

## **Лечебный гемаферез и его применение в гематологической практике**

**Н.Н. Калинин, С.В. Варламова**

**Гематологический научный центр МЗСР, Москва**

Дифференцированный подход, своевременное и обоснованное применение методов гемафереза в клинической практике являются одним из важных задач современной трансфузиологии. В основе гемафереза лежат методы экстракорпоральной гемокоррекции, выполняемые как трансфузиологические операции, направленные на изменение качественного и количественного состава и коррекцию физико-химического состояния крови (1).

В настоящее время Американской ассоциацией по гемаферезу разработано руководство (5-ое издание) по применению терапевтического гемафереза с созданием протоколов по лечению различных заболеваний на основе доказательной медицины, с использованием данных, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях (2,3). Согласно этому руководству все заболевания, при которых применяется гемаферез, разделены на 4 категории. К 1-ой категории отнесены заболевания, при которых методы гемафереза (плазмаферез и цитаферез) являются основными и самостоятельными методами лечения в качестве терапии первой линии. Это такие заболевания, как: повышенная вязкость крови при моноклональных гаммапатиях, парапротеинемические полинейропатии, гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, злокачественная миастения, синдром Гийена-Барре, демиелинизирующая полирадикулоневропатия, криоглобулинемия, быстро прогрессирующий гломерулонефрит (гранулематоз Вагенера), болезнь Вильсона и т.д.

Ко 2-ой категории отнесены болезни, при которых гемаферез применяется во второй линии терапии в сочетании с другими видами лечения: аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), апластическая анемия (АА), реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), АВО-несовместимая трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, катастрофический АФС, тяжелая форма системной красной волчанки, рассеянный склероз, тромбоцитоз и т.д.

В 3-ю категорию включены заболевания, при которых нет достаточной доказательной базы по его эффективности и решения по использованию методов гемафереза должны применяться индивидуально. К этой категории относятся: посттрансфузионная пурпура, склеродермия, сепсис с полиорганной недостаточностью, наследственный гемохроматоз, ингибиторы факторов коагуляции, тиреотоксический криз, гипертрилицеридемический панкреатит, истинная полицитемия, эритроцитоз и т.д.

4-я категория включает нозологии, при которых предполагается неэффективность применения гемафереза. При этом для назначения гемафереза необходимо решение консилиума. К таким заболеваниям относятся: системный амилоидоз, пузырчатка обыкновенная, дерматомиозит, шизофрения.

Данные протоколы пересматриваются через каждые 4-5 лет по мере накопления результатов по эффективности использования методов гемафереза (4,5).

В настоящее время в клинической практике наиболее широко используется такой метод гемафереза, как лечебный плазмаферез (ПФ), направленный на удаление жидкой части крови – плазмы, являющейся основным носителем избыточно циркулирующих физиологических или патологических веществ при различных заболеваниях. Лечебный ПФ имеет

универсальный характер за счет удаления всех патологических продуктов, находящихся в плазме (6,7,8,9,10).

У нас в стране ПФ, или плазмообмен (ПО) применяется более чем при 100 различных заболеваниях и синдромах (11, 12). Как правило, фактор, подлежащий удалению, является не диализируемым. Это могут быть антитела, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), нормальные метаболиты, экзогенные токсины или, чаще всего, неизвестные медиаторы заболеваний. В таких случаях мы не знаем, удаляем ли мы что-то из плазмы, или замещаем что-то, или то и другое вместе.

Во время лечебного ПФ может быть удалено до 50-90% циркулирующего фактора (клеток или ингредиентов плазмы) за 2-6 часов проведения процедуры. Однако многие из этих факторов находятся в экстраваскулярном пространстве или в тканях, и тогда может произойти быстрый возврат их уровня в крови 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 ПФ до тех пор, пока лежащий в основе заболевания патологический процесс не будет взят под контроль.

Действие лечебного ПФ направлено на: 1) быстрое удаление содержащихся в крови токсических веществ, в этом случае ПФ является решающим методом для удаления клинически значимого фактора с последующим обратным развитием патологического процесса (в качестве примера можно привести отравление грибами, когда ПФ может предотвратить наступление смертельных осложнений); 2) быстрое уменьшение содержания в крови патологических факторов или клеток, как первичная терапия основного заболевания (такая тактика часто применяется при парапротеинемических гемобластозах и лейкозах); 3) удаление остаточных факторов в случаях, когда заболевание контролируется или прогрессирует

его остановлено, но остается риск развития осложнений из-за циркулирующих в крови патологических субстанций. При иммунных заболеваниях, таких, как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или холодовая агглютининная болезнь, иногда наблюдается быстрое улучшение состояния после всего лишь одного или двух ПО. Возможна и первичная терапия. При некоторых редко встречающихся заболеваниях аккумуляцию или продукцию ненормальных или избыточных концентраций клинически значимых факторов можно контролировать курсами ПФ. Значительное снижение количества патологического фактора может остановить прогрессирование заболевания и вызвать обратное развитие патологического процесса, например, при болезни Рефсума, при которой происходит накопление не метаболизирующейся фитановой кислоты. Длительные курсы ПО требуются в этом и подобных случаях для достижения нетоксического уровня биохимических ингредиентов в плазме.

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

ПФ является основой, на которой развиваются некоторые селективные методы, в частности LDL-аферез (13), или удаление липопротеидов низкой плотности (ЛНП), использующие центрифужную или фильтрационную технологии. На втором этапе полученную плазму пропускают через колонки с сорбентами, обладающими большой аффинностью к ЛНП. Эта же схема применяется при использовании колонок с протеином-А (протеин-А состоит из одного полипептида с молекулярным весом 42000) и другими специфическими сорбентами.

В отечественной практике иммуносорбционные колонки с поликлональными и моноклональными антителами к ЛНП и липопротеиду (а) применяются при коррекции дислипидемии у пациентов с наследственной

(гомозиготной и гетерозиготной формой заболевания) и первичной гиперхолестеринемией, резистентной к лекарственной терапии, гиперлипопротеид(а)холестеринемией. Кроме этого, в лечении пациентов с тяжелыми формами нарушения липидного обмена эффективно применяется гепарин-сорбент. Колонки с гепарин-агарозой используют для удаления холестерина у больных наследственной гиперхолестеринемией. При перфузии плазмы через такие колонки удается снизить содержание холестерина на 10-20%, на 90% состоящего из липопротеидов низкой и очень низкой плотности (14).

Как центрифужный, так и мембранный плазмаферез можно сочетать с сорбционной технологией (15). Колонки с активированным углем применяют при холестатическом синдроме, при котором происходит накопление жирных кислот в коже, что приводит к нестерпимому зуду.

При проведении криофереза плазмаферез является его этапом, после которого выделенная плазма охлаждается с последующим центрифугированием и удалением криоосадка.

Каждый раз при выполнении ПФ техническое устройство, процедура и больной представляют новую комбинацию переменных, которая должна быть оценена с точки зрения наибольшей эффективности и безопасности проведения. Хотя никто не застрахован от неожиданных проблем, как технических, так и клинических.

### **Методические особенности проведения лечебного плазмафереза**

Для безопасного проведения лечебного ПФ его алгоритм должен состоять из следующих положений: 1) определение показаний, 2) учет противопоказаний, 3) выбор аппаратуры, 4) выбор оптимальных режимов фракционирования крови и скорости кровотока, 5) расчет безопасных и эффективных объемов эксфузируемой плазмы, 6) адекватное замещение удаляемой плазмы, 7) правильное определение курса ПФ, включая общее количество процедур и интервалы между ними.

Основными показаниями к лечебному ПФ являются: выраженные иммунные нарушения, метаболические расстройства, тяжелое и прогрессирующее течение заболевания, побочные действия или осложнения, а также неэффективность стандартной терапии.

По мнению большинства специалистов, абсолютных противопоказаний к проведению лечебного ПФ не существует. Временными и относительными противопоказаниями может быть: выраженная сердечно-легочная недостаточность, истощение, выраженный геморрагический синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, вирусные и инфекционные заболевания.

ПФ на центрифугах обычно производится при удалении не более 1л плазмы, при использовании одной вены, при выполнении сочетанных процедур, например, плазмолейкоцитафереза, плазмотромбоцитафереза или ПФ с криопреципитацией. Применение центрифуг общедоступно и не требует больших финансовых затрат. Следует помнить, что максимальное количество эксфузируемой крови при этом должно составлять 4-6 мл/кг и не превышать 15% объема циркулирующей крови (ОЦК) больного. У пациентов старше 65 лет и у детей до 10 лет безопасные объемы эксфузируемой крови обычно составляют 250-300 мл и равняются 8-10% ОЦК.

Проведение ПФ на фракционаторах крови показано у больных с нестабильной гемодинамикой, малыми параметрами ОЦК и объема циркулирующей плазмы (ОЦП), у детей в возрасте до 12 лет, у пожилых больных старше 65 лет (с использованием аппаратов PCS 2, Authopheresis C, Гемофеникс и др.). При выполнении интенсивного ПФ с удалением больших объемов плазмы (1,0-1,5-2,0 ОЦП) используются сепараторы крови типа Cobe Spectra, MCS+ (фирмы Haemonetics) (16, 17).

У отдельных больных (экстренных, необследованных, с гепатитами и вирусносительством) ПФ желательно проводить на закрытой системе, как правило, с использованием фракционаторов крови и с последующей обязательной инактивацией плазмы.

При использовании фракционаторов крови оптимальным кровотоком является 40-60 мл/мин, который обеспечивает получение плазмы со скоростью 20-30 мл/мин.

Безопасный и эффективный объем удаляемой плазмы зависит от состояния больных, их возраста, стабильности гемодинамических показателей, от исходного содержания общего белка, уровня альбумина, величины гематокрита.

Доказано, что снижение после ПФ уровня общего белка менее 50 г/л предусматривает обязательное введение коллоидных растворов, желательны и раствор альбумина. Указанное снижение белка после ПФ возможно только для стационарных больных, поскольку для амбулаторных больных допускается снижение общего белка после ПФ не менее 60 г/л.

У септических больных при исходной гипопроотеинемии (содержание общего белка менее 60 г/л, соответственно альбуминов менее 27 г/л), нестабильности гемодинамических показателей (чаще гипотонии), удаление 0,5 ОЦП восполняется комбинированным введением 5% или 10% раствора альбумина и свежезамороженной плазмы (СЗП) и составляет 60% от удаленного белка. Введение СЗП также показано в ситуациях требующих коррекции гемостаза.

При проведении интенсивного ПФ с удалением 1 ОЦП предусмотрено введение белковых сред из расчета 60-70% от удаленного белка. При тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ ) и наличии геморрагического синдрома вводимое количество плазмы составляет 20-25 мл/кг массы тела больного, при показаниях выполняют трансфузию 4-6 единиц тромбоконцентрата.

Курс лечебного ПФ обычно состоит из 5-6 процедур и равняется суммарному объему 2 ОЦП (при иммунных нарушениях) и 4-5 ОЦП (при экзо- и эндотоксикозах, метаболических нарушениях).

Интервалы между процедурами также определяются состоянием больных, переносимостью процедур, восстановлением белковых показателей. У больных

с иммунной патологией интервалы между процедурами равняются 3-4 дням, а при метаболических нарушениях или токсических состояниях ПФ проводят ежедневно или через день.

В ГНЦ МЗСР экстракорпоральные методы лечения методы применяются более 30 лет. За этот период в отделении гемафереза проведено более 50 тыс. операций с использованием различных экстракорпоральных методов лечения. В данной публикации мы остановимся на показаниях к применению плазма- и цитафереза у гематологических больных (18).

### **Лечебный плазмаферез**

Парапротеинемические гемобластозы - группа заболеваний, характеризующихся моноклональной пролиферацией клеток В-лимфоидного ряда, секретирующих иммуноглобулины (19). Прежде всего к ним относятся множественная миелома и макроглобулинемия Вальденстрема (20,21,22). Множественная миелома характеризуется гиперпарапротеинемией; гипервискозным синдромом (при уровне моноклонального белка Ig G или Ig A более 50 г/л), вызывающие кровоточивость, ретинопатию, неврологические симптомы (парестезии, сонливость, головная боль, головокружение) вплоть до парапротеинемической комы; сопровождающиеся остеопарозом 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 иммуноглобулина М, а также криоглобулинемии (23). Эти заболевания относятся к 1-ой категории, при которых ПФ является основным методом лечения до назначения базисной терапии, а при высоких значениях вязкости крови и общего белка (при показателя общего белка >100 г/л или парапротеина >50 г/л и геморрагического синдрома) назначают ПО по

экстренным показаниям. Лечение можно проводить ежедневно до уменьшения острых симптомов, в качестве подготовки к химиотерапии. ПФ эффективно снижает повышенную вязкость крови, улучшая капиллярный кровоток, так как происходит удаление М-белка из плазмы. Лечение можно проводить ежедневно до уменьшения острых симптомов (в среднем 1-3 процедуры ПО), в последующем можно проводить поддерживающий график проведения ПФ в зависимости от клинических проявлений.

Эффективность лечения оценивают по нормализации уровня общего белка, снижению уровня парапротеинов (<30 г/л), нормализации реологических показателей крови (вязкость крови, вязкость плазмы, агрегация эритроцитов) (24).

Апластическая анемия (АА) – заболевание, характеризующееся глубокой панцитопенией и недостаточностью костномозгового кроветворения, обусловленное развитием аплазии костного мозга. Данная нозология предусматривает частые и многочисленные гемотрансфузии, что приводит к сенсбилизации больных. В свою очередь аллосенсбилизация вызывает рефрактерность к переливаемым компонентам крови.

Показанием к проведению ПФ служит неэффективность трансфузий компонентов крови (25, 26). ПФ проводится 2 раза в неделю в объеме 0,5 ОЦП, на курс - 5-10 процедур. При замещении объема удаляемой плазмы используется свежемороженая плазма (СЗП) из расчета 20-25 мл/кг. При низком содержании альбумина замещение проводят 5% раствором альбумина (40% от объема удаленного белка).

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

ПФ используется в комплексном лечении порфирии в период обострения, в основном при таких формах, как острая перемежающаяся

порфирия и кожная порфирия. Показаниями к проведению ПФ являются периферическая полинейропатия и повышенный уровень порфиринов.

Курс лечения обычно состоит из 8 – 10 ПФ с интервалом от 3 до 5 дней. При острой перемежающейся форме порфирии удаляют 1 ОЦП, при кожной форме порфирии - 0,25- 0,5 ОЦП (в зависимости от степени повышения уровня порфиринов).

Эффективность лечения оценивают по улучшению клинических показателей: исчезновение периферической полинейропатии, нарушений функции центральной нервной системы, повышенной светочувствительности, нормализации лабораторных показателей порфиринового обмена (27,28).

Гематогенные тромбофилии проявляют себя гиперкоагуляционным синдромом при определенных дефектах клеточных и плазменных элементов крови, что приводит к тромбозам. Показаниями к проведению ПФ являются тромбозы, сопровождающиеся изменениями 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” (29, 30).

Курс ПФ обычно состоит из 8-10 ПФ с интервалом в 1-2 дня. Удаляемые объемы плазмы за один ПФ составляют 300 – 400 мл плазмы.

Эффективность лечения оценивают по улучшению клинических показателей основного заболевания, нормализации измененных показателей коагулограммы.

ПФ используется в комплексном лечении больных с антифосфолипидным синдромом (АФС) в период обострения. Показаниями к применению ПФ являются: тромбофилия, циркулирующий волчаночный

антикоагулянт (ВА), антифосфолипидные антитела (АФА). Курс ПФ обычно состоит из 8 - 10 ПФ с интервалом в 1 - 2 дня. Удаляемые объемы плазмы за один ПФ составляют 300 – 400 мл плазмы и восполнение осуществляется изотоническим раствором натрия хлорида. Эффект лечения оценивают по улучшению клинических показателей основного заболевания, нормализации лабораторных показателей «фосфолипидзависимых» тестов (ВА, АФА, ЦИК, иммуноглобулинов - в основном G и M), нормализации измененных показателей коагулограммы.

Самой тяжелой формой АФС является катастрофический АФС, характеризующийся проявлениями множественных тромбозов, приводящих к полиорганной недостаточности (почечная и острая дыхательная недостаточность, церебральные инфаркты и т.д.), который может развиваться за считанные часы. В этом случае лечебный ПО (удаление от 1 до 1,5 ОЦП) играет решающую роль для удаления АФА, ВА, цитокинов, фактора некроза опухоли. ПО проводится ежедневно с использованием в качестве замещающей жидкости СЗП (31).

Наличие несовместимости между донором и реципиентом по антигенам системы АВО не является противопоказанием к проведению аллогенной трансплантации костного мозга. Согласно международной классификации различают 2 вида несовместимости по антигенам системы АВО. Под большой несовместимостью понимается наличие у реципиента естественных антител к эритроцитарным антигенам донора, в данной ситуации возникает риск гемолитических осложнений. Для предотвращения такого рода осложнений максимально удаляют эритроциты донора из трансплантата и проводят ПО у реципиента с целью удаления антител (32, 18). Малой несовместимостью по антигенам системы АВО называется наличие у донора изогемагглютининов к эритроцитарным антигенам реципиента, в таких случаях бывает достаточно удаления плазмы из трансплантата.

Показанием для проведения ПО является наличие несовместимости между донором и реципиентом по антигенам системы АВО.

В зависимости от уровня изогемагглютининов в крови реципиента проводится, в среднем от 1 до 3 процедур ПО, последняя - в день пересадки костного мозга. Обычно удаляют 1 ОЦП.

Эффективность лечения оценивают по снижению уровня изоагглютининов в крови реципиента ниже разведения 1:16 (более благоприятно снижение до 1:4 - 1:2).

При аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) вырабатываются антитела против собственных неизмененных антигенов эритроцитов периферической крови, вызывающих внутрисосудистое разрушение эритроцитов или экстраваскулярное в макрофагальной системе селезенки. АИГА делится на два вида на основании серологической характеристики аутоантител: АИГА с тепловыми или холодowymi агглютинами. Все АИГА также разделяются на симптоматические (ХЛЛ, миеломная болезнь, лимфосаркома) или идиопатические. Заболевание характеризуется анемией, гипербилирубинемией, повышением уровня лактатдегидрогеназы, свободного гемоглобина, ретикулоцитозом, положительной пробой Кумбса. Тяжесть гемолиза при АИГА обусловлена титром аутоантител и тепловой амплитудой, определяющейся как самая высокая температура, при которой антитело реагирует с антигеном. Обоснованием к проведению ПФ или ПО (при выраженном гемолизе) является удаление циркулирующих иммунных комплексов, активированных компонентов системы комплемента, циркулирующих аутоантител. Лечение ПФ показано при рефрактерности к базовой терапии, помогает выиграть время, пока иммуносупрессивная терапия не начнет действовать. Интенсивность ПО – удаление от 1 до 1,5 ОЦП с замещением альбумином. Если тепловая амплитуда холодowego аутоантитела Ig M такова, что гемолиз происходит при комнатной температуре, то при проведении ПО необходим подогрев помещения и экстракорпорального контура до  $37^{\circ}$  С. Продолжительность курса и количество процедур определяются установлением контроля над гемолизом,

снижением потребностей в переливании эритроцитов, началом действия медикаментозной терапии (33,34).

### **Лечебный цитаферез**

Применение лечебного цитафереза необходимо, когда наблюдаются количественные или качественные изменения клеточного пула (35). Иногда сочетанное применение цитафереза и плазмафереза, например, лимфоцитоплазмаферез, используют для удаления из крови патологического фактора и снижения активности клеток, ответственных за его продукцию.

Методы лечебного цитафереза (36) с удалением из периферической крови концентратов лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов применяются при целом ряде заболеваний. Предпосылками к этому являются: 1) необходимость немедленного снижения концентрации клеточных компонентов в периферической крови для уменьшения риска сосудистых инфарктов; 2) возможность длительного улучшения состояния больных, рефрактерных к химиотерапии или имеющих противопоказания к химиотерапии; 3) необходимость изменения иммунного ответа; 4) возможность получения большого количества клеток для исследований *in vitro* (37).

Чаще всего цитаферез производят с целью: 1) уменьшения массы опухолевых клеток при гемобластозах (эритремия, хронический миелолейкоз (ХММ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острые лейкозы); 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 является лимфоцитаферез, как метод иммуносупрессии). 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.

Процедуры циторедукции разнятся по: 1) длительности курса лечения; 2) количеству процедур на курс лечения; 3) объему обработанной крови; 4) исходной концентрации клеток; 5) объему и количеству удаленных клеток.

Количество удаленных клеток зависит от их исходной концентрации и объема обработанной крови. Кроме того, мобилизация клеток из экстраваскулярных депо или продукция клеток в течение процедуры, а также эффективность делительных устройств, могут оказывать значительное влияние на результаты циторедукции.

### **Методы лечебного лейкоцитафереза**

Для эффективного снижения уровня лейкоцитов в периферической крови путем лечебного лейкоцитафереза (ЛА) рекомендуется обрабатывать 8-10л крови. Дополнительными факторами, влияющими на этот процесс, являются: объем клеток, подлежащих удалению, мобилизация клеток из тканей и органов в сосудистое русло во время процедуры. Следствием этого может быть превышение фактического уровня лейкоцитов в сравнении с расчетным после ЛА. Необходимо также учитывать то, что удаляемая лейкомаасса гетерогенна по составу, содержит палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты, лимфоциты, моноциты, миелоциты, промиелоциты, бласты. Последние могут быть миелоидной, лимфоидной, моноцитоидной, эритроцитоидной или мегакариоцитоидной природы, и поэтому клетки могут различаться по размеру и удельной плотности (38).

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. При ЛА количество удаленных лейкоцитов также зависит от общего количества лейкоцитов в периферической крови и от объема обработанной крови.

Применением одного лишь лечебного ЛА нередко удается контролировать течение хронического лимфолейкоза (39). В лечении других лейкозов ЛА применяют при высоком лейкоцитозе ( $100-200 \times 10^9/\text{л}$ ) для удаления больших масс опухолевых клеток с последующей химиотерапией. Удалением 85% от количества лейкоцитов в периферической крови возможно получить снижение их содержания на 50%.

При гиперлейкоцитозах ЛА проводят больным с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), хроническим миелолейкозом и ХЛЛ.

При ОМЛ показаниями к проведению являются: лейкоцитоз  $>100 \times 10^9/\text{л}$ , без признаков лейкостазов; клинические признаки лейкостазов; быстрое нарастание содержания лейкоцитов (удвоение их числа с  $50 \times 10^9/\text{л}$ ); неэффективность терапии гидроксимочевинной в течение суток; невозможность применения гидроксимочевины. На фоне терапии гидроксимочевинной ЛА проводится ежедневно до снижения лейкоцитоза до уровня  $50 \times 10^9/\text{л}$ . При выраженном цитолизе показан ПФ объемом 50% ОЦП (40).

Показаниями к проведению ЛА у больных ХМЛ 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 ЛА состоит из 2-3 процедур, проводимых ежедневно до снижения числа лейкоцитов в два раза.

Больным ХЛЛ ЛА проводят при лейкоцитозе  $>200 \times 10^9/\text{л}$ , сочетающемся с анемией, тромбоцитопенией, спленомегалией и неэффективностью различных программ цитостатического лечения. Курс ЛА состоит из 2-3 процедур с интервалом 7-10 дней.

Эффект ЛА оценивают по: снижению числа лейкоцитов, уменьшению признаков интоксикации, уменьшению размеров селезенки, увеличению

показателей красной крови (эритроциты, гемоглобин), увеличению количества тромбоцитов (41, 42).

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 5-7 процедур в течение 3-4 недель. Лечебный эффект оценивают по отсутствию прогрессирования болезни, относительной стабилизации показателей периферической крови.

### **Лечебный эритроцитаферез**

При истинной полицитемии эритроцитоз связан с клональным дефектом предшественников эритроцитов, при вторичных эритроцитозах – это ответ на гипоксию. При этом возрастает ОЦК 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, как самостоятельное лечение, применяют эритроцитаферез (ЭЦФ)(43). Лечебный ЭЦФ проводят больным эритремией (истинной полицитемией), а также при вторичных эритроцитозах (хронические обструктивные заболевания легких, врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, первичная легочная гипертензия, синдром Пиквика, стенозы почечных артерий и др.) (44).

Показаниями для проведения ЭЦФ 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  $< 5 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобина  $< 160 \text{ г/л}$  (не менее  $110 \text{ г/л}$ ), гематокрита  $< 0,5$  (не менее  $0,3$ ).

### **Лечебный тромбоцитаферез**

Гипертромбоцитозом считается превышение содержания тромбоцитов в крови более  $500 \times 10^9/\text{л}$ . Тромбоцитоз может быть вторичным или «реактивным» ответом на спленэктомию, острую кровопотерю или гемолиз, дефицит железа, инфекцию или хронические воспалительные процессы (ревматоидный артрит, саркоидоз, неспецифический язвенный колит и др.), восстановление кроветворения после химиотерапии, опухоли, травмы, оперативных вмешательств и т.п. Гипертромбоцитоз нередко сопровождает такие миелопролиферативные заболевания, как полицитемия, хронический миелолейкоз, миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия. Осложнениями тромбоцитоза являются тромбозы, сопровождающиеся в ряде случаев геморрагическим синдромом. Риск тромбозов у больных с миелопролиферативными заболеваниями обычно выше, чем у больных с вторичным или «реактивным» тромбоцитозом (45,46).

Геморрагический синдром в большинстве случаев проявляется в виде носовых кровотечений 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 ХМЛ и «реактивными» тромбоцитозами в отсутствие тромбозов. Напротив, у больных 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 миелопролиферативными заболеваниями

отмечают множество морфологических, метаболических и биохимических нарушений тромбоцитов.

Признаки или симптомы сосудистой недостаточности или окклюзии могут быть ограниченными или распространенными. Тромбозы могут быть 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 наиболее часто встречаются 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  $1 \times 10^{12}/\text{л}$ , редко они случаются при числе тромбоцитов от  $650 \times 10^9/\text{л}$  до  $900 \times 10^9/\text{л}$  и, практически, не бывают при уровне тромбоцитов менее  $600 \times 10^9/\text{л}$ .

Таким образом, возникновение тромбозов прямо не связано с уровнем тромбоцитов в крови, который может колебаться от  $600 \times 10^9/\text{л}$  до  $5 \times 10^{12}/\text{л}$ . Тромбозы развиваются преимущественно у пожилых больных, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также у тех, 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 тромбо-геморрагического синдрома. Среди возможных факторов риска рассматриваются фибриноген, протромбиновое время, АЧТВ, продукты деградации фибрина, протеин S,

фактор Виллибранда, 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 органические повреждения. Лечение обычно проводят больным с клинической симптоматикой, оно включает антикоагулянты, противотромбоцитарные препараты и, в ряде случаев, тромбоцитаферез (ТЦФ). Больным с миелопролиферативными заболеваниями проводят химиотерапию или лечение интерфероном-а.

ТЦФ приводит к почти моментальному снижению содержания тромбоцитов в крови. Несмотря на то, что содержание тромбоцитов перед процедурой бывает различным, существуют некоторые общие принципы проведения ТЦФ: 1) количество удаленных тромбоцитов является производным от общего количества циркулирующих тромбоцитов; и 2) количество удаленных тромбоцитов зависит от объема обработанной крови. Как правило, за процедуру ТЦФ удается снизить содержание тромбоцитов в крови 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. ТЦФ используют коротким курсом для быстрого снижения концентрации тромбоцитов, но иногда его применяют на долгосрочной основе.

В заключение следует отметить, что дальнейшее совершенствование методов гемафереза в сочетании с безопасностью их применения являются основой для разработки новых подходов к лечению различных патологических процессов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин Н.Н., Воинов В.А., Гранкин В.И., Макаров Ю.Н. Организация отделения экстракорпоральных методов лечения. М., 2007; 84 с.
2. Szcrepiorkowski Z.M., Winters J.L., Banderenko N et al. Guadelinces on the use of therapeutic apheresis in clinical practic. //J Clin Apher. - 2010; 25:3: 95.
3. American Society for Apheresis. Руководство по применению терапевтического афереза в клинической практике. ASFA, 2010; 145 с.
4. Winters J.L. Apheresis medicine of the art in 2010: American Society for apheresis fifth special edition of the journal of Clinical Apheresis. // J Clin Apher, 2011; 26: 239-242.
5. Mokrzyck M.H., Balogun R.A. Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. //J Clin Apher. - 2011; 26:243-248.
6. Shehata N, Kouroukis C, Kelton JG: A review of randomized controlled trials using therapeutics apheresis. //Transfus Med Rev. - 2002; 16: 200-229.
7. McLeod BC, Straus RG, Ciavarella D, Gilcher RO et al. Management of hematological disoders. //J Clin Apher. - 1993; 8: 211-230.
8. Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL. The new approach to assignment of ASFA categories- introduction to the fours special issue: clinical application of therapeutic apheresis. //J Clin Apher. - 2007; 22: 96- 105.
9. Ward DM. Conventional apheresis therapies: a review. //J Clin Apher. - 2011; 26: 230-238.

10. Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of therapeutic apheresis. // J Clin Apher. - 2010; 25: 240-249.
11. Калинин Н.Н., Воинов В.А., Гольдфарб Ю.С. и др. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения. М. 2006, 168 с.
12. Калинин Н.Н. Современные возможности применения методов плазма-цитафереза (гемаферез). //Тер. Архив. - 1994; 7:68-70.
13. Коновалов Г.А., Калинин Н.Н. Плазмаферез. В кн.: Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. Москва, 2006:231 – 236.
14. Коновалов Г.А. Методы терапевтического гемафереза в клинической практике: достижения и перспективы. //Вестник «МЕДСИ». - 2008; 1: 24- 32.
15. Покровский С.Н. Сорбционные технологии – итоги и перспективы. //Ж.«Эфферентная медицина» - 2008; 1: 42-46.
16. Калинин Н.Н., Варламова С.В. Гемаферез в клинической практике. //Альманах. Научно-практический журнал клинической медицины. - 2009; 20: 3-9.
17. G. Wehrli. Therapeutic apheresis instrumentation. //J Clin Apher. - 2011; 26: 286-290.
18. Gnima K.M. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. //J Clin Apher.- 2000; 15: 28-52.
19. Drew MJ. Therapeutic plasma exchange in hematologic diseases and dysproteinemias. Apheresis: Principles and Practice, 2nd ed. Bethesda. AABB Press. - 2003: 345-373.
20. Reinhart W.H, Lutolf O, Nydergger U.R. et al. Plasmapheresis for hyperviscosity syndrome in macroglobulinemia Waldenstrom and multiple myeloma: influence on blood rheology and the microcirculation.// J Lab Clin Med. – 1992; 119: 69-76.

21. Skoog W.A., Adams W.S. Plasmapheresis in a case of Waldenstrom's macroglobulinemia. //Clin Res. – 1959; 7: 96.
22. Schwab P.J., Fahey J.L. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis.// N Engl J Med. – 1960; 263: 574-579.
23. Solomon A., Fahey F.L. Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. //Ann Intern Med. – 1963; 58: 789-800.
24. Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Treon SP. Effect of plasmapheresis on hyperviscosity-related retinopathy retinal hemodynamics in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. //Invest Ophthalmol Vis Sci. - 2008; 49: 1157-1160.
25. Balogun RA, Kaplan A., Ward DM et al. Clinical application of therapeutic apheresis. //J Clin Apher. – 2010; 25: 250-264.
26. Okafor C., Ward DM, Mokrzycki MN. et al. Introduction and overview of therapeutical apheresis. //J Clin Apher. – 2010; 25: 240-249.
27. Петрова В.И., Пустовойт Я.С., Карпова И.В., Калинин Н.Н. Плазмаферез в лечении порфирии. //Ж. «Проблемы гематологии и переливания крови». – 2006; 1: 57-58.
28. Пустовойт Я.С., Карпова И.В., Калинин Н.Н. и др. Роль плазмафереза в лечении беременных с острой порфирией. В кн.: 14-я конференция Московского общества гемафереза «Трансфузионная и дезинтоксикационная терапия при неотложных состояниях», М., 2006: 38.
29. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика и лечение. //Ж. «Терапевтический архив». – 2002; 7: 73-76.
30. Соколова М.А., Хорошко Н.Д., Цветаева Н.В. и др. Гипергомоцистеинемия – один из факторов развития тромботических осложнений у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.// Ж. «Терапевтический архив». – 2007; 12: 57-62.

31. Uthman I., Shamseddine A., Taben A. The role therapeutic plasmaexchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci.* – 2005; 33: 11-17.
32. McLeod BC, Strauss RG, Ciavarella D. et al. Management of hematological disorders and cancer. // *J Clin Apher.* – 1993; 8: 211-230.
33. Шпакова А.П., Турбина Н.С., Калинин Н.Н. Лечебный плазмаферез при аутоиммунной гемолитической анемии. // *Ж. «Советская медицина».* – 1988; 11: 20-22.
34. Турбина Н.С., Устинова Е.Н., Калинин Н.Н. и др. Аутоиммунная гемолитическая анемия с холодowymi эритроагглютинаинами. // *Ж. «Гематология и трансфузиология».* – 1988; 6: 29-32.
35. Balint B., Ostojic G., Pavlovic M., Hrvacevic R., Tukic L., Radovic M. Cytapheresis in the treatment of cell –affected blood disorders and abnormalities. // *Transfus Apher Sci.* - 2006; 35: 25-31.

--	--	--	--	--

36. Хестер Д.П., Калинин Н.Н. Методы непрерывно-поточного центрифугирования. // *Ж. Гематология и трансфузиология»* - 1985, 1:53-55.
37. Калинин Н.Н. Лечебный цитаферез. В кн.: Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. Москва, 2006: 481-487.
38. Калинин Н.Н., Пашинин А.Н., Дериглазова С.В. и др. Применение лейкоцитафереза при хроническом миелолейкозе. // *Ж. «Советская медицина».* – 1980; 310: 55-57.
39. Полянская А.М., Хорошко Н.Д., Калинин Н.Н. и др. Механизм лечебного действия лейкоцитафереза при лейкозах. // *Ж. «Проблемы гематологии и переливания крови».* – 1981; 7:6-9.
40. Файнштейн Ф.И., Исаев В.Г., Калинин Н.Н. и др. Бластаферез при острых лейкозах: эффективность и дискуссионные вопросы. // *Ж. «Гематология и трансфузиология».* – 1988; 4:58-62.

41. Kasner MT, Laury A, Kasner SE, Carrol M, Luger SM. Increased cerebral blood flow after leukapheresis for acute myelogenous leukemia.// Am J Hematol. - 2007; 82: 1110-1112.
42. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D, Ottman OG. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis.// Transfusion. - 2007; 47: 1843-1850.
43. Ковалева Л.Г., Меликян А.Л., Калинин Н.Н. и др. Эритроцитаферез в комплексном лечении истинной полицитемии. //Ж. «Гематология и трансфузиология» - 1987; 11: 10-14.

--	--	--	--	--

44. Valbonesi M, Bruni R. Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis. //Transfusion Sci. - 2000; 22: 183-194.
45. Colman R.W., Sievers C.A., Pugh R.P. Thrombocytapheresis: A rapid and effective approach to symptomatic thrombocytosis. //J Lab Clin Med. – 1966; 68: 389-99.
46. Adami R. Therapeutic thrombocytapheresis: a review of 132 patients.// Int J Artif Organs. - 1993; 16 (Suppl 5): 183-184.

Контактный телефон: (495) 612-44-43 (Калинин Николай Николаевич)

## РЕЗЮМЕ

Статья посвящена использованию методов гемафереза в клинической практике в свете современных данных об эффективности этих методов в различных областях медицины. Особое внимание уделено вопросам плазма и цитафереза, наиболее часто используемых в гематологической клинике. Освещены основные методические подходы проведения этих процедур при онкогематологических заболеваниях.

**Ключевые слова:** гемаферез, плазмаферез, лечебный плазмообмен, цитаферез, сепараторы крови.

**Key words:** hemapheresis, plasmapheresis, therapeutical plasma exchange, cytapheresis, blood separation.

## SUMMARY

Therapeutical hemapheresis and used in the hematological practice

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

*Hematological Research Center, Moscow*

This article reviews advances in the scientific basis and medical practice of plasmapheresis and cytapheresis therapies in the hematological patients. The specific attention is given to systematic aspects plasmapheresis and cytapheresis at the hematological diseases.