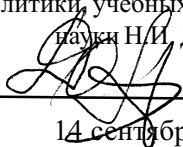


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

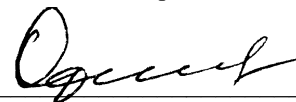
**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

СОГЛАСОВАНО  
Заместитель начальника  
Главного управления кадровой  
политики, учебных заведений и  
науки Н.И. Доста



14 сентября 2000 г.

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель  
министра здравоохранения  
В.М. Ореховский



14 сентября 2000 г.

Регистрационный № 88-0009

**ПЛАЗМАФЕРЕЗ И УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЕ ОБЛУЧЕНИЕ КРОВИ  
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Минск 2000

***Учреждения-разработчики:***

Минский государственный медицинский институт

Белорусский центр экстра- и интракорпоральных методов коррекции гомеостаза

***Авторы:*** д-р мед. наук, проф. В.В. Кирковский, канд. мед. наук Н.П. Митьковская, Ф.Н. Лабань, канд. мед. наук А.Е. Мерзляков, Г.А. Лобачева, И.М. Ровдо

***Рецензенты:*** д-р мед. наук, проф. В.А. Остапенко,  
д-р мед. наук, проф. А.Э. Макаревич

В методических рекомендациях определены показания для включения в комплексную терапию больных с ревматоидным артритом модификаций лечебного плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови. Дано детальное описание различных методических схем этих манипуляций. Приведены критерии оценки эффективности данных методов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республике Беларусь в качестве официального документа.

**Ревматоидный артрит (РА)** — хроническое системное заболевание соединительной ткани, для которого характерно неспецифическое воспаление периферических суставов (обычно с симметричным их поражением), что может приводить к прогрессирующему эрозивно-деструктивному полиартриту. Распространенность РА среди взрослого населения различных стран составляет около 1%. Болезнь наиболее часто возникает у женщин в возрасте между 25 и 50 годами.

Лечение РА остается одной из самых сложных проблем современной медицины. В ряде случаев применение только медикаментозной терапии оказывается неэффективным, в связи с чем в комплексную терапию больных РА показано включение методов экстракорпоральной коррекции гомеостаза (МЭКГ).

Ведущим звеном в патогенезе РА является прогрессирующий аутоиммунный воспалительный процесс с активацией синовиальных Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, гуморальных и автономных неиммунных механизмов. Эти патогенетические механизмы сопровождаются чрезмерной продукцией цитокинов и простагландинов, накоплением ревматоидного фактора (РФ) и других иммуноглобулинов (Ig), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), аутоантител, макромолекул, грубодисперсных белков, агрегированных белковых компонентов, криофибриногена, криоглобулинов. Возникающий ангиогенез (усиление новообразования сосудов) приводит к ускоренной доставке воспалительных клеток в ткани сустава. Высвобождение протеиназ, продуктов метаболизма, обладающих воспалительной и деструктивной активностью, а также лизосомальных ферментов коррелирует с образованием кининов и активацией коагуляционного каскада. Это является причиной возникновения блокады сосудистого русла, стазов, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, повышения проницаемости сосудистой стенки, выхода клеточных элементов в периваскулярное пространство, развития неспецифического воспаления сосудистой ткани, эрозии хряща, субхондральной кости, суставной капсулы и связок, появления системных нарушений.

Относительно неблагоприятные результаты комплексной медикаментозной терапии у части больных РА вынудили заняться разработкой более эффективных методик лечения. В связи с этим широкое распространение в лечении РА получили МЭКГ.

С конца 70-х гг. в лечении больных с заболеваниями аутоиммунного генеза применялась гемосорбция (ГС). Применение ГС в лечении больных с аутоиммунной патологией позволяет улучшить течение патологического процесса, сократить дозы принимаемых глюкокортикостероидов, уменьшить токсическое действие препаратов базисной терапии на другие органы и системы, сократить сроки пребывания больных в стационаре. Тем не менее, несмотря на публикации обнадеживающих клинических результатов, не дано четкого определения характера иммуномодулирующего эффекта гемокарбоперфузии у больных с аутоиммунной патологией, отмечается ее избыточная «агрессивность» по отношению к форменным элементам крови.

Плазмаферез (ПА) — один из наиболее часто используемых МЭКГ, позволяющий удалять из организма пациента клетки, агрегированные и свободные белковые структуры, липиды, токсины, продукты клеточного распада и микробные тела. Термин «плазмаферез» (от греч. «apheresis» — удаление) впервые был опубликован в

1914 г. американским исследователем J.J. Abel и сотр. при описании фракционирования крови в эксперименте с животными. ПА проводится с целью получения плазмы от здоровых людей (*донорский ПА*) или для лечения больных (*лечебный ПА*). При лечебном ПА удалённый объем плазмы восполняется адекватным количеством плазмозамещающих растворов, донорским альбумином и/или донорской плазмой. Использование ПА в лечебных целях было предложено Н.П. Михайловским в 1925 г. В СССР первый ПА проведен Р.А. Макеевой при синдроме повышенной вязкости крови, связанной с макроглобулинемией Вальденстрема в 1964 г.

Наиболее активно метод ПА начал внедряться в клиническую практику начиная с 70-х гг. нынешнего столетия, когда была разработана и внедрена специальная аппаратура для проведения этих манипуляций, а также изобретены мембранные фильтры и появились фильтрационные технологии. ПА применяется при более чем 80 нозологических формах в самых различных областях внутренней медицины. На рубеже 60–70-х гг. после появления фундаментальных исследований по иммунокомплексному системному тканевому поражению у больных СКВ ревматологами предприняты попытки применения ПА при отсутствии эффекта от кортикостероидной и иммуносупрессивной терапии.

Применение ПА у больных РА способствует лучшей переносимости и повышению эффективности базисной терапии, вызывает быстрый положительный эффект при наличии ревматоидного васкулита. Это способствует уменьшению интенсивности упорного суставного синдрома, системных проявлений и улучшению качества жизни больных РА. Механизм лечебного действия ПА при РА связан с удалением цитокинов, аутоантител, ЦИК, нарушением образования комплексов антиген-антитело, удалением избытка продуктов метаболизма, восстановлением внутриклеточных процессов и клеточной мембраны. Удаление плазмы ведет не только к освобождению клеток от адсорбированных на их поверхности продуктов, но и изменяет жизнедеятельность клетки, повышает ее функциональную активность, влияет на взаимодействие с другими клетками и регулирующими факторами. Частичное удаление плазмы из организма на фоне гемодилюции оказывает воздействие на *эритроциты* (нормализация электрофоретической подвижности, деформационной способности, увеличение газотранспортной функции, снижение агрегации); *на лимфоидную ткань и лимфоциты* (изменение соотношения популяций лимфоцитов, стимуляция или ингибирование иммунокомпетентных клеток, усиление синтеза иммуноглобулинов, элиминация иммуноглобулинов, антигенов); *на лейкоциты, макрофаги* (изменение активности клеток, выброс медиаторов, усиление фагоцитоза, увеличение хемотаксиса нейтрофилов); *на тромбоциты, свёртывающую систему* (ингибирование факторов коагуляции, дефибринирование плазмы, тромбоцитопения, снижение активности тромбоцитов.); *на плазму* (снижение вязкости плазмы, изменение медиаторных веществ и конформации белков, появление биостимуляторов, активация системы комплемента, элиминация иммунных комплексов, изменение соотношения окси- и антиоксидантных систем). Проведенные исследования реологических показателей крови больных с торпидным течением РА показали наличие изменения реологических свойств крови, признаков латентной гиперкоагуляционной фазы синдрома внутрисосудистого свёртывания и положительную динамику этих показателей в процессе ПА.

## **Показания для включения больных РА в комплексную терапию**

1. Неэффективность базисной терапии с сохранением высокой клинической и иммунологической активности процесса.
2. Неуклонное прогрессирование заболевания.
3. Наличие системных проявлений.
4. Поливалентная аллергия, в том числе на препараты базисной терапии.
5. Необходимость уменьшения дозы глюкокортикостероидных гормонов в связи с появлением медикаментозных осложнений.

## **Противопоказания к применению ПА у больных РА**

1. Опасность кровотечений из язв и эрозий желудочно-кишечного тракта при системном, медикаментозном или сопутствующем поражении желудочно-кишечного тракта.
2. Тяжёлые нарушения свёртывающей системы крови, в результате которых на фоне проведения процедуры могут возникнуть диффузные кровотечения.
3. Острая сердечно-сосудистая патология.
4. Неоткоррегированная гипопротейнемия (менее 40 г/л).
5. Гнойные поражения кожных покровов в зоне пункции сосудов.
6. Непереносимость антикоагулянтов.

## **Параметры, требующие контроля в процессе проведения плазмафереза**

1. Общий анализ крови.
2. Биохимические исследования (общий белок, альбумин).
3. Исследование иммунологических показателей (ЦИК, РФ и другие Ig).
4. Исследование центральной гемодинамики.
5. Исследование реологических свойств крови и плазмы.

## **Заместительная терапия**

В зависимости от объема удаляемой за один сеанс плазмы ПА разделяют на:

1. Малообъемный — от 10 до 15 % объема циркулирующей плазмы (ОЦП).
2. Среднеобъемный — до 30 % ОЦП.
3. Большеобъемный — от 30 до 50 % ОЦП.
4. Плазмообмен — 100 % ОЦП.

В качестве заместительной терапии используются: 1) аутоплазма; 2) физиологический раствор; 3) раствор 5–10% глюкозы; 4) низкомолекулярный декстран; 5) 5–10% раствор альбумин; 6) замороженная плазма.

## МЕТОДЫ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Для разделения крови на составляющие — плазму и форменные элементы могут быть использованы две принципиально различающиеся технологии — *гравитационная*, использующая принцип осаждения клеток крови под воздействием их силы тяжести, и *фильтрационная* — основанная на способности калиброванных фильтров (как правило, синтетических мембран) отделять форменные элементы от плазмы.

Несмотря на высокую суспензионную стойкость клеток крови, в процессе её статического хранения в экстракорпоральном контуре происходит более или менее быстрое расслоение крови на две составляющие: клетки и плазму. Данный метод является наиболее простым и доступным и до настоящего времени используется в медицинской практике под названием «ручного» ПА. При этом для разделения крови на клетки и плазму требуется достаточно длительное время, что повышает опасность инфицирования крови. Кроме того, этот метод не позволяет провести достаточно большой объём эксфузии плазмы за один сеанс.

Существенное сокращение времени, необходимого для разделения крови на клетки и плазму, достигается при использовании *прерывистого центрифужного (гравитационного) метода ПА*. Недостатки этого метода такие же как и при проведении «ручного» плазмафереза, но выражены в значительно меньшей степени за счёт сокращения времени проведения манипуляции. Для исключения опасности перегрева, который приводит к повреждению форменных элементов крови, используются специальные большеобъёмные рефрижераторные центрифуги («Beckman», РЛР-4).

Для ускорения процесса фракционирования крови и предупреждения контакта её с внешней средой, а также придания данному процессу непрерывного характера, в последние годы были сконструированы аппараты и комплектующие для *непрерывного гравитационного плазма- и цитафереза*. Для его осуществления в практике используются два основных принципа: *циклическое центрифугирование* и *непрерывное центрифугирование с постоянным током крови и её составляющих*. Основным принцип метода циклического центрифугирования с использованием аппаратов типа «ФК-3,5» (Украина), «Haemonetics» (США), CS-3000 (США), «Dideco» (Италия) и др. состоит в том, что через специальную магистраль с помощью перистальтического насоса кровь подаётся в камеру, которая вращается вокруг собственной оси. Форменные элементы под влиянием центробежной силы в зависимости от массы оседают в различных слоях. После удаления плазмы, форменные элементы крови с помощью насоса коллекционируются в пластиковый мешок, ресуспензируются и реинфузируются пациенту. Подобные циклы повторяются несколько раз, что требует значительных временных затрат. С другой стороны, актуальным становится вопрос дезинфекции и стерилизации многоразовых участков этой аппаратуры.

При методе непрерывного центрифугирования и постоянного тока крови используются центрифуги типа CS-3000 фирмы «Travenol» (США), IBM-2997 (США), «Fresenius» (Германия), «Cobe-spectra» (США), ПФ-0,5 (Украина) и др. Непрерывно центрифугирующие аппараты разработаны с целью получения различных компонентов крови. Основным элементом этих аппаратов является центрифуга с регулируемой скоростью

вращения, что обеспечивает разделение крови за счет выброса более тяжёлых клеток крови на периферию делительной камеры, а более лёгких — в осевой слой. В зависимости от намеченной цели с помощью трёх и более собирательных каналов систем перистальтических насосов компоненты крови извлекаются или вводятся обратно в циркуляцию больного или донора. Для заполнения экстракорпорального кровообращения при непрерывном центрифугировании необходим меньший объём крови по сравнению с таковым при циклическом центрифугировании. Это обстоятельство, а также более короткий срок получения определённого количества клеток или плазмы, является существенным преимуществом метода. Тем не менее, аппаратура и кровопроводящие магистрали у этого типа аппаратуры в связи с их сложностью более дорогостоящие, что затрудняет их широкое применение в практической медицине.

С развитием научно-технического прогресса стало возможным создание новых технологий выполнения ПА. В Японии фирмой «Asahi» выпущен первый мембранный плазмофильтр и в 1977 г. проведен первый сесс фильтрационного ПА. Плазмофильтры устроены по принципу фильтров, используемых при проведении гемодиализа, однако у гемодиализаторов поры мембран пропускают субстанции (мочевину, креатинин, электролиты), имеющие низкую молекулярную массу, в то время, как плазмофильтры позволяют извлекать из крови больного белковые фракции с молекулярной массой 66 тыс. и выше дальтон. Принцип фильтрационного ПА состоит в отделении части плазмы от клеток крови при создании градиента трансмембранного давления. Преимуществами этого метода являются: 1) сокращение времени проведения манипуляции в 3–4 раза; 2) возможность применения других аппаратов, в которых используются роликовые перистальтические насосы. В России выпущен и применяется в клинической практике плазмофильтр ПФМ, который отвечает всем самым современным мировым требованиям. Он прост в эксплуатации и относительно дешев.

В процессе плазмофильтрации кроме крупнодисперсных белков удаляются и более мелкие его фракции, в том числе альбумин, фибриноген и др., что требует проведения существенной заместительной инфузионной терапии донорскими белками. С целью исключения больших потерь этих белков разработан метод *каскадного ПА*, который позволяет сохранять ценные белки и удалять преимущественно глобулиновые фракции. Суть метода заключается в перфузии через имеющую более мелкие поры мембрану плазмы, полученной на первом этапе. При этом задерживаются крупномолекулярные белки и проходят низкомолекулярные, которые возвращаются в сосудистое русло больного. Выполнение этой манипуляции не требует проведения существенной заместительной терапии. С помощью метода каскадного ПА из организма удаляются антитела, аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и многие медиаторы воспаления (чаще белки глобулиновой фракции). В то же время сохраняются альбумин, факторы свертываемости крови, электролиты и т.п.

В последние годы идут работы по созданию методик плазмафильтрации с последующей *селективной* иммуносорбцией на биоспецифических сорбентах.

## МЕТОДИКИ ПРОВЕДЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Проведение манипуляций лечебного ПА можно условно разделить на три основных этапа:

*Предаферезная подготовка*, включающая составление показаний, выбор оптимальной методики ПА, подготовку аппаратуры, обеспечение сосудистого доступа, проведение необходимой инфузионной подготовки, коррекцию имеющихся гемодинамических и гемореологических нарушений, а также проведение патогенетической и симптоматической терапии.

Для получения достаточного потока крови в процессе гемоэксфузии при проведении средне-и большеобъёмных лечебных ПА у больных с РА чаще применяются пункция и катетеризация двух периферических вен. Для этой цели используются катетеры типа Vasocan с диаметром 1,1–1,4 мм. Периферические вены, как правило, канюлируются пункционным методом. При длительном нахождении данных катетеров в вене для профилактики развития флебитов, их необходимо промывать 2–3 раза в сутки физиологическим раствором хлорида натрия с гепарином (1000 МЕ на 5 мл физиологического раствора).

Объём, состав и темп инфузионной предаферезной подготовки у больных с РА строго индивидуален. Она осуществляется в рамках комплексной терапии и зависит от выраженности гиповолемии, гипопроотеинемии, характера электролитных нарушений, наличия сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и органов естественной детоксикации организма. При этом достигается умеренная гемодилюция, которая контролируется по уровню гематокрита. Инфузионная терапия может проводиться с *преимущественным* использованием сбалансированных солевых растворов (ацесоль, трисоль, квинтасоль) в сочетании с коллоидными растворами (реоглюман, реополиглюкин), а при необходимости и белковыми препаратами в суммарной дозе 18–20 мл/кг массы тела в/венно капельно.

### **Непосредственное проведение манипуляции лечебного ПА**

#### **Методика среднеобъёмного фракционного ПА**

Широкое распространение при комплексной терапии больных с РА получила методика фракционного среднеобъёмного лечебного ПА, предусматривающая удаление примерно от 25 до 30% ОЦП за один сеанс ПА. Методика фракционного среднеобъёмного ПА не требует наличия специальной аппаратуры, дорогостоящих расходных материалов и может быть выполнена в условиях не только специализированных центров.

В процессе выполнения этого этапа проводят эксфузию крови в стерильные контейнеры с адекватным восполнением ее плазмозамещающими растворами. Объём плазмозамещения не менее чем на 110 % от объёма эксфузируемой за сеанс плазмы. При этом кровь из кубитальной или другой вены эксфузируется в пластиковый контейнер с антикоагулянтом (гепарин в дозе 5000 МЕ на 400–500 мл крови, либо 4% раствор натрия цитрата в соотношении кровь/цитрат — 10:1). Инфузионная заместительная терапия во время гемоэксфузии продолжается со скоростью 30–40 кап/мин под контролем ЧСС и АД. При условии устойчивой гемодинамики и отсутствии



жалоб со стороны больного после наполнения первого контейнера наполняется второй. Эксфузируемый объём за один цикл не должен превышать 25–30% объема циркулирующей крови (ОЦК). Для пациента массой 75 кг максимальный объём крови, который допустимо удалить одномоментно на фоне проводимой инфузионной заместительной терапии, составляет примерно 1300 мл. Эксфузируемая кровь центрифугируется со скоростью 2000–2500 об/мин в рефрижераторной центрифуге в течение 10–15 мин. Полученная плазма удаляется с помощью плазмоекстрактора. Форменные элементы крови ресуспензируются в 100–200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и реинфузируются больному в сосудистое русло со скоростью 60–80 кап/мин.

### **Методика большеобъёмного ПА**

Большеобъёмный ПА может выполняться как дискретным, так и непрерывным методом. В случае, когда необходимо провести большеобъёмный ПА дискретным методом, этого можно достигнуть в несколько циклов. При осуществлении этой методики конечный результат во многом зависит от объёма и характера заместительной терапии. Поэтому в процессе данной манипуляции необходим динамический контроль не только за состоянием гемодинамики, но и составом плазмы крови с немедленным восполнением недостающих составляющих.

После предварительной гепаринизации 15000–20000 МЕ в/вен-но к центральной или периферической вене присоединяется аппарат (плазмодиффузор) для проведения непрерывного ПА. Кровь больного вместе с раствором антикоагулянта поступает в центрифугу (плазмодиффузор), где происходит отделение форменных элементов крови от плазмы. Скорость вращения центрифуги составляет 1500–2000 об/мин. Скорость подачи крови на фильтр и трансмембранный градиент давления указан заводом-изготовителем. Сепарированная плазма и форменные элементы крови поступают в отдельные линии. Отделённую плазму больного собирают в пластиковый мешок, а форменные элементы вместе с плазмозамещающими растворами вводятся больному. Скорость плазмодиффузии в каждом конкретном случае зависит от марки аппарата (плазмодиффузора), выбранной программы фракционирования.

### **Методика криоплазмафереза с плазмодиффузией**

В процессе больных РА с применением ПА может развиваться гипопропротеинемия (гипоальбуминемия), требующая адекватной заместительной терапии донорскими препаратами крови. Учитывая особенности патогенеза аутоиммунных заболеваний это не всегда безопасно для больного и может спровоцировать усугубление аутоиммунного процесса. Кроме того, переливание донорской плазмы с годами становится всё более опасным, не исключает инфицирования вирусом гепатита, ВИЧ, сифилисом, может вызвать развитие аллергической реакции вплоть до развития анафилактического шока, а при больших объёмах удаляемой плазмы способствует значительному повышению стоимости процедуры.

На базе республиканских центров (экстракорпоральных методов детоксикации и ревматологии) разработан и внедрен в клиническую практику лечения больных РА оптимальный метод проведения лечебного ПА с

максимальным сохранением в процессе манипуляций основного транспортного белка плазмы крови — альбумина — криоплазмаферез (КПА) с плазмосорбцией (ПС). Результаты применения КПА с ПС показали достоверную эффективность его у больных с высокой степенью активности воспалительного процесса, с системными проявлениями, а также с сопутствующей патологией, не позволяющей применение препаратов базисной терапии, глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов. Метод не требует использования донорских препаратов крови при проведении заместительной терапии и сочетает достоинства ПА и сорбционных технологий. При выполнении ПС возможно применение агрессивных по отношению к форменным элементам крови сорбентов, но обладающих большим сорбционным потенциалом.

КПА с ПС выполняется с соблюдением следующих этапов:

- гемодилюция с применением кристаллоидов и/или раствора глюкозы в объёме 1,0–1,5 л;
- гемоэксфузия в пластиковые контейнеры типа «Гемакон» 500/300 объёмом 1,0–1,2 л вместе с раствором антикоагулянта (гепарин) из расчета 5000 ЕД на 500 мл;
- центрифугирование крови в центрифуге фирмы «Вестап» при температуре  $24 \pm 2^\circ\text{C}$  со скоростью вращения 2000–2500 об/мин в течение 10–15 мин с последующим помещением плазмы в отдельный пакет с гепарином (5000 ЕД на каждые 500 мл плазмы);
- ресуспензирование и возвращение форменных элементов крови пациенту;
- помещение плазмы в холодильник при температуре  $4^\circ\text{C}$  на 24 ч;
- центрифугирование плазмы и помещение на 5–6 сут в морозильник при температуре минус  $18^\circ\text{C}$  ;
- размораживание плазмы через неделю;
- плазмосорбция на непокрытых угольных сорбентах, полученных из растительных и ископаемых углеводородов (СКТ-6А ВЧ, КАУ, БАУ, ИГИ и т.п.);
- возвращение плазмы пациенту в процессе следующего сеанса в качестве заместительной терапии.

Большинство угольных сорбентов, полученных из природных углеводородов, перед использованием рекомендуется промывать 5–6 объемами физиологического раствора. Для повышения атромбогенности и обеспыливания гемосорбента перед началом сорбции производится насыщение его гепарином. Выполняется обработка массообменника 1200 мл физиологического раствора «на слив», затем обработка массообменника в режиме рециркуляции в 300–400 мл физиологического раствора с 10 000 МЕ гепарина в течение 30 мин со скоростью 80–100 мл/мин.

*Постманипуляционный период* включает: 1) динамическое клинико-лабораторное наблюдение за состоянием больных с РА, которым проводилась манипуляция ПА с целью профилактики развития возможных осложнений, а при необходимости коррекции имеющихся или развившихся нарушений показателей гомеостаза; 2) решение вопроса о дальнейшей тактике лечения, частоте проведения сеансов ПА и его объёмах. Количество последующих манипуляций и длительность межаферезного периода среднеобъемного ПА зависит от динамики клинико-

лабораторных проявлений в постаферезном периоде, степени активности воспалительного процесса и наличия или отсутствия системных нарушений.

## **ВЫБОР МЕТОДИКИ ЛЕЧЕБНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА**

Выбор метода, кратность манипуляций и объём заместительной терапии зависит от каждой конкретной клинической ситуации и должен контролироваться клинико-лабораторными, иммунологическими и инструментальными методами исследований. Наиболее целесообразно начинать комплексную терапию РА с применения среднеобъёмного гравитационного ПА или КПА с ПС. Трёх-четырёхкратное включение ПА в комплексную терапию больных РА, резистентных к медикаментозной терапии, приводит, как правило, к существенному улучшению состояния больных. При отсутствии достаточного клинико-иммунологического эффекта после второй-третьей среднеобъёмных манипуляций ПА, удовлетворительном состоянии центральной гемодинамики, наличии значительных гемореологических расстройств, подтверждаемых клинико-инструментальными признаками микроциркуляторных расстройств и лабораторными показателями (изменение электрофоретической подвижности, деформационной способности, газотранспортной функции, агрегации клеток красной крови, увеличение показателей вязкости крови и плазмы) целесообразно выполнение одного-двух большеобъёмных ПА, либо выполнение среднеобъёмных манипуляций с интервалом 2–3 дня.

### **Объём заместительной терапии**

Восполнение удалённой плазмы определяется для каждого пациента индивидуально и зависит от исходного состояния центральной и периферической гемодинамики, водно-электролитного, белкового обмена, методических особенностей ПА. Объём заместительной терапии должен соответствовать объёму проведенной эксфузии. При удалении до 1 л плазмы рекомендуется проведение заместительной терапии кристаллоидами и коллоидными растворами в соотношении 2:1 в объеме 100–110% от объёма удалённой плазмы. При удалении 1,5 л плазмы и более, т.е. более 22,7 мл/кг массы тела, инфузия составляет 26,9 мл/кг, соотношение кристаллоидов и коллоидов должно быть 1:2. Суммарный объём инфузии должен составлять 110–130% от объёма удалённой плазмы.

### **Наиболее значительные эффекты ПА у больных РА:**

- удаление ЦИК, криоглобулинов, криофибриногенов;
- повышение активности фагоцитирующих мононуклеаров;
- временная деплазмизация клеточных элементов, способствующая созданию новых межклеточных взаимодействий;
- улучшение микроциркуляции в связи с уменьшением факторов, определяющих синдром повышенной вязкости;
- возврат больному ценных компонентов плазмы;

- лучшая переносимость базисной терапии;
- повышение эффективности базисной терапии;
- уменьшение упорного суставного синдрома и системных проявлений.

### **Возможные осложнения ПА у больных РА**

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что при выполнении интенсивного ПА существует риск возникновения различной степени тяжести осложнений (от дискомфортных ощущений до летального исхода), обычно связанных с расстройствами сердечно-сосудистой и дыхательной систем, развитием кровотечения или гемолоза. Основными причинами гемодинамических и волевических расстройств являются превышение максимально допустимого объёма удаляемой плазмы и развитие глубокой гипо- и диспротеинемии. Кроме того, при применении в качестве заместительной терапии чужеродного белка возможно обострение аутоиммунного процесса.

Значительные проблемы могут возникать при лечении больных РА с анемией аутоиммунного генеза в связи с вероятностью усугубления клинико-лабораторных проявлений анемии при применении иммуносупрессивной терапии. В комплексную терапию этих больных целесообразно включение *ультрафиолетовой модификации крови (УФМК)*.

УФМК — дозированное облучение крови ультрафиолетовыми лучами с последующим введением её в организм. Первый аппарат для фотомодификации крови был создан в 20-х гг. нашего столетия.

Лечебный эффект УФМК у больных РА связан с воздействием ультрафиолетовых лучей на мембраны клеточных элементов с повышением деформируемости мембраны; снижением агрегационных и изменением реологических свойств; изменением электрофоретической подвижности эритроцитов; улучшением транспортной функции эритроцитов; повышением фагоцитарной активности; выделением бактерицидных белков; реакциями, возникающими в результате возвращения облучённой крови в организм и смешивания её с остальным объёмом. Перечисленные механизмы создают бактерицидный и противовоспалительный эффект, улучшают микроциркуляцию и обмен веществ, уменьшают гипоксемию и гипоксию тканей.

### **Основные показания к применению УФМК у больных РА:**

- анемия аутоиммунного генеза и другие системные проявления;
- нарушения микроциркуляции;
- длительно протекающие и хронические сопутствующие воспалительные процессы, сопровождающиеся гипоксемией, гипоксией тканей и интоксикацией;
- интеркуррентная инфекция;
- подавление неспецифической резистентности организма на фоне базисной терапии;
- состояние иммунодефицита;
- торможение процессов регенерации при наличии трофических изменений кожных покровов.

У больных РА с анемией аутоиммунного генеза УФМК целесообразно включать в комбинированную интенсивную терапию, предваряя проведение ПА или КПА с ПС. Установлено уменьшение клинико-лабораторных проявлений анемии после проведения курса УФМК, что позволяет уменьшить вероятность гемодинамических и гипоксических проблем в процессе последующего проведения сорбционно-аферезных методов лечения.

*Варианты облучения крови:* 1) облучение на чашках Петри открытым методом; 2) изолированное облучение в закрытом кварцевом сосуде; 3) облучение при протекании крови через кварцевый сосуд; 4) облучение при протекании крови через кварцевый сосуд с использованием перистальтического насоса.

### **Принцип проведения процедуры**

Проточный метод выполнения УФМК предполагает наличие источника ультрафиолетового излучения с блоком питания, кварцевой кюветы или трубки, перфузионного насоса, ёмкости с гемоконсервантом. Короткий отрезок разделённой перед капельницей системы для переливания крови соединяется с содержащим гемоконсервант флаконом и оливой кюветы. Длинная часть системы заправляется в роликовый насос, после присоединения к противоположному концу кюветы. Система заполняется гемоконсервантом. При УФМК применяется излучение в коротковолновой области спектра (200–280 нм), объём облучаемой крови составляет 1–3 мл/кг, доза облучения — 600–800 Дж/м<sup>2</sup>. После пункции локтевой вены включается аппарат в режиме «от пациента». Облучение крови происходит в момент ее прохождения по кювете. После облучения расчётной дозы крови аппарат переключается в режим «к пациенту» и кровь возвращается к больному. В качестве стабилизаторов крови используются гепарин, глюгицир. На курс лечения назначают 5–7 процедур ежедневно или через сутки. Целесообразно сочетание УФМК у больных РА с анемией аутоиммунного генеза КПА с ПС как наиболее щадящем методе ПА. Курс УФМК при исходном гемоглобине менее 70 г/л целесообразно проводить до первой манипуляции КПА, при менее выраженных клинико-лабораторных проявлениях анемии возможно выполнение УФМК между манипуляциями КПА с ПС.

### **Возможные осложнения УФМК**

1. Острая сосудистая недостаточность преимущественно у пожилых больных с сосудистой дистонией, скрытой или явной хронической коронарной недостаточностью.
2. Интенсивные головные боли.
3. Тромбоз в системе.
4. Аллергические реакции, обычно по типу фотодерматита.
5. Тромбофлебиты в месте пункций.
6. Пирогенные реакции.

### **Противопоказания для назначения УФМК**

Первые 3 мес. после нарушения мозгового кровообращения; первые 3 недели после нарушения коронарного кровообращения; фотодерматиты; порфирии; злокачественные новообразования; беременность; лабильный сахарный диабет; приём тетрациклинов, фенотиазидов, сульфаниламидных препаратов.

## МЕТОДЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

При высокой активности РА стандартная медикаментозная терапия в комбинации с ПА порой не купирует суставной синдром и системные проявления заболеваний, либо требует для достижения достаточного клинического эффекта продолжительного приёма препаратов.

Результаты современных исследований свидетельствуют в пользу большей эффективности у больных с неуклонным прогрессированием РА, сочетания ПА с другими методами экстракорпорального лечения и интенсивной медикаментозной терапией. Несмотря на возможное различие групп больных и методических подходов к проведению процедур наиболее значительные и стойкие клинические результаты удается получить при самых тяжёлых вариантах РА (высокой, рефрактерной к специфической медикаментозной терапии активности, системных проявлениях) и сочетании процедур ПА с пульс-терапией кортикостероидными гормонами и/или цитостатиками. Поскольку пульс-терапия и МЭКГ действуют на различные звенья патогенеза происходит суммирование их терапевтических эффектов.

Перспективным направлением в развитии методов экстракорпорального лечения является создание иммуносорбентов избирательного действия и проведение иммуносорбции в процессе КПА с ПС.

Комбинации сорбционно-аферезной и квантовой терапии.

1. ПА в сочетании с ГС. Количество и ритм процедур — 3–4 на курс лечения: по 1–2 процедуре ПА и/или ГС в неделю.

2. КПА с ПС в сочетании с ГС.

3. КПА с ПС или ПА в сочетании с УФМК.

4. КПА с ПС или ПА и /или ГС в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и/или циклофосфаном.

Применение пульс-терапии метилпреднизолоном (МП) по 1 грамму в течение трех дней (суммарная доза — 3 грамма) либо «малой» пульс-терапии (250–500 мг в сутки в течение трех дней) оказывает быстрый клинический эффект с улучшением самочувствия, подавлением системных проявлений, снижением воспалительной и иммунологической активности. Патологически применение ударных доз МП обусловлено его способностью активно подавлять воспалительный процесс в результате взаимодействия с системой комплемента и цитокинов.

### **Противопоказания к проведению пульс-терапии метилпреднизолоном**

1. Острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность.

2. Острые и хронические инфекционные заболевания.

3. Острая и хроническая сердечно-сосудистая недостаточность.

4. Нестабильность ритма сердца.

Циклофосфан (ЦФ) применяется в дозе 15 мг/кг при разведении на 100–250 мл 0,9% изотонического раствора хлорида натрия в течение 45–60 мин одновременно с первой или второй дозой МП.

## **Противопоказания к проведению пульс-терапии циклофосфаном**

1. Острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность.
2. Острые и хронические инфекционные заболевания.
3. Агранулоцитоз.
4. Анемия и тромбоцитопения.

Некоторыми авторами рекомендуется введение МП после каждой процедуры ПА или ГС в дозе 1000 мг. В случае весьма агрессивного течения заболевания после второй процедуры возможно подключение введения 1000 мг (ЦФ). Комбинированная интенсивная терапия может проводиться на фоне базисной терапии, однако нецелесообразно применение экстракорпоральных методов лечения в течение первого месяца после назначения базисных препаратов. Более обоснованным можно считать применение комбинированной интенсивной терапии с последующим назначением базисных препаратов, например, метотрексата.

На фоне проведения комбинированной интенсивной терапии наблюдается значительное уменьшение продолжительности утренней скованности, других суставных проявлений, а также системной патологии в сравнении с пациентами, принимающими только пульс-терапию или стандартную медикаментозную терапию с включением экстракорпоральных методов лечения. Комбинированную интенсивную терапию можно считать эффективным методом лечения РА с системными проявлениями и торпидным течением, так как она позволяет адекватно подавить обострение болезни до начала действия базисной терапии.

Предложение о проведении экстракорпоральных методов лечения часто вызывает у пациентов страх, чувство тревоги в связи с новизной процедуры и выполнением её в условиях операционной. С целью психологической разгрузки необходимо подробное разъяснение пациенту принципа терапии, внимательное отношение персонала, использование в операционных музыкотерапии и просмотра телевизионных передач.

Таким образом, включение в комплексную терапию больных РА МЭКГ при необходимости в сочетании с пульс-терапией МП и/или ЦФ позволяет быстро уменьшить клинико-лабораторные проявления активности заболевания, улучшить качество жизни и способствует социальной реабилитации больных.