## ОБЗОР

## МЕСТО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.К.Соловьев, Е.А.Асеева ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Плазмаферез (П $\Phi$ ), (плазмаобмен, от греч. «apheresis» - «удаление») - один из наиболее распространенных методов экстракорпоральной терапии, используемый для лечения 30 заболеваний различных органов и систем. Впервые термин «плазмаферез» использовал в 1914 г. J.Abel, США, обозначив так способ разделения крови у лабораторных животных[1]. Процедура ПФ заключается в разделении крови на клеточные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и т.д.) и плазму. Плазма, отделенная от клеточных элементов, удаляется из кровотока и замещается альбумином, свежезамороженной плазмой или физиологическим раствором. При эксфузии 1 л плазмы удаляется около 65% циркулирующих внеклеточных соединений [2]. В настоящее время существует несколько различных технологий ПФ, предназначенных как для удаления, так и для обработки циркулирующей плазмы. Наиболее распространен непрерывный центрифужный ПФ, когда разделение плазмы и клеточных элементов происходит при центрифугировании цельной крови. С помощью этой методики можно получать значительные объемы плазмы, вплоть до полного ее замещения. Полноценное удаление циркулирующей плазмы можно также проводить с помощью мембранного или капиллярного ПФ, в этом случае сепарация крови происходит на мембранном (капиллярном) фильтре, имеющем поры определенного размера, пропускающие плазменные белковые соединения, воду и электролиты, и задерживающие клетки крови. На этом же принципе построены и различные методики обработки плазмы: двойная фильтрация плазмы, криофильтрация и иммуносорбиия, применяющиеся для селективного удаления из кровотока различных патологических соединений (иммуноглобулинов, антител к ДНК, ревматоидного фактора - РФ, циркулирующих иммунных комплексов – ЦИК и др.). Помимо удаления плазмы и ее компонентов, существуют методики удаления из циркуляции пулов различных клеток – цитаферез, в лечении ревматических заболеваний наиболее эффективным считается гранулоцитоферез.

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34a, ГУ Институт ревматологии РАМН

Тел/факс: 8-499-614-44-80

Двойная фильтрация плазмы (ДФП): используется два капиллярных фильтра, на первом происходит сепарация плазмы, с помощью второго (с меньшим диаметром пор) из плазмы удаляются белковые макромолекулярные соединения. Целью ДФП является более селективное удаление из циркуляции патологических соединений — фибриногена, ЦИК, аутоантител, некоторых провоспалительных цитокинов. Преимущества ДФП заключаются в незначительном объеме удаляемого плазменного концентрата (около 400 мл при обработке 3,5-5,0 л плазмы) без необходимости замещения белковыми растворами.

Иммуносорбция (ИС): технологический аналог ДФП, вместо второго фильтра используется различные иммуносорбенты. Протеин А-сорбент (Prosorba) содержит белок А, выделенный из оболочки стафилококка, способен с высокой селективностью удалять из циркуляции IgG, в том числе антиядерные антитела, РФ и ЦИК. Применяется в основном при лечении больных РА. Иммуносорбенты, содержащие декстран сульфат или аминокислоты — триптофан/фенилаланин (Selesorb, Therasorb, Immunosorba PH-350 и другие), обеспечивают высокоспецифическую сорбцию антител к ДНК. ИС превосходит по эффективности ДФП и используется для лечения больных СКВ, резистентных к ПФ и ДФП.

*Гранулоцитоферез (ГЦФ)*: механизм действия основан на селективном удалении из циркуляции гранулоцитов (ГЦ) и моноцитов (МЦ), пулов клеток, обеспечивающих каскад провоспалительных и иммунных реакций, принимающих непосредственное участие в патогенезе ревматических заболеваний. ГЦФ осуществляется с помощью перфузии цельной крови через специальный фильтр (Adacolumn), содержащий микрогранулы ацетатцеллюлезы, обладающей высокой степенью связывания с гранулоцитами и моноцитами. За 1 сеанс ГЦФ, продолжительностью 60-70 мин, удаляется до 80-90% всех находящихся в кровяном русле ГЦ и МЦ. ГЦФ используется при лечении больных РА, неспецифическим язвенным колитом, гангренозной пиодермией.

Первые сообщения о терапевтической эффективности  $\Pi\Phi$  относятся к концу 50-х годов XX

века, когда Skoog и Adams применили эксфузию плазмы у больных с макроглобулинемией. В последующем  $\Pi\Phi$  в основном использовался для лечения гипервязкого синдрома, макроглобулинемии, при аутоиммунных цитопениях и синдроме Гильена-Барре [2,3]. Начиная с конца 60-х годов, ПФ начал активно применяться у больных с различными ревматическими заболеваниями.

## Системная красная волчанка

Среди ревматических заболеваний ПФ наиболее часто применяется для лечения больных системной красной волчанкой (СКВ) [4]. Хорошо известно, что в основе патогенеза СКВ лежит гиперпродукция В-лимфоцитами различных аутоантител, приводящая к формированию ЦИК, активации компонентов комплемента, провоспалительных цитокинов и последующим каскадом воспалительно-деструктивных изменений тканей различных органов. Из возможных механизмов действия, объясняющих

клинический эффект ПФ, рассматривается непос-

редственное удаление из циркуляции антител к

ДНК, ЦИК, криоглобулинов, провоспалительных

цитокинов, деблокирование ретикулоэндотелиаль-

ной системы (РЭС) и влияние на иммунорегуляторные клетки [повышение уровня интерферона (ИНФ)-у и уменьшение экспрессии CD4+ интерлейкина (ИЛ)-4 и(ИЛ)-10] [5;6;7]-Первые попытки применения терапевтического ПФ у больных СКВ продемонстрировали клиническую значимость этого метода при неэффективности

глюкокортикоидной (ГК) и иммуносупрессивной терапии, особенно в случаях с исходно высокими уровнями антител к ДНК, ЦИК и при цитопениях. За последующие 10 лет в ряде нерандомизированных исследований, проведенных в небольших группах больных СКВ и с небольшим сроком наблюдения, эффективность ПФ подтверждалась снижением клинической активности внепочечных проявлений болезни, уменьшением уровня антител к ДНК, ЦИК, улучшением фагоцитирующей функции РЭС и уменьшением Т-клеточной дисфункции [8, 9]. Поскольку одной из главных проблем терапии СКВ является подавление активности волчаночного нефрита, появилась необходимость оценить эффективность ПФ у этой категории больных. В начале 80-х годов в отдельных публикациях, основанных на неконтролируемых исследованиях, сообщалось об эффективности ПФ у больных с тяжелым люпус-нефритом [10]. Полученные данные свидетельствовали о перспективности применения

ПФ у больных с недостаточной эффективностью

высоких доз ГК и циклофосфана (ЦФ), высокой

иммунологической активностью и прогрессиру-

ющей почечной недостаточностью. Применение

ПФ у больных с люпус-нефритом, как правило,

способствовало быстрому развитию клиническо-

го эффекта – через 2-4 недели от начала терапии

наблюдалось улучшение функции почек и нор-

мализация иммунологических показателей [11]. Однако последующие контролируемые исследования не подтвердили эффективность ПФ при люпуснефрите. Так, в 1992 г Lupus Nephritis Collaborative Study Group опубликовала результаты рандоми-

зированного контролируемого многоцентрового испытания у больных с волчаночным нефритом. В исследование были включены 86 больных с волчаночным нефритом III, IV, V морфологических стадий по классификации ВОЗ, рандомизированных в 2 группы: в исследуемой группе пациентам

проводилось по 3 процедуры ПФ еженедельно в течение 4-х нед с последующим назначением ЦФ и преднизолона, в контрольной группе проводилась стандартная терапия ЦФ и преднизолоном без ПФ. Средняя продолжительность наблюдения составила 136 недель. Было показано, что применение ПФ

приводило к более быстрому и значительному сни-

жению показателей иммунологической активности:

антител в двуспиральной ДНК, ЦИК и криоглобулинов. В то же время добавление  $\Pi\Phi$  не оказывало существенного влияния на отдаленные результаты: не было выявлено достоверных различий по выживаемости, частоте развития почечной недостаточности, частоте обострений нефрита и внепочеч-

ных проявлений СКВ [12]. Те же авторы в 2000 г.

опубликовали результаты 10-и летнего наблюдения.

Оказалось, что значительное улучшение отдаленной выживаемости зависит от нескольких факторов, в том числе и от скорости достижения ремиссии в первые недели от начала лечения. Эти результаты согласуются с данными других авторов, подтверждающих быстрое развитие клинико-лабораторного эффекта у больных СКВ после применения серийных процедур ПФ [13, 4]. Имеются данные о сопоставимой эффективности и скорости достижения клинического эффекта ПФ в комбинации с пероральным приемом преднизолона и ежемесячной пульс-терпией ЦФ у больных люпус-нефритом [14].

Попытки выяснить роль и место ПФ в терапии больных с волчаночным нефритом не ограничивались его добавлением к стандартным режимам лечения. В конце 80-х годов была выдвинута концепция «синхронизированной терапии», основанной на комбинации ПФ и пульс-терапии ЦФ [15, 16]. По мнению авторов концепции синхронизации, быстрое удаление из циркуляции аутоантител с помощью ПФ вызывает ответную пролиферацию В-лимфоцитов, сопряженную с гиперпродукцией иммуноглобулинов, формированием синдрома рикошета (antibody-rebound) и клинического ухудшения. Предполагалось, что инфузии ударных

доз ЦФ способны подавить молодые клоны лимфоцитов на стадии пролиферации и индуцировать иммунодеплецию с развитием стойкого клинического эффекта. В ряде сообщений подтверждалась высокая клиническая эффективность синхронизированной терапии у больных с быстропрогрессирующим течением волчаночного нефрита, отсутствием ответа на консервативную терапию и с наличием иммунологической активности [17, 18, 19]. В работе J.G. Hanly и соавт., (1995) и некоторых других (Р.С. Dau и соавт., 1991) обнаружены различные пути воздействия синхронизированной терапии на патогенез СКВ, в том числе влияние на субпопуляции

Т-регуляторных клеток [20]. Для подтверждения гипотезы эффективности программы синхронизации при СКВ было проведено два рандомизированных клинических исследования. В первом 18 больных с волчаночным нефритом были рандомизированы на 2 группы, в группе I пациенты получали ежемесячно пульстерапию ЦФ и преднизолон внутрь, во II группе

перед каждой инфузией ЦФ проводилось 3 проце-

дуры ПФ. Результаты лечения оценивались через

24 месяца. Оказалось, что в каждой из групп по 2 из 9 пациентов развили терминальную почечную недостаточность, а у 3-х в каждой группе отмечено значительное улучшение с наступлением ремиссии. Статистически значимых различий по сравниваемым клиническим и лабораторным параметрам между группами не выявлено [21]. В другом исследовании M.G. Danieli и соавт. (2002), рандомизировали 28 больных с диффузно-пролиферативным волчаночным нефритом (IV класс по классификации ВОЗ), в исследуемой группе ПФ синхронизировали с ежемесячным болюсными инфузиями ЦФ в течение 6 месяцев, в контрольной группе ежемесячно вводился только циклофосфан (по 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в каждой группе). Через 6 месяцев от начала исследования лучшие результаты отмечены в группе больных получавших ПФ, у 9 из 12 отмечено развитие ремиссии в отличие от 2° группы, где ремиссия зафиксирована только у 5 из 16 больных (p<0,02). Через 4 года наблюдения статистически достоверных различий между группами не выявлено [22]. Несмотря на негативные результаты рандомизированных исследований, к недостаткам которых можно отнести незначительное количество больных (всего 46 больных, что сопоставимо с пилотными исследованиями - 54 пациента с подтвержденным эффектом), концепция синхронизированной терапии волчаночного нефрита достаточно хорошо обоснована теоретически, находит свое подтверждение в эксперименте

сорбция и микофенолата мофетил [25]. Несмотря на противоречивые результаты и недоказанную эффективность ПФ, частота использования этого метода лечения у больных СКВ остается

и оказывается востребованной у больных с про-

грессирующим течением нефрита при неэффек-

тивности ГК и цитостатиков [23, 24]. Роль и место

синхронизированной терапии в лечении больных

СКВ должны обсуждаться и требуют уточнения,

перспективными компонентами синхронизации

могут оказаться ритуксимаб, селективная иммуно-

данным Ассоциации Гемафереза во Франции ежегодно до 20 больных СКВ получают терапию ПФ, что составляет около 2% от всех больных, подвергнутых этой процедуре, в Швеции применение ПФ при СКВ зарегистрировано в 3% случаев [26, 27]. На частоту использования ПФ при не ослож-

стабильной на протяжении последних 5 лет. Так, по

ненном течении СКВ влияют различные факторы, немаловажное значение среди которых имеют сто-имость лечения и риск развития побочных эффектов. Однако в настоящее время наиболее часто ПФ используется как один из важнейших компонентов терапии критических состояний, обусловленных полиорганной недостаточностью с развитием угрожающих жизни поражений различных органов и

систем у больных СКВ [28, 29]. Основными показаниями для проведения ПФ при СКВ является развитие следующих синдромов и состояний: Быстропрогрессирующий волчаночный нефрит

резистентный к стандартной терапии ГК и цитостатиками. Для индукционной терапии обычно используется комбинация подавляющих доз ГК и ЦФ (пульс-терапия) с последующим назначением микофенолата мофетила, азатиоприна или циклоспорина. Раннее подключение к стандартной терапии ПФ может ускорить восстановление функции почек и улучшить отдаленный прогноз. Показано применение ПФ у больных с быстропрогрессирующим нефритом, ассоциированным с криоглобулинемией и развитием гипервязкого синдрома [4, 30]. В зависимости от клинико-лабораторных показателей и состояния больного, чаще всего назначают от 3 до 5 сеансов ПФ, с интервалами между ними в 2-3 дня, в некоторых случаях возможно проведение ПФ в течение 3 недель. Для предотвращения развития синдрома рикошета и повышения эффективности терапии после каждого ПФ проводятся инфузии

Ц $\Phi$  по 5мг/ кг веса и метилпреднизолон 15-20 мг/

кг. Проведение ПФ противопоказано у больных с

Геморрагический альвеолит. Редкое и мало изу-

выраженной гипопротеинемией (менее 50 г/л).

ченное проявление СКВ. Частота выявления не превышает 2%, однако летальный исход при несвоевременной диагностике и неправильном лечении достигает 90%. Стандарты лечения геморрагического пневмонита не разработаны. Немногочисленные пилотные исследования и описания случаев свидетельствуют о положительном эффекте ПФ синхронизированного с пульс-терапией ЦФ, метипредом и иммуноглобулином на ранних сроках развития этого тяжелого поражения легких [31, 32]. В зависимости от ситуации процедуры ПФ проводят ежедневно или через день, вплоть до купирования кровохаркания. ЦФ назначается 1-2 раза в неделю по 500-1000 мг (суммарно не более 3г), под прикрытием антибиотиков плюс метилпреднизолон

ежедневно по 500-1000 мг.

**попус).** Различные клинические проявления поражения центральной и периферической нервной, системы по данным литературы в среднем наблюдаются у 20% больных СКВ [33]. Тяжелые и прогностически неблагоприятные проявления поражения ЦНС при СКВ наблюдаются достаточно редко, по разным данным от 2 до 7% случаев. Летальные исходы при развитии кататонических судорог, комы, поперечного миелита наблюдаются в 50-

Поражение центральной нервной системы (нейро-

90% случаев [34]. Стандарты лечения отсутствуют. Описания случаев и небольших серий больных свидетельствуют о целесообразности применения на ранних сроках развития судорожного синдрома, поперечного миелита, комы, психоза, оптической нейропатии ПФ в комбинации с внутривенным иммуноглобулином, пульс-терапией метипредом и ЦФ, а также ритуксимабом. По мнению экспертов, решающее значение в предотвращении летального исхода имеет назначение агрессивной терапии в первые часы после развития тяжелых форм нейролюпуса [35;36]. Применение ПФ противопоказано при геморрагическом инсульте. При развитии судорожного синдрома, миелита или комы ПФ проводится ежедневно, после каждого сеанса внутривенно капельно вводится ЦФ по 250-500 мг (суммарно не более 3 г) и метипред по 500-1000 мг. При более благоприятном поражении ЦНС ПФ назначается 2-3 раза в неделю, после каждого проводится инфу-

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица). Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) характеризуется интенсивной агрегацией тромбоцитов, множественным микротромбообразованием в мелких артериях и артериолах, вторичным неиммунным гемолизом и тромбоцитопенией потребления. Основными клиническими проявлениями ТТП являются лихорадка, анемия (проба Кумбса отрицательна), тромбоцитопения, нефрит, артериальная гипертензия, неврологические нарушения вплоть до развития

инсульта.

зия ЦФ 500 мг и метилпреднизолона 1000 мг.

даться у 2-3% взрослых пациентов, частота выявления ТТП увеличивается до 35-50% при развитии СКВ в детском возрасте [37, 38, 39, 40]. Механизмы ассоциации СКВ и ТТП недостаточно изучены, в некоторых случаях у больных выявляются антитела к фосфолипидам или волчаночный антикоагулянт. Развитие ТТП рассматривается как состояние, угрожающее жизни, в 60-х годах XX века смертность достигала около 90%. Современная терапия привела к резкому снижению летальности до 10-20% [40]. В настоящее время стандартным протоколом лечения больных ТТП является комбинация ПФ (плазма-

обмен с удалением более 1500 мл плазмы за сеанс и

замещением свежезамороженной донорской плаз-

мой) с инфузиями иммуноглобулина, ЦФ и метил-

При СКВТТП, по разным данным, может наблю-

преднизолона. Синхронизация ПФ с ГК и ЦФ является основным компонентом терапии больных СКВ с присоединившейся ТТП. Лечение обычно начинают с интенсивного плазмаобмена (до 5 сеансов) с замещением свежезамороженной плазмой и последующими инфузиями ЦФ (750-1000 мг/м² поверхности тела), метилпреднизолона (15-20 мг на 1 кг веса) и внутривенного иммуноглобулина (0,5-1 г на 1 кг веса) [41, 42, 43, 44, 45].

**Катастрофический антифосфолипидный син**дром (КАФС). КАФС характеризуется наличи-

ем антифосфолипидных антител и признака ми поражения минимум трех органов или систем. Антифосфолипидные антитела могут обнаруживаться у 50% больных СКВ, в то же время развитие КАФС наблюдается лишь в 1% случаев первичного или вторичного АФС [46]. Развитие КАФС при СКВ является ургентным состоянием, которое должно своевременно диагностироваться и требует эффективного мультимодального лечения. Основными компонентами терапии КАФС являются антикоагулянты, ГК, циклофосфан, внутривенный иммуноглобулин и повторные курсы ПФ (ежедневно или через день с замещением свежезамороженной плазмой). Циклофосфан и метипред вводятся внутривенно после проведения ПФ по 500-1000 мг. Для уменьшения риска развития вторичной инфекции назначаются антибиотики и противовирусные препараты [46, 47, 48]. Применение ПФ в комплексной терапии, по данным некоторых авторов, улучшает выживаемость пациентов с КАФС в 2 - 2.5 раза, а увеличение эффективности терапии возможно при комбинации ПФ и ритуксимаба [49].

Болезнь Шегрена (БШ). При БШ наряду с типичными поражениями экзокринных желез (сухой синдром) могут наблюдаться тяжелые поражения жизненно важных органов: гломерулонефрит, язвенно-некротический криоглобулинемический васкулит, альвеолит, полимиелорадикулоневрит. Развитие тяжелых мультиорганных поражений предопределяет неблагоприятный жизненный прогноз и требует проведения интенсивной терапии. Многоцентровых рандомизированных клинических исследований, подтверждающих эффективность ПФ в лечении тяжелых форм БШ, не проводилось. Однако в ряде публикаций имеются сведения, подтверждающие целесообразность применения серийного (4-6 процедур с интервалами в 2-3 дня) ПФ синхронизированного с пульс-терапией ЦФ (500-1000 мг) и метилпреднизолоном (500-1000 мг) у больных с развитием некротизирующего криоглобулинемического васкулита и гломерулонефрита [50, 51].

Системные васкулиты (СВ). Эффективность применения ПФ в комплексной терапии СВ подтверждается в ряде пилотных исследований и при описании отдельных случаев, однако несколько рандомизированных испытаний не подтвердили

Таблица 1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

O T PERTIDIO CI DI INCONTRE DI ESTATI I I EDIVENTI I DERRIA SI DONI ESTATA.			
Заболевание	Терапия	Эффективность	Тип исследования
Б-нь Кавасаки	Плазмаферез	Не доказана	Описания случаев
Ревматоидный артрит	Плазмаферез Протеин А-сорбент	Не эффективно Умеренный эффект	Открытые и контролируемые Контролируемое исследова- ние
Б-нь Шегрена	Плазмаферез	Эффективность при криогло- булинемии	Описания случаев
Воспалительные миопатии	Плазмаферез	Возможная эффективность на ранних стадиях	Не контролируемые исследо- вания
Системные васкулиты	Плазмаферез	Возможная эффективность при поражении почек	Открытые исследования
СКВ	Плазмаферез, иммуносорб- ция	Эффективность при состояниях угрожающих жизни, прогрессирующем нефрите	Открытые исследования

превосходство комбинации ПФ с пульс-терапией ЦФ и метилпреднизолоном перед изолированным применением этих двух препаратов у больных с узелковым полиартериитом, синдромом Churg-Strauss с прогрессирующим гломерулонефритом [52, 53, 54]. С другой стороны, применение ПФ у больных СВ с развитием прогностически неблагоприятных форм ANCA ассоциированного гломерулонефрита может значительно ускорить восстановление функции почек и улучшить отдаленную выживаемость. Так, при ретроспективном анализе нескольких исследований G. Gaskin, C.D. Pusey, (2001), установили, что применение  $\Pi\Phi$  (до 10 процедур в месяц) позволило прекратить диализ у 67-100% пациентов с прогрессирующим гломерулонефритом, по сравнению с группой больных, не получавших  $\Pi\Phi - 33\%$  [55].

Ревматоидный артрит. Попытки лечения больных РА с помощью ПФ были начаты в начале 60-х годов и продолжались в течение последующих 15-20 лет. Кратковременный эффект процедур ПФ и недоказанная эффективность в контролируемых испытаниях не позволяют однозначно рекомендовать его для лечения неосложненного РА. В ряде случаев применение ПФ оправдано при наличии системных проявлений, криоглобулинемии и гипервязкого синдрома [30]. В нескольких экспериментальных работах приводятся данные об эффективности ПФ в комбинации с повышенными дозами метотрексата и метилпреднизолона у больных РА и системными формами ЮРА [64]. При лечении больных РА с несуставными проявлениями ПФ назначается в качестве индукционной терапии по 3-6 процедур с интервалами 2-3 дня, синхронно назначаются инфузии метипреда по 250 мг и метотрексата по 40 мг (суммарно не более 240 мг, под контролем печеночных ферментов и общего анализа крови).

Более перспективным направлением в экстра-

корпоральной терапии РА можно считать методики, направленные на селективное удаление из циркуляции патологических соединений: протеин A – сорбент (удаление IgG антител, ревматоидного фактора, ЦИК ), гранулоцитоферез ( удаление «провоспалительных» пулов клеток - гранулоцитов и моноцитов), противовоспалительный эффект которых у больных с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) включая биологические агенты, подтверждается в ряде исследований [56]. В 1999г. D.T. Felson и совт. опубликовали результаты контролируемого двойного слепого исследования, посвященного изучению эффективности протеин А-сорбента у больных РА [57]. В исследование было включено 99 больных РА, с длительностью болезни 15,5 лет и неэффективностью более 4-х БПВП. 52 пациентам основной группы течение 12 недель проводились процедуры афереза с использованием протеин А-сорбента, 47 пациентам контрольной группы проводились имитирующие процедуры (sham pheresis). Через 7-8 недель после окончания лечения положительный эффект по критериям АСР отмечен у 41,7% больных основной и у 15,6% больных контрольной группы (р < 0,02). Достигнутый положительный эффект сохранялся довольно длительное время (в среднем в течение 37 недель - около 9 месяцев). Было отмечено, что в случаях неэффективности терапии протеин А-сорбентом резистентность не преодолевалась назначением повторного 12-и недельного курса. В нескольких других открытых пилотных исследованиях подтверждается эффективность иммуносорбции с использованием протеин-А сорбента у больных РА с высокой степенью активности, прогрессирующим течением и неэффективностью БПВП [58].

**Воспалительные миопатии.** В литературе имеются сообщения о нескольких открытых и рандомизированных исследованиях эффективности ПФ

у 192 больных с дермато/полимиозитом. В рандомизированном исследовании [59], включавшим 36 больных с хроническим дерматомиозитом или полимиозитом, установлено, что проведение ПФ не улучшает эффективность терапии. В открытых исследованиях достаточно высокая эффективность 3-4 процедур ПФ отмечена при длительности забо-Болезнь Кавасаки. Контролируемых исследова-

левания не более 6 месяцев [30]. ний по оценке эффективности ПФ при болезни Кавасаки не проводилось. Описания отдельных случаев указывают на целесообразность проведения ПФ (ежедневно в течение 3 дней) при угрозе разви-

тия аневризмы и неэффективности внутривенного иммуноглобулина у больных с коронариитом [60]. Побочные эффекты и осложнения. Процедуры ПФ широко используются в медицине не только в лечебных целях, но и для заготовки плазмы, тромбоцитов и других компонентов крови, в связи с чем побочные эффекты этой процедуры достаточно хорошо изучены. Частота развития побочных эффектов при проведении ПФ невелика и

составляет по различным данным от 10 до 20% [61]. Большинство побочных эффектов так или иначе

связано с технологией проведения ПФ, исполь-

зуемыми материалами, замещающими раствора-

ми и подготовкой персонала. Непосредственно во время проведения ПФ и в первые часы после его окончания могут наблюдаться гипотония, озноб, аллергические реакции. «Процедурные» побочные эффекты можно объяснить частичным гемолизом, активацией комплемента (при контакте клеток крови с пластиковыми магистралями), цитратной гипокальциемией, гиповолемией. Нередко наблюдается образование подкожных гематом в месте

пункции периферических вен, описаны единичные

## ЛИТЕРАТУРА

- Campion E. Desperate diseases and plasmapheresis. N.Engl.J.Med.,1992, 326,1425-1427 2. Von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical
- experience. Ther. Apher. Dial., 2003, 7(1),127-40 3. Lewis EJ. Plasmapheresis in collagen vascular diseases. Ther. Apher., 1999 3(2), 172-177
- Pagnoux C., Korach J.-M., Guillevin. L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. Lupus, 2005, 14, 871-877.
- Jones J.V., Robinson M.F., Parciany R.K. et al. Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. Effect on immune complexes and antibodies to DNA. Arthr. Rheum., 1981, 24, 1113-1120 Rifle G., Mousson C., Tanter Y. Hemapheresis

Rheumatol., 1990, 8(suppl. 5), 51–55

in systemic lupus erythematosus. Clin. Exp.

случаи кровотечений и тромбозов, связанных с коагулологическими реологическими нарушениями. Появление «процедурных» побочных эффектов носит временный характер, они легко купируются и практически не влияют на частоту и длительность проведения ПФ. Наиболее важным и существенным представляется вопрос о возможном риску развития серьезных инфекций поле проведения серийного ПФ. По некоторым данным частота бактериальных и вирусных инфекций (герпес, цитомегаловирус) увеличивается после проведения комбинированной терапии (ПФ+ пульс-терапия ГК и ЦФ) по сравнению с монотерапией ГК и ЦФ [62]. Однако, по данным других исследований, частоты развития тяжелых инфекций после проведения ПФ не увеличивается [63]. Профилактикой побочных эффектов и осложнений ПФ является, в первую очередь, хорошая профессиональная подготовка медицинского персонала, наличие современного оборудования, использование фильтров для сепарации крови или непрерывного режима центрифугирования. При подготовке больного к ПФ необходимо исследование коагулограммы, гематокрита, изучение аллергического анамнеза. ПФ противопоказан при наличии вирусных или бактериальных инфекций, аллергии на замещающие жидкости, у больных с выраженными нарушениями гемодинамики (аритмия, гипотония), значительной гипопротеинемии (менее 50 г/л). Режимы проведения ПФ у больных с ревматическими заболеваниями

Soltesz P., Aleksza M., Antal-Szalmas P. et al. Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. Autoimmun., 2002, 35(1),51-56

индивидуальны и выбираются в зависимости от

ситуации, наиболее часто используется проведение

2-3 процедур еженедельно в течение 1-3 недель. При критическом течении болезни ПФ может про-

водиться ежедневно или даже два раза в день вплоть

до купирования угрожающего жизни состояния.

- Jones J.V., Cumming R.H., Bacon P.A. et al. Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus.QJ Med., 1979,
- 48,555-576. Bonomini V., Vangelista A., Frasca G.M. et al. Effect of plasmapheresis on cellular immunity abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. Clin.
  - Nephrol., 1984, 22,121–126 10. Lewis E.J.. Plasmapheresis for the treatment of severe lupus nephritis:uncontrolled observations.
    - Am. J. Kidney Dis., 1982, 2,182–187
  - 11. Wallace D.J. Apheresis for lupus erythematosus. Lupus; 1999;8(3),174-80
- 12. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Lan S.P. et al. A

- controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. N. Engl. J. Med., 1992, 326,1373-1379
- 13. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. Ther. Apher., 2001, 5(3),161-170.
- 14. Nakamura T., Ushiyama C., Hara M. et al.
  - Comparative effects of plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide on urinary podocyte excretion in patients with proliferative Lupus nephritis. Clin. Nephrol., 2002, 57(2),108-113
- 15. Schroeder J.O., Euler H.H., Loffler Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. Ann. Intern. Med., 1987, 107, 344— 346.
- 16. Euler H.H., Schroeder J.O. Antibody depletion and cytotoxic drug therapy in severe systemic lupus erythematosus. Transfus. Sci., 1992, 13, 167–184 17. Danieli M.G., Palmieri C., Salvi A. et al. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. J. Clin. Apher.,
- 2002,17(2),72-77. 18. Euler H.H., Schroeder J.O., Harten P. et al. Treatmentfree remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. Arthr. Rheum., 1994, 37(12),1784-1794. 19. Dau P.C., Callahan J., Parker R., Golbus J.

Immunologic effects of plasmapheresis synchronized

- with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol., 1991,18(2),270-276 20. Hanly J.G., Hong C., Zayed E. Immunomodulating effects of synchronized plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. Lupus, 1995,4(6),457-463 21. Wallace D.J., Goldfinger D., Pepkowitz S.H. et al.
- Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. J. Clin. Apher., 1998, 13,163-166 22. Danieli M.G., Palmieri C., Salvi A. et al. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. J. Clin. Apher., 2002, 17,72 - 7723. Saracyn M., Korsak J., Wankowicz Z. Plasmapheresis in a case of necessary discontinuation of cyclophosphamide in the treatment of severe lupus

Successful treatment of recurrent focal segmental

glomerulosclerosis after kidney transplantation by

plasmapheresis and rituximab. Transpl. Int., 2007,

Jun, 5(3), 161-170

nephritis. Pol. Merkuriusz Lek., 2004,17(98),162-24. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. Ther. Apher., 2001 25. Hristea D., Hadaya K., Marangon N. et al.

- 20(1),102-105
- Sweden, scope, techniques and indications for
- 27. Norda R., Stegmayr B.G. Apheresis registry in

- Trans. Apher., Sci., 2003, 29, 179–185.

15.197 - 204

- a need for a national or a global apheresis registry?
- 26. Stegmayr B., Korach J.M., Norda R. et al. Is there

treatment. A report from the Swedish Apheresis

Systemic lupus erythematosus in the intensive care

29. Wallace D.J. Apheresis for lupus erythematosus:

30. Braun-Moscovici Y., Furst. D.E. Plasmapheresis

31. Hoshi K., Matsuda M., Ishikawa M. et al. Successful treatment of fulminant pulmonary hemorrhage

32. Badsha H., Teh C.L., Kong K.O. et al. Pulmonary

33. Jennekens F.G.I., Kater L. The central nervous

34. Vadacca M., Buzzulini F., Rigon A. et al., Neuropsychiatric lupus erythematosus. Reumatismo,

35. Neuwelt C.M. The role of plasmapheresis in

36. Hanly J.G., Harrison M.J. Management of

37. Espinosa G., Bucciarelli S., Cervera R. et al.

38. Bray V.J., West S.G., Kristo D.A. Simultaneous

Shearn

Ther. Apher. Dial., 2003, 7(2),173-182.

Rheumatol., 2005,19(5),799-821

the treatment of severe central nervous system

neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.

neuropsychiatric lupus. Best Pract. Res. Clin.

Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia

and antiphospholipid antibodies. Ann. Rheum. Dis.,

presentation of thrombotic thrombocytopenic

purpura and systemic lupus erythematosus. South

thrombocytopenic purpura and systemic lupus

erythematosus. Arch. Intern. Med., 1964, 113,826-

relationship between systemic lupus erythematosus

and thrombotic thrombocytopenic purpura in

erythematosus and thrombotic thrombocytopenic

purpura: a case report. Transfus. Apher. Sci.,

40. Brunner H.I., Freedman M., Silverman E.D. Close

childhood. Arthr. Rheum 1999, 42, 2346-2355.

41. Guvenc B., Unsal C., Gurkan E. et.al. Systemic lupus

M.A.

Thrombotic

for rheumatic diseases in the twenty-first century:

take it or leave it? Curr. Opin. Rheumatol., 2003,

associated with systemic lupus erythematosus. Clin.

hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Semin.

system in systemic lupus erythematosus. Part 1.

Clinical syndromes: a literature investigation.

unit. Crit. Care Clin., 2002, 18, 781-803.

state of the art. Lupus, 2001, 10, 193-196

Rheumatol., 2004,23(3),252-255.

Arthr. Rheum., 2004, 33(6),414-421

Rheumatol., 2002, 41,605-618

2006,58(3),177-186)

2004, 63, 730-736.

2004,31(1),17-20.

39. Levine

836.

Med. J., 1994, 87, 827-830.

S.,

Study Group. Trans. Apher. Sci., 2001, 24, 49-55 28. Raj R., Murin S., Matthay R.A., Wiedemann H.P.

- 42. Aleem A., Al-Sugair S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. Acta Haematol., 2006,115 (1-2), 68-73.
- 43. Masseau A., Guitton C., Bretonniere C. et al. Plasma exchanges as treatment of severe acute immune thrombocytopenic purpura. Rev. Med. Interne, 2005,26(10),824-826.
- 44. Song H.J., Suh Y.J., Suh C.H. Synchronization of plasma-pheresis and pulse cyclophosphamide in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura and SLE associated with pregnancy. Clin. Exp. Rheumatol., 2003,21(4),523.
- 45. Stricker R.B., Davis J.A., Gershow J. et al. Thromboticthrombocytopenic purpuracomplicating systemic lupus erythematosus. Case report and literature review from the plasmapheresis era. J. Rheumatol.,1992, 19,1469–1473
- Rheumatol., 1992, 19,1469–1473
  46. Asherson R.A., Espinosa G., Cervera R. et al., Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Proposed Guidelines for Diagnosis and Treatment. J. Clin. Rheumatol., 2002, 8(3), 157-165
- Rheumatol., 2002, 8(3),157-165
  47. Castro P., Venegas R., Fardella P. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and acute heart failure.
  Report of a case. Rev. Med. Chil., 2003,131(9),1037-
- 1041.48. Cervera R., Asherson R.A., Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Rheum. Dis. Clin. North Am., 2006,32(3),575-590
- 49. Ahn E.R., Lander G., Bidot C.J. et al., Long-term remission from life-threatening hypercoagulable state associated with lupus anticoagulant (LA) following rituximab therapy. Am. J. Hematol., 2005,78(2),127-129
- 50. Van Eer M.Y. Netten P.M., Schrijver G. et al. Sjogren'ssyndrome complicated by cryoglobulinemia and acute renal failure. Neth. J. Med., 1991, 39,23–27.
  51. Bachtler B.M. Courber C.K. Harrington A.C.
- 51. Васильев В.И., Соловьев С.К., Чикликчи А.С. и соавт. Положительный эффект комбинированной терапии (плазмаферез в комбинации с пульс-терапией) на течение криоглобулинемического нефрита и язвенно-некротического васкулита при болезни Шегрена. Тер.архив.,
- 1987,59,54-59
  52. Guillevin L., Fain O., Lhote F. et al. Lack of superiority of steroids plus plasma Exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective randomized trial in 78 patients. Arthr. Rheum., 1992, 35,208–215.
- 53. Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al. Lack of superiority of corticosteroids plus pulse

- cyclophosphamide and plasma exchanges to corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with poor prognostic factors. A prospective randomized trial in sixty-two patients. Arthr. Rheum., 1995, 38,1638–1645.
- 54. Stegmayr B.G., Almroth G., Berlin G. et al. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. Int. J. Artif. Organs, 1999, 22,81–87
- 55. Gaskin G., Pusey C.D. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated systemic vasculitis. Ther. Apher. 2001, 5,176–181
- 56. Caldwell J., Gendreau R.M., Furst D. A pilot study using a staph protein A column (Prosorba) to treat refractory rheumatoid Arthr. J. Rheumatol., 1999, 26(8),1657–1662
- 57. Felson D.T., LaValley M.P., Baldassare A.R. et al.. The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid Arthritis: a randomized, doubleblind, shamcontrolled trial. Arthr. Rheum., 1999, 42(10),2153–2159
- 58. Gendreau R.M. A randomized double-blind shamcontrolled trial of the Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis.. Ther. Apher., 2001, 5(2),80–83
- 59. Miller F.W., Leitman S.F., Cronin M.E. et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. N. Engl. J. Med., 1992, 326,1380–1386
- 60. Mori M., Tomono N., Yokota S. Coronary arteritis of Kawasaki Disease unresponsive to high dose intravenous gammaglobulin successfully treated with plasmapheresis. Nikon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 1995, 18,282–288
- 61. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. Ther. Apher., 2001, 5,161–170
- 62. Aringer M., Smolen J.S., Graninger W.B. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. Arthr. Rheum., 1998, 41, 414–420

63. Pohl M.A., Lan S.P., Berl T. Plasmapheresis does not

- increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Ann. Intern. Med., 1991, 114, 924–929
- 64. Асеева Е.А.., Соловьев С.К., Чикликчи А.С., Насонова В.А. Синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением ревматоидного артрита. Тер. архив, 2002. 5, 112-

118.