

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра

_____ В.В. Колбанов
23 октября 2006 г.
Регистрационный № 86-0805

**ТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ МИАСТЕНИИ ГРАВИС
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И
УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», ЦНИЛ Белорусского государственного медицинского университета

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доц. Е.Н. Пономарева, д-р мед. наук, проф. Е.А. Короткевич, Е.В. Бурская, д-р мед. наук, проф. В.В. Кирковский, ст.н.с., канд. мед. наук И.М. Ровдо, н.с. А.К. Королик, С.А. Солодовникова

Минск 2007

Миастения гравис (МГ) является хроническим аутоиммунным нервно-мышечным заболеванием, основным проявлением которого служит патологическая утомляемость поперечнополосатых мышц. Патогенез МГ обусловлен блокированием проводимости на уровне мионеврального синапса. За последнее десятилетие в Республике Беларусь наблюдается значительный рост заболеваемости МГ. К настоящему времени в РБ зарегистрировано 1010 больных МГ. Заболеваемость в г. Минске составила 15 случаев на 100 тыс. населения, что намного выше средневропейского показателя (0,4-0,6 на 100 тыс.). Отмечается высокий рост тимогенных форм миастении среди подростков, а также растет число больных с тяжелым атипичным течением. У большинства больных этой группы наступает тяжелая инвалидизация и отмечается высокий уровень летальности.

В современную базисную терапию МГ входят антихолинэстеразные препараты (АХЭП), глюкокортикоиды и цитостатики, подавляющие аутоиммунные реакции. В то же время практика показывает, что эти виды терапии не всегда дают необходимый эффект, что требует разработки иных лечебных подходов. Экстракорпоральные методы применяются для лечения больных МГ, но используются они, как правило, для купирования миастенических кризов. Между тем опыт работы авторов инструкции с группой больных, страдающих различными формами МГ, показывает, что плазмаферез может быть применен не только при ургентных состояниях, но и с профилактической целью, не допуская развития предкризовых, кризовых состояний и прогрессивности МГ. Кроме того, в литературе имеются лишь единичные работы по использованию ультрафиолетового облучения крови (УФОК) при МГ, без четких указаний, при каких формах и стадиях МГ оно эффективно.

Настоящая инструкция посвящена новым методикам комплексной терапии больных МГ с использованием плазмафереза и УФОК для предотвращения развития предкризовых, кризовых состояний и прогрессивности МГ; а также определению показаний и противопоказаний для этих методов экстракорпоральной гемокоррекции.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Сепаратор непрерывного действия типа «Fresenius», «Cobe-Spectra» и т. п. с набором сетов и антикоагулянтом (4%-й цитрат натрия).

Рефрижераторная центрифуга.

Пластиковые контейнеры для забора крови типа «Гемакон-500/300» или «Гемакон-500».

Экстрактор плазмы ЭМ-01.

Весы для уравнивания центрифужных стаканов.

Системы для переливания крови, шприцы, катетеры для внутривенных инъекций, стерильный перевязочный материал.

Плазмозамещающие растворы, гепарин.

Для проведения УФОК – аппараты типа «Изольда» МД-73М или

«Надежда».

Кварцевые или одноразовые пластиковые кюветы.

Антихолинэстеразные препараты: прозерин 0,05%-й – 1 мл, калимин 1%-й – 1 мл.

Глюкокортикоиды: солу-медрол 250 мг, преднизолон 30 мг.

Альбумин, свежезамороженная плазма, другие плазмозамещающие препараты.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Показанием для применения среднеобъемного плазмафереза является МГ с плохой компенсацией на прием АХЭП и неполной компенсацией на сочетанную терапию АХЭП, глюкокортикоидами и цитостатиками.

Показанием для применения большеобъемного плазмафереза является:

- неэффективность среднеобъемного плазмафереза и быстрая прогрессивность МГ при базисной терапии у лиц зрелого возраста (от 18 до 60 лет) при отсутствии тяжелой соматической патологии;

- миастенический криз является экстренным показанием для проведения плазмафереза;

- для профилактики прогрессивности МГ назначаются повторные курсы плазмафереза через 6-12 мес.;

УФОК показано при любой форме МГ легкой и средней степени тяжести при отсутствии устойчивого эффекта от базисной терапии. Наиболее эффективно УФОК в сочетании с плазмаферезом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Абсолютные противопоказания:

- продолжающееся кровотечение;
- агональное состояние.

Относительные противопоказания:

- инфаркт миокарда (острый период);
- гипотензия (артериальное систолическое давление ниже 80 мм рт. ст.), гипертензия (систолическое давление свыше 200 мм рт. ст.);
- наличие потенциальных источников кровотечения;
- тяжелые соматические заболевания (сердечно-сосудистой системы, печени, почек);
- гипопроотеинемия (ниже 40 г/л) и/или гипоальбуминемия (ниже 20 г/л);
- выраженная анемия с тромбоцитопенией.
- возраст старше 75-80 лет;
- онкологические заболевания.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Методика дискретного плазмафереза с использованием центрифуг

В начале процедуры производится пункция и катетеризация двух периферических вен. После предварительной гемодилюции в объеме 500-

1000 мл солевых растворов кровь из кубитальной вены эксфузируют в пластиковый контейнер с антикоагулянтом (гепарин 5000 ЕД на 400-500 мл крови либо цитрата 1:10). Инфузионная терапия на сроке эксфузии продолжается со скоростью 30-40 капель в мин (реополиглюкин, полиглюкин, неорондекс). Наполняют 2-й контейнер. Эксфузированную кровь центрифугируют со скоростью 2500 об/мин в течение 10 мин. Плазму удаляют с помощью плазмоэкстрактора. Форменные элементы крови ресуспензируют в 200 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия и реинфузируют в сосудистое русло больного со скоростью 60-80 капель в мин. Курс лечения состоит из 3-5 сеансов через 3-6 суток.

Методика непрерывного аппаратного плазмафереза

Операции проводят на сепараторах непрерывного действия типа «Fresenius». Скорость забора крови составляет 40-60 мл/мин, скорость вращения центрифуги – 2000-2200 об/мин, скорость отбора плазмы – 18-25 мл/мин. В качестве антикоагулянта используют 4%-й раствор цитрата натрия. Соотношение кровь:цитрат – 8-11:1. Объем плазмы, удаляемой за одну операцию, варьирует от 1,1 до 2,0 л в зависимости от характера и тяжести заболевания. Заместительная терапия проводится одновременно с удалением плазмы, ее объем и скорость инфузии раствора, как правило, автоматически регулируются сепаратором.

Курс лечения состоит из 3-5 сеансов через 3-6 суток и зависит от конкретной клинической ситуации.

Методика проведения ультрафиолетового облучения крови

Стандартная методика состоит в следующем: систему для переливания крови разрезают перед капельницей. Короткий отрезок системы с воздушной ловушкой соединяют с флаконом, содержащим гемоконсервант (как правило, гепарин 2500 МЕ), и с входным отверстием кюветы. Длинный отрезок системы присоединяют к другому концу кюветы и заправляют в роликовый насос. Кювету помещают в окно аппарата. Собранную систему заполняют физиологическим раствором с антикоагулянтом из флакона. После пункции периферической вены и внутривенного введения гепарина 50 МЕ/кг массы тела пациента включается насос в режиме работы «от пациента» на скорости «быстро» или «медленно». Облучение крови происходит в момент ее прохождения по кювете. По мере накопления и стабилизации во флаконе с консервантом расчетной дозы крови (2 мл/кг массы тела больного) режим работы насоса переводится в положение «к пациенту», и кровь возвращается больному. Объем облучаемой крови составляет 2 мл/кг массы тела больного. Сеансы УФОК проводятся каждый день или через сутки. Курс лечения составляет 4-6 сеансов, общее их количество зависит от конкретной ситуации, но не более семи.

Большеобъемный плазмаферез – это удаление свыше 50% объема циркулирующей плазмы, среднеобъемный – 30-50%.

Схема оценки эффективности комплексной терапии с применением плазмафереза и УФОК включает:

- оценку неврологического статуса пациента с тестированием на

мышечную утомляемость (стандартная 6-балльная шкала М. Гехта, шкала Тоука, учет количества приседаний без помощи рук);

- определение иммунного статуса больного (абсолютного числа лимфоцитов, относительного и абсолютного числа различных фракций лимфоцитов, абсолютного числа иммуноглобулинов классов А, М, G, а также уровня цитокинов);

- контроль над артериальным давлением крови, ЧСС, частотой дыхания и температурой пациента;

- контроль над показателями эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, уровнем общего белка и электролитов плазмы крови.

Мониторинг контроля состояния больного

Состояние больного оценивается спустя 2 ч после каждой манипуляции, а также в интервалах между последними.

Конечные результаты оцениваются спустя 7-10 дней по окончании курсового лечения с использованием плазмафереза и УФОК и через месяц.

Отсутствие положительного клинического эффекта при проведении среднеобъемного плазмафереза у больных с тяжелой формой МГ после 1-2 сеансов является основанием для проведения большеобъемного выполнения плазмафереза. Курс плазмафереза при тяжелых формах может быть продлен до 4-5 манипуляций при наличии адекватной заместительной терапии.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

1. Вследствие технических причин (неисправность аппаратуры, перекручивание кровопроводящих магистралей и/или их разрыв с последующей разгерметизацией всей системы – воздушная эмболия, гемолиз и др.).

2. Цитратная интоксикация, обусловленная снижением уровня кальция и спазмом сосудов малого круга кровообращения.

3. Осложнения, связанные с использованием антикоагулянтов:

- геморрагические – вследствие избытка вводимых антикоагулянтов;

- тромбообразование – недостаток вводимых антикоагулянтов.

4. Осложнения, связанные с введением плазмозамещающих растворов (аллергические реакции, анафилактический шок, гипо- или гипергидратация).

5. Инфекционные осложнения (СПИД, сифилис, сывороточный гепатит) при использовании в качестве плазмозамещающих растворов донорской плазмы и донорских компонентов крови.

6. Сердечно-сосудистые реакции и осложнения, обусловленные недостаточно сбалансированной и адекватной по объему плазмозамещающей терапией (коллапс, отек легких).

7. Развитие предкризовых и кризовых состояний при МГ вследствие снижения терапевтической концентрации АХЭП в крови при гемэксфузии. Купирование состояния введением АХЭП до и во время плазмафереза.

Примечание – При соблюдении правил эксплуатации фракционаторов крови и методики

проведения плазмафереза, а также надлежащем мониторинге статуса пациентов в постаферезном периоде эти осложнения не регистрируются. Методики проведения различных модификаций плазмафереза и квантовой модификации крови можно освоить в Центре сорбционных методов детоксикации и плазмафереза (9-я клиническая больница г. Минска).