

Терапевтический плазмообмен в интенсивной терапии и интенсивной нефрологии

М.С. Ветшева¹, К.Э. Лосс², О.Л. Подкорытова², Е.В. Лебедьков², И.А. Столбова²,
И.Н. Назарова², Н.Я. Ткаченко², Р.А. Тарнопольский², И.И. Яковлева²

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, кафедра анестезиологии и реаниматологии,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия

² ГБУЗ "ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы",
123182 Москва, ул. Пехотная, 3/2, Москва, Россия

Therapeutic plasma exchange in intensive care and intensive nephrology

M. S. Vetsheva¹, K.E. Loss², O.L. Podkorytova², E.V. Lebedkov², I.A. Stolbova², I.N. Nazarova²,
N.Y. Tkachenko², R.A. Tarnopolskiy², I.I. Yakovleva²

¹ chair of intensive care and anesthesiology, I.M. Sechenov First Moscow Medical University,
Str. Trubetskaya, 8, b. 2, 119991 Moscow, Russian Federation

² Moscow City Hospital № 52, 3/2 Pekhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: терапевтический плазмообмен, аутоантитела, иммуноглобулины, факторы свертывания, сепсис, полиорганная недостаточность

Резюме

Терапевтический плазмообмен (ПО) – это процедура, которая представляет собой процесс удаления большого объема плазмы с последующим замещением, при этом происходит удаление различных биологически активных веществ, которые оказывают патологическое воздействие на организм пациента. Плазмообмен при некоторых заболеваниях является одним из звеньев патогенетической терапии (АНКА-ассоциированный системный васкулит, антифосфолипидный синдром, синдром Гудпасчера, тромботическая микроангиопатия и др.), удаляя циркулирующие иммунные комплексы, повреждающие ткани и органы-мишени, восстанавливает нарушенную систему свертывания крови. В 2016 году вышли последние практические рекомендации американского общества афереза, в котором ведущие специалисты в области аферезной терапии на основании анализа многочисленных клинических исследований, дают врачам всех специальностей, занимающихся экстракорпоральной детоксикацией, четкие рекомендации по применению аферезных технологий. Также разработаны 4 категории показаний и противопоказаний, оценивающих пользу проведения процедур афереза для конкретной нозологии. Внесен ряд новых заболеваний, таких как атопический (нейро) дерматит (атопическая экзема), кардиальная неонатальная волчанка, энцефалопатия Хашимото, HELLP синдром, при которых ПО является одним из ведущих лечебных мероприятий наряду с цитостатической и глюкокортикостероидной терапией. Однако остается ряд заболеваний, при котором использование ПО остается спорным, как например сепсис, это заставляет проводить дальнейшие исследования в этом направлении.

Abstract

Therapeutic plasma exchange (PE) is a procedure of removing and replacing a large volume of plasma with various biologically active substances that have a pathological effect on the patient. Plasma

Адрес для переписки: Ольга Львовна Подкорытова
e-mail: o-podkorytova@yandex.ru

Corresponding author: Olga L. Podkorytova
e-mail: o-podkorytova@yandex.ru

exchange in some diseases is one of the components of pathogenetic therapy (ANCA-associated systemic vasculitis, antiphospholipid syndrome, Goodpasture's syndrome, thrombotic microangiopathy, etc.). PE removes circulating immune complexes damaging tissues and organs and restores the coagulation system. In the practical recommendations of the American Apheresis Society (2016) leading experts in the field of apheresis therapy, based on an analysis of numerous clinical studies, gave clear recommendations to use the apheresis technologies for extracorporeal detoxification. Also 4 categories of indications and contraindications, assessing the benefits of carrying out apheresis procedures for a specific nosology were specified. A number of new diseases have been introduced, such as atopic (neuro) dermatitis (atopic eczema), cardiac neonatal lupus, Hashimoto encephalopathy, HELLP syndrome, in which PE is one of the leading therapeutic approaches as well as cytotoxic and glucocorticosteroid therapy. However, the use of plasma exchange in the treatment of some diseases remains controversial, for example, sepsis. So further research is needed.

Key words: *therapeutic plasma exchange, autoantibodies, immunoglobulins, coagulation factors, sepsis, multiorgan failure*

Плазмаферез – термин, которым обозначают процедуры экстракорпорального разделения компонентов крови с последующей фильтрацией плазмы. Фильтрацию плазмы из цельной крови осуществляется двумя способами: центрифугирование или плазмообмен через полупроницаемую мембрану.

При центрифугировании происходит разделение крови на клеточные элементы и плазму, после чего плазму удаляют, а клеточные элементы реинфузируют пациенту, смешивая с донорской плазмой или другим замещающим раствором [1].

Терапевтический плазмообмен (ПО) – это процедура, которая представляет собой процесс забора большого объема плазмы с последующим замещением. Удаление плазмы может достигать значительного объема и, если не проводится одновременное её замещение, то развивается гиповолемия и сосудистый коллапс. При ПО происходит разделение компонентов крови путем фильтрации через высокопроницаемую мембрану. Кровь через поры в мембране разделяется на клеточные и неклеточные компоненты, при этом происходит удаление крупномолекулярных веществ, таких как антитела, иммунные комплексы, криоглобулины, легкие цепи, эндотоксины, липопротеины, содержащие холестерин, при этом сохраняются клеточные элементы крови. Удаленная плазма замещается донорской плазмой или раствором альбумина (как правило, это 5% раствор). Плазмаферез удаляет меньшее количество плазмы, обычно менее 15% от объема крови пациента, и поэтому не требует замены удаленной плазмы. В процессе ПО из-за разбавления плазмы замещающей жидкостью удаляемые вещества полностью не элиминируются. При каждом обмене от 1 до 1,5 литров плазмы, удаляется только 60%-70% патологического вещества, присутствующего в плазме к моменту начала ПО. Эффективность процедуры зависит от объема плазмы (ОП), удаленной по отношению к общему объему циркулирующей плазмы (ОЦП), от распределения патогенного вещества между внутрисосудистым и внесосудистым пространствами, а также скорости образования и распределения патологического субстрата между

секторами. За один объем плазмы удаляется лишь 65% патологических веществ из внутрисосудистого пространства. При обработке 1,5 ОП удаляется около 75%, а при замещении двух ОП удаляется около 85% патологического субстрата [2]. Перераспределение веществ большой молекулярной массы между внесосудистым и внутрисосудистым пространствами будет происходить относительно медленно (от 1% до 3% в час). Таким образом, для удаления патологической субстанции может потребоваться несколько последовательно проведенных плазмообменов с интервалом от 24 до 48 часов. Если ресинтез патологического вещества происходит медленно (т.е. медленно формирующееся антитело), то понадобится, по меньшей мере, 5 процедур ПО в течение 7-10 дней для удаления 90% первоначального объема патологической субстанции. Если скорость синтеза высокая (то есть, быстро формирующая антитело, компоненты комплемента), то могут потребоваться дополнительные процедуры. При некоторых аутоиммунных заболеваниях скорость образования аутоантител может значительно превышать общее количество иммуноглобулинов. Это характерно для синдрома Гудпасчера, при котором отмечается быстрый рост антител к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ) после проведенного ПО. Таким образом, абсолютное снижение на 70% патогенных аутоантител требует, по меньшей мере, 3 ОП и гораздо более интенсивный график лечения и применяется при отсутствии эффекта от иммуносупрессивной терапии [3].

Механизм действия плазмообмена основан на объемном удалении и замене плазмы, при котором удаляются патологические вещества, такие как иммуноглобулины, иммунные комплексы и цитокины. Предполагалось, что удаление этих веществ представляют собой основной механизм действия ПО. Однако это не объясняет отсроченное действие плазмообмена в некоторых случаях. Дополнительные исследования свидетельствуют о том, что ПО может обладать иммуномодулирующим эффектом после удаления иммуноглобулинов. При исследовании *in vitro* выявлен эффект ПО на Т-клетки,

при котором отмечен сдвиг в балансе Th1/Th2 со сдвигом к Th2/Th3, что в свою очередь приводило к подавлению выработки IL-2 и IFN [4]. Процедура ПО является неселективной, поэтому одновременно происходит удаление как нормальных, так и патологических компонентов плазмы. Например, при использовании в качестве замещающего раствора – раствор альбумина снижается активность многих факторов свертываемости и выявляются патологические сдвиги в коагулограмме. Значительно снижается концентрация факторов V (FV), FVII, FVIII, FIX, FX и VWF [5, 6, 7]. Восстановление нормальной активности FVIII, FIX и фактора Виллебранда происходит не ранее чем через 4 часа после процедуры ПО, в то время как остальные факторы свертывания крови восстанавливают свою активность только через 24 часа после процедуры, например фибриноген достигает 66 % уровня от исходного только через 72 часа после процедуры [8].

Плазмообмен был впервые использован в 1952 году у больных с множественной миеломой с целью уменьшения гипервязкости крови. В 1970-х годах ПО стал применяться как метод лечения неврологических заболеваний [9, 10].

Впервые в 1982 году Совет Американской медицинской ассоциации по научным вопросам принял решение о систематизации показаний к плазмообмену и способам его проведения. Была создана экспертная группа из 10 специалистов по разным клиническим направлениям для анализа имеющихся на тот период времени данных об эффективности ПО.

Полученные результаты позволили выделить 4 категории показаний/противопоказаний для каждой конкретной нозологии, где использовался данный метод экстракорпоральной гемокоррекции:

- I. Состояния, когда аферез – это первая линия терапии (монотерапия или в сочетании с другим лечением).
- II. Вторая линия терапии – либо как самостоятельное лечение, либо в сочетании с другими режимами лечения.
- III. Оптимальная роль аферезной терапии не установлена. Принятие решений должно быть индивидуальным.
- IV. Нарушения, в которых опубликованные доказательства демонстрируют или предполагают, что аферез является неэффективным или вредным.

С 1982 года по настоящее время уже выпущено несколько руководств по аферезной терапии, где на сегодняшний день имеются четко прописанные положения по плазмообмену. Последнее руководство американского общества афереза издано в 2016 году [11]. В этом руководстве представлены три обязательных условия для адекватного проведения ПО, чтобы плазмообмен был обоснованным методом лечения, необходимо соблюдать как минимум одно из этих условий:

- I. удаляемое вещество имеет более высокую молекулярную массу (≥ 15000 d), которое не может быть удалено другими методами экстракорпоральной детоксикации (гемофильтрация или диализ с высоким потоком).
- II. экзогенное отравляющее вещество, требующее быстрого выведения из организма, что невозможно при общепринятой терапии.
- III. длительно циркулирующее в организме пациента патологическое вещество с длительным периодом полувыведения может с успехом удалено при ПО, что соответственно уменьшит повреждающее действие на органы и ткани.

Примером последнего положения может служить удаление аутоантител. Естественный период полувыведения иммуноглобулина G (IgG) составляет приблизительно 21 день, а иммуносупрессивная терапия не может немедленно приостановить их выработку, что может оказаться фатальным у больных с АНКА-ассоциированным васкулитом (ААВ) [12].

Терапевтический эффект ПО достигается путем восстановления реологии крови (снижение вязкости), улучшение микроциркуляции, нормализации функции эндотелия сосудов, эритроцитов, тромбоцитов, повышения оксигенации тканей, снижения активности аутоантител. Основными показаниями к плазмообмену в практике интенсивного терапевта, могут являться – атопический (нейро-) дерматит (атопическая экзема), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), АНКА-ассоциированный системный васкулит с поражением почек, легких, кожи, ЦНС, системы крови (гранулематоз Вегенера), синдром Гудпасчера, системная красная волчанка, эритропоэтическая порфирия, энцефалопатия Хашимото (чувствительная к стероидам энцефалопатия), острая печеночная недостаточность, HELLP синдром, тромботическая микроангиопатия (ТМА), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ТТП (болезнь Мошковиц), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), антифосфолипидный синдром (АФС) и как его крайне тяжелая форма – катастрофический АФС (КАФС), сепсис [12].

Острая печеночная недостаточность

Острая печеночная недостаточность (ОПЧН) – острое повреждение печени возникает под действием гепатотоксических веществ, аутоиммунного гепатита, в критических состояниях, при неопластической инфильтрации, острым синдромом Бадда-Киари. Смертность достигает 50-90% вследствие острых метаболических нарушений, печеночной энцефалопатии и тяжелой коагулопатии. Системы поддержки печени включают клеточные и неклеточные методы терапии, такие как ПО, альбуминовый диализ, MARS (система рециркуляции молекуляр-

ных адсорбентов), фракционированное разделение и адсорбция плазмы, селективная плазменно-обменная терапия. Другие новые перспективные подходы включают трансплантацию гепатоцитов и тканевую инженерию [13, 14]. ПО при ОПЧН удаляет связанные с альбумином токсины, а также несвязанные токсины, включая ароматические аминокислоты, аммиак, эндотоксин, индолы, меркаптаны, фенолы и другие факторы, которые могут быть причиной печеночной комы, гиперкинетического синдрома и снижения системного сосудистого сопротивления. ПО также может восстанавливать гемостаз, обеспечивая факторы коагуляции и удаление активированных факторов свертывания крови, тканевого активатора плазминогена, продуктов разложения фибрина и фибриногена. У некоторых пациентов может восстанавливаться функция печени при лечении ПО. У других пациентов в процессе лечения требуется трансплантация печени, и в этом случае ПО является подготовкой к данной операции. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) у пациентов с ОПЧН и печеночной энцефалопатией показало, что терапия MARS и ПО/MARS эквивалентны в отношении клинических исходов (30-дневная смертность). В 2014 году Li сообщил, что комбинированное использование ПО, гемоперфузии и обычной непрерывной вено-венозной гемофильтрации удаляли токсичные метаболиты, особенно билирубин, более эффективно, чем другое лечение без ПО [15]. Высокообъемный плазмообмен (ВОПО) – использовался для лечения ОПЧН у 183 пациентов. Это исследование показало статистически значимую общую выживаемость (58,7% при ВОПО) по сравнению со стандартным лечением (47,8%) ($P < 0,001$) [16].

В качестве замещающего раствора предпочтение отдается плазме из-за умеренной или тяжелой коагулопатии; однако использование альбумина также приемлемо.

Объем замещения: ПО: 1-1,5 ОП; ВОПО – целевая доза 15% идеальной массы тела. Частота: ежедневно до тех пор, пока не будет выполнена трансплантация печени или восстановление функции. Биохимический ответ на фоне проведения плазмообмена следует оценивать на следующий день (или через 12 часов или более после ПО).

Синдром Гийена-Барре

Синдром Гийена-Барре (СГБ) – это острая аутоиммунная воспалительная полирадикулонейропатия, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами.

СГБ является острой прогрессирующей паралитической болезнью, затрагивающей как моторные, так и сенсорные периферические нервы. В патогенезе СГБ играет огромную роль аутоиммунный компонент. Предшествующее инфекционное забо-

левание, такое как *Campylobacter*, предполагает выработку кросс-реактивных антител против различных ганглиозидов, включая GM1, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GQ1b, GD3 и GT1a, особенно в подтипах синдрома AMAN и Miller Fisher [17]. Осложнения сохраняются у 20% пациентов, причем около половины из них остаются инвалидами. Смертность оценивается в 3% [18]. Проведение сеансов плазмообмена благоприятно воздействует на течение болезни, и несколько основных РКИ подтвердили его эффективность при СГБ [19].

Режим проведения ПО: 1-1,5 ОП. Частота: ежедневно. Замещающий раствор – плазма и возможен альбумин. Длительность лечения обычно составляет 5-6 ПО, хотя некоторым пациентам может потребоваться дополнительное лечение ПО [20].

Криоглобулинемия

Криоглобулины – это иммуноглобулины, которые обратимо осаждаются при низких температурах. Агреганты криоглобулинов могут осаждаться в сосудах мелкого калибра и повреждать стенку сосуда путем активации системы комплемента. Это чаще всего происходит на коже нижних конечностей из-за воздействия более низких температур. Криоглобулинемия связана с широким спектром заболеваний, включая лимфопролиферативные заболевания, аутоиммунные нарушения и вирусные инфекции (например, гепатит В и С). Эти расстройства приводят к пролиферации В-клеток, возможно, из-за увеличения BAFF (В-клеточный фактор) или связаны с IgG HCV. Клиническая картина заболевания включает: геморрагические высыпания различные по форме и размерам, вплоть до некроза, артралгию и полинейропатию [21, 22, 23]. Плазмообмен эффективно удаляет криоглобулины, что подтверждают многочисленные РКИ, уменьшение клинических проявлений болезни отмечается у 70-80% пациентов, получавших ПО [24, 25, 26]. ПО может проводиться либо самостоятельно, либо в сочетании с иммуносупрессивной терапией и используется как в краткосрочном, так и в долгосрочном плане лечения.

Техника проведения ПО при криоглобулинемии имеет свои особенности. Рекомендуют проводить ПО в теплом помещении, согревая замещающий раствор, кровопроводящие магистрали, что препятствует осаждению криоглобулинов внутри сосудов.

Режим проведения ПО: 1-1,5 ОП. Частота: каждые 1-3 дня. Замещающий раствор: плазма, альбумин. Длительность терапии: 3-8 процедур, после которых проводится оценка клинического состояния больного и решается вопрос о необходимости проведения поддерживающих процедур ПО.

HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets) – Гемолиз, Повышение Печеночных Ферментов, и Низкие Тромбоциты

HELLP – это перипортальный тромбоз, микроангиопатический синдром с развитием гемолиза, тромбоцитопении и дисфункции печени. Он развивается обычно в 3 триместре беременности, но возможно его развитие и в послеродовом периоде (в 1,0-4% случаев). В 70-80% случаев HELLP сопровождается преэклампсией, артериальной гипертонией, протеинурией. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), системной красной волчанкой, аГУС и серповидно-клеточной анемией. В отличие от ТТП, при HELLP синдроме фактор ADAMSTS-13 остается низким, но в пределах 20-50%. Патогенез остается неясным – считается, что это результат эндотелиальной дисфункции и воспалительного ответа, которые приводят к тромботической микроангиопатии. Диагноз основан на наличии тромботической микроангиопатии – повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), непрямого билирубина, тромбоцитопении, наличие шизоцитов в периферическом мазке крови и повышение печеночных ферментов [27, 28, 29].

Режим проведения процедуры ПО: 1-1,5 ОП. Частота: Ежедневно. Замещающий раствор: Плазма. Длительность лечения: ПО в послеродовом HELLP обычно проводят до тех пор, пока количество тромбоцитов не будет $>100 \times 10^9/\text{л}$ или нормализуется уровень ЛДГ.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – это процесс, обусловленный развитием тромбоза артериол ассоциированный с набуханием интимы и фибриноидным некрозом стенки сосуда. В настоящее время классифицируются различные варианты ТМА в зависимости от этиологии этого синдрома.

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) является аутоиммунным гиперкоагуляционным состоянием, характеризующимся одним или несколькими эпизодами венозного и/или артериального тромбоза, и/или акушерскими осложнениями у больных с выявленными лабораторными признаками АФС – волчаночным антикоагулянтом, антителами к кардиолипину (АКА) и/или антителами к b2-гликопротеину I (анти-b2GPI). Катастрофический АФС (КАФС) определяется как остро возникшие множественные тромбозы микроциркулярного русла, по меньшей мере в трех органах, в течение нескольких дней или недель, у пациентов с антифосфоли-

пидными антителами [30, 31]. Наиболее часто подвержены тромбозам мелкие сосуды почек, легких, мозга, сердца и кожи, хотя может произойти тромбоз и крупных сосудов. Общие проявления КАФС включают почечную недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, легочную эмболию, энцефалопатию, инсульт, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и некроз кожи.

Терапевтический подход имеет три четкие цели: лечение органных нарушений, предотвращение и контроль продолжающегося тромбоза и подавление избыточного производства цитокинов. Антикоагуляция с гепарином служит для ингибирования сгустка и стимулирования фибринолиза. Показано введение глюкокортикостероидов (ГКС) в обычной дозе 1000 мг метил-преднизолона в течение 3-5 дней для контроля аутоиммунного воспаления [32]. Лечебная тактика АФС состоит в сочетании антикоагулянтной терапии, ГКС с проведением ПО и введением иммуноглобулинов. ТРЕ начинают при АФС, когда отсутствует ответ на антикоагулянты и ГКС. ТРЕ может быть терапией первой линии у больных с тяжелыми проявлениями (КАФС) и микроангиопатической гемолитической анемией [33]. Иммуноглобулины следует вводить после ПО, чтобы избежать их удаления во время процедуры.

Режим проведения ПО: 1-1,5 ОП. Частота: ежедневно или через день. Замещающий раствор: только плазма или в сочетании с альбумином (альбумин используется редко). Длительность лечения: ПО проводят в течение одной-трех недель. Клиническая картина заболевания определяют продолжительность ПО [34, 35].

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Известно, что атипичный гемолитический уремический синдром (аГУС) в основном обусловлен генетическими мутациями комплемента, которые ведут к неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток.

В настоящее время нет четких рекомендаций для использования плазматерапии при аГУС. Хотя плазма содержит дефицитные факторы коагуляции, которые отсутствуют или их недостаточно у пациентов с аГУС. В международной литературе продолжают споры в отношении применения ПО при данной патологии [36]. Наибольшая серия случаев включала девять пациентов с аГУС. Этим пациентам проводилось до 8 сеансов ПО. Из них у 5 достигнута полная ремиссия, у двоих частичная, один пациент умер и один переведен на программный гемодиализ. Авторы не находят никакой разницы в инфузии плазмы по сравнению с ПО [11]. Однако есть работы, где описано использование инфузии плазмы и проведение ПО. Плазменный обмен и/или введение плазмы прово-

дили эмпирически и применяли как первую линию борьбы с aГУСом [37, 38, 39]. ПО обычно проводили ежедневно, используя 1-2 ОП за сеанс у взрослых и 50-100 мл/кг у детей.

Как правило, ПО проводят ежедневно в начале заболевания, затем продолжительность и частота лечения определяются клинической картиной. Теоретическое преимущество плазмообмена над инфузией плазмы особенно актуально у детей, так как в детском возрасте имеет место риск быстрого прогрессирования почечной недостаточности [40]. Инфузия плазмы проводится ежедневно, но ее введение может быть ограничено нарушением функции почек и артериальной гипертонией. Положительный эффект от проводимого ПО будет проявляться в регрессе гемолитической анемии, тогда доза и частота ПО могут быть уменьшены до недельных или двухнедельных интервалов. Различные пациенты реагируют на плазма-терапию по-разному, некоторым требуется ежедневная трансфузия плазмы в течение длительного времени. Ряд исследований показали хорошую корреляцию генотипа-фенотипа в ответе пациента на введение плазмы. Например, пациенты с аномалиями в растворимых регуляторах, таких как Н-фактор, лучше реагируют на ПО, чем пациенты с аномалиями в трансмембранном регуляторе CD46 [41]. Клинический прогноз больного с aГУС остается серьезным. Летальность в начале заболевания достигает 25% и у 50 % выживших не восстанавливается функция почек [42].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – это тяжелое, редко встречающееся заболевание, характеризующееся следующими основными синдромами: микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями и лихорадкой [G. Neid, 1994].

В основе заболевания лежит резкое повышение агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных (или гиалиновых) тромбов, состоящих из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда, в мелких сосудах большинства органов, что определяет клиническую картину заболевания и тяжесть полиорганной дисфункции. В первую очередь поражаются головной мозг, почки, сердце, лёгкие. У больных ТТП выявлен дефицит металлопротеазы, уменьшающей размеры мультимеров фактора фон Виллебранда посредством их расщепления. В 1998 году у взрослых пациентов с приобретённой ТТП были обнаружены аутоантитела класса IgG, ингибирующие активность металлопротеазы. В 2001 году металлопротеаза была очищена и идентифицирована как ADAMTS-13 (**A** Disintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo **S**pondin type 1 motif). Описаны единичные случаи

выявления антител к ADAMTS-13 класса IgA/IgM. При наследственной ТТП дефицит ADAMTS-13 вызван мутацией гена ADAMTS-13, известно более 80 мутаций.

Поскольку ТТП – это смертельное заболевание, характеризующееся стремительным развитием полиорганной недостаточности в течение ближайших 48 часов, а патогенез связан с тяжелыми нарушениями в системе гемостаза, основным методом лечения является плазмотерапия и кортикостероиды.

Плазмообмен с замещением плазмы значительно улучшает прогноз болезни (ремиссии на фоне ПО достигают 70-80%). Одна из гипотез заключается в том, что при ПО удаляются анти-ADAMTS-13 (аутоантитела) при замене активности протеазы ADAMTS-13.

Режим проведения ПО: 1-1,5 ОП. Частота: ежедневно. Замещающий раствор: Плазма. Продолжительность и прекращение/количество процедур – ПО обычно проводят ежедневно до тех пор, пока количество тромбоцитов не станет $>150 \times 10^9 / \text{л}$, а уровень АДГ не снизится почти до нормы.

АНКА-ассоциированные системные васкулиты

Системные васкулиты, ассоциированные (ААВ) с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНКА), это группа заболеваний, характеризующихся хроническим мало-иммунным воспалением стенки мелких и средних сосудов, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (с-АНКА, р-АНКА).

Основными показаниями к ПО при ААВ являются экстраренальные проявления – это поражение легких с угрозой развития легочного кровотечения, цереброваскулит и быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН). Наличие аутоантител АНКА указывает на гуморальный компонент в патогенезе болезни, таким образом ПО является одним из основных компонентов терапии ААВ. ПО применяют при всех формах ААВ, в том числе при PR3-АНКА и MPO-АНКА.

Роль ПО у пациентов с ААВ с имеющимися нарушениями функции почек была показана в исследовании MEREX (Европейская группа исследования васкулитов). В этом проспективном исследовании 137 пациентов с первоначальным диагнозом ААВ с креатинином плазмы $>5,7$ мг/дл, получавшие стандартную терапию кортикостероидами и циклофосфамидом, были разделены на две группы. Пациентам первой группы со стандартной терапией проводили сеансы ТРЕ, а больные из второй группы получали дополнительно к стандартному лечению пульс-терапию метилпреднизолоном (1000 мг/сут 3 дня). Средний исходный уровень

креатинина составил 8,3 мг/дл и 69% больных нуждались в гемодиализе. Из группы больных, которые получали ПО (7 сеансов в течение 14 дней), у 54% пациентов восстановилась функция почек; во второй группе произошло восстановление функции почек лишь в 29% случаев. Высокая смертность (около 25%) наблюдалась в обеих группах в течение всего исследования [43]. МЕРЕХ было самым большим исследованием, в которое входило 387 пациентов с показателями креатинина от 3,2 до 13,5 мг/дл. Добавление ПО к стандартной иммуносупрессии оказало влияние на восстановление функции почек и снижение летальности [11, 12].

В октябре 2018 года окончено рандомизированное исследование PEXIVAS (Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis). Исследование включало в два раза больше пациентов ($n=704$), по сравнению с РКИ МЕРЕХ. Это больные с PR3-АНКА, с МРО-АНКА, имевшие в 98% случаев почечную недостаточность и у 27% больных альвеолярное повреждение. В качестве патогенетической терапии 15% пациентов получали ритуксимаб, 85% циклофосфамид.

Все больные находились на терапии метилпреднизолоном и далее были разделены на две группы: с ПО (7 сеансов в течение 14 дней) и вторая группа без ПО. Дизайн исследования включал оценку проводимой терапии, в том числе ПО, исход заболевания и развития вторичных инфекционных осложнений. В группе пациентов, получавших ПО, летальность составила 28% по совокупности всех причин, в то время как у пациентов без ПО летальность составила по тем же оценочным категориям 31%. Полученные результаты были статистически не достоверны и сомнительны в отношении применения ПО у данной категории больных. Это предварительные данные, требующие более детального изучения [44]. В случае развития у пациентов с ААВ угрожающих жизни осложнений, таких как геморрагический альвеолит с развитием кровохарканья и/или легочного кровотечения, цереброваскулит с клиникой нарастания неврологического дефицита ПО является обязательным показанием в комплексной терапии.

Режим проведения ПО: объём плазмы – 1-1,5 (максимально до 3,0) ОП. Частота: ежедневно или через день. Замещающий раствор: альбумин; плазма. Длительность лечения: ежедневно при тяжелых формах ААВ, затем каждые 2-3 дня, в общей сложности 6-9 процедур.

Синдром Гудпасчера

Синдром Гудпасчера – это заболевание, обусловленное наличием специфических антител к базальной мембране капилляров клубочков и/или альвеол. Соответственно, основными клиническими проявлениями заболевания будут поражение легких (дыха-

тельная недостаточность, кровохарканье, лёгочное кровотечение) и быстро прогрессирующий гломерулонефрит с острым почечным повреждением. В патогенезе этого аутоиммунного заболевания ключевую роль играет антительный механизм повреждения почек и легких, что служит обоснованием для проведения плазмообмена, целью которого будет удаление антител из организма больного.

Режим проведения ПО: объём плазмы – 1,5-3,0 ОП. Частота: ежедневно или через день. Замещающий раствор: плазма. Длительность лечения: 10-20 дней. При наличии тяжелого легочного поражения – до его полного разрешения [11].

Сепсис с полиорганной недостаточностью

Сепсис является системным воспалительным ответом на инфекцию, при которой множественные медиаторы воспаления вызывают повреждение тканей и, как следствие, полиорганную дисфункцию/недостаточность (ПОН). Это состояние сопровождается развитием диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и относительной иммуносупрессии. Сепсис – это наиболее распространенная причина смерти в отделениях интенсивной терапии, достигающая от 28 до 50% случаев, а при развитии шока – 70% и выше. Частота сепсиса усугубляется появлением резистентных бактерий.

К факторам риска относятся возраст, хронические заболевания, снижение иммунитета, длительно стоящие центральные венозные катетеры и другие устройства, нарушающие естественный защитный барьер. Сепсис – сложный процесс, состоящий из активации множества систем защиты организма. Цитокины и другие медиаторы сепсиса включают фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины, лейкотриены, простагландины, эндотоксин и являются частью воспалительного каскада. Коагулопатия, микрососудистая окклюзия и тканевая ишемия связаны с нарушениями баланса фактора ADAMTS-13 и мультипликаторов фактора фон Виллебранда [45].

Лечение сепсиса включает – противомикробные средства, санация источника инфекции, гемодинамическая поддержка, инфузионная терапия и вазопрессоры, механическая вентиляция легких, иммуномодулирующая терапия. Обычно при сепсисе применяются различные методы экстракорпоральной детоксикации, включающие в себя продленную гемофильтрацию, сорбцию эндотоксина, экстракорпоральную мембранную оксигенацию. Применение ПО в комплексной терапии сепсиса в течение многих лет остаётся спорным.

Обоснование проведения ПО при сепсисе: плазмообмен при сепсисе проводится для уменьшения органной дисфункции путем удаления воспалительных и анти-фибринолитических медиаторов и выполнения антикоагулянтов и фактора ADAMTS-13, таким образом, происходит прерывание воспали-

тельного каскада и восстанавливается система гемостаза [11]. Многие исследования, посвященные применению ПО при сепсисе, выявили увеличение выживаемости до 60-87% по сравнению с контрольной группой с выживаемостью 20-40%. При применении ПО отмечалась стабилизация гемодинамики.

В крупнейшем рандомизированном контролируемом исследовании ПО проводили однократно, при отсутствии положительного эффекта ПО повторяли на следующий день. Авторы обнаружили, что 28-дневная летальность составила 33% (с применением ПО) и 53,8% в контрольной группе ($P < 0,05$) [46]. В исследовании Reeves 1999 года использовали ПО у 22 взрослых пациентов и 8 детей. Хотя не было выявлено разницы в летальности в группах с ПО и без таковой, отмечали снижение острофазовых маркеров воспаления, таких как С3, С-РБ, гаптоглобин и альфа1-антитрипсин [47]. Кратность проведения сеансов ТРЕ различается в представленных ниже исследованиях: Busund в своем исследовании 2002 года рекомендует ограничиться 1-2 процедурами плазмообмена, Nguyen с коллегами выполнял до 14 сеансов ПО [46, 48]. Рекомендованный режим ПО при сепсисе: объем плазмы – 1-1,5 ОП. Частота: ежедневно. Замещающий раствор: плазма.

Таким образом, ПО еще не является частью международных руководящих принципов лечения сепсиса [49], однако, по мнению экспертов (2005 год), в вопросах лечения сепсиса имеется указание, что всем пациентам должно быть проведено экстракорпоральное очищение крови [50]. В руководстве 2016 года по использованию терапевтического афереза в клинической практике ПО с точки зрения доказательной медицины у больных с сепсисом рассматривается как уровень III 2B (слабая рекомендация, доказательство умеренного качества) [11]. Учитывая неоднозначность выводов в рекомендациях различного срока давности, вопрос о применении ПО при сепсисе остается открытым для дальнейших исследований.

Плазмотерапия может и должна активно применяться в интенсивной терапии для лечения самой тяжелой категории пациентов с ПОН, развившейся на фоне различных заболеваний, при которых плазмообмен является жизнесохраняющей процедурой.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Burgstaler EA: Current instrumentation for apheresis. In: McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, eds. Apheresis: Principles and Practice. 3rd Ed. Bethesda, MD: AABB Press. 2010.95-130.
2. Goto H, Matsuo H, Nakane S. Plasmapheresis affects

Thelper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. Ther Apher. 2001.5:494-496.

3. Kaplan AA: Therapeutic plasma exchange for the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN). Ther Apher. I, 1997. 255-259.

4. De Luca G, Lugaresi A, Iarlori C. Prednisone and plasma exchange improve suppressor cell function in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neuroimmunol. 1999.95:190-194.

5. Flaum MA, Cuneo RA, Appelbaum FR. The hemostatic imbalance of plasma-exchange transfusion. Blood. 1979.54:694-702.

6. Orlin JB, Berkman EM: Partial plasma exchange using albumin replacement: Removal and recovery of normal plasma constituents. Blood. 1980.56:1055-1059.

7. Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. Br J Haematol. 1981. 48:627-634.

8. Flaum MA, Cuneo RA, Appelbaum FR. The hemostatic imbalance of plasma-exchange transfusion. Blood. 1979.54:694-702.

9. Clark WF, Stewart AK, Rock GA. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2005.143:777-784.

10. Cohen S, Freeman T: Metabolic heterogeneity of human gamma globulin. Biochem J. 1960.76:475-487

11. Joseph Schwartz, Anand Padmanabhan, Nicole Aquil, Rasheed A. Balogun, Laura Connelly-Smith, Meghan Delaney, Nancy M. Dunbar, Volker Witt, Yanyun Wu, and Beth H. Shaz: 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. Journal of Clinical Apheresis DOI 10.1002/jca. 31:149-162 (2016) American Society for Apheresis.

12. Kaplan A.A., MD. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008. American Journal of Kidney Diseases. 2008.52(6):1180-1196.

13. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med. 2013.369:2525-2534.

14. Huang YK, Tan DM, Xie YT, Fan XG, Huang Y, Liu ZB, Li SL. Randomized controlled study of plasma exchange combined with molecular adsorbent re-circulating system for the treatment of liver failure complicated with hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology 2012.59:1323-1326.

15. Li M-Q, Li J-Q, Shi Z-X, Xu J-Y, Zhang Z, Lu F, Li L, Xu YJ, Mo X, Lu B, Wang X-M, Ma L-L, Zhang X-J, Cheng S-L. Efficacy of various combined blood purification techniques for treating patients with non-viral acute liver failure. Cell Biochem Biophys. 2014.68:571-575.

16. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, Triantafyllou E, Bernal W, Auszinger G, Shavercross D, Egefsen M, Bjerring PN, Clemmesen JO, Hockersstedt K, Frederiksen HJ, Hansen BA, Antoniadou CG, Wendon J. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. J Hepatol. 2016.64:69-78.

17. Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP. Management of children with Guillain-Barre syndrome. Arch Dis Child Educ

Pract Ed. 2007.92:161-168.

18. *Alsbekblee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B.* Guillain-Barre syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology.* 2008.70:1608-1613.

19. *Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter JS, Waclanik AJ.* Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2010.12:55-61.

20. *Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D.* Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.7:CD001798.

21. *Gbetie D, Mehraban N, Sibley CH.* Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015. 41:93-108.

22. *Sneller MV, Hu Z, Langford CA.* A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012.64:835-842.

23. *Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Laczaj A, Belenotti P, de Saint-Martin L, Quemeneur T, Huart A, Bonnet F, Le Guenno G, Kahn JE, Hirschberger O, Rullier P, Diot E, Lazaro E, Bridoux F, Zenone T, Carrat F, Hermine O, Leger JM, Mariette X, Senet P, Plaisier E, Cacoub P.* Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood.* 2012.119:5996-6004.

24. *Rockx MA, Clark WF.* Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: a descriptive analysis. *Transfus Apher Sci.* 2010.42:247-251.

25. *De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, Campanini M, Naclerio C, Tavoni A, Pieterogrande M, Ferri C, Mascia MT, Masolini P, Zabotti A, Maset M, Roccatello D, Zignego AL, Pioltelli PK, Gabrielli A, Filippini D, Perrella O, Migliaresi S, Galli M, Bombardieri S, Monti G.* A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012.64:843-853.

26. *Stefanutti C, Vivensio A, DiGiamcomo S, Labbadia G, Mazzaro F, D'Alessandri G, Ferraro PM, Masala C.* Immunoabsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia. *J Clin Apher.* 2009.24:241-246.

27. *Erkurt MA, Berber I, Berktaş HB, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, Nizam I, Bakırhan EA, Ozgul M.* A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci.* 2015.52:194-198.

28. *Martin JN.* Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). *Int J Gynaecol Obstet.* 2013.121:202-207.

29. *Simetka O, Klat J, Gumelec J, Doležalkova E, Salounova D, Kacerovsky M.* Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. *Transfus Apher Sci.* 2015.52:54-59.

30. *Cervera R, Espinosa G.* Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost.* 2012.38:333-338.

31. *Berman H, Rodrıguez-Pint_o I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, Shoenfeld Y, Espinosa G;* Cata-

strophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev.* 2013.12:1085-1090.

32. *Marson P, Bagatella P, Bortolati M, Tison T, De Silvestro G, Fabris F, Pengo V, Ruffatti A.* Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement. *J Intern Med.* 2008.264:201-203.

33. *Cervera R, Espinosa G.* Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost.* 2012.38:333-338.

34. *Espinosa G, Rodrıguez-Pint_o I, Gomez-Puerta JA, Pons-Estel G, Cervera R;* Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome potential role of microangiopathic hemolytic anemia in disease relapses. *Semin Arthritis Rheum.* 2013.42:417-423.

35. *Uthman I, Shamseddine A, Taber A.* The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci.* 2005.33:11-17.

36. *Adamski J.* Thrombotic microangiopathy and indications for therapeutic plasma exchange. *Hematology* 2014 (1): 444-449.

37. *Barç D, Budde, U. & Hellstern, P.* Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic microvascular syndromes. *Thrombosis Research.* 2002.107 (1):23-327.

38. *Loirat, C., Noris, M. & Fremeaux-Bacchi.* Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology.* 2008. 23:1957-1972.

39. *Von Baeyer, H.* Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Therapeutic Apheresis.* 2002.6: 320-328.

40. *Ariceta, G., Besbas, N., Johnson, S., Karpman, D., Landau, D., Licht, C., Loirat, C., Pecoraro, C., Taylor, C.M., Van de Kar, N., Vandewalle, J. & Zimmerhackl, L.B.* Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2009. 24:687-696.

41. *Caprioli, J., Noris, M., Brioschi, S., Pianetti, G., Castelletti, F., Bettinaglio, P., Mele, C., Bresin, E., Cassis, L., Gamba, S., Porrati, F., Bucchioni, S., Monteferrante, G., Fang, C.J., Liszewski, M.K., Kavanagh, D., Atkinson, J.P. & Remuzzi, G.* Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006.108:1267-1279.

42. *Kaplan AA:* Therapeutic apheresis for cancer related hemolytic uremic syndrome. *Ther Apher.* 2000.4:201-206.

43. *Jayne, D.R., Gaskin, G., Rasmussen, N., Abramowicz, D., Ferrario, F., Guillevin, L., Mirapeix, E., Savage, C.O., Sinico, R.A. & Stegeman, C.A.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* 2007.18:2180-2188.

44. *Walsh M, Merkel PA, Jayne D.* The Effects of Plasma Exchange and Reduced-Dose Glucocorticoids during Remission-Induction for Treatment of Severe ANCA-Associated vasculitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018.70 (10).

45. *Martin K, Borgel D, Lerolle N, Feys HB, Trinquart L, Vanboorelbeke K, Deckmyn H, Legendre P, Diehl JL, Baruch D*: Decreased ADAMTS-13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) is associated with a poor prognosis in sepsis-induced organ failure. *Crit Care Med*. 2007.35:2375-82.

46. *Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E*: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2002.28:1434-9.

47. *Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, Presneill JJ*: Continuous plasma filtration in sepsis syndrome. Plasmafiltration in sepsis study group. *Crit Care Med*. 1999.27:2096-104.

48. *Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, Hall MW, Hassett AC, Jaffe R, Orr RA, Janosky J, Carcillo JA*. Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2008.36:2878-2887.

49. *Surviving Sepsis Campaign, Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Moreno R*. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013.41:580-637.

50. *Bellomo R, Honoré PM, Matson J, Ronco C, Winchester J*: Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. *Int J Artif Organs*. 2005.28:450-458.

Дата получения статьи: 26.11.2018

Дата принятия к печати: 08.12.2018

Submitted: 26.11.2018

Accepted: 08.12.2018