

## ГЕМАФЕРЕЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Н.Н. Калинин, С.В. Варламова*

*Гематологический научный центр РАМН*

Статья посвящена вопросам применения гемафереза в клинической практике. Приводится история гемафереза, начиная с «ручного» плазмафереза и тромбоцитафереза для получения компонентов крови у доноров и лечения различных заболеваний. С внедрением в практику специальных аппаратов, сепараторов клеток крови применение методов лечебного гемафереза значительно увеличилось. В настоящее время они используются практически во всех разделах клинической медицины.

**Ключевые слова:** гемаферез, плазмаферез, тромбоцитаферез, лечебный гемаферез.

### HEMAPHERESIS IN CLINICAL PRACTICE

*N.N. Kalinin, S.V. Varlamova*

*Hematological Research Center of RAMS*

The article is devoted to application of hemapheresis in clinical practice. The history of hemapheresis application is presented beginning from the "manual" plasmapheresis and thrombocytophoresis for separation of donor blood components and treatment of different diseases. After introduction of special apparatus (blood cell separators) into clinical practice, usage of therapeutic hemapheresis modalities intensified. Today, they are applied practically in all fields of medicine.

**Key words:** hemapheresis, plasmapheresis, thrombocytophoresis, therapeutic hemapheresis.

Термин плазмаферез впервые был предложен американским врачом J.J. Abel в 1914 г. [5]. Во время Второй мировой войны E.J. Cohn разработал метод получения белков плазмы: цельную кровь собирали в стеклянные флаконы, где она расслаивалась на клеточную часть и плазму [8]. Затем плазму собирали и фракционировали для получения альбумина. В дальнейшем этой же группой исследователей было разработано центрифужное устройство для разделения цельной крови на эритроцитную массу и плазму. Однако цена этого оборудования была очень высокой, а само устройство громоздким.

Впоследствии принципы сепарации крови были адаптированы к центрифугам банок крови, и стало возможным проведение дискретного плазмафереза [12, 13, 14].

Первая публикация о лечебном плазмаферезе у больного с макроглобулинемией Вальденстрема была представлена W.A. Skoog и W.S. Adams в 1959 г. [16], а затем были опубликованы результаты лечения плазмаферезом двух и еще десяти больных с таким же диагнозом [15, 17]. Методически такой плазмаферез не отличался от донорского. При проведении лечебного плазмафереза удаляются макроглобулины, что

позволяет снижать вязкость крови и таким образом купировать гипервискозный синдром. Плазмаферез у беременных с резус-конфликтом стали применять с 1968 г. [6].

В 1961 г. A. Kliman и соавт. предложили получать донорские тромбоциты из плазмы, которая в свою очередь получена путем плазмафереза [12]. Технология предусматривала разделение цельной крови на эритроцитную массу и плазму, обогащенную тромбоцитами, путем «мягкого» центрифугирования. Последующим «жестким» центрифугированием плазмы получали концентрат тромбоцитов, а обедненную тромбоцитами плазму реинфузировали донору. R.W. Colman и соавт. [9] предложили использовать эту технологию для удаления тромбоцитов у больных с тромбоцитозом и стали первыми применять лечебный цитаферез.

С изобретением специальных аппаратов – сепараторов клеток крови [11, 18] – возможности применения плазмоцитафереза существенно расширились. Первый аппарат был создан компанией IBM и Национальным раковым институтом (США) в 1965 г. для получения лечебных доз гранулоцитов от доноров [10]. Лечебный плазмаферез с помощью этого аппарата

был проведен в 1969 г. [7]. Для получения тромбоцитов у доноров был предложен аппарат, использовавший центрифужное латем-устройство [18]. В настоящее время методы плазмоцитафереза с успехом используются в гематологии, акушерстве и гинекологии, хирургии, интенсивной терапии, дерматологии, пульмонологии, кардиологии, нефрологии, неврологии, педиатрии, онкологии, психиатрии, наркологии и других разделах медицины [3].

В настоящее время в нашей стране для плазмафереза у доноров и больных широко используют рефрижераторные центрифуги и пластиковые мешки. В некоторых лечебных учреждениях нашей страны и особенно за рубежом для проведения донорского и лечебного плазмоцитафереза применяют специальные аппараты [2]. В аппаратах непрерывно-поточного центрифугирования процесс поступления крови в экстракорпоральный контур, смешивания ее с антикоагулянтом, разделения в центрифужном устройстве, накопление требуемого компонента и реинфузии остальных компонентов крови происходит постоянно, безостановочно. При прерывисто-поточном центрифугировании благодаря конической конфигурации делительного устройства идет последовательное удаление из него более легких компонентов крови и накопление эритроцитов. После заполнения эритроцитами всего ротора процесс взятия крови останавливают и эритроцитную массу переводят в резервную емкость, затем ее реинфузируют.

К аппаратам, работающим по принципу непрерывно-поточного центрифугирования, относятся: Baxter-CS-3000 и Amicus, Gambro-Spectra, Dideco-Exel, Fresenius-AS-204, ПФ4-0,5 (Биофизприбор). Все они снабжены одноразовыми системами магистралей, для выполнения процедуры требуются две венопункции.

Аппараты фирмы «Haemonetics» (MCS, PCS) работают по принципу прерывисто-поточного центрифугирования крови. При этом за цикл удаляется не более 500 мл плазмы. Эритроцитную массу переводят в резервуар для реинфузии, после чего начинают следующий цикл. При этом требуется одна венопункция.

Все современные аппараты оборудованы системами безопасности проведения процедуры: датчиками давления и воздушными ловушками на выходной и входной магистралях. Для простоты и удобства управления аппаратами большинство из них снабжено компьютерами, позволяющими работать как в программном, так и в ручном режиме.

Наряду с центрифужным плазмаферезом, используют также мембранный плазмаферез, для чего применяют плоские или половолоконные фильтры. Так работает, например, аппарат «Гемофеникс» с фильтрационным устройством «Роса». Размер фильтрационных отверстий (0,2-0,77 мк) препятствует

прохождению через них клеток крови, а плазма проходит свободно. Эффективность фильтрации зависит от размера пор, их количества и трансмембранного давления. Большинство аппаратов мембранного плазмафереза требует пункции двух вен. Мембранная технология позволяет проводить каскадную фильтрацию. Вследствие меньшего размера отверстий во втором фильтре удастся удалять макромолекулы – такие как парапротеины, липопротеиды и др.

Плазмаферез является основой, на которой развиваются некоторые селективные методы, в частности LDL-аферез [4] или удаление липопротеидов низкой плотности с использованием центрифужной или фильтрационной технологии. На втором этапе плазму пропускают через колонки с сорбентами, обладающими большой аффинностью к липопротеидам низкой плотности. Эта же схема применяется при использовании колонок с протеином-А (он состоит из одного полипептида с молекулярным весом 42000) и другими специфическими сорбентами.

В отечественной практике иммуносорбционные колонки с поликлональными и моноклональными антителами к липопротеидам низкой плотности (ЛНП) и липопротеиду (а) применяются при коррекции дислипидемии у пациентов с наследственной (гомозиготной и гетерозиготной) формой заболевания и первичной гиперхолестеринемией, резистентной к лекарственной терапии, и гиперлиппротеид(а)-холестеринемией.

Кроме того, в лечении пациентов с тяжелыми формами нарушения липидного обмена эффективно применяется гепарин-сорбент. Колонки с гепаринагарозой используют для удаления холестерина у больных с наследственной гиперхолестеринемией. При перфузии плазмы через такие колонки удается на 10-20% снизить содержание холестерина, на 90% состоящего из липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

Использование колонок с белком-А, который продуцируется штаммами золотистого стафилококка с высоким сродством к локусу Fc IgG иммуноглобулина класса 1, 2, 4, в сочетании с химиотерапией позволяет эффективнее лечить пациентов с мелкоклеточным раком легких.

Имуносорбция белков R-1 и R-2 применяется для разблокирования TNF у больных с метастазами меланомы. Имуносорбция эффективна также у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, когда удаляются аутоантитела к B-1-адренорецепторам.

При проведении криофереза плазмаферез является его этапом, после которого выделенная плазма охлаждается с последующим центрифугированием и удалением криоосадка. Как центрифужный, так и мембранный плазмаферез можно сочетать с сорбционной технологией. Колонки с активированным углем

применяют при холестатическом синдроме, при котором происходит накопление жирных кислот. Часто их накопление в коже приводит к нестерпимому зуду.

Плазмаферез или плазмообмен применяется более чем при 100 различных заболеваниях и синдромах [3]. Как правило, фактор, подлежащий удалению, является недиализируемым. Это могут быть антитела, иммунные комплексы, нормальные метаболиты, экзогенные токсины или (чаще всего) неизвестные медиаторы заболеваний. В таких случаях мы не знаем, удаляем ли мы что-то из плазмы, замещаем что-то или происходит и то и другое вместе.

Во время лечебного гемафереза за 2-6 часов проведения процедуры может быть удалено до 50-90% циркулирующего фактора (клеток или ингредиентов плазмы). Однако многие из этих факторов находятся в экстраваскулярном пространстве или в тканях, и тогда может произойти быстрый возврат их уровня к исходному. Если скорость синтеза или аккумуляции удаляемого фактора небольшая, эффект может быть достигнут при ограниченном числе процедур. У больных с заболеваниями, при которых наблюдается высокая скорость синтеза патологического фактора, может не быть положительного эффекта даже в результате часто проводимых процедур плазмафереза до тех пор, пока лежащий в основе заболевания патологический процесс не будет взят под контроль. В этих случаях могут быть показаны короткие курсы плазмафереза.

Целями лечебного гемафереза являются:

- быстрое удаление содержащихся в крови токсических веществ. В этом случае плазмаферез является решающим методом для удаления клинически значимого фактора с последующим обратным развитием патологического процесса; в качестве примера можно привести отравление грибами, когда плазмаферез может предотвратить наступление смертельных осложнений;

- быстрое уменьшение содержания в крови патологических факторов или клеток – в качестве первичной терапии основного заболевания (такая тактика часто применяется при парапротеинемических гемобластозах и лейкозах);

- удаление остаточных факторов в случаях, когда заболевание контролируется или прогрессирование его остановлено, но остается риск развития осложнений из-за циркулирующих в крови патологических субстанций.

При иммунных заболеваниях – идиопатической тромбоцитопенической пурпуре или холодовой агглютининовой болезни – иногда наблюдается быстрое улучшение состояния после всего лишь одного или двух плазмообменов.

Возможна и первичная терапия. При некоторых редко встречающихся заболеваниях аккумуляцию или продукцию ненормальных или избыточных количеств

клинически значимых факторов можно контролировать курсами плазмафереза. Значительное снижение концентрации патологического фактора может остановить прогрессирование заболевания и вызвать обратное развитие патологического процесса (например, при болезни Рефсума, при которой происходит накопление неметаболизирующейся фитановой кислоты). Длительные курсы плазмообмена требуются в этом и подобных случаях для достижения нетоксического уровня биохимических ингредиентов в плазме.

Иногда гемаферез показан в терминальной стадии заболевания, когда еще можно поддерживать удовлетворительное состояние больных, если освободить их от циркулирующих в крови патологических факторов. Этим пациентам можно проводить гемаферез до тех пор, пока необходимая частота процедуры не станет нереальной или не появятся признаки ее непереносимости.

Обычно цитаферез назначают, когда наблюдаются количественные или качественные изменения клеточного пула. Иногда сочетанное применение цитафереза и плазмафереза, например, лимфоцитоплазмаферез, используют для удаления из крови патологического фактора и снижения активности клеток, ответственных за его продукцию. Каждый раз техническое устройство, процедура и больной представляют новую комбинацию переменных, которая должна быть оценена с точки зрения наибольшей эффективности и безопасности проведения, и при этом никто не застрахован от неожиданных проблем – как технических, так и клинических.

Методы лечебного цитафереза с удалением из периферической крови концентратов лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов применяется при целом ряде заболеваний. Предпосылками к его проведению являются:

- необходимость немедленного снижения концентрации клеточных компонентов в периферической крови для уменьшения риска сосудистых инфарктов;

- возможность длительного улучшения состояния больных, рефрактерных к химиотерапии или имеющих к ней противопоказания;

- необходимость изменения иммунного ответа;

- возможность получения большого количества клеток для исследований *in vitro*.

В настоящее время цитаферез проводят с целью: 1) уменьшения массы опухолевых клеток при гемобластозах (эритремия, острые лейкозы, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз); 2) удаления патологического пула клеток с заменой их на нормальные донорские клетки (например, замена эритроцитов при серповидно-клеточной анемии и других гемоглобинопатиях); 3) удаления или снижения содержания нормальной клеточной линии, ответственной за продукцию медиаторов болезни (примером явля-

ется лимфоцитаферез как метод иммунодепрессии). Другие области применения цитафереза включают обмен эритроцитов для уменьшения паразитарной нагрузки, например, при малярии, а также получение клеток патологических линий с последующей их обработкой *in vitro* и возвратом больному – как метод иммунотерапии.

Основным показанием для проведения лечебного цитафереза может быть увеличение цереброваскулярных кровоизлияний у больных лейкозами, что было отмечено Freireich и соавт. еще в 60-х гг. прошлого века. Ими было выявлено увеличение смертности у больных, у которых число лейкоцитов в периферической крови превышало  $300 \times 10^9/\text{л}$  с локализацией кровоизлияний преимущественно в белом веществе головного мозга.

Для эффективного снижения уровня лейкоцитов в периферической крови путем лейкоцитафереза рекомендуется обрабатывать 8-10 л крови. Дополнительными факторами, влияющими на этот процесс, являются: объем клеток, подлежащих удалению, и мобилизация клеток из тканей и органов в сосудистое русло во время процедуры. Следствием этого может быть превышение фактического уровня лейкоцитов по сравнению с расчетным после лейкоцитафереза. Необходимо также учитывать, что удаляемая лейкоцитарная масса гетерогенна по составу, содержит миелоциты, промиелоциты, бласты. Последние могут быть миелоидной, лимфоидной, моноцитоидной, эритроцитоидной или мегакариотоцитоидной природы и поэтому могут различаться по размеру и удельной плотности.

Использование гидроэтилированного крахмала (ГЭК) улучшает результаты получения всех видов бластов, он также эффективен при получении гранулоцитов (сегментоядерных, палочкоядерных или метамиелоцитов). Однако лимфоидные и моноцитоидные клетки можно эффективно удалять без использования ГЭК. При решении вопроса о применении ГЭК необходимо учитывать его отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему и почечную функцию. Так же, как при лейкоцитаферезе, количество удаленных лейкоцитов зависит от общего количества лейкоцитов в периферической крови и от объема обработанной крови.

Применением одного лишь лечебного лейкоцитафереза редко удается контролировать течение хронического лимфолейкоза. В лечении других лейкозов лейкоцитаферез применяют при высоком лейкоцитозе ( $100\text{-}200 \times 10^9/\text{л}$ ) для удаления больших масс опухолевых клеток с последующей химиотерапией. Удалением 85% от количества лейкоцитов в периферической крови возможно получить снижение их содержания на 50%.

Гипертромбоцитозом считается превышение содержания тромбоцитов в крови более  $500 \times 10^9/\text{л}$ .

Тромбоцитоз может быть вторичным или «реактивным» ответом на спленэктомия, острую кровопотерю или гемолиз, дефицит железа, инфекцию или хронические воспалительные процессы (ревматоидный артрит, саркоидоз, неспецифический язвенный колит и др.), восстановление кроветворения после химиотерапии, травму, оперативные вмешательства и т.п. Гипертромбоцитоз нередко сопровождается такими миелопролиферативными заболеваниями, как полицитемия, хронический миелолейкоз, миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия. Осложнениями тромбоцитоза являются тромбозы, иногда сопровождающиеся геморрагическим синдромом. Риск тромбозов у больных с миелопролиферативными заболеваниями выше, чем у больных с вторичным или «реактивным» тромбоцитозом.

Геморрагический синдром в большинстве случаев проявляется в виде кровотечений из носа или из желудочно-кишечного тракта. Тромбозы могут быть различной локализации и не всегда соответствовать содержанию тромбоцитов в крови.

У большинства больных с первичной тромбоцитемией определяют снижение агрегации тромбоцитов, которая не соответствует их содержанию в крови. То же самое наблюдают у больных с хроническим миелолейкозом и «реактивными» тромбоцитозами в отсутствие тромбозов. У больных же с истинной полицитемией агрегация тромбоцитов повышена.

Сочетание геморрагий с тромбоцитозом свидетельствует или о ненормальной функции тромбоцитов, или о применении лекарственных препаратов, или о сосудистой обструкции с кровотечением на периферии от места окклюзии. У больных миелолиферативными заболеваниями отмечают множество морфологических, метаболических и биохимических нарушений тромбоцитов.

Признаки или симптомы сосудистой недостаточности или окклюзии могут быть ограниченными или распространенными. Тромбозы бывают артериальными или венозными. Обычно они поражают глубокие вены нижних конечностей и артерии – церебральные, коронарные и периферические. Нетипичны тромбозы сосудов селезенки, печени, желудочно-кишечного тракта. Цереброваскулярные тромбозы встречаются наиболее часто и могут различаться по степени выраженности от преходящей ишемии до инфаркта. При этом отмечают клиническую симптоматику в виде головных болей, дизартрии, нарушений зрения – от умеренной расплывчатости до мерцательных скатов и слепоты. Дистальные парестезии и эритромелалгия характерны для истинной полицитемии и эссенциального тромбоцитоза. Считается, что реактивные тромбоцитозы различной этиологии не связаны со значительным риском нарушений гемостаза. Большинство ишемических инсультов происходит при содержании

тромбоцитов более  $1 \times 10^{12}/л$ , редко они случаются при числе тромбоцитов от  $650 \times 10^9/л$  до  $900 \times 10^9/л$  и практически не бывают при уровне тромбоцитов менее  $600 \times 10^9/л$ .

Таким образом, возникновение тромбозов прямо не связано с уровнем тромбоцитов в крови, который может колебаться от  $600 \times 10^9/л$  до  $5 \times 10^{12}/л$ ; тромбозы развиваются преимущественно у пожилых больных, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также у больных, у которых уже были тромбозы в анамнезе. Риск образования тромбозов зависит также от длительности тромбоцитоза.

Лабораторные критерии, по которым можно было бы определить риск тромботических осложнений, не установлены, так как ни один из факторов не соответствует клиническим проявлениям тромбгеморрагического синдрома. Среди возможных факторов риска рассматриваются фибриноген, протромбиновое время, АЧТВ, продукты деградации фибрина, протеин S, фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена-1, размер тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, компоненты гранул тромбоцитов, фактор тромбоцитов 4, тромбоглобулин плазмы.

Из-за разнообразия клинического течения гипертромбоцитоза трудно рекомендовать определенную тактику лечения. У некоторых больных это состояние протекает асимптомно, у других могут развиваться необратимые органые повреждения. Лечение включает антикоагулянты, противотромбоцитарные препараты и в части случаев тромбоцитаферез. Больным с миелопролиферативными заболеваниями проводят химиотерапию или лечение интерфероном-а.

Тромбоцитаферез приводит к почти моментальному снижению содержания тромбоцитов в крови и может повторяться. Несмотря на то, что содержание тромбоцитов перед процедурой бывает различным, существуют некоторые общие принципы проведения тромбоцитафереза, которые заключаются в следующем: количество удаленных тромбоцитов является производным от общего количества циркулирующих тромбоцитов и зависит от объема обработанной крови. Как правило, содержание тромбоцитов в крови удается снизить на 35-50% при их исходной концентрации  $1-3,5 \times 10^{12}/л$ .

В лечении *гипертромбоцитоза* применяют химиотерапию и интерфероны в сочетании с препаратами, снижающими агрегацию тромбоцитов. Тромбоцитаферез используют коротким курсом для быстрого снижения концентрации тромбоцитов, иногда его применяют на долгосрочной основе.

Процедуры циторедукции разнятся по: 1) длительности курса лечения; 2) количеству процедур на курс лечения; 3) исходной концентрации клеток; 4) объему обработанной крови; 5) объему и количеству удаленных клеток, которое зависит от их исходной концен-

трации и объема обработанной крови. Мобилизация клеток из экстраваскулярных депо или продукция клеток в течение процедуры, а также эффективность делительных устройств могут оказывать значительное влияние на результаты процедур циторедукции.

Увеличение содержания эритроцитов в периферической крови (более  $6 \times 10^{12}/л$ ), гемоглобина (более 165 г/л) и гематокрита (более 0,6 г/л) приводит к развитию плеторического синдрома и увеличивает риск возникновения сосудистых осложнений.

При *истинной полицитемии* эритроцитоз связан с клональным дефектом предшественников эритроцитов, при вторичных эритроцитозах – это ответ на гипоксию. При этом возрастает объем циркулирующей крови и увеличивается вязкость крови. Клиническая картина характеризуется гипертензией, головной болью, кожным зудом, нарушением зрения, слабостью, летаргией, спутанностью сознания. При высоких значениях гематокрита велика вероятность ишемических инсультов и кровоизлияний различной локализации. Нередки тромбозы патологически измененных сосудов.

Лечение таких больных проводится с целью купирования плеторического синдрома и нормализации показателей «красного» ростка. Наряду с цитостатической терапией и в качестве самостоятельного лечения применяют эритроцитаферез. Его проводят больным эритремией (истинной полицитемией), а также при вторичных эритроцитозах (хронические обструктивные заболевания легких, врожденные пороки сердца, кардиомиопатия, первичная легочная гипертензия, синдром Пиквика, стенозы почечных артерий и др.).

Показаниями для проведения эритроцитафереза являются повышенные показатели крови: эритроциты  $>6 \times 10^{12}/л$ , гематокрит  $>0,5$ , гемоглобин  $>160$  г/л. Курс лечения состоит из 1-2 процедур. Эритроцитную массу удаляют в объеме 20% у женщин и 25% у мужчин. Критериями лечебного эффекта служат: снижение содержания эритроцитов  $<5 \times 10^{12}/л$ , гемоглобина  $<160$  г/л (не менее 110 г/л), гематокрита  $<0,5$  (не менее 0,3).

При *гиперлейкоцитозах* лейкоцитаферез проводят больным с острым и хроническим миелолейкозом и хроническим лимфолейкозом.

При *остром миелобластном лейкозе* показаниями к проведению лейкоцитафереза являются: лейкоцитоз  $>100 \times 10^9/л$  без признаков лейкостазов; клинические признаки лейкостазов; быстрое нарастание содержания лейкоцитов (удвоение их числа с  $50 \times 10^9/л$ ); неэффективность терапии гидроксимочевойной в течение суток; невозможность применения гидроксимочевинной. На фоне терапии гидроксимочевинной лейкоцитаферез проводится ежедневно до снижения лейкоцитоза до уровня  $50 \times 10^9/л$ . При выраженном цитолизе показан плазмаферез 50% объема циркулирующей плазмы (ОЦП).

Показаниями к проведению лейкоцитафереза у больных *хроническим миелолейкозом* являются: выраженная интоксикация при лейкоцитозе  $>100 \times 10^9/\text{л}$  с гипертромбоцитозом  $>350 \times 10^9/\text{л}$ , что вызывает стазы в сосудах головного мозга и резистентность к полихимиотерапии. Курс лейкоцитафереза состоит из двух-трех процедур, проводимых ежедневно до снижения числа лейкоцитов в два раза.

Больным *хроническим лимфолейкозом* лейкоцитаферез проводят при лейкоцитозе  $>200 \times 10^9/\text{л}$ , сочетающемся с анемией, тромбоцитопенией, спленомегалией и неэффективностью различных программ цитостатического лечения. Курс состоит из двух-трех процедур с интервалом 7-10 дней. Эффект лейкоцитафереза оценивают по снижению числа лейкоцитов, уменьшению признаков интоксикации, сокращению размеров селезенки, увеличению показателей красной крови (эритроциты, гемоглобин), увеличению числа тромбоцитов.

*Парапротеинемические гемобластозы* – это группа заболеваний, характеризующихся моноклональной пролиферацией клеток В-лимфоидного ряда, секретирующих иммуноглобулины. К ним прежде всего относятся множественная миелома и макроглобулинемия Вальденстрема. Множественная миелома характеризуется гиперпарапротеинемией; гипервискозным синдромом (при уровне моноклонального белка IgG или IgA более 50 г/л), кровоточивостью, ретинопатией, неврологическими симптомами (парестезия, сонливость, головная боль, головокружение), парапротеинемической комой, остеопорозом и остеоллизисом, гиперкальциемией, периферической нейропатией, нарушением функции почек – миеломной нефропатией (накопление в почечных канальцах миеломных белков, амилоида, протеинурия Бенс-Джонса, гиперкальциемия). При макроглобулинемии Вальденстрема выражен гипервискозный синдром за счет высокого содержания IgM, а также криоглобулинемии М.

Показаниями к проведению плазмафереза являются гипервискозный (при показателях общего белка  $>100$  г/л или парапротеина  $>50$  г/л) и геморрагический синдромы. Эффективность лечения оценивают по нормализации уровня общего белка, снижению уровня парапротеинов ( $<30$  г/л), нормализации реологических показателей крови – вязкости крови и плазмы, агрегации эритроцитов.

*Апластическая анемия* – заболевание, характеризующееся глубокой панцитопенией и недостаточностью костномозгового кроветворения, обусловленное развитием аплазии костного мозга. Эта нозология предусматривает частые и многочисленные гемотрансфузии, которые приводят к сенсibilизации. В свою очередь аллосенсibilизация вызывает рефрактерность к переливаемым компонентам крови.

Показанием к проведению плазмафереза служит неэффективность трансфузий компонентов крови. Плазмаферез проводится два раза в неделю в объеме 50% ОЦП, на курс – пять-десять процедур. При замещении объема удаляемой плазмы используется свежезамороженная плазма (СЗП) из расчета 20-25 мл/кг. При низком содержании альбумина замещение проводят 5% раствором альбумина (40% от объема удаленного белка).

Эффективность лечения оценивают по снижению уровня антилейкоцитарных и антитромбоцитарных антител, увеличению прироста тромбоцитов и эритроцитов после переливания компонентов крови через 1, 6, 15 и 24 часа, уменьшению или отсутствию геморрагического синдрома.

Лимфоцитаферез проводится больным с тяжелой формой апластической анемии при отсутствии эффекта от иммуносупрессивной терапии и лимфоцитозом в периферической крови (80-90%). Курс лечения состоит из пяти-семи процедур в течение 3-4 недель. Лечебный эффект оценивают по отсутствию прогрессирования болезни, относительной стабилизации показателей периферической крови.

Плазмаферез используется в комплексном лечении *порфирии* в период обострения, в основном при таких формах, как острая перемежающаяся и кожная порфирия. Показаниями к его проведению служат периферическая полинейропатия и повышенный уровень порфиринов. Курс лечения обычно состоит из восьми-десяти процедур с интервалом от 3 до 5 дней. При острой перемежающейся форме порфирии удаляют один объем циркулирующей плазмы, при кожной форме порфирии – 0,25-0,5 объема (в зависимости от степени повышения уровня порфиринов).

Эффективность лечения оценивают по улучшению клинических показателей: исчезновению периферической полинейропатии, нарушений функции центральной нервной системы, повышенной светочувствительности, нормализации лабораторных показателей порфиринового обмена.

Плазмаферез используется в комплексном лечении больных с *антифосфолипидным синдромом* в период обострения. Показаниями к его применению являются: тромбофилия, волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела. Курс обычно состоит из восьми-десяти процедур с интервалом в 1-2 дня. Удаляемые объемы плазмы за один сеанс составляют 300-400 мл, восполнение осуществляется изотоническим раствором натрия хлорида. Эффект лечения оценивают по клиническим показателям основного заболевания, улучшению лабораторных данных «фосфолипидзависимых» тестов, иммуноглобулинов (в основном G и M), нормализации измененных показателей коагулограммы.

Гематогенные тромбофилии проявляют себя гиперкоагуляционным синдромом при определенных дефектах клеточных и плазменных элементов крови, что приводит к тромбозам. Показаниями к проведению плазмафереза являются тромбозы, изменения показателей коагулограммы: дефицит АТ III, аномалии системы протеина С и протеина S, мутантный V фактор Leiden, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), существенное повышение уровня или мультимерность фактора Виллебранда и активности VIII фактора, высокий уровень XIII фактора свертывающей системы крови, гипергомоцистеинемия, мутация интегринов, синдром резко повышенной агрегации тромбоцитов (синдром «липких тромбоцитов»).

Курс плазмафереза обычно состоит из восьми-десяти сеансов с интервалом в 1-2 дня. Удаляемые объемы плазмы за один сеанс составляют 300-400 мл плазмы. Эффективность лечения оценивают по улучшению клинических показателей основного заболевания, нормализации измененных показателей коагулограммы.

Наличие несовместимости между донором и реципиентом по антигенам системы АВ0 не является противопоказанием к проведению аллогенной трансплантации костного мозга. Согласно международной классификации, различают два вида несовместимости по антигенам системы АВ0. Под большой несовместимостью понимается наличие у реципиента естественных антител к эритроцитарным антигенам донора, причем в данной ситуации возникает риск гемолитических осложнений. Для предотвращения такого рода осложнений максимально удаляют эритроциты донора из трансплантата, а у реципиента проводят обменный плазмаферез с целью удаления антител. Малой несовместимостью по антигенам системы АВ0 называется наличие у донора изогемагглютининов к эритроцитарным антигенам реципиента, в таких случаях бывает достаточно удаления плазмы из трансплантата. Показанием для проведения плазмафереза является наличие несовместимости между донором и реципиентом по антигенам системы АВ0.

В зависимости от уровня изогемагглютининов в крови реципиента проводится в среднем от одной до трех процедур плазмообмена, последняя – в день пересадки костного мозга. Обычно удаляют один объем циркулирующей плазмы. Эффективность лечения оценивают по снижению уровня изоагглютининов в крови реципиента ниже разведения 1:16 (более благоприятно снижение до 1:4 – 1:2).

Таким образом, гемаферез прочно вошел в арсенал эффективных средств лечения, используемых в клинической практике. Дальнейшее развитие этих методов будет зависеть от совершенствования техно-

логии и безопасности их применения, а также от разработки новых подходов к лечению различных патологических процессов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин Н.Н. Лечебный цитаферез // Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. М., 2006. С.481-487.
2. Калинин Н.Н. Современные возможности применения методов плазма-цитафереза (гемоферез) // Тер. арх. 1994. №7. С.68-70.
3. Калинин Н.Н., Воинов В.А., Гольбфарб Ю.С. и др. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения. М., 2006.
4. Коновалов Г.А., Калинин Н.Н. Плазмаферез // Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. М., 2006. С.231-236.
5. Abel J.J., Rowntree L.G., Turner B.B. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis) // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1914. V.5. P.625-627.
6. Bowman J.M., Peddle I.J., Anderson C. Plasmapheresis in severe Rh iso-immunization // Vox Sang. 1968. V.15. P.272-277.
7. Buckner C.D., Clift R., Thomas E.D. Plasma exchange with NCI-IBM blood cell separator // Rev. Fr. Etud. Clin. Biol. 1969. V.14. P.803-805.
8. Cohn E.J., Oncley J.L., Strong L.E. et al. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. 1: The characterization of the protein fractions in human plasma // J. Clin. Invest. 1944. V.23. P.417-32.
9. Colman R.W., Sievers C.A., Pugh R.P. Thrombocytapheresis: A rapid and effective approach to symptomatic thrombocytosis // J. Lab. Clin. Med. 1966. V.68. P.389-39.
10. Freireich E.J., Judson G., Levin R.H. Separation and collection of leukocytes // Cancer Res. 1965. V.25. P.1516-1520.
11. Judson G., Jones A., Kellogg R. et al. Closed continuous-flow centrifuge // Nature. 1968. V.217. P.816-818.
12. Kliman A., Gaydos L.A., Schroeder L.R., Freireich E.J. Repeated plasmapheresis of blood donors as a source of platelets // Blood. 1961. V.18. P.303-308.
13. Kliman A., Lesses M. F. Plasmapheresis as a form of blood donation // Transfusion. 1964. V.4. P.469-472.
14. Kliman A., Schwab P.J. Plasmapheresis with simple equipment // Am. J. Clin. Pathol. 1961. V.36. P.379-382.
15. Schwab P.J., Fahey J.L. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis // N. Engl. J. Med. 1960. V.263. P.574-579.
16. Skoog W.A., Adams W.S. Plasmapheresis in a case of Waldenstrom's macroglobulinemia // Clin. Res. 1959. V.7. P.96.
17. Solomon A., Fahey F.L. Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia // Ann Intern. Med. 1963. V.58. P.789-800.
18. Tullis J.L., Tinch R.J., Gibson J.G. et al. A simplified centrifuge for the separation and processing of blood cells // Transfusion. 1967. V.7. P.232-242.