанном (в том числе и морфологически) отсутствии опухолевого перерождения у больных с распространенным атеросклерозом, когда возможна частичная окклюзия чревной артерии или артерий ее бассейна

Резистентный асцит, обусловленный циррозом печени	Плазмообмен Реинфузия аутологичной экстракорпорально модифицированной (ультрафильтрация и криосорбция) асцитической жидкости Плазмообмен с использованием в качестве замещающего раствора аутологичной экстракорпорально модифицированной асцитической жидкости	Наличие выраженных аутоиммунных сдвигов: увеличение ЦИК в 2 раза и более; увеличение гамма-глобулинов до 25% и более; увеличение количества иммуноглобулинов более чем в 1,5 раза; наличие цитолитического синдрома; увеличение содержания непрямого билирубина в 2 раза и более Наличие неотложных показаний к проведению лапароцентеза по поводу резистентного асцита у больного с субкомпенсированной и декомпенсированной стадией цирроза печени Сочетание вышеперечисленных условий; наличие непереносимости донорской плазмы или альбумина; низкая эффективность при использовании донорской плазмы или альбумина
Аллергодерматозы (атопический дерматит, нейродермит, острая и хроническая экзема, чесотка, крапивница)	Плазмаферез Тромбоцитаферез Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов с их последующей реинфузией	Наличие распространенного поражения кожи; наличие поливалентной идеосинক্রазии; наличие признаков гиперреактивности со стороны гумморального иммунитета Увеличение количества тромбоцитов и/или нарушение их агрегационной способности; отсутствие стойкого и значительного эффекта от применения глюкокортикоидов Отсутствие стойкого и значительного эффекта от применения глюкокортикоидов при нежелательности увеличения дозы или дальнейшего их использования; наличие противопоказаний к системному использованию глюкокортикоидов
Пемфигус вульгарис	Плазмообмен Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией	Отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных и цитостатических препаратов; развитие побочных эффектов медикаментозной терапии; беременность и пемфигус Отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных и цитостатических препаратов; наличие противопоказаний к системному применению кортикостероидных и цитостатических препаратов в адекватной тяжести состояния дозе
Синдром Лайела	Плазмообмен Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией	Отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных и цитостатических препаратов; развитие побочных эффектов медикаментозной терапии Отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных и цитостатических препаратов; наличие противопоказаний к системному применению кортикостероидных и цитостатических препаратов в адекватной тяжести состояния дозе
Синдром Гудпасчера	Плазмообмен Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией	Острая фаза заболевания, развитие поражения почек; легочное кровотечение (кровохарканье); развитие побочных эффектов медикаментозной терапии Острая фаза заболевания, развитие поражения почек; легочное кровотечение (кровохарканье); отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных или цитостатических препаратов; наличие противопоказаний к системному применению кортикостероидных или цитостатических препаратов в адекватной тяжести состояния дозе

Быстро прогрессирующий гломеруло-нефрит (с антителами к почечной и легочной базальным мембранам)	Плазмообмен Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией	Острая фаза заболевания; развитие побочных эффектов медикаментозной терапии Острая фаза заболевания; отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных или цитостатических препаратов; наличие противопоказаний к системному применению кортикостероидных или цитостатических препаратов в адекватной тяжести состояния дозе
Полимиозит и дерматомиозит	Плазмообмен Лейкоцитоплазмаферез	Острый впервые возникший приступ заболевания; фаза обострения вялого хронического процесса Фаза обострения хронического, часто рецидивирующего процесса; стероидорезистентность острого или хронического процесса
Хроническая полинейропатия	Плазмообмен	При необходимости увеличения дозы глюкокортикостероидов и наличии противопоказаний для этого; неэффективность глюкокортикостероидов; отсутствие ответа или прогрессирование заболевания в начальной фазе лечения иммуносупрессорами
Рассеянный склероз	Плазмообмен Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией	Острый рецидивирующий рассеянный склероз: обычная терапия кортикостероидными препаратами не эффективна; затянувшееся обострение или улучшение без достижения ремиссии; общепринятая терапия противопоказана (например, диабет, гипертензия, беременность, гастродуоденальная язва) Хронический прогрессирующий рассеянный склероз: при использовании общепринятой терапии не удается уменьшить или остановить прогрессирование заболевания; общепринятая терапия противопоказана
Миастения гравис	Плазмообмен Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией	Отсутствие эффекта от стандартной (холинергическими и иммуносупрессивными препаратами) терапии; эпизоды острого ухудшения течения болезни (миастенический криз); начальный этап кортикостероидной терапии (сопровождается парадоксальным клиническим ухудшением у 50% пациентов)
Псориаз	Экстракорпоральная квантовая модификация аутолимфоцитов (сенсibilизированных псораленом) с их последующей реинфузией	Псориатический полиартрит; эритродермическая форма; висцеральная форма
Эритремия (истинная полицитемия)	Эритроцитозферез	Плеторический синдром с высоким риском развития тромбоза
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром	Плазмообмен (с замещением свежзамороженной плазмой — СЗП)	Количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$; неврологические расстройства; развитие почечно-печеночной недостаточности; неэффективность изолированной трансфузии СЗП
ДВС-синдром	Плазмообмен (с замещением свежзамороженной плазмой — СЗП)	Высокая концентрация фибриногена; высокая концентрация продуктов деградации фибриногена (ПДФ); прогрессирующее снижение количества тромбоцитов до $110 \times 10^9/\text{л}$; снижение концентрации антитромбина III
Гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры	Плазмообмен	Неэффективность лечения (клиническая и рентгенологическая) при применении консервативной медикаментозной терапии и лечебной бронхоскопии

зе», разработанных в Гематологическом научном центре РАМН: «Плазмоферез не устраняет причину возникших нарушений и должен рассматриваться, как дополнительный метод, обеспечивающий более эффективное воздействие на организм специфических средств терапии, облегчающий состояние больных и создающий резерв времени для активного влияния на факторы патогенеза при помощи других методов лечения, например, химиотерапии или оперативного вмешательства, способствующий мобилизации защитных сил организма» [2].

Общие принципы. Независимо от вида и методики проведения аферезных процедур имеются ряд общих основных положений, которые необходимо учитывать при планировании процедур.

Расчет ОЦП. Для определения параметров процедуры, вида и скорости введения замещающих растворов, необходимо рассчитать объем плазмы пациента или ОЦП. Формулы расчета ОЦП представлены ниже:

$$\text{ОЦП} = k \times M \times (1 - \text{Hct}) \quad (1),$$

где Hct — гематокрит в ед.; M — масса тела (кг); k — коэффициент, равный для мужчин 0,075, для женщин 0,067.

$$\text{ОЦП} = (1 - \text{Hct}) \times (b + c \times M) \quad (2),$$

где Hct — гематокрит в ед.; M — масса тела (кг); b — коэффициент, равный для мужчин 1530 для женщин 864; c — коэффициент, равный для мужчин 41, для женщин 47,2.

$$\text{ОЦП} = 40 \text{ мл/кг} \times M$$

(3),

где M — масса тела (кг).

Современные сепараторы крови автоматически рассчитывают объем циркулирующей крови пациента (ОЦК) и ОЦП по введенным данным: рост, масса тела, гематокрит. Полученные данные в совокупности с видом замещения определяют параметры процедуры: скорость кровотока, скорость и объем замещения, величину фактора разделения, конечный объем клеточной взвеси при цитоферезе.

Особенности распределения веществ в организме и их влияние на эффективность процедур. Циркулируя в организме, вещества по-разному распределяются в общей воде организма и жировой ткани. Выделяют внеклеточный сектор с обособленным внутрисосудистым объемом — плазмой крови и внутриклеточный сектор [4]. Для характеристики веществ в зависимости от особенностей их распределения необходимо указывать их так называемый объем распределения (ОР). ОР — это кажущийся объем, в котором было бы распределено определенное количество какого-либо вещества при условии, что концентрация вещества в этом объеме равна концентрации этого вещества в плазме крови при его введении в организм в той же дозе.

На рис. 1 и в табл. 5 представлены основные типы распределения веществ в организме и некоторые примеры [1].

Кроме того, иммуноглобулины и липопротеиды, циркулирующие в крови, также можно с

Таблица 5

Типы распределения веществ в организме

Вещество	Тип распределения	Пример
A	Распределение в общей воде организма (ОР=45 л), несвязанное	Мочевина
B	Распределение во внеклеточном секторе (ОР=15 л), несвязанное	Альбумин, преальбумины
C	Распределение во внеклеточном секторе, в преимущественной связи с белками плазмы (ОР=9 л)	Сульфаниламиды, акрихин, нитриты, нитраты, растительные яды, токсины бледной поганки
D	Распределение в общей воде организма с преимущественной связью с белками тканей (ОР=90 л)	Трициклические антидепрессанты (имизин, амитриптилин)
E	Преимущественное распределение в жировой ткани (ОР=90 л)	Барбитураты

Примечание. ОР — объем распределения.

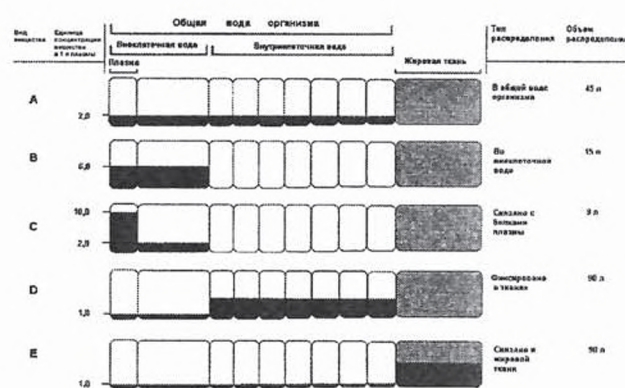


Рис. 1. Схематическое изображение типов распределения веществ в организме.

Вещество A — распределение в общей воде организма (ОР=45 л), несвязанное; вещество B — распределение во внеклеточном секторе (ОР=15 л), несвязанное; вещество C — распределение во внеклеточном секторе, в преимущественной связи с белками плазмы (ОР=9 л); вещество D — распределение в общей воде организма с преимущественной связью с белками тканей (ОР=90 л); вещество E — преимущественное распределение в жировой ткани (ОР=90 л).

полным правом отнести к веществам группы С — с распределением преимущественно во внутрисосудистом русле (табл. 6).

«Рибаунд»-эффект. После снижения уровня патологического компонента плазмы крови в результате проведенной процедуры плазмообмена происходит быстрое, в течение нескольких дней, его восстановление. Этот процесс получил название «рибаунд» (rebound)—эффект (РЭ). РЭ необходимо учитывать для предварительной оценки времени восстановления концентрации компонента плазмы крови — фактора патогенеза заболевания и необходимой частоты проведения процедур. На рис. 2 на примере общего белка сыворотки крови схематично показана динамика концентрации после проведения процедуры плазмообмена.

Скорость восстановления концентрации отлична у разных субстанций плазмы крови [13]. Она складывается из двух компонентов:

- ресинтез удаленной субстанции (при высокой скорости синтеза величина рибаунд-эффекта возрастает); для оценки скорости ресинтеза вещества используется обратно пропорциональное понятие — период полужизни; оно определяется как время (в днях, часах), в течение которого концентрация синтезированной (но не введенной) субстанции уменьшается вдвое;

- перераспределение субстанции между внутрисосудистым, эндолимфатическим и межклеточными пространствами с переходом ее в сосудистое русло.

В табл. 6 скомбинированы вышеперечисленные понятия для некоторых высокомолекулярных компонентов плазмы крови.

Обращают на себя внимание признаки прямой зависимости между молекулярной массой вещества и его долей, находящейся внутри сосудистого русла, и обратная пропорциональность между молекулярной массой и периодом его полужизни.

Процент редукции и объем удаляемой плазмы.

Для оценки эффективности процедуры по количеству удаляемого компонента используют абсолютный показатель — количество удаленного внутрисосудистого компонента в процентах от исходного уровня и относительный показатель — процент редукции удаляемого компонента. Процент редукции рассчитывается как отношение разности концентрации вещества до и после процедуры и концентрации вещества до процедуры, умноженное на 100%. Во время процедуры плазмообмена уровень удаляемого фактора в плазме крови будет снижаться экспоненциально по мере увеличения объема удаляемой плазмы [13].

Наибольшее снижение уровня удаляемого фактора происходит при первой процедуре плазмообмена (ОП) с удалением объема плазмы, эквивалентного одному объему циркулирующей плазмы пациента (1,0 ОЦП). В табл. 7 показана зависимость возрастания процента редукции удаляемого внутрисосудистого компонента от объема удаляемой плазмы (ОУП).

Таблица 6

Характеристики и распределение некоторых высокомолекулярных компонентов плазмы крови

Вещество	Молекулярная масса, дальтон	Внутрисосудистое распределение (%)	Период полужизни (дни)
Альбумин	69 000	40	19
IgG	180 000	50	21
IgA	150 000	50	6
IgM	900 000	80	5
ЛПНП	1 300 000	100	3–5

Таблица 7

Зависимость объема удаляемой плазмы и внутрисосудистого фактора

Объем удаляемой плазмы (часть ОЦП)	Объем удаляемой плазмы (мл)	Процент редукции (%)
0,5	1400	35
1,0	2800	55
1,5	4200	65
2,0	5600	70

Примечание. ОЦП — объем циркулирующей плазмы; ОЦП=40 мл/кг×70 кг=2800 мл, Ht=0,45.

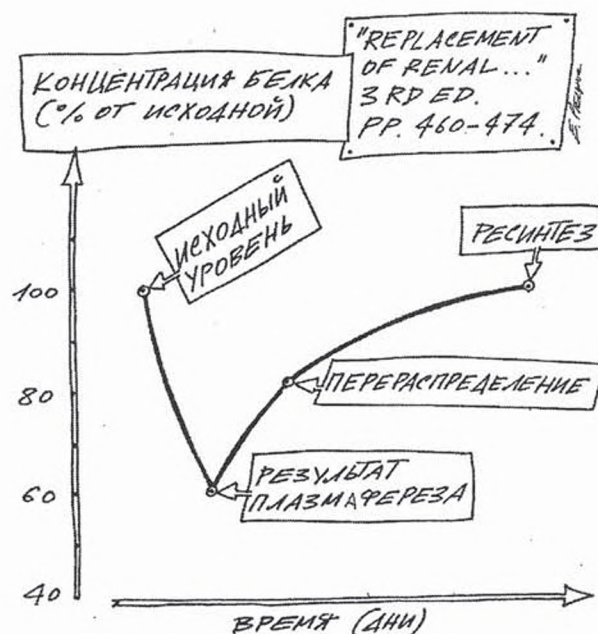


Рис. 2. Динамика концентрации общего белка сыворотки крови после проведения процедуры плазмообмена.

Процент редукции удаляемого фактора меньше, чем при теоретических расчетах из-за внутрисосудистого смешивания замещающего раствора и плазмы, перераспределения веществ из внесосудистого пространства и других факторов. При проведении ОП с удалением 1,0 ОЦП происходит выведение примерно 55% от количества фактора, находящегося в сосудистом русле. Пролонгирование процедуры с удалением плазмы в объеме до 2,0 ОЦП приводит к выведению дополнительно только 15% от исходного количества фактора. Поэтому в ходе одной процедуры целесообразно удалять объем плазмы, эквивалентный ОЦП, из-за низкой эффективности дальнейшего продолжения процедуры и необоснованности затрачиваемых материальных и физических ресурсов.

Как показатель процентного уменьшения концентрации удаляемого фактора, так и процент редукции, рассчитанные только исходя из концентрации до и после процедуры, при оценке эффективности имеют только относительное, а не абсолютное значение (впрочем, как и сама концентрация как параметр). Эти показатели можно использовать для общей оценки и понимания динамики изменения факторов патогенеза, циркулирующих в сосудистом русле, в ходе проведения аферезных процедур (см. раздел «Лабораторный контроль»).

Частота выполнения процедур. Клинические варианты выполнения процедур афереза.

1. По неотложным показаниям — в случае, когда проведение афереза способно предотвратить развитие или уменьшить последствия состояний, угрожающих жизни или приводящих к недостаточности органов. Например, при ДВС-синдроме, отравлениях некоторыми токсинами, миастеническом кризе, гипервискозном синдроме.

2. Курсовое выполнение — проведение повторных курсов из 3–7 аферезных процедур в течение короткого отрезка времени (2–3 нед) при развитии очередного обострения заболевания или в плановом порядке через определенные промежутки времени (месяцы). Подобный подход применяют чаще в комплексном лечении аутоиммунных заболеваний. Частота процедур во время курса определяется эффективностью процедуры (процент редукции) и скоростью увеличения концентрации удаляемой субстанции после процедуры.

3. Программное выполнение — проведение процедур на протяжении длительного периода времени (месяцы, годы) через небольшие промежутки времени (дни, недели). Применяется при лечении наследственных форм гиперхолестеринемии, а также при тяжелом, рефрактерном к стандартной терапии, течении других об-

менных и аутоиммунных заболеваний.

Сосудистый доступ. Имеются два основных варианта организации сосудистого доступа — пункция периферических подкожных вен (кубитальной области и верхней трети предплечья) и пункционная катетеризация центральных вен (подключичной, бедренной, внутренней яремной вен). Вариант доступа определяется в зависимости от используемой методики проведения процедур афереза, клинической ситуации и состояния пациента. Кроме того, возможны так называемые «двухигольный» (когда взятие крови происходит из одной фистульной иглы или линии двухпросветного катетера, а возврат в другую иглу или линию катетера) и «одноигольный» (когда и взятие и возврат крови происходит в одну иглу или линию катетера) варианты проведения процедур.

При проведении дискретного плазмофереза или эритроцитфереза с использованием рефрижераторной центрифуги выполняется пункция периферических вен. При использовании такой методики это наиболее доступный, эффективный и безопасный сосудистый доступ.

При выполнении процедур афереза на сепараторах крови ситуация несколько усложняется. В принципе, стандартным является вариант с пункцией периферических вен. Скорость кровотока в 20–50 мл/мин, которую обычно можно обеспечить при этом сосудистом доступе, достаточна для стабильного течения и конечной эффективности процедур. Это относится как к двухигольному, так и к одноигольному варианту проведения. Однако возникают ситуации, при которых проведение пункций кубитальных вен является заведомо нецелесообразным. Перечислим основные из них:

а) пациент с хроническим заболеванием получал многочисленные внутривенные инъекции. В результате подкожных гематом, травм сосудистой стенки, повреждения эндотелия сосуда осмотически активными медикаментами произошло склерозирование подкожной клетчатки, склерозирование и деформация самой вены. Получение удовлетворительного, устойчивого кровотока и даже сама пункция вены становится проблематичной. В итоге лечебный процесс превращается лишь в обозначение эфферентной процедуры;

б) пациенту необходимо выполнение процедур длительностью 3–5 ч через день в течение 2 нед. По своему состоянию пациент не может находиться все время процедуры в относительно вынужденном положении. Это может привести к потере сосудистого доступа, нарушению программы и общей неэффективности лечения;

в) пациент находится в реанимационном отделении в тяжелом состоянии. Непроизвольные

движения конечностей и туловища также быстро приведут к потере сосудистого доступа при использовании периферических вен;

г) пациенту планируется выполнение плазмообмена с использованием плазмофильтра, что потребует организации скорости взятия крови не менее чем 50 мл/мин.

В некоторых случаях ситуацию можно упростить, используя для пункции подкожных вен периферический пластиковый катетер номеров G16-G20. Однако, во-первых, это возможно не во всех описанных ситуациях, а, во-вторых, можно не получить достаточной скорости кровотока при спадении мягких стенок катетера из-за отрицательного давления в линии взятия крови. Поэтому периферический катетер лучше использовать для возвращения крови при двухигльном проведении процедуры.

В случаях, аналогичных приведенным выше примерам, необходимо выполнение временной пункционной катетеризации центральной вены — бедренной, подключичной или внутренней яремной. Обязательное условие — для катетеризации должны применяться одно- или двухпросветные так называемые «диализные» катетеры. Целесообразность пункции той или иной центральной вены относится к общим вопросам интенсивной терапии, однако, при проведении процедур афереза появляются дополнительные нюансы. При использовании для стабилизации крови цитратного раствора доступ через бедренную вену предпочтителен, так как можно уменьшить риск осложнений, связанных с быстрым введением в центральное русло плазмы с низким содержанием ионизированного кальция. Использование подключичной или внутренней яремной вены может повышать риск развития аритмий сердца из-за местного воздействия плазмы с низким содержанием ионизированного кальция на синоатриальный узел и близлежащие проводящие пути [13].

Стабилизация крови. Для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральном контуре может использоваться гепарин, раствор цитрата натрия или их комбинация.

Стабилизация гепарином. Используется преимущественно при плазмообмене. При проведении процедур плазмообмена необходимое количество гепарина примерно в 2 раза больше, чем при проведении гемодиализа. Это происходит потому, что около $\frac{2}{3}$ вводимого гепарина удаляется вместе с плазмой. Общая доза гепарина рассчитывается индивидуально для каждого пациента. У пациентов с высоким риском развития кровотечения гепарин должен применяться ограниченно или совсем не применяться. У остальных пациентов начальная вводимая доза гепарина составляет 40–60 ЕД/кг массы

тела с последующей инфузией в ходе процедуры со скоростью 1000 ЕД/ч. Эффективность стабилизации крови оценивается по изменению активированного частичного (парциального) тромбопластинового времени (АЧТВ). Оптимальным является удлинение АЧТВ примерно в 1,5 раза от исходного (при нормальных показателях коагулограммы). При удлинении АЧТВ более чем в 2 раза или более 60 мин скорость инфузии снижается до 50 ЕД/ч. Если в течение часа не происходит укорочения АЧТВ, инфузию гепарина прекращают, продолжая контролировать АЧТВ. При его укорочении инфузия гепарина возобновляется. Примерно за 30 мин до окончания процедуры инфузия гепарина должна заканчиваться.

Использование гепарина при проведении цитофереза нежелательно. Во-первых, для проведения цитофереза на современном уровне используются сепараторы крови. Запрограммированные параметры процедуры для получения оптимального результата подразумевают стандартное использование цитратного раствора. При стабилизации гепарином меняются условия гравитационного разделения крови, что делает невозможным выполнение протокола процедур. Во-вторых, даже при адекватной дозе введения гепарина и достаточном удлинении АЧТВ практически всегда наблюдается образование конгломератов в зоне разделения клеточных слоев. Вероятно, из-за высокой концентрации клеток (тромбоцитов или лейкоцитов) и их активации в результате контакта с пластиком системы магистралей и гравитационной нагрузки происходит запуск необратимых механизмов адгезии и агрегации. Гепарин, в отличие от цитрата натрия, не обладает способностью блокировать адгезию и агрегацию. Происходит частичное или полное тромбирование линии отбора выделяемой клеточной взвеси. Это делает невозможным дальнейшее проведение процедуры, ставит под сомнение эффективность и, в конечном итоге, целесообразность афереза как вида лечения.

Стабилизация цитратом. Раствор цитрата в виде глюцигра или кислого цитратного раствора на основе декстрозы (ACD — acid-citrate dextrose) обычно используется при проведении большинства аферезных процедур. Цитратный анион связывает ион кальция и снижает концентрацию ионизированного кальция в экстракорпоральном контуре. Ионизированный кальций является ко-фактором для всего каскада свертывания крови. Кроме того, снижение уровня ионизированного кальция тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов. Раствор ACD имеет две основных прописи, так называемые ACD-A и ACD-B. Они различаются

Таблица 8

**Расчет скорости кровотока в зависимости
от массы тела**

Соотношение антикоагулянт/кровь	Максимально допустимая скорость кровотока (мл/мин)
1:10	1,2×масса тела (кг)
1:15	2,0×масса тела (кг)
1:25	3,0×масса тела (кг)

по содержанию цитрата натрия и лимонной кислоты: соответственно, 2,2 г/дл и 0,73 г/дл в ACD-A, 1,32 г/дл и 0,44 г/дл в ACD-B. Раствор ACD-B применяется в ситуациях, когда происходит возвращение большого количества крови одномоментно или процедура проходит с большой скоростью кровотока. Например, при проведении процедур афереза на сепараторах крови фирмы «Гемонетик» или при проведении мембранного плазмофереза с высоким объемным соотношением антикоагулянт/кровь (1:12–1:15). При проведении процедур на сепараторах крови других фирм стандартно используется раствор ACD-B в объемном соотношении (1:10–1:25). При проведении замещения кристаллоидно-коллоидными растворами устанавливается высокое соотношение 1:10–1:15; при проведении процедуры с замещением свежзамороженной плазмой устанавливается низкое соотношение (1:15–1:25) с учетом количества цитрата, содержащегося в донорской плазме.

Замедление скорости метаболизма лимонной кислоты в печени или превышение его поступления в кровоток над скоростью метаболизма может привести к критическому снижению уровня ионизированного кальция (см. раздел «Осложнения»). Развитие симптомов гипокальциемии необходимо предупреждать, а при их начальных появлении — проводить консервативные и активные мероприятия для увеличения уровня ионизированного кальция [13].

Предупреждение гипокальциемии. Выбор скорости кровотока и объемного соотношения антикоагулянт/кровь. Скорость введения цитрата не должна превышать скорость метаболизма цитрата в печени. Однако способность к метаболизму у всех пациентов неодинакова. Поскольку скорость инфузии цитрата пропорциональна скорости кровотока, высокая скорость отбора крови нежелательна у пациентов с небольшой массой тела, у детей и у лиц с имеющимся нарушением функций печени в результате ее заболевания. Для быстрого расчета максимально допустимой скорости кровотока в мл/мин при определенном соотношении антикоагулянт/кровь в зависимости от массы тела можно использовать табл. 8.

Современные сепараторы крови, например, «Cobe Spectra» фирмы Гамбро автоматически рассчитывают скорость инфузии ACD и скорость кровотока по введенным параметрам пациента — рост, масса тела, гематокрит и вида замещающего раствора.

Дозированное введение глюконата кальция в ходе процедуры. Проводится для повышения уровня ионизированного кальция. Возможны два варианта инфузии. Первый — введение 10% раствора глюконата кальция с помощью инъек-

томата в линию возврата крови. Этот вариант применим только при двухигльном режиме проведения процедуры. Второй вариант — добавление 10% раствора глюконата кальция в замещающий раствор (альбумин или другой), за исключением случаев использования свежзамороженной плазмы во избежание ее свертывания. Количество вводимого или добавляемого раствора рассчитывается так, чтобы на 1 л замещающего раствора приходилось 0,7–0,9 мэкв/л ионизированного кальция. Для соблюдения этого условия, например, на 1 л 5% раствора альбумина необходимо ввести 8,0 мл 10% раствора глюконата кальция [13, 20].

Пероральный прием карбоната кальция. Является альтернативой внутривенного введения глюконата кальция. Пациент принимает внутрь порошки или таблетки карбоната кальция по 500 мг каждые 30 мин по ходу процедуры.

Кроме развития гипокальциемии, использование цитратного раствора для стабилизации крови приводит к повышению уровня бикарбоната плазмы крови. У пациентов с исходно существующим метаболическим алкалозом при любой степени его компенсации это может привести к дополнительному ощелачиванию плазмы и усугублению алкалоза.

Общие принципы плазмозамещения. При проведении большинства процедур плазмообмена и комбинированных процедур (цитоферез и плазмоферез) замещение удаленной плазмы проводится раствором альбумина. Это обеспечивает сохранение онкотического давления плазмы крови. Замещение удаленной плазмы 5% раствором альбумина приводит к неадекватному повышению онкотического давления. Теоретически адекватным по обеспечению онкотического давления раствором альбумина является 3,5% раствор. Однако практически удобнее использовать 5% раствор, так как его приходится готовить ex tempore, разводя официальный 10% раствор. Поэтому при проведении процедуры первую треть рассчитанного объема замещения составляют кристаллоидные и/или коллоидные растворы, а оставшиеся две трети — 5% раствор альбумин.

В зависимости от данных биохимического анализа крови и физических параметров кон-

кретного пациента целесообразно определить минимальный объем удаляемой плазмы, при котором не требуется белкового замещения. Формула расчета [7] дана ниже:

$$\text{ДОУП} = \frac{(\text{ИОБ} - 55) \times \text{ОЦК}}{\text{ИОБ}} \times 100,$$

где ДОУП — допустимый объем удаляемой плазмы; ИОБ — исходный общий белок; ОЦК — объем циркулирующей крови; 55 — допустимая нижняя граница уровня общего белка сыворотки крови (г/л).

Сотрудниками отделения экстракорпоральных методов лечения Гематологического научного центра РАМН (Н.Н.Калинин, Б.Е.Мовшев, В.И.Петрова, М.М.Петров) на основе обширного клинического материала были разработаны принципы адекватного возмещения удаленной плазмы в зависимости от соматического статуса пациента, показаний к проведению процедур и, в конечном итоге, от объема удаляемой плазмы. К сожалению, объем главы не позволяет привести все таблицы и номограммы, а выборочное представление не имеет смысла. Поэтому для полного ознакомления рекомендуем обратиться к первоисточникам, приведенным в конце главы в списке использованной литературы [2].

Система коагуляции обеспечивает адекватное свертывание крови, если концентрация факторов коагуляции не снижается менее 20% от нормы. Ранее применявшаяся в качестве замещающего раствора донорская свежемороженая плазма (СЗП) на современном этапе имеет крайне ограниченные показания для использования (табл. 9).

Из упоминавшихся выше коллоидных растворов при проведении замещения во время плазмообмена в нашей стране наиболее часто используют препараты декстранов (полиглюкин и реополиглюкин). Однако эти препараты не совсем подходят для восполнения объема плазмы при плановых процедурах плазмообмена. Это происходит как в силу особенностей фармакокинетики и метаболизма, так и частоты, и выраженности побочных реакций. Альтернативой в настоящее время является использование препаратов гидроксиэтилового крахмала (Плазмастерил, HAES). Побочные реакции при использовании растворов гидроксиэтилкрахмала, по данным проспективных исследований, составляют 0,007%. Обычно эти реакции в виде папулезной сыпи быстро проходящие, слабо выраженные и клинически незначительные. Растворы гидроксиэтилкрахмала используются обычно как стартовые замещающие растворы и составляют от одной до двух третей всего объема

замещения. Описаны случаи применения раствора HAES для 100% замещения при удалении одного объема циркулирующей плазмы [12]. Противопоказания для использования коллоидного раствора гидроксиэтилкрахмала приведены в табл. 10.

Методики плазмоцитоза и технологические подробности. Совершенствование методов афереза и развитие технологии его проведения шло по пути увеличения степени разделения крови на компоненты. Чем глубже или тоньше этот процесс, тем однороднее по составу удаляемая фракция, тем выше селективность метода афереза.

Фракционирование крови первого порядка — это разделение крови на плазму и клеточную массу. Селективность по выделению компонентов крови отсутствует. Основную

Таблица 9

Показания к применению свежемороженой плазмы (СЗП) для замещения

Показания	Примечания
Удлинение АЧТВ и тромбинового времени перед процедурой у пациента, не получающего антикоагулянтов	СЗП вводится в конце процедуры в дозе 600–700 мл
Уровень фибриногена перед процедурой менее 1,25 г/л	СЗП составляет не менее половины рассчитанного объема замещения
Уровень тромбоцитов перед процедурой менее $110 \times 10^9/\text{л}$	СЗП составляет не менее половины рассчитанного объема замещения
Проведение плазмообмена при ДВС-синдроме	Является обязательным условием выполнения процедуры; СЗП составляет 100% замещающего раствора
Проведение плазмообмена при гемолитико-уремическом синдроме	Является обязательным условием выполнения процедуры; СЗП составляет 100% замещающего раствора

Таблица 10

Противопоказания для использования коллоидного раствора крахмала

Застойная сердечная недостаточность
Почечная недостаточность
Печеночная недостаточность
Коагулопатия
Гипервязкость крови
Аллергические реакции на крахмал
Беременность
Лактация — кормление ребенка
Возраст до 12 лет

часть клеточной массы составляют эритроциты. В зависимости от цели лечения проводят удаление плазмы или клеточной массы (эритроцитозез).

Фракционирование второго порядка — это выделение какой-либо части плазмы или вида клеток. Например, неселективное выделение липопротеидов плазмы крови, выделение тромбоцитов или лейкоцитов.

В результате фракционирования третьего порядка происходит преимущественное выделение какого-либо определенного компонента плазмы или пула клеток крови. Например, криоферез — удаление криоглобулинов, LDL-аферез — удаление липопротеидов низкой плотности, лимфоцитозез или гранулоцитозез — соответственно, выделение лимфоцитов и гранулоцитов.

Методы афереза делятся на гравитационные, фильтрационные и сорбционные.

Гравитационные методы основаны на разделении крови на плазму и клеточные элементы путем ускоренного осаждения последних. Исторически в начале века первые удаления плазмы крови у больных выполняли после естественного осаждения клеточных элементов. Сейчас быстрое разделение крови достигается многократным увеличением силы тяжести при быстром вращении объема крови. Компоненты крови располагаются в соответствии со своей плотностью. Эритроциты перемещаются дальше всего от центра вращения, плазма крови остается ближе всего к центру вращения. Между эритроцитами и плазмой крови в порядке удаления от центра вращения располагаются тромбоциты, лимфоциты и гранулоциты. Существуют два метода гравитационного афереза: дискретный и непрерывно-поточный.

Наибольшее распространение в нашей стране получил *дискретный метод* и его методика с использованием центрифуг с принудительным охлаждением. Кровь пациента набирается самоотком в пластиковый контейнер в объеме 400–450 мл и центрифугируется. В зависимости от конечной цели процедуры подбираются параметры работы центрифуги. При качественном оборудовании и отработанной технологии с помощью дискретного метода можно проводить следующие процедуры:

- плазмоферез;
- эритроцитозез;
- тромбоцитозез;
- криоплазмоферез;
- лейкоцитозез.

Характеристика метода представлена в табл.

11.

В работе некоторых аппаратов для автоматического разделения крови (сепараторы крови)

отдельных фирм (Гемонетик, Бакстер) также используется принцип дискретности. Процесс разделения крови на плазму и клетки состоит из 2 циклов. Во время первого цикла происходит отбор крови и ее разделение с накоплением эритроцитарной массы в самой делительной емкости или специальном резервуаре. Во время второго цикла происходит возвращение эритроцитарной массы и введение замещающего раствора. Из-за уменьшения объема экстракорпорального контура удалось уменьшить объем одномоментно эксфузируемой крови, но основные недостатки метода остались.

При *непрерывно-поточном методе* афереза происходит одновременное взятие, разделение крови и возвращение неудаляемых компонентов крови пациенту. У сепараторов крови, работающих по этому принципу, за счет непрерывного тока крови сократился объем экстракорпорального контура. Разделение крови происходит в плоской, прямоугольной в сечении камере, имеющей форму разорванного кольца, которая названа «делительным ремнем» (рис. 3).

«Делительный ремень» помещается в специальную, вращающуюся во время работы се-

Таблица 11

Характеристика дискретного метода афереза

Преимущества метода	Недостатки метода
Простота выполнения	Большой объем одномоментной эксфузии крови
Относительная дешевизна	Значительная длительность процедуры при увеличении ОУП
Использование одного общего доступа	Недостаточная эффективность в проведении ряда процедур (тромбоцитозез, лейкоцитозез)
	Невозможность проведения селективных процедур

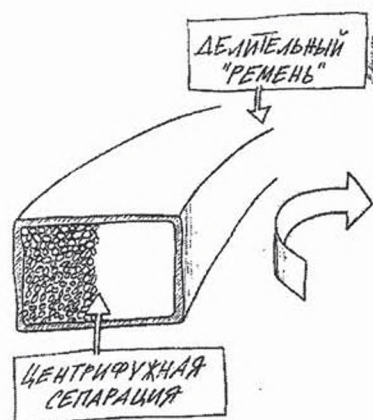


Рис. 3. Схематическое изображение сечения делительной камеры.

паратора, кассету. Цельная кровь поступает с одного конца делительной камеры и при непрерывном токе разделяется на заданные компоненты, которые постоянно удаляются на другом, противоположном конце делительной камеры. Благодаря непрерывному току крови при точном подборе скорости кровотока через делительную камеру и тонкой скорости вращения делительной камеры удалось революционно повысить качество фракционирования крови. Характеристики метода представлены в табл. 12.

Использование современных непрерывно-поточных сепараторов крови дает полное право называть аферезные процедуры «гравитационной хирургией крови».

Мембранная фильтрация крови проводится через полупроницаемую мембрану с диаметром

пор 0,2–0,6 мк. Поры такого диаметра пропускают плазму, но задерживают все форменные элементы крови [13]. Схема проведения плазмофильтрации показана на рис. 4.

Эффективность плазмофильтрации прямо пропорциональна скорости кровотока, диаметру пор, трансмембранному давлению и обратно пропорциональна величине гематокрита и вязкости крови (рис. 5).

Из-за опасности тромбирования фильтра минимальная скорость кровотока составляет 50 мл/мин. Оптимальная скорость кровотока — 100–120 мл/мин. При этом удаление плазмы проходит со скоростью 30–50 мл/мин. Для характеристики эффективности плазмофильтрации используется показатель коэффициента просеивания. Это величина указывает, какой процент удаляемой субстанции выводится с плазмой. Коэффициенты просеивания для некоторых веществ показаны в табл. 13.

Молекулярная масса веществ, проходящих через эту мембрану, достигает 2 млн дальтон.

Таблица 12
Характеристика непрерывно-поточного метода афереза

Преимущества метода	Недостатки метода
Небольшой объем одномоментной эксфузии крови	Необходимость использования двух сосудистых доступов или двухпросветного центрального венозного катетера
Небольшой объем экстракорпорального контура	Дорогостоящее оборудование и расходный материал
Возможность точного регулирования скорости отбора крови и введения замещающих растворов	
Сокращение времени процедуры	
Возможность тонкой регулировки процесса гравитационного разделения клеток крови и получение взвеси с преобладанием определенного вида клеток	
Базовый метод для проведения селективных методов: сорбция липопротеидов низкой плотности; сорбция иммуноглобулинов	

Таблица 13
Коэффициент просеивания для некоторых компонентов плазмы крови

Название	Коэффициент просеивания (%)
Общий белок	90
Альбумин	>95
IgG	>90
IgA	85
IgM	80
C ₃ или C ₄	85
Фибриноген	>95
Холестерин	80
Триглицериды	85

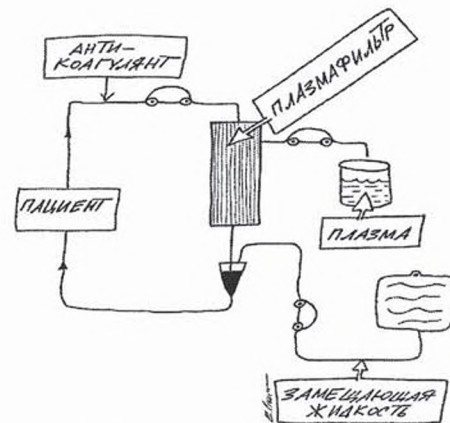


Рис. 4. Схема проведения процедуры плазмообмена с использованием плазмофильтра.

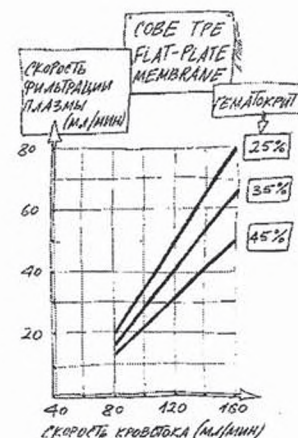


Рис. 5. График, отражающий зависимость эффективности плазмофильтрации.

К примеру, масса молекулы циркулирующих иммунных комплексов с IgG составляет около 1 млн дальтон.

Характеристика метода приведена в табл. 14.

При ферезе с использованием сорбционных методов происходит связывание специфических молекул компонентов плазмы крови на специальном сорбенте. Основные составляющие плазмы, которые в настоящее время удаляются с помощью такого метода, это липопротеиды низкой плотности и иммуноглобулины.

Лабораторный контроль. Объем исследований при назначении и проведении курса аферезных процедур должен быть достаточен для обеспечения обоснованности, безопасности проведения и объективной оценки эффективности лечения. С другой стороны, излишняя перегруженность лечебного процесса лабораторными исследованиями может привести к выполнению малозначимых тестов и дополнительной нагрузке на лабораторию. Обоснованием для расширения перечня исследований могут служить:

- особенности клинического состояния пациента;

- проведение дополнительных научных исследований.

При определении объема лабораторных исследований период участия в лечении пациента врача, выполняющего процедуры афереза, целесообразно разбить на три этапа:

- 1) этап определения необходимости проведения аферезной терапии;

- 2) этап непосредственного проведения курса процедур;

- 3) этап послепроцедурного контроля и оценки результатов лечения.

На каждом из этапов проведения лабораторных исследований имеет определенный смысл.

На первом — происходит оценка показаний и противопоказаний к проведению аферезной процедуры. Наряду с амнестическими и клиническими данными результаты лабораторных

проб имеют основное значение. Однако по своей значимости лабораторные данные могут быть различны. Как правило, они выступают как уточняющие дополнительные факторы (например, при ревматоидном артрите). В ряде случаев, преимущественно в экстренных ситуациях, выполнение лабораторных проб имеет две основных цели:

- текущая оценка влияния процедуры афереза на состояние пациента (обязателен контроль уровня гемоглобина, гематокрита, общего белка и/или альбумина, коагулограммы);

- текущая оценка влияния процедуры афереза на уровень удаляемых веществ.

Четко установленная, взятая за правило система контроля позволяет своевременно выявлять тенденции в динамике показателей, а также проводить коррекцию выполнения как каждой процедуры, так и всего курса в целом.

После окончания запланированного курса процедур афереза лабораторный контроль проводится с основной целью — оценка результатов. В совокупности с данными других методов исследования это позволит оценить эффективность курса. По уровню конечной эффективности должно быть принято одно из тактических решений:

- о завершении курса;

- о продолжении проведения процедур с модификацией методики проведения или комбинировании методик афереза.

Перечень лабораторных исследований дан в табл. 15. Указан минимально необходимый набор тестов для обеспечения подготовки и проведения аферезных процедур на высоком профессиональном уровне. В противном случае, так же как и при необоснованном расширении показаний, велика вероятность дискредитации афереза как метода лечения и превращение его в некоторое подобие «ритуальной» процедуры.

Несмотря на то, что за последние годы были опубликованы много работ об оценке влияния процедур афереза, известно мало попыток провести сравнение между двумя, а тем более тремя методиками выполнения афереза. Большинство работ, посвященных оценке эффективности, основаны на определении процента редукции субстанций, прямая связь которых с патогенезом доказана [например, общий холестерин, ЛПНП, ЛП(а), фибриноген, иммуноглобулины] в плазме пациента до и после выполнения каждой процедуры или нескольких последовательных процедур. Однако даже при беглой оценке выявляется значительный разброс в результатах не только при ис-

Таблица 14

Характеристика фильтрационного плазмафереза

Преимущества метода	Недостатки метода
Простота выполнения	Требуется высокая скорость кровотока
Относительная дешевизна	Осложнения от введения антикоагулянта при быстром объемном возвращении крови (см. раздел осложнений)
Получение плазмы без клеток крови	Невозможность выполнения цитофереза
Небольшой объем одномоментной эксфузии крови	

Таблица 15

Перечень лабораторных исследований

Клинический анализ крови
СОЭ
Биохимический анализ крови (стандартный)
Мочевая кислота плазмы крови
КОС капиллярной крови
Общий анализ мочи, при необходимости пробы Зимницкого и Реберга
Иммунограмма: уровень иммуноглобулинов, С ₃ -компонента комплемента, ЦИК, ЦР белок, фибриноген, количество Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, NC-клеток, показатели фагоцитарной активности гранулоцитов
Тест на ревматоидный фактор
Тест на антиДНК и антиРНК антитела
Коагулограмма: ВСК, протромбиновый индекс, тромбиновое время, определение АЧТВ, антитромбина III, плазминогена, ПДФ, агрегация тромбоцитов
Уровень средних молекул крови и мочи
Исследование реологических свойств крови
Исследование липидного обмена: общий холестерин, триглицериды, фракции липопротеидов, определение индекса Климова, фосфолипиды, апопротеины А и В и коэффициент АпоВ/АпоВ
Определение уровня аутоантител к альвеолярной и гломерулярной базальным мембранам

пользовании разных методик, но и при выполнении афереза по одной методике, но разными авторами. Данное обстоятельство объясняется рядом причин:

- 1) часто выбранные группы пациентов малы или гетерогенны по клиническим признакам;
- 2) неточное определение объема циркулирующей плазмы пациентов. Разница в оценке объемов плазмы приводит к различным результатам в определении объема обработанной крови и плазмы и в степени редукции той или иной атерогенной субстанции;
- 3) часто не приводится начальная концентрация ЛПНП или других атерогенных субстанций, что важно для сравнительной оценки, выраженной в процентах;
- 4) объем обработанной плазмы меняется не только в зависимости от методики, но и от медицинского учреждения и каждой проведенной процедуры, т. е. от низкой стандартизации схем проведения;
- 5) эффект гемодилюции после выполнения процедуры также важный, но часто игнорируемый фактор. Так, при проведении иммуносорбции или адсорбции на сафарозе происходит значительная гемодилюция за счет использования антикоагулянта и введения плазмозамещающих

растворов. Однако при проведении гепарининдуцированной криопреципитации возможна как гемодилюция, так и гемоконцентрация. Это оказывает существенное влияние на уровень субстанций после процедуры, что затрудняет подсчет и сравнение степени их редукции;

б) скорость кровотока при проведении процедуры, влияющая на скорость потоков плазмы, также определяет эффективность удаления, особенно при высокоселективных методах [14].

Принимая во внимание вышеизложенное, Ion S. Jovin, Uwe Taborski, Gert Muller-Berghaus предложили схему стандартизации при оценке эффективности процедур по результатам лабораторных проб [14]. При расчетах вводится коэффициент поправки на гемодилюцию — Fs:

$$Fs = (1 - H_2) \times H_1 / (1 - H_1) \times H_2,$$

где H₁ — гематокрит до, а H₂ — гематокрит после процедуры афереза.

Проводить расчет редукции субстанций в процентах или ммоль/л как простую разницу между исходной и конечной концентрацией в корне неверно по причинам, перечисленным выше. Методологически правильнее оценивать количество или массу удаляемых субстратов. Для практического применения была предложена следующая кинетическая модель, которая, например, для липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) выглядит так:

$$УМ_{ЛПНП} = (ЛПНП_1 - ЛПНП_2 \times Fs) \times ОЦП,$$

где УМ_{ЛПНП} — удаленная масса ЛПНП; ЛПНП₁ и ЛПНП₂ — концентрация ЛПНП до и после процедуры, соответственно; ОЦП — объем циркулирующей плазмы пациента.

Данный показатель удобен тем, что, вычисляя соотношение между удаленной массой вещества и удаленной массой общего белка, можно оценить селективность используемой аферезной методики. Для оценки возможности методики и сравнения эффективности проведенных процедур по удалению какого-либо субстрата из определенного количества обрабатываемой плазмы был введен показатель соотношения удаленной массы субстрата к объему обработанной плазмы или, по-другому, произведение концентрационной редукции (ммоль/л) и соотношения объема циркулирующего плазмы пациента и объема обработанной плазмы. Данный показатель назван «эффективная удаляемая масса» и может быть определен для каждого субстрата, удаляемого во время аферезной процедуры по формуле (например, для ЛПНП):

$ЭУМ_{лпнп} = (ЛПНП1 - ЛПНП2 \times F_s) \times ОЦП / ООП$,

где ЭУМ_{лпнп} — эффективная удаляемая масса; ООП — объем обработанной плазмы.

Если объем обработанной плазмы равен объему плазмы пациента, то ЭУМ соответствует изменению концентрации субстрата. Если объем обработанной плазмы больше объема плазмы пациента, то ЭУМ будет меньше, чем изменение концентрации, и это будет указывать на низкую эффективность удаления даже при удовлетворительной концентрационной редукции.

Осложнения [13, 18]. Как и при каждом инвазивном вмешательстве, в ходе проведения плазмоцитоза и в послеоперационный период возможно развитие осложнений. Ниже приведены наиболее распространенные осложнения, сгруппированные по причинному признаку.

1. Осложнения, связанные с организацией сосудистого доступа:

- а) гематома в месте пункции;
- б) пневмоторакс, пункция артерии при пункционной катетеризации подключичной или внутренней яремной вен;
- в) флебит.

2. Осложнения, связанные с процедурой:

- а) гипотензия в результате уменьшения ОЦК при заполнении кровью экстракорпорального контура;
- б) гипотензия в результате уменьшения онкотического давления при значительном снижении концентрации альбумина и общего белка плазмы;

- в) кровоточивость в результате снижения концентрации факторов коагуляции;
- г) образование гипонкотических отеков при значительном снижении концентрации альбумина и общего белка плазмы;

- е) уменьшение концентрации клеточных элементов (тромбоцитов, лейкоцитов);
- ж) реакции гиперчувствительности, связанные с непереносимостью используемых медикаментов;

- з) реакции гиперчувствительности, связанные с непереносимостью средств стерилизации систем магистралей — этиленоксида, метаболический ацидоз при замещении 1,0–1,5 ОЦП удаленной плазмы коллоидно-кристаллоидными растворами.

- 3. Осложнения, связанные с стабилизацией крови:

- а) кровоточивость, преимущественно при использовании гепарина;
- б) гипокальциемический синдром при использовании цитрата натрия: онемение конеч-

ностей, лица, губ и языка; озноб; гипотензия; аритмия; судороги мышц;

- в) метаболический алкалоз при использовании в ходе процедуры больших количеств цитрата — 800,0 мл и более.

Как можно заметить, основная масса осложнений связана непосредственно с подготовкой и проведением аферезных процедур, а не с осложнениями в течении основного заболевания.

И хотя список довольно обширный, количество осложнений при проведении курсов аферезной терапии можно сократить до минимума и даже совсем их избежать при условиях:

- соблюдение принципов проведения аферезных процедур;
- тщательный мониторинг пациента в ходе процедуры и в ближайший послеоперационный период;
- правильное определение показаний и противопоказаний к проведению процедур афереза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ефимова Л.К., Бора В.М. Лекарственные отравления у детей. — Киев: Здоровье, 1995.
2. Калинин Н.Н., Мовшев Б.Е., Петрова В.И., Петров М.М. Плазмозамещение при проведении лечебного плазмафереза: Метод. указ. — М., 1993.
3. Климов А.Н., Белоцерковский М.В., Гуревич К.Я. и др. Курсовое применение плазмообменов экстракорпорально-модифицированной аутоплазмой на основе технологии криоплазмасорбции // Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1, № 3. — С. 29–36.
4. Козинец Г.И., Бирюкова Л.С., Горбунова Н.А. и др. Практическая трансфузиология. — М.: Трида-Х, 1997.
5. Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Флакс Г.А. и др. Первый опыт применения цитофереза с экстракорпоральной иммунотерапией лейкоинфекцией у больных псориазом // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 1998. — № 3. — С. 35–39.
6. Курбачева О.М., Порошина Ю.А., Читаева В.Г. и др. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия тяжелых глюкокортикоидозависимых аутоиммунных заболеваний // Тер. арх. — 1992. — Т. 64, № 8. — С. 73–76.
7. Лесков В.П., Гушин И.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия // Пульмонология. — 1993. — № 3. — С. 10–15.
8. Мовшев Б.Е., Калинин Н.Н., Петрова В.И. Выбор режима лечебного плазмафереза // Тер. арх. — 1992. — Т. 64, № 9. — С. 90–93.
9. Семиволков В.И., Муромский Ю.А. Обменный плазмаферез в комплексной терапии гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры: Метод. реком. — М., 1986.
10. Хохлов А.В., Бельских А.Н., Костюченко А.Л., Зубарев П.Н. Эфферентные методы в лечении циррозом обусловленного резистентного асцита // Эфферентная терапия. — 1996. — Т. 1, № 1. — С. 36–40.
11. Юдина С.М., Гапонов А.М., Писарев В.М. и др. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия больных сепсисом и тяжелой гнойной инфекцией // Вестн. интенсивной терапии. — 1995. — № 3. — С. 23–28.

12. Brecher M.E., Owen H.G., Bandarenko N. Alternatives to albumin: starch replacement for plasma exchange // J. Clin. Apheresis.—1997.—Vol. 12., № 3.—P. 146–152.
13. Hakim R.M., Siami G.A. Plasmapheresis // Handbook of Dialysis, 2nd / Ed. J.T. Daugirdas, T.S.Ing.—Boston: Little, Brown and Co., 1993.—P. 218–245.
14. Jovin I.S., Taborski U., Muller-Berghaus G. Comparing low-density lipoprotein apheresis procedures: difficulties and remedies // J. Clin. Apheresis.—1996.—Vol. 11, № 3.—P. 168–170.
15. Khaitov R.M., Galperin E.I., Podobin N.P. et al. Extracorporeal immunopharmacotherapy in patients with chronic septic cholangitis. // Hepatogastroenterology.—Vol. 40, № 2.—P. 126–130.
16. Lees S.R., Holmens N.N., Stadler R.W. et al. Treatment of hypercholesterolemia with heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) // J. Clin. Apheresis.—1996.—Vol. 11, № 3.—P. 132–137.
17. Simon T.L. Apheresis: Principles and Practices // Principles of transfusion medicine / Ed. E.C.Rossi, T.L.Simon, G.S.Moss — Baltimore: Williams & Wilkins, 1991.—P. 521–527.
18. Strauss R.G. Mechanisms of adverse effects during hemapheresis // J. Clin. Apheresis.—1996.—Vol. 11, № 3.—P. 160–164.
19. Strauss R.G., Gilcher R.O., Kasprisin D.O. et al. An overview of current management // J. Clin. Apheresis.—1993.—Vol. 8.—P. 189–272.
20. Weinstein R. Prevention of citrate reaction during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid // J. Clin. Apheresis.—1996.—Vol. 11, № 4.—204–210.

Поступила в редакцию 22.02.2001 г.