

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

(в комплексном лечении внутренних болезней)

Под редакцией А.Л. Костюченко

Відскановано
Dr.Atavus'ом aka R.A.S.
([R.A.S.Lab](#))

R.A.S.Lab OCR

Санкт-Петербург
Фолиант
2003

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Под редакцией и при участии проф. А. Л. Костюченко

Эфферентная терапия — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2003. — 432 с.

ISBN 5-93929-057-4

На протяжении всей истории медицины существовало неразрывное единство афферентных и эфферентных методов лечения больных. Еще Гиппократ писал: «Медицина — есть прибавление и отнятие: отнятие всего того, что излишне, прибавление же недостающего». Весь XX век знаменовался бурным расцветом и доминированием фармакологической (афферентной) терапии. Были синтезированы и синтезируются тысячи лекарств. Успехи в развитии эфферентной терапии гораздо более скромны. Более-менее законченную форму приобрели лишь острая и хроническая почечная заместительная терапия (гемодиализ, гемофильтрация, гемодиофильтрация) и аферезные технологии (LDL-аферез, плазмаферез и др.).

Монография впервые в нашей стране обобщает достижения отечественной клинической медицины и мировой науки по применению методов очищения крови в комплексном лечении внутренних болезней. В ее основу положен опыт работы Клинического Центра экстракорпоральной детоксикации Военно-медицинской академии, созданного проф. К. Я. Гуревичем в 1987 году. В книге рассмотрены современные возможности эфферентной терапии и технологические основы активных методов гемокоррекции. Обсуждены и разобраны реальные методики перфузионных методов эфферентной терапии с точки их применения при острых отравлениях, ревматических заболеваниях, болезнях печени и почек, при заболеваниях легких, эндокринной патологии и нарушениях метаболизма. Показаны особенности базисной фармакологической терапии при ее использовании на фоне методов экстракорпоральной гемокоррекции как основного элемента, закрепляющего успех лечения. Освещены перспективы дальнейшего развития эфферентной терапии.

Книга предназначена для терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, специалистов отделений эфферентной терапии, интернов и студентов старших курсов.

© Коллектив авторов, 2003
© Оформление, ООО «Издательство
Фолиант», 2003

ISBN 5-93929-057-4

Оглавление

СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ПАРАДИГМА.....	9
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	11
ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ.....	15
Глава 1. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ГЕМОКОРРЕКЦИИ Соколов А.А., Вельских А.Н. (при участии Гуревича К.Я.).....	23
Глава 2. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ Сосюкин А.Е., Костюченко А.Л., Зуев В.В.....	106
Глава 3. ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ Власенко А.Н.....	141
Глава 4. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ И ДЕТОКСИКАЦИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ Вельских А.Н.....	198
Глава 5. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ Костюченко А.Л.....	234
Глава 6. ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПОРАЖЕНИЯХ ПОЧЕК Шелухин В.А., Костюченко А.Л.....	268
Глава 7. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ Костюченко А.Л.....	303
Глава 8. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ НАКОПЛЕНИЯ Соколов А.А., Белоцерковский М.В.....	339
Глава 9. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ) Костюченко А.Л.....	419

EFFERENT THERAPY

(in complex treatment of internal diseases)

Edited by Alfred L. Kostyuchenko

**Foliant
Sankt-Petersburg
2003**

EFFERENT THERAPY

Edited by prof. Alfred L. Kostyuchenko

Efferent therapy - SPb: «Foliant», 2003. — 432 p.

During all history of medicine there has been an indissoluble unity of afferent and efferent methods of treatment of the patients. Even Hippocrates wrote: "the Medicine - is addition and taking: taking of all excessive, addition of missing". All the XXth century was marked by a heyday and dominance of pharmacological (afferent) therapy. Thousands of medicines have been synthesized and are synthesized. The successes in development of efferent therapies are much more modest. Only acute and chronic renal replacement therapy (haemodialysis, haemofiltration, haemodiafiltration) and apheresis technology (LDL-apheresis, plasmapheresis) have been developed.

The monography for the first time in the country extends achievements of national and international clinical medicine in application of methods of blood purification and modification in complex treatment of internal illnesses. The experience of the Clinical Center for extracorporeal detoxication of **Medical-military** academy, created by prof. K.Ya.Gurevich in 1987, provided the basis for the book. Current possibilities of efferent therapy and technological basis of extracorporeal hemocorrection methods is presented in the book. The experience of application of perfusion methods of efferent therapy in treatment of acute poisonings, rheumatic diseases, lung, liver and renal diseases, endocrine and metabolic disorders is represented. The features of drug therapy when it is used along with methods of blood purification are shown. The perspectives of further development in the area of efferent therapy are surveyed.

The book is intended for internists, intensivists, transfusiologists, other physicians using methods of blood purification in treatment of patients; interns and students.

Contents

Paradigm <i>Kostyuchenko A. L.</i>	9
Foreword <i>Gurevich K. Ya.</i>	11
Introduction to the problem <i>Kostyuchenko A. L.</i>	15
Chapter 1. Technological basis of extracorporeal hemocorrection methods <i>Gurevich K. Ya., Sokolov A. A.</i>	23
Chapter 2. Extracorporeal detoxication in treatment of acute poisonings <i>Sosyukin A. E., Kostyuchenko A. L., Zuev V. V.</i>	106
Chapter 3. Efferent therapy in treatment of rheumatic diseases <i>Vlasenko A. N.</i>	141
Chapter 4. Extracorporeal hemocorrection and detoxication in treatment of pulmonary diseases <i>Belskikh A. N.</i>	198
Chapter 5. Extracorporeal hemocorrection in treatment of chronic liver diseases <i>Kostyuchenko A. L.</i>	234
Chapter 6. Extracorporeal hemocorrection in treatment of renal diseases <i>Kostyuchenko A. L., Shelukhin V. A.</i>	268
Chapter 7. Extracorporeal hemocorrection in treatment of endocrine disorders <i>Kostyuchenko A. L.</i>	303
Chapter 8. Extracorporeal hemocorrection in treatment of metabolic disorders <i>Sokolov A. A. Belotserkovsky M. V.</i>	399
Chapter 9. Perspectives of application of extracorporeal hemocorrection in internal diseases (instead of the conclusion) <i>Kostyuchenko A. L.</i>	419

Парадигма*

Зачем мы нужны?

Экстракорпоральные методы активной гемокоррекции и эфферентной терапии в целом могут быть востребованы клиницистами тогда, когда традиционные методы купирования острого или хронического эндотоксикоза, аутоиммунного или иммунокомплексного процесса либо лечения заболевания, протекающего со значительными и стойкими расстройствами гемореологии, становятся несостоятельными.

Как нас называть?

Наиболее близким, хотя в то же время все равно неполным, остается термин «экстракорпоральная гемокоррекция», ибо он в наибольшей степени отражает суть воздействия применяемых методов на гомеостаз и гуморальную информацию. Кровь является не только основной транспортной средой организма, но в значительной степени — основой дистантной регуляции его различных функций в интересах сохранения постоянства внутренней среды на тканевом, органном и организменном уровнях.

Кто мы есть ?

По сути дела, наблюдается становление нового раздела клинической медицины, претендующего на самостоятельность, ибо налицо все необходимые для этого требования:

- разработаны теоретические основы эфферентной медицины;
- внедрены в повседневную практику оригинальные методы лечения, свойственные именно этому разделу медицинской науки;
- определенно имеется социальный заказ, т.е. потребность врачей-практиков в данном разделе лечебной деятельности;
- появились специалисты, по роду повседневной практической деятельности занимающиеся только экстракорпоральной гемокоррекцией.

*Понятие введено американским методологом в 1962 г. в книге «Структура научных революций» (М, Наука, 1977) для обозначения проблем и решений, преобладающих в деятельности определенного научного сообщества.

Что мы делаем?

К экстракорпоральной гемокоррекции относят перфузионные операции направленного изменения клеточного и внеклеточного субстратного состава крови больного, в том числе белкового, метаболитного, водно-электролитного или газового, путем ее внеорганизменной обработки на основе различных технологий (аферезных, мембранных или сорбционных).

Как это происходит?

Воздействие экстракорпоральной гемокоррекции на циркулирующую кровь и внутреннюю среду организма в целом комплексное. Его можно объяснять тремя группами эффектов — специфических, неспецифических и дополнительных. Особенности проводимой операции гемокоррекции позволяют корректировать внутреннюю среду больного в приоритетном для данной клинической ситуации лечебном направлении

*Посвящается академику
Юрию Михайловичу Лопухину,
основоположнику эфферентной медицины*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Широкое внедрение эфферентной терапии и физических методов лечения в клиническую практику вызвало смещение приоритетов в сторону планируемого использования ее методов. 10—15 лет тому назад центр притяжения эфферентных методов лечения находился в медицине критических состояний. Основные решения по их включению в программы лечения принимались в хирургической интенсивной терапии и клинической токсикологии. По мере накопления опыта ажиотажность показаний сменилась взвешенным отношением к применению экстракорпоральной детоксикации и гемокоррекции, особенно в специализированных областях хирургии, например, в комбустиологии.

К настоящему времени интерес к эфферентным методам лечения выходит за пределы этих областей клинической медицины, они получают все большее признание в неврологии и психиатрии, дерматологии. Однако наибольшее значение эфферентная терапия, и прежде всего экстракорпоральные методы гемокоррекции, постепенно приобретают в клинике внутренних болезней. К сожалению, до сих пор этот раздел эфферентной терапии характеризует накопление опыта, что находит отражение в публикациях периодической научной печати. И только авторский коллектив представляемой читателю монографии предпринял попытку обобщить накопленный опыт в направлении стандартизации подходов и технологической реализации решений. Такими решениями смогут воспользоваться интернисты, до сего времени остававшиеся вне притяжения к данной области специализированного лечения в повседневной клинической работе.

Основой монографии явились результаты постоянной работы специалистов, сотрудничавших с уникальной медицинской структурой в

рамках старейшего лечебного учреждения страны Российской Военно-медицинской академии с Клиническим Центром экстракорпоральной детоксикации. Созданный более 10 лет назад Клинический центр постепенно стал местом и обязательным участником комплексной терапии многих стационарных больных, которые проходили лечение в клиниках академии. Накопленный за это время клинический опыт, результаты постоянно проводимых научных исследований легли в основу и представлены в рамках данной работы.

Авторы оправданно начинают представление материала с освещения технологических основ активных методов гемокоррекции. Рассмотрению подлежали как основные перфузионные (сорбционные, аферезные, диализные), так и вспомогательные методы гемокоррекции, в основе которых лежат физические или химические воздействия на циркулирующую кровь. Представлены не только технологии (как делается), но и оценены их основные и вспомогательные эффекты (как действует), а также сформулированы основные показания к их применению в терапевтической клинике.

Конкретное рассмотрение практических основ экстракорпоральной гемокоррекции начинается с главы, которая посвящена применению ее методов при купировании острых отравлений (проф. А.Е. Сосюкин и др.). Опыт авторов, работающих в одном из старейших токсикологических стационаров Санкт-Петербурга, в то же время отражен в этой главе с опорой на результаты, накопленные отечественной клинической токсикологией. Несмотря на «жесткое» участие титульного редактора в окончательном оформлении текста работы, в этой главе, как и в последующих, посвященных лечению ревматических заболеваний (проф. А.Н. Власенко), а также гемокоррекции и детоксикации в пульмонологии (д.м.н. А.Н. Вельских), сохранено авторское видение проблем и авторские подходы в изложении собственного материала.

Последующие три главы последовательно посвящены использованию методов эфферентной терапии в гепатологии, нефрологии, эндокринологии. Если предыдущие главы имели четкую ориентацию на исследования, проводившиеся в условиях работы отдельных клиник академии (военно-полевой терапии, торакальной хирургии), то последующие главы больше отражали суммарный опыт ведения пациентов, которые проходили лечение во всех

терапевтических клиниках академии. Заметим, что в главе, посвященной лечению нефрологических больных, авторы ограничили рассмотрение только использованием аферезных методов экстракорпоральной гемокоррекции при заболеваниях почек, отсылая читателя к специальным руководствам, освещающим заместительную почечную терапию при терминальной хронической почечной недостаточности. В главе по эндокринологической патологии рассмотрены не только вопросы эфферентной терапии при неосложненном течении основных эндокринных заболеваний (тиреотоксикоза, эндокринной офтальмопатии, сахарного диабета). Значительное внимание в ней уделено использованию эфферентных методов в купировании таких критических состояний, как тиреотоксический криз и диабетическая кома.

Отдельная большая глава (А.А. Соколов) посвящена применению эфферентных методов в лечении «болезней накопления» или так называемых тезауризмозов. Автор убедительно показывает необходимость широкого использования таких методов при холестеринозе, подагре, болезни Коновалова—Вильсона, гемохроматозе и порфириях.

Считаем важным, что во многих случаях авторы обращают внимание не только на выбор и тактику проведения экстракорпоральной гемокоррекции, но и предоставляют читателю современные подходы к базисной медикаментозной терапии освещаемых заболеваний. Постоянно проводится мысль, что наибольшего успеха удастся достигать только в тех обстоятельствах, когда эфферентная терапия сочетается с оптимальной для данного конкретного пациента базисной терапией.

В заключение рассмотрены перспективы применения методов экстракорпоральной детоксикации и гемокоррекции в тех областях, которые пока еще не охвачены повседневной работой академического центра детоксикации. Это позволяет надеяться на дальнейшее расширение сферы применения эфферентной терапии в комплексном лечении пациентов с различными терапевтическими заболеваниями.

В целом, оценивая данную работу, можно с уверенностью утверждать, что первая в нашей стране и на всем пространстве СНГ монография по эфферентной терапии при внутренних заболеваниях окажется полезной клиницистам различного уровня. Она позволит принимать обоснованные решения об использовании таких методов в своей практике, рационально оценивать полу-

ченные результаты и добиваться взвешенного подхода к применению этих методов в своей повседневной работе, там, где есть возможности для их применения. Она заставит организаторов здравоохранения решаться на создание структур, обеспечивающих проведение экстракорпоральной гемокоррекции для стационарных больных в широком спектре и полном объеме несмотря на существенные, но необходимые затраты для их организации и эффективного функционирования.

Директор Петербургского городского центра гемокоррекции
заведующий кафедрой нефрологии и эфферентной терапии
Петербургской МАПО К.Я.Гуревич

ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Современная клиника внутренних болезней представляет широкие возможности для применения методов эфферентной терапии. До последней четверти нынешнего столетия экстракорпоральная гемокоррекция (ЭГК) реализовывалась в форме высокообъемного тотального гемафереза (операции замещения крови) и гемодиализа, который нашел применение при лечении больных с острой и хронической почечной несостоятельностью и пострадавших с некоторыми формами острых отравлений. Совершенствование мембранных технологий, которое продолжается и сегодня, позволило не только обеспечить возможность длительного, многолетнего хронического диализа, но и обеспечило расширение сферы применения этих технологий в практику лечения отечных синдромов и застойной недостаточности кровообращения.

После клинического внедрения операций гемосорбции на неселективных угольных сорбентах [13, 16], наряду с практикой лечения неотложных состояний, эти методы эфферентной терапии с середины 70-х годов сразу получили распространение и в клинике внутренних болезней [15, 18]. Гемосорбцию начали применять в лечении больных с иммунокомплексными поражениями легких, бронхиальной астмой, тяжелыми острыми пневмониями [4, 11, 23], в комплексном лечении атеросклероза различной локализации, в том числе и у больных ишемической болезнью сердца [6, 12, 17], в терапии аутоиммунных заболеваний [10], ревматических болезней [25], в частности, ревматоидного артрита [1, 20] и системного васкулита [24]. Предпринимались попытки применять гемосорбцию в комплексном лечении таких заболеваний пищеварительного тракта, как неспецифический язвенный колит [8], хронические заболевания печени [9, 19] и даже язвенная болезнь желудка [5].

Однако, несмотря на публикации обнадеживающих результатов, наиболее объективными исследователями была выяснена недостаточная эффективность такой сорбционной технологии при ее избыточной агрессивности. В настоящее время гемосорбция на неселективных угольных сорбентах сохранила свое значение прежде всего при лечении пациентов в токсикогенной фазе многих видов острых пероральных отравлений.

К концу 80-х годов интерес отечественных клиницистов сместился в направлении терапевтического гемафереза. Многие виды гемафереза могут быть выполнены ручным или дискретным способом, но создание совершенных сепараторов крови, использующих центрифужную технологию и работающих в замкнутом перфузионном контуре «пациент -> аппарат гемафереза -> пациент», существенно расширило возможности такого вида экстракорпоральной гемокоррекции.

Исходя из принципиальных особенностей компонента крови, удаляемого в интересах эфферентной терапии, гемаферез различают как *плазмаферез* и *цитаферез*. Иногда оправдано одновременное центрифужное удаление как плазмы, так и клеток крови в ходе *плазмолейкоцитафереза* или *плазмотромбоцитафереза*.

Получила дальнейшее развитие и *мембранная технология экстракорпоральной гемокоррекции*, причем не только в отношении технического совершенствования гемодиализа, но, что очень важно, и различных вариантов фильтрации крови — гемофильтрации и изолированной ультрафильтрации, гемодиафильтрации, мембранного плазмафереза и каскадного плазмафереза с возможностью разделения и направленного удаления содержащихся в плазме факторов патогенности, прежде всего глобулинов и парапротеинов.

Эффективность гемокоррекции может быть значительно повышена за счет комбинированных операций, в которых достигается усиление детоксицирующего эффекта за счет одновременно проводимой плазмосорбции, отмывания возвращаемых эритроцитов и гемореологического эффекта применением малопоточной оксигенации крови и (или) лазерного облучения. Хотя в ряде ситуаций, как показано в рандомизированных исследованиях, клиническая эффективность изолированного использования электромагнитной технологии обработки крови, например, внутрисосудистого лазерного облучения, почти не отличается от эффективности курса плацебо-процедур [7]. Иногда при лечении некоторых форм иммунопатологии, например, пациентов с тяжелым течением системной красной волчанки предложено включать спленоперфузию через цельную ксеноселезенку или ее срезы [22].

Возможно включение в гемокоррекцию дополнительной обработки крови, например, замораживания забираемой плазмы, чтобы добиться полимеризации макромолекул (IgM, липопротеинов и др.) с последующим отделением криопреципитата сорбцией [2] или фильтрацией [27]. Лимфоциты, полученные при

цитаферезе, могут быть экстракорпорально модулированы тимогеном, диуцефоном или интерлейкином-2, чтобы затем использоваться при лечении токсико-аллергических реакций на медикаменты [10] или для повышения активности Т-лимфоцитов-киллеров при лечении больных с затяжным сепсисом или в целях адаптивной терапии генерализованного рака [28]. Во многих случаях эффекты лечения, достигнутые в результате гемафереза, могут быть закреплены и поддержаны применением такого технологически простого метода эфферентной терапии, как энтеросорбция. И это требует представления о месте этого метода в общей концепции гемокоррекции.

Энтеросорбция (ЭС) является одним наиболее древних методов активной детоксикации: целительные свойства угольных энтеросорбентов отмечали лекари древнего Египта, Гиппократ и его ученики в древней Греции, врачи средневековой Руси. В XVIII веке в С.-Петербурге Т.Е. Ловиц подвел теоретическую базу под применение энтеросорбции как метода лечения при соматической патологии и острых отравлениях. Лишь спустя 2,5 тысячи лет после возникновения первой из известных медицинских школ на острове Кос, в середине 60-х годов нашего столетия, в историю энтеросорбции вновь вернулось имя Гиппократа. Греческий врач Hippocrates Jatzidis внес новые важные элементы в развитие энтерального пути активной детоксикации.

Основу данного метода детоксикации составляет применение энтеросорбентов — лечебных препаратов различной структуры, осуществляющих связывание экзогенных и эндогенных веществ и субстанций в желудочно-кишечном тракте путем адсорбции, абсорбции, ионообмена и комплексообразования. Имеется широкое разнообразие таких препаратов в химической структуре: в качестве энтеросорбентов могут выступать *активированные угли* (карболен, карбактин, ваулен), энтеросорбенты *на основе лигнина* (полифепан, лигносорб), сорбенты *на основе кремнийорганических соединений* — силикагели, ионообменные материалы (на калий, кальций, холестерин и желчные кислоты), *минеральные энтеросорбенты* — цеолиты, *производные полиметилсилоксана* (аэросил, энтеросгель), *поливинилпирролидона* (энтеродез, энтеросорб), а также *пищевые волокна*, микроцеллюлеза, сорбенты на основе хитина. По селективности к связыванию токсических субстанций различают *неселективные, селективные монофункциональные и селективные би- и полифункциональные энтеросорбенты*.

Применение ЭС основано на такой важной особенности пищеварения, как поддержание постоянства энтеральной среды, зависящего от особенностей гомеостаза всего организма. Нарушение функциональной системы детоксикации и метаболической коррекции и накопление в крови различных эндогенных токсических субстанций (от низкомолекулярных метаболитов до ЦИК) вызывает их повышенное поступление в просвет желудочно-кишечного тракта. За счет сбалансированности процессов поступления в просвет желудочно-кишечного тракта и всасывания различных веществ происходит рециркуляция основных компонентов крови и химуса: в выделении в просвет желудка и кишки участвуют все железы желудочно-кишечного тракта, печень и поджелудочная железа. Кроме того, имеет значение вмешательство энтеросорбента в процесс так называемой печеночно-кишечной рециркуляции некоторых метаболитов и за счет этого усиленное поступление их в кровь из тканевых депо.

Наиболее эффективен пероральный путь использования энтеросорбента, когда процесс сорбции начинается практически в желудке и завершается в толстой кишке. Удаление перорально поступивших ксенобиотиков при энтеросорбции с наибольшей скоростью происходит в желудке и начальных отделах тощей кишки, в двенадцатиперстной кишке, кроме того, начинается сорбция желчных кислот и холестерина, в тощей — продуктов гидролиза пищи, пищевых аллергенов, в ободочной кишке — микробных тел и бактериальных токсинов. При выраженных явлениях эндогенной интоксикации, при значительном уровне циркулирующих ЭТС, бактериальной колонизации проксимальных отделов пищеварительного тракта эта закономерность меняется: процесс сорбции ЭТС интенсивно происходит во всех отделах желудочно-кишечного тракта.

Патобиохимическая сущность лечебного действия ЭС при острых отравлениях зависит от путей поступления яда в организм больного, стадии экзотоксикоза и выраженности эндотоксикоза, состояния обмена между кровью и энтеральной средой, от структуры сорбатов (ксенобиотиков или ЭТС) и вида сорбента [3]. В терапевтической клинике наибольшее распространение получили энтеросорбенты на основе лигнина, активированных углей, ионообменных смол, цеолитов, пищевых волокон. Но, как правило, этот метод детоксикации и гемокоррекции используется в сочетании с методами гемафереза.

Общие клинические проблемы. Следует учитывать несколько общих тенденций при применении ЭГК. *Во-первых*, вне зависимости от вида патологии наиболее яркие клинические результаты удается получать при самых тяжелых формах заболеваний, резистентных к специфическому лечению. *Во-вторых*, гемаферез наиболее эффективен только в сочетании со специфическим медикаментозным лечением, которое часто не давало клинических результатов само по себе. *В-третьих*, изменение уровня рутинных маркеров патологии, например, сывороточных иммуноглобулинов, ЦИК, других ЭТС нередко напрямую не может стать критерием терапевтического успеха операции, что заставляет искать новые критерии, например, опираться на динамику уровня неоптерина в крови[21].

Накопленный опыт позволяет считать абсолютно необходимым проведение гемокорригирующего лечения в клинически неотложных ситуациях, когда попытки коррекции иммунологической или токсической агрессии с помощью традиционных лечебных мер оказываются несостоятельными.

На достижение желаемого результата оказывает влияние несколько факторов:

- физико-химические и иммунологические характеристики субстанций, которые предполагается удалить;
- скорость синтеза этих субстанций и их распределение между внутрисосудистым и внесосудистым пространством, а также возможность их осаждения на эндотелиальной выстилке;
- адекватность сочетания гемокоррекции с базисным медикаментозным лечением;
- нередкая необходимость сочетания перфузионных методов гемокоррекции с энтеросорбцией, а также усиления достигаемых эффектов за счет дополнительной обработки крови с применением лучевого воздействия (ультрафиолетовым облучением или видимым светом) или ее экстракорпоральной оксигенации;
- выраженность предшествующего органического дефицита, ибо обратимость существенных анатомических повреждений острым изменением внутренней среды организма сомнительна;
- выбор среды для плазмозамещения, которая иногда играет решающую роль для достижения клинического эффекта, а не только для переносимости самого вмешательства. Например, при операции по поводу тромботической тромбоцитозии

пенической пурпуры показано замещение свежзамороженной плазмой.

Субстанции с высоким уровнем синтеза и имеющие как сосудистое, так и внесосудистое распределение должны удаляться при более частых операциях. То, что IgM большей частью локализованы в сосудистом пространстве и медленно синтезируются, объясняет высокую эффективность плазмаферезного лечения макроглобулинемии. Так как только менее 50% всего пула IgG локализовано интраваскулярно и он быстро перераспределяется после гемокорректирующего вмешательства, эфферентное лечение заболеваний, сопровождающихся высоким титром IgG-зависимых антител, требует более частых операций, при этом их результативность менее выражена [29]. Быстрое и значительное снижение иммуноглобулинзависимых антител вызывает равновелико быстрое увеличение темпа их наработки. Этот так называемый феномен «отскока», или «рикошета», создает определенные трудности при перфузионном лечении аутоиммунных болезней и предполагает обязательное использование направленной медикаментозной иммуносупрессии. Тот же феномен может быть использован для повышения эффективности цитостатического химиотерапевтического воздействия на пролиферирующие клетки, продуцирующие факторы патогенности (например, при болезни Вальденстрема).

Накопленный опыт работы, даже с очень тяжелыми больными, показал, что при адекватной оценке опасности экстракорпоральных гемокорректирующих операций и ожидаемого эффекта, рациональном выборе вида и режима гемокоррекции побочные эффекты и осложнения могут быть сведены до минимума. Терминальные состояния и летальные исходы в клинике внутренних болезней крайне редки: по мнению D.W. Huestis, их частота не превышает 3 на 10000 операций [26]. Беспокойство больного, страх, неблагоприятные эмоциональные реакции на саму обстановку операции и осложнения могут быть сведены до минимума разумной премедикацией и адекватной организацией работы в аферезно-сорбционном кабинете, отделении или клинике.

Достаточное пространство в операционной зоне отделения, рациональный функциональный мониторинг, устойчиво функционирующая аппаратура для гемокоррекции, комфортное размещение, свет и чистота, возможность внешнего отвлекающего сенсорного воздействия во время сеанса (при наличии радио или

телевидения) помогает пациенту переносить эту, несомненно стрессорную, ситуацию достаточно спокойно. Но что совершенно необходимо, так это высокая научная и психологическая подготовка персонала, профессиональная компетентность и деонтологически совершенная моральная атмосфера в его отношениях с больным. Пациент должен постоянно ощущать не только оптимальный уход и предупредительность со стороны работающих с ним врачей и сестер, но и быть уверенным в техническом мастерстве и высокой компетенции медиков, которым он доверился.

Литература

1. Ананченко В.Г., Крикунов В.П., Ишимухамедов А.Д. и др. Опыт применения гемосорбции в комплексном лечении ревматоидного артрита//Ревматология. — 1984. - №2. - С. 32-36.
2. Белоцерковский М.В., Гендель Л.Л., Гуревич К.Я., Костюченко А.Л., Дмитракова Т.В. Плазмообмен экстракорпорально модифицированной аутоплазмой — новый полуселективный способ экстракорпоральной гемокоррекции в лечении распространенных форм атеросклероза//Международ. мед. обзоры. - 1993. — Т.1, № 1. — С. 42-46.
3. Беляков Н.А. Физиологическое обоснование энтеросорбции//Энтеросорбция. — Л.: Центр сорбционных технологий, 1993. — С. 48—79.
4. Евсеев Н.Т., Дидковский Н.А., Трескунов В.Г. и др. Гемосорбция в лечении бронхиальной астмы//Клинич. медицина. — 1989. — Т.67, №9. — С. 8—12.
5. Жидков К.П., Ващенко В.М., Рындин А.А., Горнаев Б.П. Гемосорбция в лечении язвенной болезни желудка//Вестн. хирургии. — 1988. — Т.141, № 10. -С. 122-124.
6. Заруба А.Ю., Кузнецов А.И., Малышев С.В. и др. Гемосорбция в лечении больных ишемической болезнью сердца с рефрактерной к медикаментозной терапии стенокардией//Клинич. медицина. — 1989. — Т.67, №8. — С. 89-92.
7. Зверева К.В., Гладкова Н.Д., Грунина У.Ф., Логутнов П.Л. Выбор методики внутрисосудистой лазерной терапии при ревматоидном артрите//Терапевт. арх. - 1994. - Т.66, № 1. - С. 29-32.
8. Киркин Б.В. Гемосорбция в комплексном лечении неспецифического язвенного колита//Сов. медицина. — 1988. — №3. — С. 7—10.
9. Кузнецов В.А., Моложенков А.Д., Благодослов А.С. Лечение больных первичным биллиарным циррозом гемосорбцией//Клинич. медицина. — 1978. — Т.56, № 6. — С. 77-83.
10. Латышева Т.В., Гуцин И. С, Портной Ю.А. Современные представления об острых токсико-аллергических реакциях на медикаменты и некоторые аспекты их лечения//Терапевт. арх. — 1991. — Т.61, № 10. — С. 25-37.
11. Левашов Ю.Н., Воинов В.А., Медведенский Б.В. Гемосорбция в комплексной терапии тяжелых острых пневмоний и инфекционных деструкций легких//Вестн. хирургии. — 1989. - Т. 142, № 2. — С. 51-55.

12. Лопухин Ю.М., Белоусов Ю.Б., Маркин С.С. и др. Гемосорбция в комплексном лечении атеросклероза различной локализации//Кардиология. — 1986. — Т. 26, № 10. — С. 12-19.
13. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. 2-е изд. — М.: Медицина, 1985. - 287с.
14. Лопухин Ю.М., Чучалин А.Г., Шуркалин Б.К. и др. Гемосорбция в терапии аутоиммунных заболеваний//Сов медицина. — 1981. — № 10. — С. 49—53.
15. Лужников Е.А., Ананченко В.Г. Гемосорбция в клинике внутренних болезней//Клинич. медицина. — 1983. - Т.61, № 2. - С. 28-34.
16. Николаев В.Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике. — Киев, 1984. - 223 с.
17. Орлов В.А., Хитовани А.И., Березов В.П., Дмитриев А.А. Применение гемосорбции у больных ишемической болезнью сердца//Клинич. медицина. — 1985. - Т. 63, № 7. - С. 101-105.
18. Петров В.П., Ананченко В.Г., Ишимухамедов А.А., Кравец Г.А. Применение гемосорбции в клинике внутренних болезней//Анестезиология и реаниматология. — 1983. — № 2. — С. 39-41.
19. Радченко В.Г., Литвинов А. С, Виноградова Г.Л. Использование гемосорбции в лечении больных хроническими заболеваниями печени//Дерапевт. арх. — 1987. — Т. 59, № 2. — С. 118-121.
20. Сайковский П.С, Алекберова З. С, Дмитриев А.А. Место гемоперфузии и ги пербарической оксигенации в лечении больных ревматоидным артритом с системными проявлениями//Терапевт. арх. — 1986. — Т.58, № 7 — С. 105-109.
21. Фукс Д., Самсонов М.Ю., Вейс Г. и др. Клиническое значение неоптерина при заболеваниях человека//Терапевт. арх. — 1993. — Т.65, № 5. — С. 80—87.
22. Цытин А.В., Насонова В.А., Ведерникова Л.А. и др. Спленоперфузия в комплексном лечении больных системной красной волчанкой//Терапевт. арх. - 1993. - Т. 65, № 5. - С. 61-65.
23. Чучалин А.Г., Маауев К.А., Шуркалин Б.К., Евсеев Н. Т. Применение гемосорбции в терапии иммунокомплексных поражений легких//Терапевт. арх. — 1983. — Т.55, № 10. - С. 39-43.
24. Шилкина И.П., Ганин Ю.А., Алексеев В.Н., Пухов А.Г. Гемосорбция при системных васкулитах//Терапевт. арх. — 1989.- Т.61, № 5. — С. 10-15.
25. Шилкина И.П., Пухов А.Г. Методы экстракорпоральной терапии при ревматических заболеваниях//Ревматология. — 1986. — №2. — С. 51—63.
26. Huestis D. W. Risks and safety practices in haemapheresis procedure//Arch. Pat hol. Lab. Med. - 1989. - Vol.113, n 2. - P. 273-278.
27. Krakauer R.S., Asanuma Y., Zawicki I. et al. Circulating immune complexes in rheumatoid arthritis. Selective removal by cryogelation with membrane filtration//Arch. Intern. Ned. — 1982. — Vol.142, n 3. — P. 295-397.
28. Leitman S.F. The role of apheresis in the adaptive immunotherapy of cancer.//Current status of hemapheresis: Indications, technology and complications. American Association of Blood Banks/Eds. Westfphal R.C., Kaprisin D.O. — Arlington, 1987. - P. 105-124.
29. Rock G. A., Shumak K.M., Buchard V.S. et al. Comparision of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura//new. Engl. J. Med. - 1991. - Vol.325, n 3. - P. 393-397.

Глава 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

Методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) в настоящее время становятся необходимым компонентом программ активного лечения широкого круга заболеваний и состояний. Под *экстракорпоральной гемокоррекцией понимают направленное количественное и качественное изменение клеточного, белкового, водно-электролитного, ферментного, газового состава крови путем обработки крови вне организма* [20].

В основе современных методов экстракорпоральной гемокоррекции лежат *шесть различных технологий: мембранная, центрифужная, сорбционная, электромагнитная, электрохимическая, преципитационная* (табл. 1.1).

В центрифужной технологии используется различие массы клеток крови. Под воздействием центробежной силы, создаваемой центрифугой, клетки крови разделяются в соответствии со своей массой. На периферии делительной камеры располагаются эритроциты, далее — лейкоциты, затем тромбоциты, в центре делительной камеры остается чистая плазма. Эта технология позволяет выделить из крови плазму, а также основные клеточные компоненты и лежит в основе плазмафереза и различных видов цитафереза.

Сорбционная технология базируется на процессе поглощения веществ из биологических жидкостей путем образования связей с активными центрами на поверхности сорбента. В основе ее лежат специфические и неспецифические механизмы (адсорбция, абсорбция, хемосорбция, ионообмен и комплексообразование). Технология реализуется целым рядом операций обработки как цельной крови, так и ее компонентов, при этом в качестве сорбентов используются активированные угли, ионообменные смолы, а также се-

Таблица 1.1

Технологические основы операций экстракорпоральной гемокоррекции
(по К.Я.Гуревичу [6, 20] с дополнениями)

Технологии	Вид операции
Мембранная	Гемодиализ
	Ультрафильтрация
	Гемофильтрация
	Гемодиафильтрация
	Плазмофильтрация
Центрифужная	Гемоксигенация
	Плазмаферез:
	дискретный
	аппаратный
	Лейкоцитаферез
Сорбционная	Тромбоцитаферез
	Эритроцитаферез
	Гемосорбция
	Плазмосорбция
	Лимфосорбция
Преципитационная	Ксеноперфузия
	Кислотная гепариновая преципитация
	Криопреципитация (криоаферез)
	Криоплазмосорбция
	Термопреципитация (термофильтрация)
Электромагнитная	Термоплазмосорбция
	Фотомодификация крови
	(УФОК, ЛОК, облучение видимым светом)
	Магнитная обработка крови
Электрохимическая	Рентгеновское облучение крови
	Непрямое электрохимическое окисление
	Озонирование крови

лективные (иммунные, аффинные и рецепторные) сорбенты [5, 17, 38, 46].

Очень перспективными являются **мембранные технологии**, в которых ведущую роль играют процессы диффузии, ультрафильтрации (фильтрации), конвекции и осмоса (табл. 1.2), позволяющие за счет вида мембраны, размера и количества пор, площади поверхности осуществлять процессы переноса белков, электролитов и газов.

Средством повышения селективности неселективных экстракорпоральных операций являются **преципитационные технологии**.

Таблица 1.2

Вклад физико-химических процессов в эффекты операций ЭГК,
основанных на мембранной технологии

Операция	Диффузия	Ультрафильтрация (фильтрация)	Конвекция	Осмос*
Гемодиализ	+++	+	-	+
Гемодиафильтрация	+++	++	++	+
Гемофильтрация	-	+++	+++	—
Ультрафильтрация	-	+	—	—
Мембранный плазмаферез	-	+++	+++	-

* Осмос — процесс, приводящий к обратной диффузии воды из диализата в кровь, нивелируется повышением гидростатического давления в кровяном секторе. Трансмембранное давление, обеспечивающее ультрафильтрацию жидкости из крови в диализат = градиент гидростатического давления — градиент осмотического давления.

Они позволяют за счет изменения температуры, pH и/или введения определенных активаторов осаждать некоторые компоненты плазмы крови (белки, факторы свертывания, циркулирующие иммунные комплексы).

При использовании **электромагнитной технологии** можно с помощью различных видов облучения изменять свойства мембран клеток крови, разрушать белковые структуры и, таким образом, способствовать выделению биологически активных веществ, а также активировать процесс неспецифической иммуностимуляции в ответ на образование аутоантигенов.

Электрохимическая технология основана на трансформации (окислении) различных веществ и имитирует фагоцитарную функцию макрофагов и метаболическую функцию цитохрома P450 клеток печени.

В зависимости от методики проведения, аппаратуры, вида патологии, исходного состояния пациента те или иные эффекты и их выраженность могут проявляться как с положительной, так и с отрицательной стороны. Во многом это зависит от селективности каждого конкретного метода ЭГК. При выборе метода экстракорпоральной гемокоррекции в каждом конкретном случае

Селективность операций экстракорпоральной гемокоррекции
(по К.Я.Гуревичу [6, 20] с дополнениями)

Неселективные	Условно-селективные	Селективные
Обменное переливание крови Плазмаферез Гемосорбция Неселективная плазмосорбция	Гемодиализ Ультрафильтрация Гемофильтрация Гемодиафильтрация Каскадный плазмаферез (каскадная плазмофильтрация) Эритроцитаферез Лейкоцитаферез Тромбоцитаферез Термопреципитация (термофильтрация) Криопреципитация (криоаферез) Криоплазмосорбция Кислотная гепариновая преципитация Ксеноперфузия	Иммунсорбция Аффинная сорбция Биоспецифическая сорбция

желательно с достаточной определенностью представлять, удаление каких субстанций реально разорвет порочные круги, образовавшиеся при развитии патологического процесса. Различные технологии обработки крови обеспечивают ту или иную степень селективности выведения патологических или физиологических субстанций, определяющую достижение специфических эффектов ЭГК (табл. 1.3).

Наиболее специфичны в удалении строго определенных субстанций методы иммунсорбции, аффинной сорбции и биоспецифической сорбции крови и ее компонентов. Наименее селективны обменное переливание крови, гемосорбция, плазмаферез, неселективная плазмосорбция. Все остальные методы ЭГК можно отнести к условно-селективным, хотя степень селективности у них различная. Важно отметить, что чем менее селективно происходит элиминация компонентов крови, тем в большей степени проявляются неблагоприятные действия данных процедур. К ним относятся нарушения электролитного баланса при гемодиализах, гипопротейнемия, нарушение гормонального профиля крови (катехоламины, глюкокортикоиды), с которыми связывают многие побочные неблагоприятные эффекты и осложнения при проведении экстракорпоральных операций. Соответственно, наименее селективные методы ЭГК требуют наиболее широкой заместительной трансфузионной и медикаментозной программы, что делает их менее экономичными и более опасными в плане развития осложнений.

Определенные недостатки, существенно сказывающиеся на частоте использования, имеют и селективные методы ЭГК. Главным из них является высокая стоимость. Кроме того, в настоящее время известно не так много заболеваний, при которых можно получить клинический эффект, влияя только на одно звено патогенеза. Наиболее распространенные заболевания, как правило, являются полиэтиологичными и полипатогенетичными. Именно поэтому наибольшее распространение в настоящее время получили различные условноселективные методы ЭГК. Они остаются наиболее эффективными в тех ситуациях, когда не идентифицированы патологические субстанции, подлежащие элиминации, и позволяют, воздействуя на различные звенья патогенеза заболевания, достигать максимального эффекта при наименьших затратах (наибольший коэффициент стоимость/эффективность).

В соответствии с особенностями моделирования физиологических процессов, технологическими особенностями, селективностью выведения субстанций, возможностями специфического эффекта определяется основная направленность ЭГК (табл. 1.4).

Наибольшим суммарным детоксикационным свойством обладают плазмаферез, гемодиализ, гемофильтрация и гемосорбция. Наилучшее реокорригирующее действие оказывают плазмаферез и эритроцитаферез. Наконец, максимальный иммунокорригирующий эффект оказывают плазмаферез и лейкоцитаферез.

Естественно, что положительный результат при операции достигается различными путями, которые следует учитывать при выборе конкретного метода лечения у конкретного больного. Более того, при проведении большинства экстракорпоральных операций можно с помощью методических приемов (объем, скорость и способ перфузии, объем вводимых компонентов, трансфузионная и медикаментозная программа) потенцировать желательную для больного специфическую направленность действия. Следует особенно подчеркнуть, что методы ЭГК сами по себе,

Таблица 1.4

**Основная направленность специфического действия
экстракорпоральных операций (по К.Я.Гуревкчу [6, 20] с изменениями)**

Вид операции	Детоксикация	Реокоррекция	И ммунорекоррекция
Гемодиализ	+++	+	-
Гемосорбция	+++	+	+
Плазмаферез	++	+++	+++
Плазмосорбция	++	+	+
Ксеноперфузия	+	-	+
Ультрафильтрация	+	-	-
Гемофильтрация	+++	+	+
Гемоксигенация	+	+	-
Лейкоцитаферез	-	-	+++
Тромбоцитаферез	-	+	+
Эритроцитаферез	+	++	-
Фотомодификация крови	+	+	+

как правило, не решают проблемы лечения больных. Они эффективны только при рациональной базисной терапии.

В зависимости от длительности и особенностей проведения все операции ЭГК можно разделить на *прерывистые* (intermittent, перемежающиеся, интермиттирующие) и *продолженные* (continuous, продолжительные, непрерывные, постоянные) [88] (табл. 1.5). Прерывистые операции обычно длятся от десятков минут до 6 ч, продолженные операции от 6 ч до нескольких суток с ежесуточной заменой экстракорпорального контура. Они обычно проводятся больным в критическом состоянии, находящимся в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Достоинством таких операций является медленная постепенная непрерывная коррекция метаболических расстройств, недостатком — длительная управляемая гемофилия, значительное ограничение активности больного, несколько больший риск развития инфекционных осложнений [54, 88, 103].

С практической точки зрения все методы ЭГК можно разделить на основные, которые при изолированном применении приводят к решению какой-либо клинической задачи, и допол-

Интермиттирующие и продолженные операции ЭГК

Прерывистые операции ЭГК	Продолженные операции ЭГК	
	Безаппаратные	Аппаратные
Гемодиализ (HD)	Продолжительный артерио-венозный гемодиализ (CAVHD)	Продолжительный вено-венозный гемодиализ (CVVHD)
Гемофильтрация (HF)	Продолжительная артерио-венозная гемофильтрация (CAVHF)	Продолжительная вено-венозная гемофильтрация (CVVHF)
Гемодиофильтрация (HDF)	Продолжительная артерио-венозная гемодиофильтрация (CAVHDF)	Продолжительная вено-венозная гемодиофильтрация (CVVHDF)
Ультрафильтрация	Продолжительный артерио-венозный высокопоточный диализ (CVVHFD)	Продолжительный вено-венозный высокопоточный диализ (CVVHFD)
Малопоточная гемоксигенация	Лимфосорбция	Среднепоточная оксигенация
Высокопоточная оксигенация		Ксеноперфузия с использованием аппарата «искусственная печень» при лечении печеночной недостаточности
Гемосорбция		
Плазмосорбция		
Спленоперфузия		
Плазмаферез		
Цитаферез		
Электромагнитные методы		
Электрохимические методы		
Преципитационные методы		

нительные, которые используются для повышения селективности или эффективности основной операции. К *основным* операциям ЭГК можно отнести обменное переливание крови, гемодиализ, гемофильтрацию, гемодиофильтрацию, ультрафильтрацию, гемосорбцию, лимфосорбцию, плазмаферез, цитаферез; к *дополнительным* — плазмосорбцию, ксеноперфузию, гемоксигенацию, электромагнитные, электрохимические и преципитационные методы.

Это деление в достаточной мере условно. Ряд основных операций (ультрафильтрация, гемоксигенация, лимфоцитаферез, тромбоцитаферез) могут использоваться для дополнения эффекта основных операций. В то же время некоторые дополнительные операции (фотомодификация крови, непрямо электрохимическое окисление, озонирование крови) могут применяться самостоятельно для решения локальных клинических задач. Од-

нако для получения клинического эффекта необходимо, как правило, проведение не менее 5—10 операций.

Далее приведем краткую характеристику наиболее часто применяемых экстракорпоральных операций.

ОСНОВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

Гемодиализ

Гемодиализ (ГД) — метод гемокоррекции, основанный на принципе диффузионного обмена и фильтрационного переноса низкомолекулярных субстанций и воды через полупроницаемую мембрану из циркулирующей экстракорпорально крови в диализирующий раствор. В основе его лежат механизмы молекулярной диффузии и ультрафильтрации (см. табл. 1.2).

Молекулярная диффузия, представляющая собой самопроизвольный процесс выравнивания концентрации молекул путем их передвижения под влиянием броуновского (теплого) движения из среды с большей их концентрацией в среду с меньшей концентрацией, вносит основной вклад в эффекты гемодиализа. Скорость диффузии через мембрану зависит от размера молекул веществ (диффундировать могут только молекулы, свободно проходящие через поры мембраны) и градиента их концентрации. Меньшее значение имеет ультрафильтрация — перемещение жидкости через мембрану в результате градиента гидростатического давления.

Для проведения гемодиализа необходим диализатор, диализный монитор («искусственная почка»), диализные концентраты (ацетатные или бикарбонатные) и очищенная с помощью аппаратов обратного осмоса и специальных фильтров вода. В ряде случаев при проведении гемодиализа по экстренным показаниям допустимо использовать обычную водопроводную воду.

В зависимости от характеристик диализатора, времени и скорости перфузии различают низкопоточный, высокоэффектив-

Таблица 1.6

Варианты гемодиализа

Показатели	Гемодиализ		
	низкопоточный	высокоэффективный	высокопоточный
Диализатор	Низкопоточный низкоэффективный	Низкопоточный высокоэффективный	Высокопоточный
Диализная мембрана	Низкопоточная (low flux)	Низкопоточная (low flux), с высоким коэффициентом массопереноса (high KoA **)	Высокопоточная (high flux)
Клиренс мочевины (60 Д), мл/мин	< 180*	> 180	> 180
Клиренс креатинина (113 Д), мл/мин	< 160	> 160	> 160
Клиренс фосфатов (136 Д), мл/мин	< 140	> 140	> 140
Клиренс витамина В ₁₂ (1355 Д), мл/мин	< 65	65-100	> 100
Клиренс инулина (5200 Д), мл/мин	< 25	25-50	> 50
Коэффициент ультрафильтрации, (мл/ч)/мм рт.ст.	1,0-7,5	7,5-18	18-40
Коэффициент массопереноса (KoA)	< 700	> 700	> 700
Скорость перфузии, мл/мин	150-300	150-300	400-600
Время перфузии, мин	210-300	180-240	150-180

* Все клиренсы были определены при перфузии крови *in vivo* при скорости подачи крови 200 мл/мин, скорости подачи диализирующего раствора 500 мл/мин, трансмембранном давлении 100 мм рт.ст.

** Коэффициент массопереноса.

ный и высокопоточный гемодиализ [94] (табл. 1.6). Для обычного стандартного *низкопоточного гемодиализа* используют низкопоточные диализаторы. Они позволяют за один сеанс удалять до 60—70% мочевины, 40—60% креатинина, нормализовать электролитный состав крови и кислотно-основное равновесие.

Описана методика длительного низкопоточного гемодиализа (6—8 ч), которая позволяет при обычном оснащении лучше корригировать состояние больных, в частности — добиваться коррекции резистентной к медикаментозной терапии артериальной гипертензии у больных с ХПН без специальных фармакологических средств [70].

Для проведения *высокоэффективного гемодиализа* применяют высокоэффективные и высокопоточные диализаторы с коэффициентом массопереноса (КоА) больше 700. Они способны значительно увеличить клиренс при возрастании скорости перфузии. Особенностью данного вида ГД является меньшее время перфузии и более существенное удаление фосфатов и средномолекулярных субстанций с молекулярной массой до 1500 Д.

Методика *высокопоточного гемодиализа* была разработана с целью существенного укорочения времени диализа. Она требует использования высокопоточных диализаторов, отличается высокой скоростью перфузии и лучшей элиминацией веществ средней молекулярной массы (до 5000 Д). При ее проведении возникает опасность попадания диализата и растворенных в нем веществ в кровь в результате феномена обратной фильтрации. Это заставляет использовать более совершенные диализные мониторы, способные обеспечить стабильное и точное поддержание трансмембранного давления, объема и скорости ультрафильтрации.

Для расчета длительности гемодиализа (диализного времени — Т) предложены многочисленные формулы. Наиболее распространено его определение на основании индекса KT/V (где К — клиренс диализатора по мочеvine, V — объем воды тела, равный объему распределения мочевины в организме — 0,58 x массу тела в килограммах). Гемодиализ считается адекватным при $KT/V = 1,0—1,4$. В настоящее время получены данные, показывающие, что качество и адекватность гемодиализа возрастают с увеличением индекса KT/V до 1,8 [70].

Диализирующий раствор (диализат), получаемый при смешивании в определенной пропорции концентратов и воды,

поступающих в монитор, представляет собой раствор солей, эквивилиброванных с кровью по осмолярности и содержанию основных электролитов. В зависимости от применяемых концентратов он может быть ацетатным и бикарбонатным.

Ацетатный гемодиализ является наиболее простым, доступным и дешевым методом ГД. Однако он обладает рядом недостатков, так как ацетат не является физиологическим буфером и превращается в бикарбонат в митохондриях мышц и печени с расходом энергии и кислорода. Ацетатный гемодиализ усиливает гиперкатаболизм, хуже переносится больными, на начальном этапе операции может вызывать эпизоды гипотензии и усугубить метаболический ацидоз. Симптомы непереносимости проявляются чаще и более отчетливо при замедленном метаболизме ацетата, у пациентов с гипоксией, нарушениями гемодинамики, страдающих сосудистой, коронарной, дыхательной или печеночной недостаточностью, у больных, находящихся в состоянии гиперкатаболизма, а также у пожилых людей (до 65%) [11, 38, 94].

Бикарбонатный ГД лишен этих недостатков. Он лучше корригирует метаболический ацидоз, но из-за потери углекислого газа может привести к метаболическому алкалозу. Ему следует отдать предпочтение при проведении высокоэффективного и высокопоточного гемодиализа. Проведение бикарбонатного гемодиализа связано с необходимостью дополнительного, более дорогого и сложного оборудования для приготовления диализата. Из-за повышенного риска микробного загрязнения диализата с развитием пирогенных реакций более жесткие требования предъявляются к условиям приготовления и хранения бикарбонатных диализных концентратов [36, 75, 94].

Альтернативой ацетатному и бикарбонатному гемодиализу является методика *био(диа)фильтрации*, при которой в диализирующем растворе отсутствует как ацетат, так и бикарбонат, а кислотно-основное состояние корригируется с помощью специального замещающего раствора, содержащего бикарбонат (6—8 л на операцию). Она отличается высокой переносимостью процедуры и биосовместимостью, снижением риска микробной контаминации. Недостатком является необходимость контролируемой ультрафильтрации и высокой скорости кровотока.

Важным компонентом практически любого гемодиализа является ультрафильтрация. Она служит для удаления из организма избытка жидкости и может осуществляться одновременно

или последовательно с гемодиализом. При использовании низкопоточных диализаторов и объеме ультрафильтрации до 5 л ее не выделяют как самостоятельную операцию. При применении высокопоточных диализаторов и объеме фильтрации, превышающем 5 л, речь идет уже о совсем другой операции, которая называется гемодиафильтрацией.

Основные показания к применению гемодиализа:

- терминальная стадия хронической почечной недостаточности;
- острая почечная несостоятельность любого генеза;
- гиперкалиемия вследствие недостаточности функции почек, надпочечников, избыточного применения антагонистов альдостерона или калийсодержащих растворов при неэффективности традиционной терапии;
- декомпенсированный метаболический ацидоз или алкалоз при неэффективности традиционной терапии;
- азотемия продукционного и (или) ретенционного генеза на фоне недостаточности функции почек;
- острые отравления спиртами, техническими жидкостями.

Гемодиафильтрация (ГДФ) — метод гемокоррекции, основанный на принципе диффузионного обмена, фильтрационного и конвекционного переноса через полупроницаемую мембрану низко- и среднемолекулярных веществ и воды из циркулирующей крови в диализирующий раствор. В отличие от гемодиализа в эффекты этой операции существенный вклад, кроме диффузии, вносят процессы ультрафильтрации и конвекции — перенос субстанций, растворенных в фильтрующейся по градиенту гидростатического давления жидкости через полупроницаемую мембрану (см. табл. 1.2). Это обуславливает лучшее удаление при гемодиафильтрации по сравнению с гемодиализом как низко-, так и среднемолекулярных веществ, а также воды. Монитор для ее проведения должен обеспечивать стабильное и точное поддержание трансмембранного давления, низкую погрешность объема ультрафильтрации, иметь балансировочный блок для адекватного замещения жидкости. Необходимо также иметь достаточное количество сбалансированного замещающего раствора [38, 77].

Показания для проведения гемодиафильтрации:

- осложнения хронической диализной терапии, не поддающиеся коррекции с помощью стандартного гемодиализа;

- острая почечная несостоятельность любого генеза, особенно при наличии сепсиса и последовательно развивающейся органной несостоятельности (multiple organ failure), а также при наличии выраженных хронических заболеваний или появлении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Изолированная ультрафильтрация и гемофильтрация

Изолированная ультрафильтрация (УФ) и гемофильтрация (ГФ) — методы гемокоррекции, основанные на принципе фильтрационного и конвекционного переноса воды, низко- и среднемолекулярных веществ из циркулирующей экстракорпорально крови через полупроницаемую мембрану с внутривенным замещением сбалансированным кровезаменяющим раствором. В отличие от гемодиализа и гемодиафильтрации все эффекты этой операции определяются только процессами ультрафильтрации жидкости и конвекции растворенных в ней веществ (см. табл. 1.2).

Ультрафильтрация определяется коэффициентом ультрафильтрации диализатора (гемофильтра), зависящего от характеристик мембраны и площади ее поверхности, скоростью кровотока и трансмембранным давлением. На конвекционный клиренс влияет объем ультрафильтрации и коэффициент просеивания удаляемых веществ.

Если в качестве массообменных устройств применяют малопоточные диализаторы и объем ультрафильтрации не превышает 10 л, операция носит название «изолированная ультрафильтрация», или «сухой диализ». При использовании гемофильтров (в качестве гемофильтра может быть применен гемодиафильтр или диализатор с высокопоточной *high flux* мембраной) и объеме фильтрации более 10 л операция называется «гемофильтрация».

В отличие от ультрафильтрации, при которой из крови выводятся вода и растворенные в ней ионы и низкомолекулярные вещества, при гемофильтрации удаляются и среднемолекулярные вещества. Эффективность их удаления прямопропорциональна скорости фильтрации. Большой объем эксфузируемой жидкости (до 5—7 л/ч) при этой операции требует адекватного инфузионного замещения [11, 38, 77].

В зависимости от места введения замещающего раствора гемофильтрация может проводиться в двух основных режимах: предилюции и постдилюции. При *предилюции* лучше удаляются низкомолекулярные субстанции, а также вещества, адсорбированные и (или) секвестрированные на поверхности белков и клеток крови. Практически отсутствуют явления тромбирования капилляров, что увеличивает число повторных использований диализатора (гемофильтра). Однако требуется почти в 2 раза большее количество замещающего раствора [11, 77].

Для эффективного удаления низкомолекулярных веществ при острой или хронической почечной недостаточности объем фильтрации должен соответствовать объему воды тела (ОВТ), для эффективного удаления средномолекулярных веществ и коррекции синдрома гиперосмолярности при эндотоксикозах — 50—60% ОВТ. При лечении экзотоксикозов, коррекции гипергидратации и метаболического алкалоза часто достаточна фильтрация в объеме 25—35% ОВТ (частично использованы данные [11]).

Для проведения аппаратной гемофильтрации необходим гемофильтр или высокопоточный диализатор, «искусственная почка» со специальной гемофильтрационной приставкой или специальный монитор, стерильный замещающий раствор, близкий по составу к безбелковой части плазмы крови в количествах, адекватных объему фильтрации. В настоящее время широкому распространению этой операции в некоторой степени препятствует высокая стоимость гемофильтров и замещающих растворов, которых требуется большое количество (10—60 л). Оснащение современных аппаратов блоком приготовления замещающего раствора из диализирующей жидкости *on-line* (в одном контуре) снижает стоимость этой операции (до 50%) [23], делает ее более удобной и позволяет несколько увеличить частоту использования.

Следует заметить, что при гемофильтрации (гемодиализации) происходит значительная потеря с фильтратом аминокислот (до 7,5 г) и белка. Поэтому больным, которым проводятся такие операции, необходимо корректировать пищевой режим [11, 104].

Показание для применения изолированной ультрафильтрации — отечный синдром и гипергидратация вследствие заболеваний сердца, почек, неправильного плазмозамещения при неэффективности традиционной терапии.

Показания для применения гемофильтрации:

- органная дисфункция любого генеза с развитием отечных синдромов при заболеваниях сердца, печени, почек, сопровождающаяся неустойчивыми гемодинамическими показателями или гипотензией при неэффективности консервативных мероприятий;
- септический шок;
- сепсис, последовательно развивающаяся органная несостоятельность любого генеза;
- гипергидратация при неправильном плазмозамещении, сопровождающаяся неустойчивыми гемодинамическими показателями или гипотонией при неэффективности консервативной дегидратации;
- острая почечная несостоятельность при наличии сепсиса и последовательно развивающейся органной несостоятельности (*multiple organ failure*), а также выраженных хронических заболеваний или появлении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы;
- осложнения хронической диализной терапии, не поддающиеся коррекции с помощью стандартного гемодиализа.

Гемосорбция

Гемосорбция (ГС) — метод ЭГК, основанный на выведении из крови больного токсических субстанций эндогенной или экзогенной природы путем экстракорпоральной перфузии ее через сорбент.

Все применяющиеся в настоящее время сорбенты можно разделить на две большие группы: специфические и неспецифические [38] (табл. 1.7).

Специфические сорбенты пока не нашли широкого применения в медицине из-за их часто недостаточной эффективности и (или) высокой стоимости. В России в данный момент используется биоспецифический гемосорбент «Овосорб» [61] и плазмосорбент «Иммотин» (Российский кардиологический НПК) [4], предназначенные для удаления протеаз, системы для плазмосорбции под названием «Иммунолипосорбер» — для удаления Ало В-содержащих липопротеидов (Покард, Россия) [29], «Immunosorb» (ExcoGim, Швеция) [1] и плазмосорбент с иммобилизованным протеином А (СП Амеркард) [70] — для удаления имму-

Таблица 1.7

Основные группы и виды сорбентов (по
Н.А.Лопаткину, Ю.М.Лопухину [27] с дополнениями)

Группа сорбентов	Наименование видов	Принцип действия
Неспецифические	Активированные угли	Физическая адсорбция и абсорбция, хемосорбция
	Ионообменные сорбенты Окислительные сорбенты	Ионный обмен Модификация: окисление
Специфические	Аффинные сорбенты	Специфическое связывание: лиганд — вещество
	Ферментные сорбенты	Модификация: фермент — субстрат
	Иммуносорбенты	Комплементарное связывание: антиген — антитело
	Рецепторные (биоспецифические) сорбенты	Комплементарное связывание: рецептор — вещество

ноглобулинов (см. табл. 1.12). Для *неспецифической гемосорбции* в нашей стране традиционно широко применяются активированные угли (СКН, СКТ-6А ВЧ, ФА-С, ВНИИТУ, СУМС, УВГ, СУГС) [5, 38, 39, 46, 75].

Показания к этой операции за последнее время значительно сократились в основном потому, что предпочтение отдается менее травматичным операциям: плазмаферезу и энтеросорбции. Единственным *абсолютным показанием* для гемосорбции остаются острые отравления. Объем перфузии при острых эндотоксикозах составляет 1,5—2,5 ОЦК, при острых экзотоксикозах — до 10—12 ОЦК. Большинство сорбционных колонок рассчитано на перфузию 10—15 л крови. После этого для продолжения эффективной перфузии необходима замена колонки.

Положительными моментами гемосорбции являются простота контура, ненужность дорогостоящей аппаратуры, что определяет доступность метода ЭКГ при хорошей клинической эффективности; недостатком — значительная травма форменных элементов и нередко существенное разбалансирование свертывающей системы крови, необходимость катетеризации центральных вен со всеми опасностями этого вмешательства.

Основные показания для проведения гемосорбции:

- острые отравления снотворными медикаментами, хлор- и фосфорорганическими соединениями, алкалоидами, салицилатами, тяжелыми металлами, амитриптилином и др.;
- тяжелые генерализованные формы инфекционных заболеваний (брюшной тиф, вирусный гепатит, дифтерия и др.);
- тяжелая эндогенная интоксикация хирургического и терапевтического генеза на ранних стадиях эндотоксикоза;
- абстинентный синдром при наркомании, токсикомании, алкоголизме;
- маниакальные и депрессивные состояния при психических заболеваниях и состояниях.

Лимфосорбция

Лимфосорбция (ЛС) — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на дренировании грудного лимфатического протока (ГЛП), отведении и сорбции лимфы с последующим ее введением в сосудистое русло [49].

В основе активной детоксикации за счет отведения лимфы грудного лимфатического протока и лимфосорбции лежит удаление маркеров начальной токсемии и факторов вторичной токсической агрессии, которые попадают в лимфу грудного лимфатического протока из очагов, дренирующихся его системой до их попадания в кровь [11, 58].

Основными этапами лимфосорбции являются:

- создание эффективного наружного лимфодренажа путем оперативного канюлирования грудного протока;
- лимфостимуляция за счет усиления лимфообразования и лимфооттока, что способствует разведению эндогенных токсических субстанций и их поступлению из интерстиция;
- асептический сбор лимфы, ее экстракорпоральная сорбционная обработка и реинфузия больному;
- коррекция гомеостатических расстройств, связанных с неизбежными потерями компонентов лимфы при перфузии через сорбент.

В процессе эксфузии за сутки удаляется в зависимости от Уровня гидратации и выраженности процессов сосудистой проницаемости от 1 до 5 л лимфы. Первые порции лимфы (200—500 мл)

целесообразно утилизировать, так как они обычно содержат максимально большое количество токсических компонентов. Последующие порции после сорбции сразу же или постепенно внутривенно капельно возвращают больному или консервируют и реинфузируют поэтапно по мере необходимости.

Обычно ЛС проводится в двух вариантах. При *одноэтапной ЛС* создается перфузионный контур: грудной лимфатический проток — массообменник — центральная вена и перфузия осуществляется постоянно. Этот вариант применяют при высоком дебите лимфы. При *двухэтапной ЛС* на первом этапе собирают лимфу за определенный промежуток времени (обычно 12—24 ч). Весь ее объем сорбируют. Затем на втором этапе переливают обработанную лимфу, последовательно восполняя потери во время следующего лимфоотведения.

Лимфосорбцию обычно можно считать эффективной при объеме эксфузии лимфы, превышающем 1 ОЦП за сутки. Для достижения высокого темпа лимфопродукции применяют *инфузионную* (реополиглюкин, маннитол, сорбитол), *медикаментозную* (пентоксифиллин, препараты спорыньи) *стимуляцию* или *физико-химические воздействия* (УФО аутокрови).

Достоинствами лимфосорбции является возможность удалить основную массу токсинов до их попадания в кровь и проводить детоксикацию длительно, а также отсутствие негативного воздействия на клетки крови. *Отрицательным моментом*, препятствующим широкому внедрению этой операции в клиническую практику, служит необходимость открытой катетеризации грудного лимфатического протока (хирургическая манипуляция, которая должна выполняться в условиях операционной). Иногда встречающийся рассыпной тип строения грудного лимфатического протока (до 35% случаев) делает невозможным его катетеризацию. Значение может иметь и наличие блока в системе ГЛП, а также потери лимфоцитов и тромбоцитов на сорбенте, часто непредсказуемый характер лимфоотделения, возможности развития лимфатических свищей или нарушения лимфообращения после удаления дренажа [49].

Основные показания к лимфосорбции:

- острые деструктивные процессы в брюшной полости с эндогенной интоксикацией в стадии аутоагрессии и гомеостатической несостоятельности;

- печеночная недостаточность и несостоятельность с выраженным цитолизом гепатоцитов или значительным холестазом;
- пероральное отравление прижигающими ядами (уксусная эссенция) с экзотоксическим шоком;
- сепсис с очагом в брюшной, плевральной полости.

Плазмаферез и плазмофильтрация

Плазмаферезом (ПФ) называется метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на замене плазмы крови большого компонентами, препаратами крови и (или) кровезаменителями. Плазмофильтрация есть вариант плазмафереза, при котором для отделения плазмы используют мембранную технологию.

В настоящее время терапевтический плазмаферез (существует еще донорский плазмаферез) и его разновидности являются самыми распространенными операциями ЭГК, используемыми в клинике внутренних болезней.

Механизмы действия плазмафереза могут быть представлены в общих чертах следующим образом (табл. 1.8).

По сравнению с другими методами ЭГК при плазмаферезе хорошо элиминируются макромолекулы и связанные с белком токсины. Физиологические реакции на плазмаферез определяются в основном:

- количеством удаляемого за один сеанс патологического субстрата;
- «дренирующим эффектом» операции;
- объемом и кратностью сеансов;
- особенностями возмещения эксфузируемой плазмы по ходу операции и сразу после нее.

Наибольший эффект от операции наблюдается в том случае, если удаляемые ЭТС имеют небольшой коэффициент распределения в организме и их локализация ограничивается в основном объемом циркулирующей крови.

В зависимости от объема плазмоэксфузии этот метод может называться: *плазмаферезом* — при удалении до 70% ОЦП (низкообъемный — до 20% ОЦП, среднеобъемный — 20-50% ОЦП, высокообъемный — 50-70% ОЦП); *плазмообменом* — если эксфузируется 70—150% ОЦП; *массивным плазмообменом* — при замене более 150% ОЦП. Это разделение плазмафереза в зависи-

Механизмы действия плазмафереза

Механизмы	Патология
<i>Установленные механизмы:</i> Удаление или уменьшение содержания: - избытка моноклональных IgM-глобулинов, приводящих к гипервязкости - антител (аллоантител, аутоантител) - липопротеинов	Распространенная миелома Макроглобулинемия Вальденстрема Антитела к F VIII Синдром Гудпасчера Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Антитела к тиреоглобулину, ретробульбарной клетчатке, глазодвигательным мышцам Гиперхолестеринемия
<i>Предполагаемые механизмы:</i> Удаление или уменьшение содержания: - циркулирующих иммунокомплексов - факторов, взаимодействующих с СМФ - плазменных факторов, усиливающих тканевое повреждение (медиаторы воспаления, комплементарные факторы, фибриноген, белки «острой фазы») - факторов взаимодействия с иммунными клетками - содержащихся в плазме белковосвязанных эндогенных токсических субстанций	Системная красная волчанка Криоглобулинемия Иммунокомплексный гломерулонефрит Системные васкулиты Другие аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит и др.) Диссеминированный рак Тиреоидный криз
<i>Другие механизмы:</i> - возмещение дефицитных плазменных факторов - нормализация отношения CD4/CD8 - ликвидация блокады макрофагов - взаимодействие с чужеродными поверхностями перфузионного контура (активация комплемента и др.) - гемодилюция и гепаринизация - деплазмирование эритроцитов - эффект плацебо	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Ревматоидный артрит Ревматические заболевания

мости от объема эксфузии не искусственное, а основано на степени эффективности и особенностях тактики плазмозамещения. При низко- и среднеобъемном плазмаферезе *замещение может осуществляться только кристаллоидными растворами* в объеме на 50-100% превышающем эксфузию. При высокообъемном плазмаферезе (удалении более 50% плазменного объема) и/или отчетливом снижении резервов производительности сердца (ИБС) и нарушении реституции плазмы (истощение больного) *обязательно включение в программу возмещения удаляемой плазмы крови помимо белковых препаратов коллоидных плазмозаменителей* (на основе желатины, декстрана или гидроксипропилкрахмала) в объеме, иногда достигающем 70% удаляемой плазмы. При плазмообмене обязательна инфузия белковых препаратов и донорской плазмы, покрывающая не менее 50% удаляемого с плазмой белка [30]. Причем, если позволяет состояние больного, инфузию плазмы следует проводить на завершающем этапе операции.

Иногда встречается термин «*интенсивный плазмаферез (плазмообмен)*». Он характеризует частоту выполнения операций и употребляется в том случае, если они проводятся с интервалом меньше 48 ч.

Эффективность удаления веществ при плазмаферезе зависит от эксфузируемого объема (рис. 1.1).

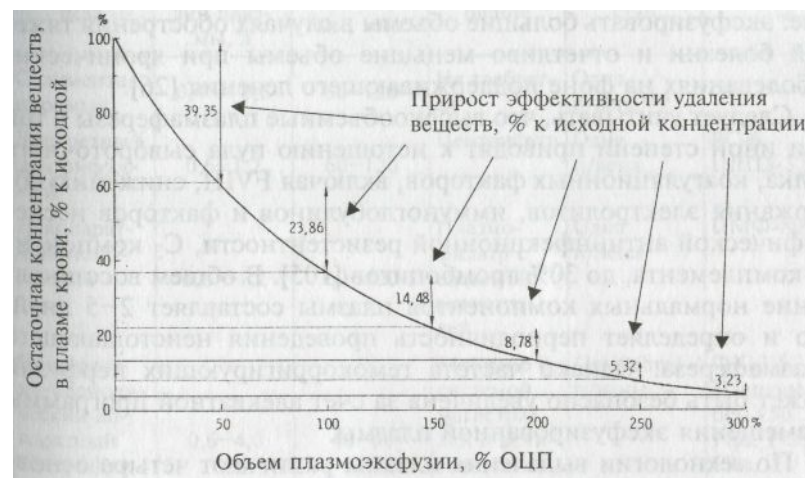


Рис. 1.1 Эффективность плазмафереза в зависимости от объема плазмозамещения [77].

Таблица 1.9

Технологические варианты плазмафереза

Варианты плазмафереза	Технологические особенности	
Седиментационный (гравитационный)	Не аппаратный	-
Центрифужный	Не аппаратный (дискретный)	Аппаратный: непрерывный, непрерывно-периодический
Мембранный (фильтрационный)	Не аппаратный	Аппаратный: непрерывный, непрерывно-периодический
Мембранно-центрифужный (фильтрационно-центрифужный)	-	Аппаратный непрерывно-периодический, непрерывный

При объеме плазмоэксфузии 50% ОЦП удаляется 40%, при объеме плазмоэксфузии 1 ОЦП — 64%, при объеме эксфузии 1,5 ОЦП — 78% веществ, присутствующих в плазме до операции. Увеличение объема эксфузии плазмы дает все меньшее и меньшее возрастание эффективности плазмафереза [77]. Плазмообмен в объеме, превышающем 150% ОЦП, не рентабелен, если, конечно, не наблюдается постоянное поступление вещества из тканей.

Эти расчеты справедливы при условии внутрисосудистой «стабильности» внеклеточной жидкости, когда нет существенной немедленной мобилизации ЭТС из внесосудистого сектора и не наблюдается усиление их продукции [81]. Существенная мобилизация патологических субстанций из тканей в кровь может привести к быстрому нарастанию их уровня в плазме, иногда даже превышающего тот уровень, на котором был начат курс гемокорректирующих операций. Такой отчетливый «дренирующий» эффект плазмафереза может даже усугублять клинические проявления болезни, и это не должно рассматриваться как неудача лечения: вместо отказа от продолжения гемокоррекции иногда необходимо идти на повторную операцию — так называемый дуплетный плазмаферез. При обычном варианте ответа на эфферентное лечение желательно выбирать оптимум между объемом плазмоэксфузии, кратностью и частотой операций с учетом тяжести патологии, по поводу которой проводят такое лечение: эксфузировать большие объемы в случаях обострения тяжелой болезни и отчетливо меньшие объемы при хронических заболеваниях на фоне поддерживающего лечения [26].

Следует учитывать, что высокообъемные плазмаферезы в той или иной степени приводят к истощению пула сывороточного белка, коагуляционных факторов, включая FVIII, снижению содержания электролитов, иммуноглобулинов и факторов неспецифической антиинфекционной резистентности, С3 компонента комплемента, до 30% тромбоцитов [105]. В общем восстановление нормальных компонентов плазмы составляет 2—5 дней, что и определяет периодичность проведения неистощающего плазмафереза. Однако частота гемокорректирующих перфузии может быть безопасно увеличена за счет адекватной программы возмещения эксфузированной плазмы.

По технологии выделения плазмы различают четыре основных варианта плазмафереза, имеющих свои разновидности (табл. 1.9).

Характеристика основных разновидностей вариантов представлена в табл. 1.10.

Таблица 1.10

Сравнительная характеристика основных разновидностей вариантов плазмафереза

Вариант плазмафереза	Возможный объем эксфузии плазмы, л	Время получения 1 л плазмы, мин	Специальное оснащение	Сосудистый доступ	Аппаратура
Седиментационный	0,4 - 0,6	80-120	Не требуется	Одна п/вена***	-
Дискретный центрифужный	0,6-1,2	60-120	Центрифуга	Одна п/вена	РС-6, ЦЛПЗ-3.5
Неаппаратный мембранный	0,6-1,2	60-120	Плазмоч-фильтр с системой магистралей	Одна п/вена	ПМФ-800
Непрерывно-периодический аппаратный центрифужный	0,6-4,0	40-80	Монитор с системой магистралей и делительной камерой	Одна (две) п/вены	ФК-3,5, Haemone-tics-V50 Plus, PCS Plus, MCS3b, Amicus

Продолжение табл.1.10

Вариант плазмафереза	Возможный объем эксфузии плазмы, л	Время получения 1 л плазмы, мин	Специальное оснащение	Сосудистый доступ	Аппаратура
Непрерывный аппаратный центрифужный	0,8-7,0	20-50	Монитор с системой магистралей и делительной камерой	Две п/вены	ПФ-0,5, ПФ3-0,5, АНЦ-01, Cobe Spectra, AS 104, CS-3000, Vivacell BT
Непрерывно-периодический аппаратный мембранный	0,6-3,0	50-80	Монитор, плазмочувствительный магистралей	Одна (две) п/вены	Гемос-ПФ и ПМФ-800
Непрерывный аппаратный мембранный	0,8-7,0	20-100*	Монитор, плазмочувствительный магистралей	Две п/вены (ц/вены)**	РЕМ-10, NYGIELA, Trio System
Непрерывно-периодический аппаратный мембранный центрифужный	0.6-4.0	40-60	Монитор, плазмочувствительный магистралей	Одна (две) п/вены	Аутоферезис-С

* Зависит от характеристик плазмочувствительного фильтра.

** Плазмочувствительная с использованием периферических вен возможна только при применении некоторых низкопоточных плазмочувствительных фильтров (PF 1000, ПМФ-800), ц/вены — центральные вены. *** П/вена — периферическая(ие) вена(ы).

Седиментационный плазмаферез в силу своей низкой производительности в настоящее время практически не используется. Дискретный центрифужный плазмаферез нашел широкое применение в трансфузиологии при получении компонентов крови. Для потребностей службы крови он является наиболее экономичным методом. Этот вариант плазмафереза, равно как и аппаратный мембранный плазмаферез доступен для использования

в неспециализированных отделениях терапевтического профиля и кабинетах экстракорпоральной гемокоррекции, осуществляющих в год менее 500 перфузиологических операций, а также в детской клинике. В случаях, когда необходимо получение больших объемов плазмы (больше 1,2 л) или потребность в экстракорпоральных операциях составляет более 500 операций в год, более рентабельно использование аппаратного плазмафереза.

Представленные варианты аппаратного плазмафереза с клинической точки зрения существенно не отличаются друг от друга, но имеют некоторые особенности. Так, при проведении плазмафереза на непрерывно-периодических центрифужных фракционаторах гематокрит клеточной массы в роторе после удаления плазмы составляет 80—90%. Именно при таком гематокрите значительно изменяются характеристики мембран клеток крови, т. е. наиболее выражены «феномен деплазмирования клеток». При других вариантах плазмафереза гематокрит в экстракорпоральном контуре после удаления плазмы и до инфузии замещающих растворов редко превышает 65—70%. В отличие от центрифужной технологии при использовании для плазмафереза мембранной технологии имеет существенное значение *выбор плазмочувствительного фильтра*.

Первый отечественный мембранный плазмочувствительный фильтр выпускается ЗАО «Плазмочувствительный» (Санкт-Петербург) [14] на основе пористой трековой лавсановой мембраны толщиной 10 мкм и порадиаметром ~ 0,4 мкм, что позволяет свободно проходить всем жидким компонентам крови и задерживать все ее форменные элементы. Только трековые мембраны (в отличие от «губчатых» в полволоконных плазмочувствительных) имеют цилиндрическую форму пор, гладкую поверхность, ничтожную толщину, низкую сорбционную емкость, что существенно снижает травмирующее воздействие поверхности мембраны на клетки крови. Вся процедура проводится в замкнутом контуре, с одноразовым расходным материалом, полностью исключая инфицирование пациента и медперсонала. ПМФ с мягким полимерным корпусом при работе помещается в многоразовое зажимное устройство. Стерилизация — радиационным способом. Он полезен для использования в детской клинике, при объеме эксфузируемой плазмы до 1,5 л, а также у больных с «плохими» венами. Фильтр в комплекте с перфузионным аппаратом «Гемос-ПФ» удобен при работе в выездных условиях, в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Для повышения производительности параллельно устанавливают два плазмочувствительных фильтра.

За рубежом наиболее широкое распространение получили капиллярные плазмофилтры. Большинство из них высокопоточные и способны при скорости перфузии 100—200 мл/мин обеспечивать скорость плазмозамещения от 30 до 90 мл/мин [77]. Фактором, ограничивающим широкое использование данных фильтров, является их высокая стоимость.

Значительному снижению стоимости мембранного плазмафереза способствовало внедрение мембранно-центрифужной технологии выделения плазмы. В этом случае возможно применение мембраны небольшой площади. Вращение самой мембраны или ротора создает так называемые потоки Тейлора [92], которые отбрасывают от мембраны клетки крови, предотвращая блокирование пор, препятствуют поляризации мембраны и способствуют улучшению фильтрации плазмы. Данная технология реализована фирмой Baxter в аппаратах серии «Autopheresis». Ротационные плазмофилтры, используемые в этих аппаратах, относятся к низкопоточным.

Сравнение мембранных и центрифужных вариантов плазмафереза показывает, что эффективность центрифужного плазмафереза несколько выше, чем низкопоточного мембранного плазмафереза, и сопоставима с эффективностью высокопоточного мембранного плазмафереза. Низкопоточные плазмофилтры по сравнению с высокопоточными, как правило, имеют более низкий коэффициент просеивания для крупноглобулярных белков и надмолекулярных образований. Это уменьшает элиминацию этих субстанций с плазмой, а также может способствовать ухудшению фильтрации и даже прекращению работы плазмофилтра у больных с повышенной вязкостью плазмы [90].

По сравнению с другими экстракорпоральными операциями характер эффекта плазмафереза в большей степени зависит от объема и качества плазмозамещения [60]. Благодаря этому экстракорпоральная операция может иметь преимущественно детоксикационную, иммунокорректирующую и реокорректирующую направленность [74].

Особенностями *детоксикационного плазмафереза* являются: предперфузионная подготовка, включающая инфузию коллоидных, кристаллоидных, осмотически активных растворов и альбумина, объем эксфузии 70-150% ОЦП (при печеночной коме — до 200% ОЦП), замещение 1:1 на белкосодержащие среды, не менее половины которых составляют компоненты крови (кровь,

свежезамороженная плазма, криопреципитат). Синтетические коллоиды (полиглюкин, полиоксидин, гидроксипропилированный крахмал) не имеют преимущества перед биокolloидами (среды на основе желатины). Средой первого выбора для замещения объема может быть кровезаменитель Гелофузин Baxter на основе модифицированной желатины. Эта среда обладает минимальным влиянием на коагуляционный потенциал крови при непосредственном волемическом эффекте, равном 1,0. Операции должны проводиться через день или ежедневно.

Для *иммунокорректирующего плазмафереза* характерны небольшие объемы плазмозамещения до 30—40% ОЦП со 150%-ым замещением объема кристаллоидными растворами. Частота проведения операций 2, реже — 3 раза в неделю. При некоторых аутоиммунных заболеваниях, в основе патогенеза которых лежит присутствие в циркулирующей крови патологических антител класса IgG, таких как синдром Гиена — Барре, миастения, синдром Гудпасчера и др., показан интенсивный (через день или ежедневно) истощающий плазмаферез или плазмообмен. Замещение в этом случае осуществляется в объеме на 50—100% превышающем объем эксфузии, причем 1/3 должны составлять кристаллоидные растворы, а 2/3 — белкосодержащие среды. Такой режим операций вызван характером распределения IgG в организме — лишь около 45% этого белка находится в циркуляторном русле.

При плазмаферезе *реокорректирующей направленности* эксфузируемый объем плазмы в соотношении 1:1 замещается растворами, половину которых составляют растворы низкомолекулярных декстранов (реополиглюкин, неорондекс, полиоксидин, реоглюман и др.)- Операции проводятся 2—3 раза в неделю.

Селективность плазмафереза можно повысить с помощью селективной плазмосорбции, повторной плазмофильтрации выделенной плазмы через филтры с меньшим диаметром пор (каскадный плазмаферез), обработки плазмы, основанной на преципитационной технологии. Детоксикационный, иммунокорректирующий, реокорректирующий эффект плазмафереза можно усилить путем отмывания, оксигенации, озонирования, обработки натрия гипохлоритом, фотомодификации возвращаемой глобулярной массы.

Показания к плазмаферезу. Несмотря на массу публикаций об использовании плазмафереза, к сожалению, многие сообщения

основаны на небольшом количестве наблюдений и не соответствуют современным требованиям к оценке качества и надежности результатов клинических исследований и поэтому не могут быть использованы при определении показаний к этой операции ЭГК [85, 101].

Первый критический обзор показаний к гемаферезу был представлен Комитетом по клиническим применениям Американского общества афереза (ААА) в 1986 году [82], который разделил все патологии, при которых гемаферез применялся, на 4 категории:

- патологии, при которых гемаферез можно считать обособленным методом лечения при соответствующих обстоятельствах;
- патологии, при которых имеется достаточно данных, чтобы претендовать быть отнесенными в предыдущую группу;
- патологии, требующие дальнейших исследований в этом направлении;
- патологии, достаточно изученные в отношении аферезного лечения, которое не дает преимуществ по сравнению с общепринятой терапией.

Исходя из такого подхода, по нашему мнению, к *первой группе* показаний для терапевтического плазмафереза могут быть отнесены ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты, синдром Гудпасчера, криоглобулинемия, синдром гипервязкости, семейная гиперхолестеринемия, патологии с высоким уровнем ингибиторов коагуляции, аутоиммунная гемолитическая анемия, гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, несовместимая по АВО трансплантация костного мозга.

Вторую группу могут составить многие формы бронхиальной астмы, дислипидемии, особенно протекающие с клиникой органических проявлений атеросклероза, метаболическая форма подагры, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, миеломная нефропатия, идиопатическая тромбоцитомическая пурпура, синдром отторжения почечного аллотрансплантата.

К патологиям, *требующим дальнейших исследований и отработки показаний к плазмаферезу*, следует отнести СПИД, синдром РВС, аутоиммунную гемолитическую анемию, синдром избыточного эритроцитарного аллоантителообразования, гемолитическую болезнь новорожденных, тиреотоксикоз и тиреоток-

сический криз, порфирию, хроническую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, болезнь Фабри, синдром и болезнь Рейно, хронический персистирующий гепатит, билиарный цирроз, болезнь Коновалова—Вильсона, ювенильный ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, реактивные артриты.

В более общей форме можно выделить следующие *основные показания к проведению плазмафереза*:

- тяжелые декомпенсированные стадии эндотоксикозов различного генеза (после ранений и травм, термических поражений, отравлений, радиационных поражений и др.);
- тяжелые генерализованные формы инфекционных заболеваний;
- хронические аутоиммунные заболевания (бронхиальная астма, системные заболевания соединительной ткани, гематологические заболевания и др.);
- парапротеинемические гемобластозы;
- хронический эндотоксикоз при заболеваниях печени, почек, легких;
- тотальный гемолиз или миолиз при отравлениях гемолитическими ядами, синдроме сдавления и др.

Цитаферез

Цитаферез (ЦФ) — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на выведении определенных клеточных компонентов крови больного и замене их компонентами, препаратами крови и (или) кровезаменителями.

Различают следующие варианты цитафереза: эритроцитаферез, тромбоцитаферез, лейкоцитаферез, лимфоцитаферез, гранулоцитаферез, стемаферез (выделение стволовых клеток периферической крови).

Цитаферезы исходно разрабатывались для применения в трансфузиологии для заготовки компонентов крови. В качестве основных экстракорпоральных операций их сейчас используют в основном в гематологии [72]. Эффективность терапевтического Цитафереза определяется количеством полученных клеток, соотношенным с общим циркулирующим пулом. При качественно проведенной операции должно быть удалено не менее 20% циркулирующих клеток.

В основе всех цитаферезов лежит центрифужная технология. Существуют три варианта цитафереза: неаппаратный (дискретный), аппаратный непрерывно-периодический и аппаратный непрерывный. Неаппаратный цитаферез проводится с использованием полимерных контейнеров типа «Гемакон» и рефрижераторной центрифуги; непрерывно-периодический — с использованием фракционаторов ФК-3,5, Haemonetics — V50 Plus, MCS3p; непрерывный — на аппаратах, Cobe Spectra, CS—3000 Plus, AS-104, Vivacell BT, АН1Д-01, ПФ-0,5 (табл. 1.11).

Таблица 1.11
Возможности современных фракционаторов крови

Аппарат	ЭЦФ	ЛЦФ	ЛиЦФ	ГрЦФ	ТЦФ	САФ
Неаппаратный цитаферез	+					
ФК-3,5	+	+	—	—	+	
Haemonetics V50 Plus	+	+	+	+	+	+
Haemonetics MCS3p	+	+	+	+	+	+
ПФ-0,5, ПФ3-0,5	+	-	—	—	+	
АНЦ-01	+	+	—	—	+	+
Cobe Spectra	+	+	+	+	+	+
AS 104	+	+	+	+	+	+
CS-3000 Plus	+	+	+	+	+	+
Vivacell BT 798/ CE	+	+	-	-	+	-

Примечание: ЭЦФ — эритроцитаферез, ЛЦФ — лейкоцитаферез, ЛиЦФ — лимфоцитаферез, ГрЦФ — гранулоцитаферез, ТЦФ — тромбоцитаферез, САФ — стемаферез.

Эритроцитаферез (ЭЦФ) является одной из немногих операций из группы цитаферезов, которая имеет самостоятельное клиническое значение. Показания к нему соответствуют показаниям к обычному кровопусканию, но выполняется ЭЦФ только при наличии противопоказаний к последнему (гипопротеинемия, тромбоцитопения, лейкоцитопения). Эритроцитаферез проводят с целью рекоррекции при плеторическом синдроме, сопровождающем полицитемию, при вторичных эритроцитозах, а также с целью опосредованной детоксикации — при гемохроматозе. В этом случае удаление эритроцитов приводит к активации эритропоэза и увеличению потребления железа в костном мозге.

Ввиду наследственного характера заболевания операции при гемохроматозе должны проводиться хронически. Описано использование ЭЦФ при серповидноклеточной болезни [91], а также при тяжелом течении малярии [98], пароксизмальной ночной гемоглобинурии, рефрактерной аутоиммунной гемолитической анемии и порфирии.

Показания к эритроцитаферезу:

- плеторический синдром (гемоглобин выше 180 г/л, эритроциты больше $6 \cdot 10^{12}$ /л);
- вторичный эритроцитоз с синдромом повышенной вязкости крови с клиническими проявлениями;
- гемохроматоз (гиперферремия, гиперферритинемия более 600 нг/мл при отсутствии анемии).

Лейкоцитаферез (ЛЦФ) как самостоятельная операция применяется у больных с гиперцеллюлярными гемобластозами с целью детоксикации, рекоррекции, преодоления резистентности к цитостатической терапии. Показанием к его назначению является гиперлейкоцитоз более $100 \cdot 10^9$ /л и бластемия более 50%. Этот метод, часто малоэффективный при самостоятельном использовании, значительно улучшает результаты лечения при комплексном подходе совместно с цитостатической терапией, спленэктомией и т.д. Он является одной из самых действенных операций в гематологической реанимации [72].

При аутоиммунных заболеваниях (бронхиальная астма, полимиозит, ревматоидный артрит и др.) ЛЦФ может применяться изолированно, а также в комбинации с плазмаферезом для усиления иммунокорригирующего эффекта последнего [73]. Показанием к такой комбинации является абсолютный лимфоцитоз (концентрация лимфоцитов более $3 \cdot 10^9$ /л). В этом случае для улучшения выхода лейкоцитов из-за угрозы получить аллергическую реакцию следует отказаться от использования декстранов. Лечебное действие плазмолейкоцитафереза обусловлено удалением не только иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов, но и активированных лимфоцитов. Это приводит к истощению циркулирующего пула клеток и выходу из костного мозга молодых несенсибилизированных лимфоцитов, более чувствительных к фармакологическим воздействиям. Целесообразно комбинировать операции плазмолейкоцитафереза с пульс-терапией глюкокортикостероидами.

Противопоказанием к плазмолейкоцитаферезу является наличие хронической вирусной инфекции (герпетической, цитомегаловирусной, гепатита В и С и т.д.), которая может обостриться после лечения.

Операции *лимфоцитафереза, гранулоцитафереза, стемафереза* используются пока в основном с целью заготовки компонентов крови в трансфузиологии. Они требуют дорогостоящей аппаратуры и в нашей стране сейчас проводятся крайне редко.

Тромбоцитаферез является вспомогательной экстракорпоральной операцией, которая дополняет иммунокорректирующий и реокорректирующий эффект плазмафереза.

Наиболее рационально в настоящее время применять для плазмотромбоцитафереза отечественный фракционатор крови непрерывного действия ПФ-0,5. При скорости вращения ротора около 2000 об./мин на этом аппарате удастся получить плазму, содержащую значительное количество тромбоцитов. Введение в экстракорпоральный контур на входе в делительную камеру желатиноля (можно вместе с гепарином), усиливающего агрегацию тромбоцитов, в 2—3 раза улучшает их выход. Использование неаппаратного и непрерывно-периодического тромбоцитафереза, обеспечивающих максимальную концентрацию тромбоцитов в минимальном объеме, в данном случае менее оправдано. Плазмотромбоцитаферез можно считать эффективным при удалении более 20% массы циркулирующих тромбоцитов.

Показанием для плазмотромбоцитафереза, исходя из представления о значении тромбоцитов как носителей иммунной памяти, в ряде случаев могут считаться аутоиммунные заболевания (бронхиальная астма, поливалентная аллергия, системный васкулит и др.), сопровождающиеся тромбоцитозом и (или) повышенной тромбоцитарной активностью. Выбрасываемые из костного мозга после операции молодые тромбоциты обладают сниженной чувствительностью к фактору, активирующему тромбоциты, что уменьшает выраженность аллергической гиперреактивности. При системном васкулите после плазмотромбоцитафереза происходит поступление тромбоцитов из микроциркуляторного русла, где они оказывают свое патологическое действие и блокируют микроциркуляцию [63].

Плазмотромбоцитаферез определенно показан при тромбоцитемиях и тромбоцитозах на фоне миелопролиферативных заболеваний с геморрагическими и тромботическими осложне-

ниями [93]. Так, показанием к плазмотромбоцитаферезу может быть мегакариоцитарный лейкоз, который может сопровождаться хромбоцитозом, достигающим до $1500 \cdot 10^9$ /л. Операция при этом заболевании носит детоксикационную и реокорректирующую направленность. В данном случае противопоказано введение желатиноля, так как он будет способствовать индукции тромбообразования в контуре. Перед операцией и в ходе ее показано введение дезагрегантов (олифен, ацелизин, асписол, ибустрин).

Экстракорпоральная фармакотерапия

В последнее время наблюдается возрастание числа публикаций, посвященных реинфузии клеток крови после их инкубации с определенными лекарственными средствами с целью изменения свойств клеток и/или направленного транспорта препаратов к органам-мишеням. Все эти методики можно объединить под общим названием *экстракорпоральная фармакотерапия (ЭФТ)*. Поскольку обязательным компонентом ЭФТ является выделение клеток крови, ее можно рассматривать как один из вариантов цитафереза. При ЭФТ клетки могут просто инкубироваться с лекарственным средством (диуцефон, интерлейкины 1, 2) или используются дополнительные возможности для усиления проникновения препарата внутрь клеток (добавление АТФ [57], методика холодного гипотонического лизиса [87]).

ЭФТ с антибиотиками позволяет добиться длительного (до 2 сут) 4—6-кратного увеличения концентрации препарата в очаге воспаления. Удастся в 6—8 раз снизить курсовую дозу используемых антибиотиков, в более короткие сроки купировать признаки острого воспалительного процесса [57].

ЭФТ с глюкокортикостероидами нашла применение для уменьшения побочных эффектов и осложнений системной стероидной терапии бронхиальной астмы [66]. Это позволило в короткие сроки значительно снизить дозу гормональных препаратов. Был достигнут хороший клинический эффект, значительно сократились сроки нахождения больных в стационаре.

ЭФТ с диуцефоном, интерлейкином 1 или 2 (*экстракорпоральная иммунофармакотерапия*) нашла применение при лечении онкологических заболеваний, первичных и вторичных иммуно-

дефицитов. Выделенные лейкоциты при этом (в количестве не менее $3 \cdot 10^9$ /л) активируются в результате обработки иммуностимулятором и после инкубации возвращаются больному [56, 96]. Экстракорпоральная обработка лейкоцитов иммуномодуляторами имеет следующие преимущества. Во-первых, клетки во время обработки препаратом находятся вне контроля факторов, образующихся в организме больного и препятствующих активации клеток *in vivo*. Во-вторых, препарат не вводится непосредственно больному. Это исключает побочные реакции и осложнения и в то же время позволяет применять его в концентрациях, намного превышающих терапевтические. Кроме того, реинфузия индуцированных *in vitro* клеток-регуляторов обеспечивает доставку медиаторов к физиологически предназначенным клеткам-акцепторам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

Плазмосорбция

Плазмосорбция (ПС) — метод ЭГК, основанный на выведении из крови больного токсических субстанций эндогенной или экзогенной природы путем экстракорпоральной перфузии плазмы крови через сорбент. Этой операции свойственны все механизмы, присущие операциям, основанным на сорбционной технологии, однако действие их ограничено только плазмой крови. Для нее можно использовать все сорбенты, предназначенные для гемосорбции, как селективные, так и неселективные. Главным назначением этой операции является повышение селективности плазмафереза, а также увеличение его эффективности [38]. Последнее показание особенно значимо в нашей стране. Проведение полноценного плазмообмена в настоящее время часто представляет большие трудности или даже невозможно из-за дефицита донорской плазмы и белоксодержащих инфузионных сред. Комбинирование обычного плазмафереза и плазмосорбции по-

зволяет уменьшить потребность в дефицитных средах и по эффективности приблизиться к плазмообмену.

Преимущества плазмосорбции:

- отсутствие травмы форменных элементов крови, свойственной гемосорбции;
 - возможно применение более эффективных неспецифических сорбентов, которые в силу своей агрессивности не могут применяться для гемосорбции;
 - уменьшение потребности в сорбенте (для проведения плазмосорбции требуется в 2 раза меньше сорбента, чем для гемосорбции, при которой значительная часть сорбента блокируется форменными элементами крови);
 - возможно использование селективных сорбентов, большинство из которых разработаны как раз для плазмосорбции [1, 29, 71, 78, 84, 95, 99, 102, 103] (табл. 1.12). Это вызвано высокой стоимостью таких сорбентов. Снизить затраты на операцию можно двумя путями: уменьшением объема сорбента и его регенерацией и повторным использованием массообменных устройств. Оба они осуществимы только при плазмосорбции;
 - возвращение больному большей части полезных для организма веществ, находящихся в плазме;
 - уменьшение потребности в замещающих средах.
- Недостатки плазмосорбции:*
- не удаляются клетки крови (например, сенсibilизированные лимфоциты), а также субстанции, адсорбированные на их поверхности;
 - объем перфузии ограничен объемом эксфузируемой при плазмаферезе плазмы (редко более 3-4 л);
 - необходима совершенная аппаратура для плазмафереза, позволяющая получать особочистую плазму (это важно для иммуноплазмосорбции);
 - клиренсы веществ при плазмосорбции гораздо меньше, чем при гемосорбции и других операциях, при которых через массообменное устройство перфузируется цельная кровь;
 - уменьшение количества применяемых плазмозаместителей снижает эффективность операции за счет отсутствия механизма замещения.

Плазмосорбция имеет клиническое значение при изолированном применении только в методиках, основанных на исполь-

Таблица 1.12

Селективные сорбенты, применяемые в клинической практике

Название сорбента	Вид сорбента	Удаляемое вещество	Назначение
«Овосорб», Белоруссия, Россия	Рецепторный	Протеазы	Гемосорбция и плазмосорбция
«Иммотин», РКНПК, Россия	Рецепторный	Протеазы	Плазмосорбция
«DALI», Fresenius, Германия	Аффинный	Атерогенные липопротеиды	Гемосорбция
«Liposorber», Kaneka, Япония	Аффинный	Атерогенные липопротеиды	Плазмосорбция
«LDL-Therasorb» Therasorb, Германия	Иммуносорбент	АпоВ-содержащие липопротеиды	Плазмосорбция
«Ig-Therasorb», Therasorb, Германия	Иммуносорбент	Иммуноглобулины	Плазмосорбция
«Иммунолипосорбер» Покард, Россия	Иммуносорбент	АпоВ-содержащие липопротеиды	Плазмосорбция
Сорбент с протеином А, СП «Амеркард», Россия	Аффинный	Иммуноглобулины	Плазмосорбция
«Immunosorba», Excorim, Швеция	Аффинный	Иммуноглобулины	Плазмосорбция
«Immunosorba F IX», Excorim, Швеция	Иммуносорбент	Антитела к фактору свертывания IX	Гемосорбция и плазмосорбция
«Prosorba», Imge, США	Аффинный	Иммуноглобулины	Плазмосорбция
«TR-350», Япония	Аффинный	Иммуноглобулины	Плазмосорбция
«PH-350», Япония	Аффинный	Иммуноглобулины	Плазмосорбция
Сорбент СКН с иммобилизированной ДНК, Украина	Иммуносорбент	Антитела к ДНК	Гемосорбция и плазмосорбция
Сорбент СКН с иммобилизованным антигеном домашней пыли, Москва	Иммуносорбент	Иммуноглобулин Е	Гемосорбция и плазмосорбция

зовании селективных сорбентов (варианты иммуноплазмосорбции, LDL-аферез) [1, 79, 94]. В остальных случаях она лишь дополняет плазмаферез.

Одним из вопросов, встающих перед врачом при планировании комбинированной операции, является вопрос: *с чего начать операцию: с плазмафереза или с плазмосорбции?* Можно привести аргументы как в защиту первого, так и второго варианта. С одной стороны, при начале операции с плазмафереза вводимые плазмозаменители обеспечат гемодилюцию и будут способствовать выбросу токсических субстанций из тканевых депо. При этом вновь поступившие токсины элиминируются при плазмосорбции. С другой стороны, на основании закона Фрейндлиха эффективность сорбции тем выше, чем выше концентрация веществ в сорбируемой среде, и поэтому эффективность плазмосорбции будет выше, если она будет проводиться на первом этапе операции, когда еще нет эффекта разведения. Кроме того, в этом случае при использовании в качестве плазмозаменителя донорской плазмы полезные для организма вещества, вводимые с заместительной целью, не будут поглощены сорбентом. Представляется более оправданным компромиссный вариант, при котором на первом этапе операции осуществляется плазмаферез с использованием кристаллоидных, коллоидных и белоксодержащих растворов, затем следует плазмосорбция, а потом, при необходимости, плазмаферез с применением в качестве субститута донорской плазмы. Следует помнить, что детоксикационные возможности неселективной плазмосорбции гораздо меньше, чем у плазмафереза, так как элиминация большинства веществ (за исключением креатинина, мочевой кислоты, среднемолекулярных пептидов) при перфузии плазмы через колонку с сорбентом редко превышает 50%. Поэтому объем плазмосорбции в составе комбинированной операции не должен быть меньше, чем 1 объем циркулирующей плазмы. Как модификация плазмафереза эта операция эффективна только при удалении веществ, объем распределения которых близок к объему циркулирующей крови.

Показания к плазмосорбции соответствуют показаниям к высокообъемному плазмаферезу и плазмообмену.

Криопреципитация

Криопреципитация является методом ЭГК, повышающим селективность плазмафереза. Она основана на свойстве белка плазмы фибронектина полимеризоваться в присутствии гепарина на холоде и образовывать преципитат, в состав которого входят, кроме этого белка, циркулирующие иммунные комплексы, Ig M, A, G, криоглобулины, фибриноген, СЗ—компонент компонента, перекисно-модифицированные липопротеины, фактор Виллебранда. В ходе такой обработки из плазмы удаляется от 30 до 50% вышеперечисленных веществ, более 80% криоглобулинов, около 90% фибронектина при сохранении до 85% альбумина [41, 61].

Криопреципитация входит в состав трех методик модификации аутоплазмы для целей ЭГК: криоафереза, непрерывной и интермиттирующей криоплазмасорбции.

Непрерывная криоплазмасорбция осуществляется одновременно в экстракорпоральном контуре. Плазма с гепарином поступает в теплообменник, охлаждается до 4 °С, затем перфузируется через колонки с активированным углем, на которых задерживается преципитат, после чего нагревается во втором теплообменнике до 37 °С и возвращается больному [25].

При **криоаферезе** плазма, эксфузированная при плазмаферезе, помещается в холодильник на 24 ч при температуре 4 °С. После инкубации и образования криоосадка, она центрифугируется в рефрижераторной центрифуге при той же температуре, после отделения осадка замораживается в низкотемпературном холодильнике, в дальнейшем используется для плазмозамещения при последующем плазмаферезе [41, 61, 80].

При **интермиттирующей криоплазмасорбции** плазма с гепарином замораживается сразу после получения. Перед следующей операцией она размораживается при температуре 4 °С, центрифугируется (необязательно) и перфузируется через колонку с угольным гемосорбентом, затем после нагревания используется для плазмозамещения. Перфузия супернатанта плазмы после размораживания через колонку с активированным углем устраняет поврежденные при криообработке белки и их фрагменты и увеличивает элиминацию фибриногена, холестерина, мочевой кислоты, креатинина и среднемолекулярных пептидов [15, 28].

Криопреципитация обладает иммунокорригирующим и реокорригирующим действием. Она нашла широкое применение как альтернатива интенсивному плазмаферезу и плазмообмену на донорскую плазму при лечении хронических аутоиммунных заболеваний и хронического эндотоксикоза. Именно при ее использовании первично была разработана идеология плазмообмена на аутоплазму (ПОАП) [15]. Суть ее заключается в использовании для плазмообмена специфически обработанной (криосорбция, криопреципитация, термосорбция, термопреципитация и т.д.) аутоплазмы больного, полученной в ходе предыдущей операции. При этом повышается селективность экстракорпоральной операции и большая часть полезных компонентов плазмы крови возвращается больному. В частности, потери белка составляют всего 20—30%, причем в основном за счет крупноглобулярных белков. Значимо уменьшается потребность в донорской плазме и других кровозаменителях, что приводит к снижению количества аллергических реакций. Возвращение собственной плазмы больного позволяет в ходе курса ЭГК наращивать от операции к операции объемы эксфузии (до 1 ОЦП к 4—5-й операции) и существенно повышает эффективность лечения. (Методика плазмообмена на криосорбированную аутоплазму подробно описана в главе 9.)

Возвращаясь к криопреципитации, следует упомянуть еще об одном направлении ее использования — получении аутогенного концентрата фибронектина, который применяют для местной терапии длительно незаживающих ран, трофических язв, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [10, 18].

Термопреципитация

Термопреципитация — метод экстракорпоральной гемокоррекции, предназначенный для повышения селективности плазмафереза. В его основе лежит способность термолабильных белков переходить при нагревании до 56 °С в нерастворимую форму. При термопреципитации из плазмы полностью удаляется фибриноген, пироглобулины, значительно уменьшается активность фактора Виллебранда, V, VII, VIII, IX, XI и XII факторов свертывания крови, ингибитора активатора плазминогена. Это приводит к почти двухкратному снижению кинематический вязко-

сти, уменьшению индуцированной агрегации тромбоцитов и эритроцитов, повышению фибринолитической активности крови. При этом концентрация среднмолекулярных пептидов, альбумина, глюкозы, билирубина, холестерина, триглицеридов не изменяется [12, 31, 32].

В клинической практике используют два варианта метода: термоплазмофльтрация и термоплазмсорбция. В первом случае плазму непрерывно фильтруют через массообменник, в котором поддерживается температура 56 °С. Осадок остается в самом массообменнике и удаляется вместе с ним. Во втором — полученную при плазмаферезе плазму инкубируют при температуре 56 °С в течение 1—2 мин, осадок удаляют, а супернатант перфузируют через углеродный сорбент [12, 31].

В литературе описан также вариант термофльтрации, который используется для коррекции нарушений липидного обмена и позволяет снижать концентрацию в плазме холестерина, ЛПНП, триглицеридов, фибриногена, Ig M, липопротеина (а), аполипопротеинов В, А2 С3 [103].

Методы термопреципитации обладают выраженным реокорригирующим действием и могут применяться для коррекции гиперкоагуляционного и гиперагрегационного синдрома.

Кислотная гепариновая преципитация

Кислотная гепариновая преципитация — метод ЭГК, направленный на селективное удаление из плазмы атерогенных липопротеинов и фибриногена.

Уменьшение рН плазмы до 5,2 способствует изменению структуры ЛПНП и ЛПОНП и значительно увеличивает на их поверхности положительно заряженных центров. Связывание сильного полианионита гепарина с этими центрами приводит к образованию преципитата. После этого преципитат удаляется специальными фильтрами, избыток гепарина элиминируется на ионообменном сорбенте, а рН восстанавливается с помощью гемодиализа. Данный метод лежит в основе HELP system (Heparin-mediated Extracorporeal LDL/fibrinogen Precipitation) и применяется для лечения гомо- и гетерозиготных форм семейной гиперхолестеринемии [100].

Ксеноперфузия

Ксеноперфузия — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на модификации крови (плазмы) при контакте с живыми ксеногенными тканями (органом, частью органа, ксеногенными клетками) [3].

Эффекты ксеноперфузии определяют следующие механизмы (табл. 1.13):

- специфическая для данной ткани элиминация и биотрансформация;
- неспецифическая элиминация и биотрансформация в результате сорбции и ферментолиза;
- специфическая стимуляция биологически-активными веществами, клеточными медиаторами, факторами роста, выделяющимися из донорской ткани, что призвано улучшить работу органов детоксикации и стимулировать репаративные процессы в организме реципиента;
- неспецифическая стимуляция систем иммунитета и фагоцитоза больного при контакте с чужеродной тканью.

Таблица 1.13

Механизмы действия ксеноперфузии

Механизмы	Спленоперфузия	Гепатоперфузия
Специфическая элиминация и биотрансформация	-	+++
Неспецифическая элиминация и биотрансформация	+	+
Специфическая стимуляция	+++	++
Неспецифическая иммуностимуляция	+	+

В литературе описаны попытки применения для ксеноперфузии легких, почек, печени, селезенки, плаценты, однако в настоящее время в клинической практике используется только ксеноспленоперфузия и ксеногепатоперфузия. Животным-донором, как правило, является свинья. Наиболее распространенный вариант ксеноперфузии предусматривает обработку крови (плазмы) в массообменнике, содержащем фрагменты селезенки^и (или) изолированные гепатоциты (для ксеноспленоперфузии возможно использование цельной селезенки). Для жизнеобеспе-

чения и эффективной функции ксеноклеток желателно, а для ксеногепатоцитов необходимо в течение всей операции снабжать их кислородом и поддерживать температуру 37 °С [25, 62].

С.Г.Муселиусом и соавт.[44] разработан метод получения ксеногенных лиофилизированных гепатоцитов которые могут храниться до 3 лет. Их морфологический статус сохраняется в среднем на 50%, функциональная полноценность подтверждается сохраненным метаболизмом (способность синтезировать белок и мочевины) и биотрансформацией ксенобиотиков, а биологическая активность указывает на стимулирующее действие.

Спленоперфузия по элиминационной мощи значительно уступает основным методам ЭГК. Она обычно не применяется изолированно, а служит для усиления иммунокорректирующего (иммуностимулирующего) эффекта других операций ЭГК. Показанием для такой комбинации обычно считают сепсис или другой острый или хронический эндотоксикоз, сопровождающийся вторичным иммунодефицитом [3]. Близким клиническим эффектом обладает инфузия спленоперфузата, который является альтернативой спленоперфузии. Дальнейшим развитием этой методики явилось использование очищенных гликозаминогликанов селезенки [58].

Гепатоперфузия, напротив, применяется самостоятельно. Наиболее часто в нашей стране она осуществляется в варианте *плазмоперфузии через взвесь изолированных гепатоцитов* [25] или *в режиме экстракорпорального диализа с лиофилизированными гепатоцитами* [44].

Для проведения плазмогепатоперфузии создан аппарат ДК-2-05 «искусственная печень». Термостатированная (37 °С) и оксигенированная плазма крови перфузируется через вращающееся массообменное устройство, заполненное гепатоцитами, которые удерживаются в нем центробежными силами. Хороший клинический эффект от применения этой методики описан при лечении самых различных заболеваний печени [25, 52, 62]. По мнению отечественных исследователей, **абсолютным показанием** к этой операции является молниеносная печеночная недостаточность различного генеза, печеночная кома, декомпенсированный эндотоксикоз, осложнившийся хроническими заболеваниями печени при подготовке к ее трансплантации. Причем в этом случае для получения значимого клинического эффекта операция должна проводиться длительно, не менее 7—8 ч. Во

всех ДРУГИХ случаях клинического эффекта можно достичь и при применении других методов ЭГК, например плазмообмена.

При использовании лиофилизированных гепатоцитов методом диализа кровь перфузируется через гемофильтр, диализирующей контур которого заполнен лиофилизированными гепатоцитами и перфузируется оксигенированным раствором. Применение данного метода у больных с токсическими поражениями печени II—III степени позволило снизить летальность с 55 до 22% [44].

Возможности для проведения ксеноперфузии должны иметь крупные отделения и центры экстракорпоральной гемокоррекции, а также кабинеты и отделения ЭГК при специализированных отделениях и клиниках, занимающихся лечением хирургической инфекции и больных с заболеваниями печени. Более широкому распространению операций ксеноперфузии препятствует отсутствие централизованной системы заготовки и хранения ксеноорганов.

Гемоксигенация

Гемоксигенация (ГО) — метод гемокоррекции, основанный на изменении состава крови путем ее оксигенации при перфузии в экстракорпоральном контуре. В зависимости от массообменного устройства различают пузырьковую, пленочную, мембранную оксигенацию и оксигенацию с помощью искусственных переносчиков кислорода.

По объемной скорости перфузии различают высокопоточную, среднепоточную и малопоточную оксигенацию. Высокопоточную гемоксигенацию (скорость перфузии 5—6 л/мин) применяют в аппаратах искусственного кровообращения для замещения функции легких во время операции (полный *by pass*) или вне ее [25]. Среднепоточная гемоксигенация (скорость перфузии 0,5—2,0 мл/мин) в форме экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) используется для длительной экстракорпоральной поддержки легких (ECLA — *extracorporeal lung assist*) при лечении синдрома острого легочного повреждения (респираторный дистресс-синдром) различной этиологии [86, 89]. Эта операция выполняется только в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Ввиду особой значимости острого эндотокси-

коза в патогенезе этого синдрома необходимо сочетать ее с методами экстракорпоральной детоксикации. *Показания для ЭКМО следующие:*

1) для срочной ЭКМО:

- $Pa_{O_2}/Fi_{O_2} < 50$ мм рт.ст. при ПДКВ $>$ или равно 5 см водн.ст. более 2 ч;
- Комплаинс $<$ или равно 30 мл/ см водн.ст.;

2) для отсроченной ЭКМО (если после 48-96 ч непрерывной максимальной терапии в наличии 3—4 критерия):

- $Pa_{O_2}/Fi_{O_2} < 150$ мм рт.ст. при ПДКВ $>$ или равно 5 см водн.ст. более 2 ч;
- $PaCO_2 >$ или равно 60 мм рт.ст. при дыхательном объеме $>$ или равно 200 мл/кг массы тела и давлении в дыхательных путях $>$ или равно 40 мм водн.ст.
- Комплаинс $<$ или равно 30 мл/ см водн.ст.;
- Внутрилегочный шунт $>$ или равно 30%.

Высоко- и среднепоточную гемоксигенацию проводят в основном по вено-венозному контуру. Для них необходимы специальные оксигенаторы. Основной эффект определяется по насыщению крови кислородом и снижению парциального давления углекислого газа.

Малопоточную гемоксигенацию (скорость перфузии 20—500 мл/мин.) практически не применяют изолированно. Чаще всего ее используют для потенцирования детоксикационного и реокорректирующего действия других экстракорпоральных операций (гемофилтрации, гемосорбции, плазмасорбции, плазмафереза) или нивелирования их отрицательных эффектов (уменьшение гипоксемии при гемосорбции). Эффекты малопоточной гемоксигенации заключаются не столько в увеличении насыщения крови кислородом, сколько в улучшении кислородтранспортных свойств крови, ликвидации нарушений кислотно-основного состояния, приводящих к улучшению оксигенации тканей и тканевого метаболизма. Под действием гипероксии крови (PO_2 крови после оксигенатора достигает около 500 мм рт.ст.) окисляются метаболиты, некоторые из них разлагаются до конечных продуктов, освобождаются рецепторы клеток и белков крови, активируются клетки иммунной системы, стимулируются кислородзависимые механизмы фагоцитоза [3, 37, 52].

Для проведения малопоточной оксигенации можно использовать обычный диализатор, подавая в него вместо диализиру-

щего раствора кислород. Сосудистый доступ будет отличаться в зависимости от показаний. Возможны возврат крови в вену, артерию, портальную вену или региональная перфузия.

Основные показания к применению малопоточной гемоксигенации:

тяжелые декомпенсированные стадии эндотоксикоза различного генеза (после ранений, травм, термических поражений, отравлений, радиационных поражений и др.); тяжелые генерализованные формы инфекционных заболеваний; острое легочное повреждение (респираторный дистресс-синдром взрослых);

тяжелые пневмонии с низкой сердечной производительностью;

вено-артериальные (аортальные) перфузии при синдроме рециркуляции, гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости, изолированная перфузия поврежденной конечности;

обеспечение жизнедеятельности изолированных органов и частей тела.

Непрямое электрохимическое окисление

Непрямое электрохимическое окисление (НЭХО) — способ детоксикации организма, сущность которого заключается во введении в организм человека раствора сильного окислителя — натрия гипохлорита, получаемого электрохимическим способом из изотонического раствора натрия хлорида [53]. Являясь переносчиком активного кислорода, препарат моделирует окислительную (детоксицирующую) функцию цитохрома P450 печени и окислительную (фагоцитарную) функцию нейтрофильных лейкоцитов. Эффект «родного вещества» позволяет объяснить высокую эффективность применения гипохлорита и хорошую переносимость его организмом [38].

Поступая в кровь, натрия гипохлорит освобождает активный кислород, окисляя содержащиеся там токсические и балластные вещества, такие как билирубин, мочевины, аммиак, мочевую кислоту, креатинин, холестерин, окись углерода, ацетон, ацетоацетат, этанол (*токсичность увеличивается!*), метанол, барбиту-

раты, сердечные гликозиды и т.д. Посредством реакции гидролиза он может инактивировать крупномолекулярные токсические соединения, расположенные на поверхности клеток крови или циркулирующие в плазме, в том числе экзо- и эндотоксины микроорганизмов. Причем из-за своей небольшой молекулярной массы гипохлорит может свободно проникать через мембраны клеток и окислять токсины, содержащиеся не только в крови, но и в клетках. Установлено корректирующее воздействие этого препарата на газовый состав крови и кислотно-основное состояние, выражающееся в снижении парциального давления углекислого газа, повышении парциального давления кислорода, коррекции метаболического алакалоза и ацидоза. Гипохлорит влияет на усвоение глюкозы, что позволяет использовать его для коррекции гипергликемии при сахарном диабете [38, 67, 68].

Одним из самых важных свойств гипохлорита является его антимикробное действие в отношении как грамотрицательных и грамположительных бактерий, так вирусов и грибов. Оно реализуется окислением или хлорированием активных групп протоплазмы микробной клетки, приводящим к прекращению деятельности ферментов, повреждением целостности липидных мембран в результате перекисного окисления липидов и нарушения липидно-белковых взаимодействий. После инфузии натрия гипохлорита, кроме этого, отмечается восстановление чувствительности к антибиотикам ранее резистентной микробной флоры [51, 67, 68].

Направленность иммуномодулирующего действия гипохлорита различается в зависимости от используемой концентрации. Малые концентрации (300 мг/л) оказывают *иммуностимулирующее*, в то время как большие (свыше 600 мг/л) — *иммунодепрессивное действие* [67]. Реокорректирующий эффект при инфузии гипохлорита обусловлен его фибринолитическим действием. Препарат улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, проявляя себя как высокоактивный антикоагулянт прямого действия и тромбоцитарный дезагрегант.

Раствор натрия гипохлорита для внутривенных инфузий получают на аппарате электрохимической детоксикации организма ЭДО-4 (РЦНТИ) из изотонического раствора натрия хлорида. Для детоксикации путем внутривенного введения наиболее адекватной и безопасной является концентрация 300—600 мг/л. Полученный раствор необходимо контролировать на соответст-

вие концентрации гипохлорита путем титрования или спектро- (фотометрически). Инфузию предпочтительнее осуществлять в одну из центральных вен через катетер с темпом 50—70 кап/мин. Объем введенного раствора не должен превышать 1/10 **ОЦК** больного за одну инфузию [53, 67, 68].

Непрямое электрохимическое окисление может применяться в составе комбинированных операций ЭГК с целью потенцирования детоксикационного и иммунокорректирующего эффекта. Описано применение натрия гипохлорита вместе с гемосорбцией, ультрафильтрацией, ксеноспленоперфузией, плазмаферезом [35, 40].

Н.М.Федоровским и соавт. (1995) предложена методика детоксикации плазмы крови гипохлоритом натрия, при которой NaClO в концентрации 1200 мг/л добавляется к эксфузированной при плазмаферезе плазме в соотношении 1:10. Экспозиция составляет 8-14 ч при температуре 4—6 °С. В дальнейшем плазма может храниться в замороженном виде и использоваться для плазмозамещения при последующих операциях ПФ [69]. Критерием эффективности обработки плазмы является снижение концентрации билирубина, мочевины, креатинина, МСМ на 40—80%, возрастание эффективной концентрации альбумина на 90—120%. Потребность в донорских белковых препаратах при проведении ПФ с реинфузией такой плазмы уменьшается на 70—80%.

Показаниями к применению натрия гипохлорита являются:

- тяжелые экзо- и эндотоксикозы, связанные печеночно-почечной недостаточностью; ожогами, сепсисом, отравлениями и другими критическими состояниями
- резистентность микрофлоры к антибиотикам;
- гиперкоагуляционный синдром;
- кетоацидотическая кома.

Озонирование крови

Озонирование крови (ОзК) производится путем внутривенной инфузии озонированных растворов (0,9% раствор натрия хлорида, Раствор 5% глюкозы, реополиглюкин) с концентрацией озона 3~5 мг/л или в форме аутогемоозонотерапии (АГОТ). АГОЗ заключается во внутривенном введении озонированной (5—10 мкг/мл)

аутокрови в объеме 5—10 мл (*малая АГОТ*) или 200—400 мл (*большая АГОТ*).

Эффекты озонирования крови имеют сходство с эффектами непрямого электрохимического окисления, но по механизмам реализации несколько отличаются от него. Из-за высокой реакционной способности озона «время жизни» его в биологической среде крайне мало. Большая часть введенного озона расходуется на реакции с С=С связями с образованием биологически активных функциональных групп озонидов, которые в большой степени и определяют терапевтический эффект при парентеральном введении озона. Озониды обладают противовоспалительными, антиаллергическими и иммуномодулирующими свойствами, улучшают микроциркуляцию и репаративные процессы [22].

В мембранах организма человека озон задействован в системах оксидаз практически всех клеток, через него реализуется активирование аденилатциклазы — универсального медиатора, участвующего в энергообеспечении клетки. Действуя через глутатионовую систему, растворенный озон усиливает гликолиз и апоморфные пути окисления глюкозы. Эти механизмы определяют гипогликемический эффект озонотерапии, ее способность компенсировать сахарный диабет [7].

После ОзК улучшаются деформируемость эритроцитов и реологические свойства крови. В плазме крови снижается концентрация глюкозы и недоокисленных продуктов. Увеличивается кислородная емкость плазмы, активируется синтез энергетических фосфатов в эритроцитах. Это облегчает диссоциацию оксигемоглобина и улучшает кислородтранспортную функцию крови, активизирует метаболические процессы во всех внутренних органах. В крови снижается уровень ПОЛ, возрастает активность ферментов антиоксидантной системы, уменьшается концентрация общего холестерина и ЛПНП, а также коэффициент атерогенности [8]. На субклеточном уровне озонотерапия может характеризоваться как один из эффективных способов поддержания энергетического гомеостаза организма [34].

Озон оказывает бактерицидное действие на широкий круг возбудителей. Повреждение микробной клетки при терапевтической концентрации озона происходит не за счет пероксидной деструкции мембраны, а путем блокады рецепторов на ее поверхности, где особенно активны соединения дериватов озона с продуктами окружающей среды [7].

Действие озона на иммунную систему проявляется активацией полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов, увеличением пролиферативной способности лимфоцитов, усилением выработки иммунокомпетентными клетками интерлейкина-2, интерферона, бета₂-микроглобулина.

Медицинские синтезаторы озона производятся в настоящее время в Москве («ОШ-М», НПО «Орион»), Кирове («ОЗОН-5М и ДР., АО «Кировский электромашиностроительный завод»), Нижнем Новгороде и Арзамасе («Медозонс БМ» и др., ОАО «Арзамасский приборостроительный завод»). Со временем эксплуатации производство озона генераторами снижается, поэтому необходимо регулярно проверять точность показаний приборов, а также обязательно определять концентрацию озона в применяемых инфузионных средах [8].

Озонирование крови может применяться с целью детоксикации, метаболической и иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных эндотоксикозах, у больных со вторичными иммунодефицитными состояниями и хроническими вялотекущими инфекциями, при атеросклерозе и сахарном диабете.

Необходимо помнить, что ОзК положительно влияет на организм только при малых концентрациях озона. В больших концентрациях это вещество оказывает повреждающее действие [45]. Кроме того, возможно изменение химической структуры применяемых совместно фармакологических средств (дексазон, клафоран, эуфиллин и др.) [8]. Поэтому озонирование крови должно проводиться под строгим контролем за применяемой дозой, антиоксидантными возможностями клеток, органов и тканей с учетом сопутствующей медикаментозной терапии.

Фотомодификация крови

Фотомодификация крови (ФМК) — метод гемокоррекции, основанный на воздействии на кровь вне организма или в сосудистом русле фотонов-квантов оптического излучения ультрафиолетового, видимого и инфракрасного диапазонов, имеющих в солнечном спектре (табл. 1.14).

Фотоны, воздействуя на биомолекулы крови (аминокислоты, нуклеиновые кислоты, белки, липиды, полисахариды плазмы и

Таблица 1.14

Спектральный состав оптического излучения

Вид излучения	Длина волны, нм
Коротковолновое ультрафиолетовое — С	100-280
Средневолновое ультрафиолетовое — В	280-315
Длинноволновое ультрафиолетовое — А	315-400
Видимый свет:	400-440
Фиолетовый	440-500
Синий Зеленый	500-570
Желтый	570-590
Оранжевый	590-630
Красный	630-770
Инфракрасное	780-1000

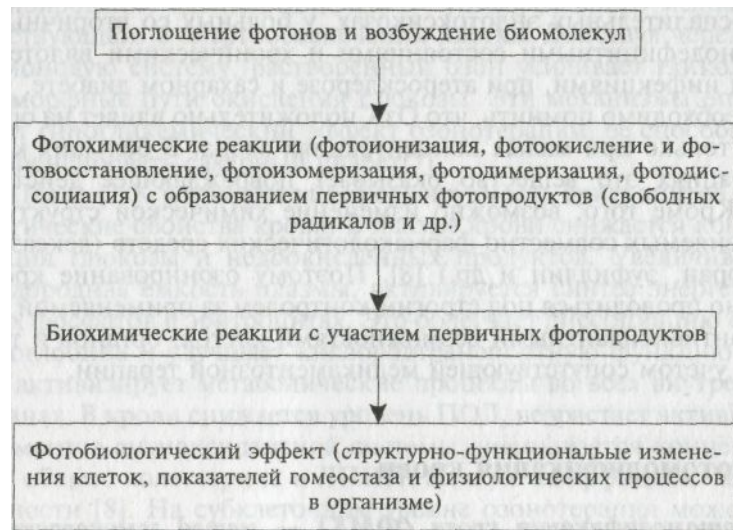


Рис. 1.2 Основные стадии процесса [3]

клеток, гемоглобин и т.д.), запускают фотобиологические процессы, которые реализуются на уровне клетки, систем или целого организма [3, 21] (рис. 1.2).

Лечебное действие фотомодификации обусловлено фотобиологическими процессами на молекулярном и клеточном уровне,

возникающими при непосредственном воздействии оптического излучения на определенный объем крови, а также структурно-функциональными и биохимическими изменениями при смешивании фотомодифицированной крови с необлученной кровью. Третий период лечебного воздействия характеризуется вторичными изменениями в организме больного на системном уровне, регистрируемыми клиническими, лабораторными, функциональными и морфологическими исследованиями.

Кровь является многокомпонентной биологической системой биомолекулы форменных элементов и плазмы которой поглощают различные фотоны, поэтому лечебные эффекты фотомодификации крови крайне разнообразны и зависят от длины волны, дозы излучения и числа процедур.

Фотомодификация крови в режиме *коротковолнового ультрафиолета* генерирует активные формы кислорода, значительно активирует перекисное окисление липидов, обладает бактерицидным и вирусоцидным действием, способствует активации эритропоэза, но может повреждать клетки крови [3].

Средне- и длинноволновый ультрафиолет стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, неспецифическую резистентность, способствует выделению лимфокинов и монокинов циркулирующими мононуклеарными клетками, снижает лейкоцитарный индекс интоксикации, обладает противоотечным и десенсибилизирующим действием, модулирует (при дозе падающего излучения 420 Дж/м² повышает, а при дозе 840 Дж/м² снижает) гемостатический потенциал крови, усиливает фибринолитическую активность, нормализует газовый состав и кислотно-основное равновесие крови [3, 21].

Видимый свет в фиолетово-сине-зеленой области увеличивает интенсивность метаболических реакций, активирует восстановительные процессы, обладает обезболивающим, бактерицидным действием, восстанавливает жизнеспособность УФ-поврежденных клеток, способствует уменьшению в крови концентрации холестерина и триглицеридов, активирует эритропоэз, снижает вязкость крови, модулирует агрегационную активность тромбоцитов (восстанавливает при снижении, даже медикаментозном, снижает при повышении), улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию [26, 42].

Красный свет независимо от исходного состояния подавляет агрегационную активность тромбоцитов, улучшает деформи-

руемость эритроцитов, способствует активации антиоксидантной системы, активирует тканевые энергообразующие процессы, усиливает интенсивность гликолиза, снижает коэффициент потребления кислорода тканями, улучшает реологические показатели крови и микроциркуляцию [21].

Воздействие *инфракрасного излучения* на кровь переводит кислород из триплетной в синглетную высокоактивную форму, способствует стимуляции иммунной и фагоцитарной системы, нормализует показатели свертывающей системы и фибринолиза [55]. Интересно, что при определенных условиях излучение различной длины волны может приводить к сходным эффектам. Это можно объяснить феноменом фотолюминесценции, когда биомолекулы, адсорбировав энергию света определенной длины волны, передают ее другим молекулам и переводят их в активное состояние [3].

Таким образом, лечебное действие фотомодификации крови обусловлено иммунокоррекцией, улучшением реологических свойств и изменением гемостатического потенциала циркулирующей крови, улучшением микроциркуляции, стимуляцией эритропоэза, повышением кислородной емкости крови, нормализацией кислотно-основного состояния, нормализацией и стимуляцией регенераторных и обменных процессов. Следует помнить, что стимулирующий эффект фотомодификации крови наблюдается лишь при снижении реактивности, подавлении, но не полном снижении, защитно-компенсаторных реакций.

Фотомодификация крови может проводиться путем реинфузии, алло- и аутоотрансфузии фотомодифицированной крови, экстракорпоральной фотомодификации крови, внутрисосудистой модификации крови, а также фотомодификации крови во время комбинированной операции ЭГК [3, 21].

В настоящее время выпускается большое число разновидностей приборов для фотомодификации крови (табл. 1.15). Их можно разделить на две большие группы: аппараты, излучающие монохроматический, когерентный, поляризованный свет (лазеры), и аппараты, излучающие гетерохроматический свет. Кроме гелий-неонового (длина излучения 632 нм) и полупроводникового (длина излучения 820—850 нм) лазера, существуют также азотный (длина излучения 337 нм), аргоновый (длина излучения 488—514 нм), узкополосный светодиодный (длина излучения 660 нм) [50] и рубиновый (длина излучения 690 нм) лазеры. Од-

нако мы не встретили достоверных данных об их применении для фМК. Достоинства монохроматического света по сравнению с гетерохроматическим на данный момент оценить практически невозможно в силу несопоставимости спектральных характеристик, используемых для фМК приборов.

Лампы, используемые в аппаратах для фМК, имеют способность со временем уменьшать мощность излучения. Кроме того, потеря мощности может происходить из-за поврежденного световода. Поэтому при проведении фотомодификации крови необходим постоянный контроль мощности излучения. Принципиальное значение при проведении этого вида лечения имеет дозиметрический контроль, поскольку характер физиологических процессов в организме, вызываемых фМК, зависит не только от спектра излучения, но и от поглощаемой дозы. Однако определение поглощенной кровью дозы затруднено, и в клинической практике используется другой показатель — доза падающего излучения, которая определяется умножением энергетической освещенности в плоскости воздействия источника излучения на время действия излучения.

Фотомодификация крови в большинстве случаев не относится к основным операциям ЭГК. Для достижения клинического эффекта обычно необходим курс из 4—5 сеансов при УФОК и 8-10 сеансов при ЛОК. Но она часто используется в составе комбинированных операций ЭГК с целью усиления или дополнения эффектов основной операции. Так, использование УФО крови перед колонкой с сорбентом позволяет почти в 2 раза увеличить эффективность сорбции барбитуратов [40], а дополнение плазмообмена ультрафиолетовым облучением возвращаемой глобулярной массы потенцирует его иммунокорректирующее действие [35].

Новые возможности фМК открывает метод *фотофореза*, используемый в онкологической и гематологической практике. Суть этого метода заключается во введении больному фотосенсибилизатора (8-метоксипсоралена), который после длинноволнового ультрафиолетового облучения активируется и связывается с ДНК, вызывая при этом повреждение быстроделющихся клеток. Повреждение патологических клеток увеличивает их иммуногенность и вызывает по отношению к ним мощный антиидиотипический иммунный ответ [83].

Таблица 1.15

Аппараты для фотомодификации крови

Свойства аппарата	Аппараты, излучающие монохроматический свет (лазеры)		Аппараты, излучающие гетерохроматический свет	
			ультрафиолетового диапазона	ультрафиолетового и видимого диапазона
Преобладающий спектр излучения	632 нм	820-850 нм	200-280 нм*** 280-400 нм	(1) 280-400 нм** (2) 360-470 нм (3) 400-580 нм
Мощность излучения	0,5-2 мВт (2-25 мВт)*	0-200 мВт (2-15 мВт)*	8 - 10 мВт	(1) - 60 мВт (2) - 40 мВт (3) - 20 мВт
Облучение в кювете	-	-	+	-
Возможность подключения световода	+	+	-	-
Представители	АЛОК, «Шатл», ЛС-ЛОК, АТОЛЛ	АЛТО-05М	«Изоolda», ЭУФОК, «Фогон-1», «Надежда»	ОВК-3, ОВК-4, ЛС-УФО

* Мощность, используемая при облучении крови.

** Диапазон зависит от используемого светофильтра.

*** Диапазон зависит от установленной лампы.

Магнитная гемотерапия

Магнитная гемотерапия (МП) предполагает дозированное воздействие магнитных полей различных характеристик на кровь, циркулирующую в экстракорпоральном контуре. Воздействие магнитных полей способствует поддержанию определенного расстояния между клетками крови (эквидистантности), а также модифицирует структуру метаболитов белковой и небелковой природы. Это препятствует агрегации форменных элементов и изменяет течение процесса массообмена в экстракорпоральном контуре, способствуя его интенсификации.

МГТ обладает выраженным реокорректирующим действием. Она способствует снижению вязкости крови при всех скоростях

сдвига, уменьшению жесткости эритроцитарных мембран и спонтанной агрегации эритроцитов, улучшению их деформируемости. После воздействия магнитного поля несколько снижается гематокрит, ускоряется СОЭ.

Значительно угнетается адгезивная и агрегационная функция тромбоцитов (на 20-80%). Агрегатограммы тромбоцитов после МГТ напоминают кривые, получаемые при приеме антиагрегантов, прежде всего аспирина. Увеличивается активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время, уменьшается величина протромбинового индекса, укорачивается время эуглобулинового фибринолиза, снижается концентрация растворимых комплексов мономеров фибрина [33].

Собственный детоксикационный эффект этой методики незначителен, однако она существенно повышает детоксикационную эффективность других методов ЭГК (гемосорбции, гемодиализа) [35]. В частности, при сочетанном применении МГТ и гемосорбции интенсивность сорбции возрастает на 30—200% (барбитуратов — на 41%, амитриптилина — более чем в 2 раза), существенно уменьшается травма форменных элементов в экстракорпоральном контуре [16]. Еще одним эффектом, полученным после проведения магнитной гемотерапии, является восстановление чувствительности холинэстеразы крови при отравлении фосфорорганическими соединениями [45].

А.И.Тепляков и соавт. [65] выявили наличие у МГТ определенного иммуномодулирующего эффекта, проявляющегося изменением показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, структурно-функциональных параметров иммунокомпетентных клеток, цитокинового статуса. Однако интерпретация представленных данных относится пока к области гипотез.

МГТ проводится в России прежде всего с помощью аппарата УМГТ-3 (НПФ «Микро»), который может генерировать как постоянные, так и импульсные магнитные поля. Первые больше влияют на изменение гемореологических и гематологических показателей, вторые — на интенсивность массообмена и повышение детоксикационной эффективности методов ЭГК. При сочетании МГТ с УФО крови более благоприятная динамика гематологических показателей эндотоксикоза достигается на фоне импульсных полей [45].

Оригинальный аппарат для МГТ «Гемоспок» (ООО «Интерс-Пок») разработан в Белоруссии. Аутогемомагнитотерапия с по-

Таблица 1.15

Аппараты для фотомодификации крови

Свойства аппарата	Аппараты, излучающие монохроматический свет (лазеры)		Аппараты, излучающие гетерохроматический свет	
			ультрафиолетового диапазона	ультрафиолетового и видимого диапазона
Преобладающий спектр излучения	632 нм	820-850 нм	200-280 нм*** 280-400 нм	(1) 280-400 нм** (2) 360-470 нм (3) 400-580 нм
Мощность излучения	0,5-2 мВт (2-25 мВт)*	0-200 мВт (2-15 мВт)*	8 -10 мВт	(1) - 60 мВт (2) - 40 мВт (3) - 20 мВт
Облучение в кювете	-	-	+	-
Возможность подключения световода	+	+	-	-
Представители	АЛОК, «Шатл», ЛС-ЛОК, АТОЛЛ	АЛТО-05М	«Изоolda», ЭУФОК, «Фотон-1», «Надежда»	ОВК-3, ОВК-4, ЛС-УФО

* Мощность, используемая при облучении крови.

** Диапазон зависит от используемого светофильтра.

*** Диапазон зависит от установленной лампы.

Магнитная гемотерапия

Магнитная гемотерапия (МП) предполагает дозированное воздействие магнитных полей различных характеристик на кровь, циркулирующую в экстракорпоральном контуре. Воздействие магнитных полей способствует поддержанию определенного расстояния между клетками крови (эквистантности), а также модифицирует структуру метаболитов белковой и небелковой природы. Это препятствует агрегации форменных элементов и изменяет течение процесса массообмена в экстракорпоральном контуре, способствует его интенсификации.

МГТ обладает выраженным реокорректирующим действием. Она способствует снижению вязкости крови при всех скоростях

сдвига, уменьшению жесткости эритроцитарных мембран и спон-танной агрегации эритроцитов, улучшению их деформируемости. После воздействия магнитного поля несколько снижается гематокрит, ускоряется СОЭ.

Значительно угнетается адгезивная и агрегационная функция тромбоцитов (на 20-80%). Агрегатограммы тромбоцитов после МГТ напоминают кривые, получаемые при приеме антиагрегантов, прежде всего аспирина. Увеличивается активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время, уменьшается величина протромбинового индекса, укорачивается время эуглобулинового фибринолиза, снижается концентрация растворимых комплексов мономеров фибрина [33].

Собственный детоксикационный эффект этой методики незначителен, однако она существенно повышает детоксикационную эффективность других методов ЭГК (гемосорбции, гемодиализа) [35]. В частности, при сочетанном применении МГТ и гемосорбции интенсивность сорбции возрастает на 30-200% (барбитуратов — на 41%, амитриптилина — более чем в 2 раза), существенно уменьшается травма форменных элементов в экстракорпоральном контуре [16]. Еще одним эффектом, полученным после проведения магнитной гемотерапии, является восстановление чувствительности холинэстеразы крови при отравлении фосфорорганическими соединениями [45].

А.И.Тепляков и соавт. [65] выявили наличие у МГТ определенного иммуномодулирующего эффекта, проявляющегося изменением показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, структурно-функциональных параметров иммунокомпетентных клеток, цитокинового статуса. Однако интерпретация представленных данных относится пока к области гипотез.

МГТ проводится в России прежде всего с помощью аппарата УМГТ-3 (НПФ «Микро»), который может генерировать как постоянные, так и импульсные магнитные поля. Первые больше влияют на изменение гемореологических и гематологических показателей, вторые — на интенсивность массообмена и повышение детоксикационной эффективности методов ЭГК. При сочетании МГТ с УФО крови более благоприятная динамика гематологических показателей эндотоксикоза достигается на фоне импульсных полей [45].

Оригинальный аппарат для МГТ «Гемоспок» (ООО «Интерспок») разработан в Белоруссии. Аутогемомагнитотерапия с по-

мощью этого аппарата (переменное магнитное поле, напряженность 120 мТл, частота 60—200 Гц, продолжительность импульса 50 мс) у больных с ИБС и ишемической болезнью головного мозга позволила добиться улучшения различной степени выраженности практически у всех больных. Значительно увеличилась толерантность к физической нагрузке, уменьшились головные боли, головокружение, улучшились показатели центральной гемодинамики, в особенности исходно затрудненный венозный отток [48].

МГТ показана для лечения острых экзо- и эндотоксикозов при сочетанном использовании с методами искусственной детоксикации организма с целью повышения их эффективности и дополнительной коррекции нарушений гомеостаза. Экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия может применяться самостоятельно для коррекции вторичных метаболических нарушений при атеросклерозе и опосредованных им заболеваниях. Учитывая сложность выполнения агрегационных тестов, простым и достаточно информативным способом контроля за эффективностью МГТ является определение изменения после МГТ показателя гематокрита, СОЭ и уровня в крови «средних молекул»: лучшему результату по агрегационным тестам соответствует наибольшее уменьшение значений этих показателей.

Комбинированные и сочетанные методы экстракорпоральной гемокоррекции

При проведении экстракорпоральной гемокоррекции могут применяться как какой-либо один, так и различные методы ЭГК, может изменяться их интенсивность и направленность. Часто для достижения желаемого результата необходима комбинация методов гемокоррекции в одном экстракорпоральном контуре или выполнение сочетанных операций друг за другом или параллельно, но с использованием разных экстракорпоральных контуров. Это позволяет потенцировать эффекты основной экстракорпоральной операции, дополнять их, нивелировать ее отрицательное действие или увеличивать селективность [6, 20]. Возможные варианты комбинированных и сочетанных экстракорпоральных операций представлены в табл. 1.16

Основные комбинированные и сочетанные экстракорпоральные операции

Наименование	Преимущества комбинации или сочетания
ПФ+ПС	Потенцирование детоксикационного эффекта Экономия донорской плазмы и альбумина по сравнению с плазмообменом
ПФ+ТЦТФ), ПФ+ТПС	Повышение селективности Потенцирование реокорректирующего эффекта Экономия инфузионных сред
ПФ+КФ(КП), ПФ+КПС	Повышение селективности Потенцирование иммунокорректирующего и реокорректирующего эффекта Экономия инфузионных сред
ПФ+ГО возвращаемой глобулярной массы	Потенцирование реокорректирующего и детоксикационного эффекта
ПФ+ЛОК возвращаемой глобулярной массы	Потенцирование реокорректирующего эффекта
ПФ+УФО возвращаемой глобулярной массы	Потенцирование иммунокорректирующего эффекта
ПФ+ТЦФ или ПТЦФ	Потенцирование иммунокорректирующего и реокорректирующего действия
ПФ+ЛЦФ (ПЛЦФ)	Потенцирование иммунокорректирующего эффекта
ПФ+ПС+ГО возвращаемой глобулярной массы	Потенцирование детоксикационного и реокорректирующего эффектов Экономия донорской плазмы и альбумина по сравнению с плазмообменом
ПФ+КсП плазмы	Потенцирование детоксикационного и иммунокорректирующего эффектов
ПФ+ОЭ	Потенцирование детоксикационного и иммунокорректирующего эффектов
ПФ+(НЭХО, Оз) возвращаемой глобулярной массы	Потенцирование иммунокорректирующего эффекта
ПФ + ЭФТ	Повышение эффективности и селективности, уменьшение побочных действий сопутствующей медикаментозной терапии
ЭФ+ГО	Профилактика постоперационных ишемических осложнений
Уф+ГС	Потенцирование детоксикационного эффекта Коррекция гипергидратации

Продолжение табл. 1.16

Наименование	Преимущества комбинации или сочетания
ГД+ГС или ГД и ГС*	Потенцирование детоксикационного эффекта
ГС+ГО	Потенцирование детоксикационного и реокорригирующего и иммунокорригирующего эффектов Нивелирование постгемосорбционной гипоксемии Возможность вено-артериальной (в том числе региональной) перфузии
ГО+ГФ	Потенцирование детоксикационного и иммунокорригирующего эффектов
ЛОК+ГС (ПФ, ГД)	Потенцирование детоксикационного эффекта
УФОК+ГС (ПФ, ГД)	Потенцирование детоксикационного и иммунокорригирующего эффектов
НЭХО (ОзК)+ГС НЭХО (ОзК)+ГД	Потенцирование детоксикационного и иммунокорригирующего эффектов
МГТ и ГС(ГД) МГТ + ГС (ГД)	Потенцирование детоксикационного и реокорригирующего эффектов

Примечание: * ГД+ГС — комбинированная операция, ГД и ГС — сочетанная операция.

Сокращения: ПФ — плазмаферез, ЭЦФ — эритроцитаферез, ЛЦФ — лейкоцитаферез, ТЦФ — тромбоцитаферез, ПТЦФ — плазмотромбоцитаферез, ПЛЦФ — плазмолейкоцитаферез, ГД — гемодиализ, ГФ — гемофильтрация, УФ — ультрафильтрация, ГС — гемосорбция, ПС — плазмосорбция, КФ- криоаферез, КП — криопреципитация, КПС — криоплазмосорбция, ТП — термореципитация, ТФ — термофильтрация, ТПС — термоплазмосорбция, КсП — ксеноперфузия, НЭХО — непрямо́е электрохимическое окисление, ОзК — озонирование крови. МГТ — магнитная гемотерапия, ГО — гемоксигенация, ЛОК — лазерное облучение крови, УФОК — ультрафиолетовое облучение крови, ОЭ — отмывание эритроцитов, ЭФТ — экстракорпоральная фармакотерапия.

ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

ЭГК оказывает комплексное воздействие на организм. В силу того, что происходит вмешательство в среду, обеспечивающую в целостном организме поддержание метаболического и информационного гомеостаза, возникают многообразные эффекты, которые с известной долей условности можно разделить

на три группы: специфические, неспецифические и дополнительные [6, 20]. Основными специфическими эффектами ЭГК являются детоксикация, иммунокоррекция и реокоррекция [6, 19, 20] (табл. 1.17).

Таблица 1.17

Специфические эффекты экстракорпоральной гемокоррекции
(по К.Я. Гуревичу [6, 20] с дополнениями)

Эффект	Механизм реализации
Детоксикация	Элиминация патологических субстанций Биотрансформация патологических субстанций «Деблокирование» биологических систем детоксикации (элиминации и биотрансформации)
Реокоррекция	Снижение вязкости крови Повышение пластичности клеток крови Снижение агрегационных свойств клеток крови Удаление клеток крови Вазодилатация
Имунокоррекция	Элиминация антигенов, антител, циркулирующих иммунных комплексов, цитокинов, иммунокомпетентных клеток «Деблокирование» иммунной системы

Специфические эффекты

Детоксикация достигается путем элиминации экзогенных и эндогенных токсических субстанций. К экзогенным токсинам относят вещества, поступившие в организм извне. В качестве примеров можно привести отравления фосфорорганическими инсектицидами, четыреххлористым углеродом, различными фармакологическими препаратами. В роли эндогенных токсических субстанций (ЭТС) выступают вещества, образующиеся в самом человеческом организме в результате нарушенного обмена веществ.

Так, при печеночной недостаточности методы ЭГК применяются для удаления:

- аммония, нарушающего цикл трикарбоновых кислот в мозговой ткани, вызывающего повреждение мембран нейронов;
- меркаптанов, сульфоксидов и фенолов, ингибирующих митохондриальное дыхание, АТФ-азу, фосфофруктокиназу;
- полиненасыщенных жирных кислот, угнетающих активность гликолитических ферментов;
- ароматических аминокислот, вызывающих энцефалопатию;
- эндотоксина кишечной палочки, повреждающего гепатоциты, угнетающего процесс мочевинообразования.

При почечной недостаточности с помощью методов ЭГК проводят элиминацию из организма уремических токсинов и неидентифицированных гуморальных веществ, среднемолекулярных олигопептидов.

При инфекционных заболеваниях и бактериальных инфекциях, кроме продуктов измененного метаболизма, при ЭГК удаляются экзо- и эндотоксины и сами патогенные микроорганизмы. Имеются сведения о разрушении микробных клеток, в частности, лептоспир при их контакте с поверхностью сорбента.

Вплотную к детоксикации, возможно, примыкает антиоксидантный эффект экстракорпоральных операций. Элиминация продуктов свободнорадикального окисления из организма приводит к увеличению активности факторов антиоксидантной защиты. Существенную роль играет в этом и определенная травма форменных элементов в экстракорпоральном контуре, поскольку основные антиоксиданты сосредоточены в основном внутриклеточно.

Следует заметить, что при проведении методов ЭГК одновременно удаляется значительное количество веществ, которые обладают биорегуляторными эффектами. Элиминируются медиаторы воспаления, продукты кининогенеза, ферменты, гормоны и другие субстанции, обладающие биологической активностью. При контакте с поверхностью сорбентов и мембран под воздействием электромагнитных технологий происходит каталитическая биотрансформация токсических и биорегуляторных веществ, десорбция с поверхности клеток крови и транспортных белков и элиминация лигандов различной природы, токсических веществ, микроорганизмов, рецепторных структур. Это про-

является повышением дзета-потенциала клеток, увеличением их электрофоретической подвижности [3, 43, 47].

Элиминация и модификация токсических и биологическиактивных веществ в ходе операций ЭГК приводит к разрыву имеющихся порочных кругов, улучшению работы функциональной системы (ФУС) детоксикации. Этим проявляется так называемый «деблокирующий» эффект ЭГК.

Второй специфический эффект методов ЭГК — *реокоррекция*. Любая операция ЭГК воздействует практически на все звенья (плазменное, клеточное и сосудистое), определяющие текучесть крови. Удаление, например, в ходе плазмафереза фибриногена, глобулинов, парапротеинов, других грубодисперсных белков отчетливо снижает вязкость плазмы. В ходе операции за счет каталитической активности поверхности сорбентов и массообменных устройств изменяются функциональные свойства мембран клеток крови, в частности, повышается пластичность и снижаются агрегационные свойства эритроцитов. Значительно уменьшается количество эритроцитов с дефектами мембран и старых функционально малоактивных форм. Многие авторы отмечают в ответ на ЭГК снижение способности эритроцитов к агрегации и дезагрегацию уже сформировавшихся эритроцитарных агрегатов из-за нарушения мостиков в агрегате вследствие сорбции фибрина и гамма-глобулинов, повышения электростатического распора между клетками в результате очищения от адсорбированных на их поверхности молекул. Все это приводит к снижению кажущейся и динамической вязкости крови при различных скоростях сдвига, улучшению показателей эластичности форменных элементов.

В то же время имеются данные и о негативном влиянии сорбционных методов на реологические показатели, в частности на агрегационную способность тромбоцитов. Ее увеличение происходит из-за активации тромбоцитов при контакте с элементами экстракорпорального контура. Однако улучшение вязкостных характеристик плазмы и эритроцитов превалирует над этим эффектом. Кроме того, ускоренное удаление гиперактивированных тромбоцитов и изменение функционального состояния их мембран могут сообщать их пулу более полноценное функционирование в виде обратной агрегации и более полноценной дезагрегации под влиянием направленно действующих медикаментов и инфузионных сред, применяемых в сочетании с ЭГК. Возни-

кающая после тех или иных вариантов экстракорпоральных гемокорректирующих операций относительная тромбоцитопения (элиминационного или гемодилуционного характера) приводит к более оптимальному функционированию всей системы «мегакариоцит-тромбоцит».

Наконец, активное выведение сосудод-активных веществ, направленное изменение газового состава крови в ходе комбинированных операций ЭГК способствуют вазодилатации и улучшению гемодинамических показателей. Происходит увеличение объемных показателей кровообращения, ударного и минутного объема работы левого желудочка. Уменьшается общее периферическое сопротивление. Положительная динамика реологических и гемодинамических показателей реализуется улучшением микроциркуляции, возрастанием транскапиллярного режима, оптимизацией кислородного снабжения органов и тканей, нормализацией измененного тканевого метаболизма. Это также приводит к улучшению деятельности ФУС детоксикации.

Еще одним специфическим эффектом операций ЭГК является *иммунокоррекция*. Она, как и другие эффекты, достигается несколькими механизмами. Механическое удаление из кровяного русла антигенов и антител, в том числе аутологичных, «разгружая» на какой-то промежуток времени специфические иммунные механизмы их элиминации, обеспечивает повышение активности и надежности функционирования этих систем. Нормализуются показатели, характеризующие степень аллергизации организма — титры гемагглютинирующих микробных и тканевых антител, иммуноглобулинов, реакции бласттрансформации лимфоцитов с различными антигенами. Кроме непосредственной элиминации, возможен отрыв некоторых антигенов от их белковых носителей, например, отрыв гаптенот от преальбуминов при лечении больных с гаптен-индуцированными аллергозами.

Одним из основных механизмов считается снижение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), объясняющееся, кроме элиминации, изменением их физико-химических свойств, снижением способности фиксировать комплемент, повышением сродства к фагоцитам, индукцией высокоаффинных к антигенам антител, повышением функциональной активности клеток, ответственных за миграцию и переработку ЦИК.

Существенное значение имеет и удаление иммунокомпетентных клеток при лейкоцитаферезе и задержка их на сорбенте при

гемосорбции и лимфосорбции. При сорбционных операциях происходит модификация оставшихся клеток — восстановление фосфолипидного состава клеточной мембраны, нормализация транспорта кальция, активация аденилатциклазной системы, снятие блока с рецепторов, изменение их структуры. Важность удаления активированных иммунокомпетентных клеток подтверждает работа Е.Н. Амосовой и соавт.[2], которые проводили гемосорбцию на ДНК-содержащем сорбенте при системной красной волчанке. Авторы не получили послеоперационного «рикошета» — активации синтеза антител той же специфичности, являющегося наиболее серьезным нежелательным эффектом селективной иммунной плазмасорбции. Наиболее вероятной причиной этому явлению, по их мнению, может быть сорбция примированных ДНК В-лимфоцитов, на поверхности которых экспрессировано большое количество специфических антител. Взамен удаленных клеток из костного мозга поступают менее зрелые клетки, несенсибилизированные к тканям организма и более чувствительные к гормонам и лекарственным препаратам, обладающие, кроме иммунных, еще трофическими и морфогенетическими свойствами [59].

Не вызывает сомнения активизирующее влияние методов ЭГК на неспецифическую резистентность организма. Повышается бактерицидная активность сыворотки, содержание комплемента, лизоцима, функциональная активность фагоцитарной системы с увеличением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа нейтрофилов, нормализуются показатели спонтанной миграции лейкоцитов.

К третьему механизму иммунокоррекции относится оптимизация активности функционирования элементов моноцитарно-макрофагальной системы. Она вызвана изменением функциональных свойств клеточных мембран иммунокомпетентных клеток. Кроме того, после перфузионных операций изменяется соотношение лимфокинов, факторов роста и других регуляторов активности иммунокомпетентных клеток.

Необходимо отметить, что адекватное функционирование иммунной системы, как правило, сохраняется в течение нескольких месяцев после экстракорпоральной «разгрузки». Возможно, период пониженной антигенной нагрузки используется для перестройки активности механизмов связывания и выведения антигенов.

Неспецифические эффекты

Неспецифические эффекты ЭГК [6, 20] определяются прежде всего контактом с поверхностями магистралей и массообменных устройств. При этом индуцируются реакции тех систем организма, которые реагируют обычно на внедрение во внутреннюю среду чужеродных субстанций, несмотря на стремление разработчиков экстракорпорального оборудования к полной биологической совместимости материалов, избираемых для производства устройств, составляющих экстракорпоральный контур.

Изменение активности регуляторных нейрогуморальных систем, входящее в определение «стресс», может быть также включено в состав неспецифических патогенетических механизмов сорбционной терапии. Стрессовые реакции могут быть подразделены на *технологические*, связанные с использованием той или иной экстракорпоральной технологии, и *психоэмоциональные*, связанные с волнением пациента и ожиданием экстракорпоральной операции, попаданием в психологически непривычную атмосферу операционной или процедурной, болевыми ощущениями при пункции и (или) катетеризации сосудов.

К неспецифическим эффектам в значительной мере можно также отнести кратковременную иммунодепрессию, максимально выраженную в течение 1—3-х суток после операции, а также гемодинамические реакции, вызванные перераспределением жидкости и клеток крови. По-видимому, неспецифическим эффектом является и повышение чувствительности клеток и органов-мишеней к лекарственным средствам, происходящее после экстракорпоральных операций. Появляется возможность снизить дозы глюкокортикостероидных препаратов, появляется эффект от ранее безуспешной антибиотикотерапии.

Дополнительные эффекты

Дополнительные эффекты ЭГК [6, 20] связаны с применением во время операции как обязательных, так и специальных медикаментозных средств: гепарина, глюкокортикостероидных препаратов, пластификаторов клеток крови, анти- и дезагрегантов, препаратов кальция, калия, магния, вено- и кардиотоников, а также инфузионных растворов и трансфузионных сред. За счет

специальных трансфузионных и медикаментозных программ удается, с одной стороны, значительно потенцировать специфическое действие операций ЭГК, с другой — нивелировать или снизить отрицательные эффекты вмешательства. Хорошо известны эффекты таких самостоятельных лечебных методик, как управляемая гемодилюция, управляемая гемофилия, вазоплегия и управляемая гипотензия, компонентная гемотрансфузионная и инфузионная терапия, форсированный диурез, дезагрегационная терапия, антибактериальная химиотерапия и т.д.

При применении в сочетании с ЭГК возможности этих методик расширяются. Так, например, направленное применение гемодилюции, реокорректоров значительно потенцирует специфический реокорректирующий эффект операций ЭГК. Экстракорпоральная детоксикация выигрывает при использовании в инфузионном сопровождении специальных детоксикационных сред, периферических сосудорасширяющих средств. Становится возможным применение больших доз даже относительно токсичных антибиотиков в расчете на их быстрое выведение при экстракорпоральной операции. Большое значение имеет получение возможности проведения адекватной трансфузионной программы в сочетании с экстракорпоральной дегидратацией у больных с синдромом гипергидратации при сердечной и почечной недостаточности.

Механизмы ЭГК

После рассмотрения эффектов операций экстракорпоральной гемокоррекции можно заключить, что в основе действия большинства из них лежат всего лишь несколько фундаментальных механизмов. Эти механизмы можно разделить на прямые и опосредованные. Наиболее изученными прямыми механизмами являются элиминация, биотрансформация и замещение (табл. 1.18).

Таблица
Прямые механизмы действия экстракорпоральной гемокоррекции

Операция	Элиминация	Биотранс- формация	Замещение
Обменное переливание кро- ви			+++
Гемодиализ	+++	-	+
Ультрафильтрация	+	-	-
Гемофильтрация	+++	-	+
Гемодиафильтрация	+++	-	+
Плазмаферез	++	-	+
Плазмообмен	++	-	+++
Лейкоцитаферез	++	-	-
Тромбоцитаферез	++	-	-
Эритроцитаферез	++	-	-
Гемосорбция	+++	++	-
Плазмосорбция	++	+	-
Лимфосорбция	++	++	-
Ксеноперфузия	+	+	++
Гемоксигенация	+	++	+
Фотомодификация крови	-	+	-
Магнитное облучение крови	-	+	-
Непрямое электрохимиче- ское окисление			
Озонирование крови	-	-	-
Кислотная гепариновая пре- ципитация	++		
Криопреципитация	++	+	-
Криосорбционная обработка плазмы			
Термопреципитация			—

Элиминация — механизм, подразумевающий под собой удаление каких-либо веществ, микроорганизмов из плазмы крови, лимфы с поверхности клеток, а в некоторых случаях и удаление клеток крови. Ее считают основным механизмом действия методов ЭГК, который часто определяет их эффективность. Элими-

национные возможности методов различаются в зависимости от типа удаляемой субстанции, связи ее с белками или клетками крови (табл. 1.19).

Таблица 1.19

Выбор экстракорпоральной операции в зависимости от типа удаляемых субстанций

Тип удаляемых субстанций	Основной путь естест- венной элиминации	Предпочтительная операция ЭГК
Газообразные вещества	Выделяются через легкие	Гемоксигенация
Вода	Выделяются через почки	Ультрафильтрация Гемофильтрация
Электролиты и другие низкомолекулярные гид- рофильные вещества	Выделяются через почки	Гемодиализ Гемодиафильтрация
Среднемолекулярные гидрофильные вещества	Выделяются через почки	Гемофильтрация Гемодиафильтрация Гемосорбция Плазмосорбция
Гидрофобные низко- и среднемолекулярные ве- щества, связанные с белками или клетками крови	Биотрансформируются в печени или легких с по- следующим удалением через почки и ЖКТ. Приобретают свойства гаптенов и поглощаются клетками иммунной сис- темы	Плазмаферез Плазмофильтрация Неселективные сорбци- онные методы Комбинированные опе- рации с ЛОК, УФО, НЭХО озонированием крови
Высокомолекулярные соединения (белки, им- мунные комплексы, эн- дотоксины)	Элиминируются клетка- ми системы мононукле- арных фагоцитов	Плазмаферез Плазмофильтрация Селективные и неселек- тивные сорбционные ме- тоды Преципитационные ме- тоды
Бактерии, вирусы	Элиминируются клетка- ми системы мононукле- арных фагоцитов	Неселективные сорбци- онные методы
Клетки крови	Разрушаются в печени, селезенке, костном мозге	Цитаферезы

В большинстве случаев элиминация может быть выражена количественно. Наиболее распространенными расчетными показателями являются клиренс, диализабельность, коэффициент

ультрафильтрации, относительный клиренс и коэффициент просеивания.

Клиренс показывает, сколько миллилитров крови полностью очищается от вещества в минуту. Смысл понятия *диализабельность* идентичен понятию клиренс, но этот показатель рассчитывается для субстанций, содержащихся в диализной жидкости или замещающем растворе (субституате) с поправкой на их концентрацию на входе в массообменное устройство. *Коэффициент ультрафильтрации* характеризует гидравлическую проницаемость мембранного массообменного устройства (диализатора, гемофильтра) и показывает, на сколько миллилитров за час изменится ультрафильтрация при увеличении трансмембранного давления на 1 мм рт.ст. Учет данных показателей особенно важен при проведении операций с выраженной детоксикационной направленностью, обладающих наибольшей элиминационной мощностью, таких как гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация, гемосорбция, при которых происходит обработка цельной крови.

Относительный клиренс (константа элиминации, процент элиминации) показывает, какая часть протекающей через массообменное устройство жидкости полностью очищается от вещества. Близким по значению параметром является *коэффициент просеивания*, характеризующий долю вещества (средней или крупной молекулярной массы), фильтрующегося через гемо- или плазмочувствительный фильтр. Эти показатели необходимо учитывать при гемодиализации, гемофильтрации, операциях с реинфузией эксфузируемых компонентов (плазмосорбция, лимфосорбция, различные варианты преципитации).

Наиболее проста оценка элиминации при проведении аферезных методов, при которых отсутствует реинфузия удаляемых компонентов крови, таких как плазмаферез, эритроцитаферез, тромбоцитаферез, лимфоцитаферез и др., а также при обменном переливании крови. В этом случае достаточно знать только объем полученного компонента, а при цитаферезах также и концентрацию в нем клеток. Следует заметить, что суммарный элиминационный эффект операции ЭГК оценивается не только по этим показателям. Необходимо учитывать также время или объем перфузии, а также объем распределения удаляемого вещества в организме (объем воды тела, объем циркулирующей крови, плазмы и т.д.).

Биотрансформация — механизм, определяющий возникающие в ходе экстракорпоральной операции структурные, конформационные изменения веществ, рецепторов, клеточных мембран, оболочек микроорганизмов, приводящие к их ускоренному выведению органами ФУС детоксикации. Так, сорбция на активированных углях по сути является примером перфузии крови или ее компонентов через мощный катализатор. Мембранные поверхности массообменных устройств, обладая стационарным электрическим потенциалом, могут также выступать в роли катализаторов. Варианты каталитической биотрансформации могут вносить существенный вклад в клинические эффекты гемоперфузии через ксеноорганы и их клеточные производные. Примером субстратной биотрансформации является экстракорпоральная оксигенация. Насыщение протекающей через оксигенатор крови кислородом, как правило, существенно выше, чем в естественных условиях. В этой ситуации окислительные реакции, в том числе ряд реакций трансформации ксенобиотиков, промежуточных субстанций нормального метаболизма, эндотоксинов бактерий смещаются в сторону образования конечных продуктов. Близкие эффекты наблюдаются при озонировании крови и непрямом электрохимическом окислении. К операциям гемокоррекции, основным механизмом действия которых является биотрансформация, относятся методы квантовой гемотерапии: кванты лучевой энергии активируют некоторые ключевые ферментные системы. Так, кванты излучения гелий-неонового лазера, взаимодействуя с активными центрами супероксиддисмутазы, вызывают реактивацию этого фермента. Под воздействием УФ-красной крови происходит инактивация вирусных частиц. Клетки крови после ее фотомодификации начинают вырабатывать определенные регуляторные вещества пептидной природы.

Данный механизм изучается, как правило, при внедрении метода гемокоррекции в клиническую практику для лечения той или иной патологии. В дальнейшем его выраженность практически не оценивают из-за отсутствия доступных для широкого использования методов исследования.

Замещение — механизм, обусловленный не столько самой экстракорпоральной операцией, сколько сопутствующей трансфузионной и фармакотерапией, веществами и/или клетками, вводимыми с нативной донорской плазмой, криопреципитатом, кровью и т.д. Подтверждением его важности являются данные

P. Reinke et al. [88], показавшие лучшую выживаемость пациентов с сепсисом при проведении им плазмообменов, по сравнению с аналогичными пациентами, у которых использовали более мощные детоксикационные операции — продолжительную вено-венозную гемофильтрацию и гемодиофильтрацию. Наиболее значим вклад данного механизма в лечебный эффект экстракорпоральной операции при обменном переливании крови, плазмообмене и экстракорпоральной иммунофармакотерапии.

Прямые механизмы ЭГК лежат в основе ее опосредованных механизмов. Однако, выделение последних просто необходимо, так как достигаемая во время экстракорпоральной операции степень элиминации и биотрансформации обычно не сопоставима с получаемым клиническим эффектом, гораздо меньше его. Наиболее известными *опосредованными механизмами* считаются «*деблокирование*» *функции* органов и систем и восстановление чувствительности органов и систем к нейроэндокринной регуляции и фармакологической коррекции. «Деблокирование» функции органов ФУС детоксикации проявляется улучшением работы почек, печени, легких, иммунной системы. При этом возрастают клиренсовые показатели почек и печени, улучшается оксигенация крови, уменьшается концентрация иммунных комплексов в плазме крови и т.д. Не до конца ясен генез *восстановления чувствительности* органов и систем к нейроэндокринной регуляции и фармакологической коррекции. Оно выражается в появлении эффекта от медикаментозной терапии у пациентов, ранее резистентных к ней [13].

ОСНОВНЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАЦИЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

Принятие решения об использовании операций ЭГК должно исходить из общих клинических проблем, на которые следует взглянуть с двух направлений. Первое — насколько течение заболевания может быть изменено под влиянием перфузионной операции, а желаемый эффект может быть получен только за счет экстракорпоральной гемокоррекции или в сочетании с фармакологическим лечением. Второе — оправдывает ли достигаемый

терапевтический эффект высокую стоимость курса гемокоррекции или пациент может получить равнозначный результат, используя Другие, более дешевые методы терапии [30].

Успех может быть достигнут в том случае, если врач имеет достаточно знаний и опыта относительно ряда аспектов его применения [97], а именно:

- механизмов действия данной гемокорректирующей операции;
 - критериев оценки эффективности;
 - физиологических реакций на операцию;
 - показаний к применению той или иной операции;
 - общих клинических проблем, связанных с операцией;
 - побочных эффектов и осложнений, а также готовности к их коррекции;
 - особенностей организации проведения таких операций.
- Как только решение об экстракорпоральной гемокоррекции принято, *необходимо сформулировать четыре позиции*:
- выбрать функциональные критерии, гематологические и серологические маркеры, характеризующие течение заболевания, и показатели, используемые для проведения мониторинга с возможностью изменения программы лечения в курсе гемокоррекции;
 - решить практические аспекты, такие как тип операции, доступ к кровеносной системе, объем операции, частоту операций, вид поддерживающей терапии;
 - определить длительность курса, когда он должен быть начат и окончен, либо сколько должен продолжаться, если патологическое состояние является хроническим;
 - скорректировать базисную медикаментозную терапию в тесном сотрудничестве с лечащим врачом.

Операция ЭГК состоит из следующих этапов: премедикация, сосудистый доступ, гемодилюция, стабилизация крови, основная часть операции, завершение операции, послеоперационное поддержание и развитие достигнутого эффекта [19, 53].

Премедикацию назначают по показаниям больным, находящимся в тяжелом состоянии, состоянии средней тяжести при выраженных эмоциональных реакциях на обстоятельность проведения операции, при психомоторном неконтролируемом возбуждении и выраженном болевом синдроме. Как правило, она может включать анальгетик, антигистаминный препарат, транквилизатор (лучше мидазолам). При нестабильной гемодинамике и большим объеме заполнения экстракорпорального контура, которые

нельзя компенсировать инфузионной гемодилюцией, показаны прямые кардиотоники (допамин, добутамин). Медикаментозная коррекция гемодинамики может проводиться параллельно с регидратацией и гемодилюцией.

Сосудистый доступ для подключения аппаратов или устройств экстракорпоральной гемокоррекции осуществляется в зависимости от видов операции и предполагаемого способа гемоперфузии путем пункционного канюлирования или катетеризации вен и артерий. Лишь в отдельных случаях с необходимостью частого и длительного проведения экстракорпоральных операций используют вшивание артерио-венозного шунта, создают артерио-венозное соустье или осуществляют имплантацию катетера.

Различают следующие доступы для проведения экстракорпоральных операций, зависящие от места взятия крови для гемокоррекции и ее возврата в организм, которые определяются не только характером операции, но и состоянием больных: вено-венозный, вено-артериальный, артерио-венозный. В некоторых случаях может применяться вено- или артерио-портальный, а также порто-венозный доступ.

Гемодилюцию проводят в случаях гиповолемии с гемоконцентрацией (гематокрит более 45%, содержание гемоглобина более 140 г/л). Внутривенная инфузия при этом составляет до 20 мл/кг массы тела больного. Инфузионная программа определяется индивидуально с учетом состояния больного, вида патологии и включает низкомолекулярные коллоидные растворы (желатиноль, гелофузин, гемодез, реже реополиглюкин) в сочетании с кристаллоидными инфузионными средствами (лучше сбалансированными) в соотношении 1:3. По особым показаниям — растворы маннитола и альбумина. У больных, находящихся в критическом состоянии или с сопутствующей хронической недостаточностью кровообращения, темп инфузии определяется реакцией центрального венозного давления (ЦВД) или легочного давления заклинивания на инфузионную нагрузку. В функционально благоприятных условиях он должен составлять 400—600 мл/ч и более. У больных с гиповолемией без гемоконцентрации и дегидратации инфузионную подготовку к экстракорпоральной операции осуществляют в основном за счет вливания коллоидных растворов (альбумин, гелофузин, желатиноль, полиоксидин, препараты гидроксиптилкрахмала) до исчезновения клинических проявлений гиповолемии.

Для **стабилизации** крови разработано множество методик. Основные из них представлены в табл. 1.20 [54, 88]. Наиболее часто используют раствор гепарина из расчета 50—350 Ед на 1 кг массы тела больного (на одну операцию). При необходимости (длительная операция у больного с признаками гиперкоагуляции и тромбофилии) антикоагулянт вводят повторно в половинной дозе. В некоторых случаях суммарная доза средномолекулярного гепарина для системной стабилизации крови за операцию может достигать 600 Ед./кг. Гепаринизация при проведении экстракорпоральной гемокоррекции может быть *общей, региональной или комбинированной*. При *общей гепаринизации* гепарин с целью стабилизации крови может вводиться внутривенно больному непосредственно перед операцией, а при необходимости — повторно по ходу перфузии. При *региональной гепаринизации* препарат инфузируется постоянно капельно в экстракорпоральный перфузионный контур. Возможна *управляемая гепаринизация*, при которой гепарин после массообменного устройства нейтрализуется протамином сульфатом.

Иногда для региональной стабилизации крови в качестве антикоагулянта применяется 4% раствор натрия цитрата. Такая методика требует дополнительного введения адекватного количества препаратов кальция. *Комбинированная методика* включает предварительную гепаринизацию из расчета 70—150 Ед./кг массы тела с последующим капельным введением антикоагулянта в экстракорпоральный контур. Обычный гепарин стимулирует агрегационную активность тромбоцитов, поэтому при тромбоцитозе (тромбофилии), тромбоцитарных состояниях необходимо использовать низкомолекулярный гепарин в эквивалентной дозе и (или) *до введения гепарина* применять препараты, блокирующие функцию тромбоцитов (инъекционный аспирин — ацелизин, асписол до 0,9 г, олифен или ибустрин). При курсовом проведении экстракорпоральных операций с использованием в качестве антикоагулянта гепарина часто наблюдается «рикошет» в форме отсроченной гиперкоагуляции. Это часто является причиной эпизодов безболевой ишемии у пациентов с ИБС. В таких случаях необходимо профилактическое назначение средств, улучшающих показатели свертывания крови (солудексит, низкомолекулярный гепарин, препараты чеснока). Применение проста-Циклина, нафамостата мезилата и других препаратов, к сожалению, пока в нашей стране недоступно.

Методы стабилизации крови

Метод	Подготовка МОУ	Начальная доза	Поддерживающая доза	Мониторинг	Преимущества	Недостатки
Изотонический раствор натрия хлорида	2 л раствора	150-200 мл перед МОУ	150-200 мл перед МОУ	Визуальный контроль	Не используются антикоагулянты	Уменьшение времени эффективного функционирования МОУ
Гепарин	2500-10000 Ед/2л изотонического раствора натрия хлорида	5-10 Ед/кг	3-12 Ед/кг/ч	АСТ 200-250 сек РТТ - Т в 1,5-2 раза (40-60 с)	Стандартный метод, недорогой, удобный в применении	Риск кровотечения, тромбоцитопения, аллергия
Низко-молекулярный гепарин	—	40 мг	10-40 мг/6 ч	Активность анти-Ха-фактора плазмы 0,1-0,4 МЕ/мл (у пациентов без риска кровотечения 0,5-1,0 МЕ/мл)	Снижение риска кровотечения	Высокая стоимость, необходимость специального мониторинга
Гепарин регионально с нейтрализацией протамина сульфатом	2500 Ед/2 л изотонического раствора натрия хлорида	5-10 Ед/кг	3-12 Ед/кг/ч + протамин после МОУ	АСТ 200-250 с РТТ - Т в 1,5-2 раза (40-60 с)	Снижение риска кровотечения	Сложность, возможность «фрикошета», риск тромбоцитопении, побочные эффекты протамина, гипотензия

Продолжение табл. 1.20

Метод	Подготовка МОУ	Начальная доза	Поддерживающая доза	Мониторинг	Преимущества	Недостатки
Цитрат регионально с дополнительным введением препаратов Са	2 л изотонического раствора натрия хлорида	4% натрия цитрат 150-180 мл/ч.	100-180 мл/ч, 3-7% от СПК + Са-содержащий раствор в центральную вену	АСТ 200-250 с. Ионизированный Са 0,96-1,2 ммол/л	Отсутствие угрозы кровотечений и тромбоцитопении	Сложность, необходимость мониторинга Са, алкалоз
Простаглицлин (PGI ₂) (с гепарином или без)	2 л изотонического раствора натрия хлорида + гепарин	PGb 2,5—8 нг/кг/мин (гепарин 2-4 Ед./кг)	PGI ₂ 2,5—8 нг/кг/мин (гепарин 250 Ед/ч)	PGI ₂ : АДФ стимулированная агрегация тромбоцитов (гепарин: АСТ, РТТ)	Уменьшение дозы гепарина, хорошая профилактика тромбозов	Гипотензия, часто необходимо дополнительное введение гепарина
Нафамостата мезилат	2 л изотонического раствора натрия хлорида	—	0,1 мг/кг/ч	АСТ	Отсутствие гепарина	Новая методика, повышение эффективности работы МОУ, профилактика брадикининового криза

Примечание: МОУ — массообменное устройство, СПК — скорость подачи крови, АСТ — активированное время свертывания, РТТ — парциальное тромбогластическое время

Основная часть операции включает непосредственное воздействие на кровь и (или) ее компоненты в экстракорпоральном контуре и определяется видом и патогенетической направленностью конкретной операции. Их принципиальные особенности были представлены выше.

Завершение операции ЭГК состоит при необходимости в проведении инфузионно-трансфузионной и медикаментозной терапии, корригирующей изменения внутренней среды, создаваемые самой операцией. Компенсируется существенный эритроцитарный и плазменный дефицит, нормализуется электролитное и кислотно-основное равновесие крови, восстанавливается активность свертывающей системы. При концентрации плазменного белка ниже 54 г/л используют белковосодержащие кровезаменители (растворы альбумина, протеина, свежезамороженную плазму). После гемодиализа или гемосорбции на фоне значительной анемии переливают, по крайней мере, одну дозу (200 мл) отмытых размороженных или свежеконсервированных эритроцитов. В случаях резкого снижения коагуляционного потенциала крови (время свертывания по Ли-Уайту более 25 мин) и длительной кровотоочивости из мест пункции или катетеризации сосудов показано проведение нейтрализации избытка гепарина протамина сульфатом: на 3000—5000 Ед. гепарина, введенного за операцию, вводят примерно 2-4 мл 1 % раствора протамина сульфата в виде капельной инфузии или микроструйной инъекции.

Поддержание достигнутого эффекта определяется характером патологии, по поводу которой проводилась экстракорпоральная гемокоррекция. Оно состоит в восстановлении концентрации патогенетических действующих медикаментов (антибиотики, химиотерапевтические средства, глюкокортикоиды), а также в использовании медикаментозной терапии (антигипоксанты, актопротекторы) и методов активной детоксикации (инфузионная дезинтоксикационная терапия, форсированный диурез, энтеросорбция и т.д.). **Важнейшим фактором, от которого зависит длительность эффекта после проведения курса операций ЭГК, является правильно подобранная базисная медикаментозная терапия основного заболевания.**

Количество и кратность операций определяется заболеванием или патологическим состоянием, по поводу которого проводится лечение, поставленными задачами, достигнутым эффек-

том и выраженностью дренирующего действия предыдущей операции.

В тех случаях, когда ЭГК используется для разрешения конкретной клинической ситуации (купирование обострения заболевания, уменьшение интоксикации, восстановление эффективности фармакологической терапии и т.д.), применяется *курсовой режим* ЭГК. При этом для лечения затяжных и хронических эндотоксикозов операции проводятся на протяжении 1—3 нед с частотой 2—3 операции в неделю. В случаях острых эндотоксикозов повторные операции могут осуществляться через 12—24 ч или применяться продолженные варианты операций.

При лечении необратимых (ХПН) или некорригируемых другими средствами (гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия) состояний применяется *хроническая (программная)* ЭГК в форме хронического гемодиализа и хронической экстракорпоральной делипидизирующей терапии, при которых операции проводятся пожизненно с частотой 1—3 раза в неделю.

В определенных ситуациях у пациентов с частыми обострениями хронических заболеваний (2 раза в год и чаще) рациональной может быть *интермиттирующая* ЭГК, когда операции в режиме однодневного стационара повторяются через 1—2 мес.

Литература

1. Аксенов В.А. Клиническое применение иммуноадсорбции белком А//Терапевт. арх. - 1996. — Т. 68, № 11. — С. 83-85.
2. Амосова Е.Н., Яременко О.Б., Снежкова Е.А., Дранник Г.В. Эффективность иммуносорбции у больных системной красной волчанкой: двойное слепое контролируемое исследование//Терапевт. арх. — 1997. — Т. 69, № 12. — С. 18-22.
3. Альтернативная медицина: Немедикаментозные методы лечения / Под ред. Н.А.Белякова. Архангельск: Сев.-Зап. Кл. Изд-во, 1994. — 456 с.
4. Белова Л.А., Архакова И.А., Оглоблина О.Г. и др. Лечение больных неспецифическим аортоартериитом с помощью методов экстракорпорального кровообращения//Терапевт. арх. — 1998. — Т. 70, № 1. — С. 26-29.
5. Беляков Н.А., Королькова С.В. Адсорбенты. Каталог-справочник. — СПб.: СПб МАПО, 1997. - 80 с.
6. Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Концепция экстракорпоральной гемокоррекции//Эфферентная терапия. — 1997. — Т.3, № 4. — С.3—10.
7. Белянин И.И. Воздействие озонирования крови на течение прогрессирующего туберкулеза легких, сочетающегося с сахарным диабетом//Терапевт. арх. — 1997. - Т. 69, № 11. - С. 44-48.

8. Бояринов Г.А., Перетягин С.П., Монахов А.Н. и др. Исторические аспекты интрасосудистого пути введения насыщенных озонем растворов. Результаты нерешенные задачи и перспектива развития данного метода озонотерапии//Озон и методы эфферентной терапии в медицине. — Н.Новгород, 1998 — С. 136-143.

9. Буянов В.М., Алексеев А.А. Лимфология эндотоксикоза. — М.: Мед., 1990 — 272 с.

10. Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е. Эффективность аутофибрoneктина, полученного методом гепаринокриофракционирования, у пациентов с трофическими язвенными поражениями кожи//Терапевт. арх. —1998. — Т 70 №2. - С.67-69.

11. Ватазин А.В., Лобанов А.И., Фомин А.М. Гемофильтрация при синдроме полиорганной недостаточности у больных перитонитом. — М.: «М-ОКО», 1997. — 140 с.

12. Власов С.В., Кравченко А. И., Шароварников С.И. и др. Влияние термической обработки плазмы на показатели системы регуляции агрегатного состояния крови//Эфферентная терапия. — 1997. — Т.3, № 1. — С. 33—37.

13. Власов С.В., Власова И.В., Кравченко А.И., Крейнес В.М. Эффективность метода экстракорпоральной криопреципитации в восстановлении эндотелийзависимой вазодилатации//Эфферентная терапия. — 1998. — Т.4, № 3. — С. 27—30.

14. Воинов В.А., Зеликсон Б.М., Конохова С.Г. и др. Особенности мембранного плазмафереза с плазмодифилтрами ПФМ//Эфферентная терапия. — 1997. — Т.3, № 2. - С. 40-45.

15. Гендель Л.Л., Гуревич К.Я., Дубикайтис А.Ю., Ганопольский Е.И. Инфузионная программа для операции экстракорпоральной гемокоррекции//Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1, № 3. — С. 53-55.

16. Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Ястребова Е.В. и др. Детоксикационные эффекты физико-химической гемотерапии при острых экзогенных отравлениях//Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 6. — С. 7—11.

17. Горчаков В.Д., Сергиенко В.И., Владимиров В.Г. Селективные гемосорбенты. — М.: Мед., 1989. — 224 с.

18. Губин А.Л., Власов С.В., Еремеев В.Б. Аппликация аутогенного криопреципитата в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки//Эфферентная терапия. - 1998. - Т.4, № 3. - С. 45-47.

19. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Экстракорпоральная гемокоррекция в клинической медицине. — СПб.: ЦЭТ, 1991. — 26 с.

20. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Концепция клиники экстракорпоральной гемокоррекции//Эфферентная терапия. — 1995. — Т.1, № 1. — С. 8-13.

21. Дуткевич И.Г. Варианты аутогемотрансфузии в хирургической практике: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — Л., 1988. — 32 с.

22. Зайцев В.Я., Разумовский С.Д. Озонотерапия//Озон и методы эфферентной терапии в медицине. — Н.Новгород, 1998. — С. 11-13.

23. Ильин А.И. Гемодиализ и гемодиофильтрация в интенсивной терапии больных с синдромом острой полиорганной недостаточности: Автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб., 1998. — 26 с.

24. Иммунокоррекция в пульмонологии/Под ред. А.Г.Чучалина. — М., 1989. - 257 с.

25. Искусственные органы /Под ред. В.И.Шумакова. — М.: Медицина, 1990. — 272 с.

26. Калинин Н.Н., Мовшев Б.Е., Петров В.И. и др. Заместительная терапия при поведении плазмафереза//Актуальная нефрология. — 1993. — № 1. — С.34—35.

27. Карандашов В.И., Петухов Е.Б. Ультрафиолетовое облучение крови. — М.: Мед., 1997. - 224 с.

28. Климов А.Н., Белоцерковский М.В., Гуревич К.Я. и др. Курсовое применение плазмообменов экстракорпорально модифицированной аутоплазмой на основе технологии криоплазмсорбции//Эфферентная терапия. — 1995. — Т.1, № 3. — С.29-36.

29. Коновалов Г.А., Осипов С.Г., Кушенбаева А.Е. и др. Влияние плазмафереза, плазмсорбции и иммуносорбции липопротеидов низкой плотности на состояние гуморального иммунитета у больных наследственной гиперхолестеринемией//Терапевт. арх. — 1990. — Т.62, №1. — С.39-42.

30. Костюченко А.Л., Гуревич К.Я. Гемаферез в терапевтической клинике//Эфферентная терапия. — 1995. — Т.1, № 2. — С. 31-37.

31. Кравченко А.И., Крейнес В.М., Власов С.В., Шароварников С.И. Влияние термической обработки плазмы на систему регуляции агрегатного состояния крови//Эфферентная терапия. — 1996. — Т. 2, № 4. — С. 53—56.

32. Кравченко А.И., Ваизова О.Е., Крейнес В.М. и др. Влияние термической обработки плазмы на показатели агрегатного состояния крови//Эфферентная терапия. - 1998. - Т.4, № 4. - С. 51-54.

33. Кручинский Н.Г., Тепляков А.И., Василенко Р.М. и др. Оценка влияния экстракорпоральной аутогемотерапии (ЭАГМТ) на состояние системы гемостаза в комплексной терапии распространенного атеросклероза//Эфферентные и физико-химические методы терапии. — Могилев, 1998. — С. 189—193.

34. Лебкова Н.П. Ультраструктурные аспекты озонотерапии//Озон и методы эфферентной терапии в медицине. — Н.Новгород, 1998. — С. 33—34.

35. Лечебный плазмаферез: Материалы науч.-практич. конф. — СПб.: Дельрус, 1997. — 92 с.

36. Лечение хронической почечной недостаточности/Под ред. С.И.Рябова. — СПб.: Техническая книга, 1997. — 448 с.

37. Лобаков А.И., Ватазин А.В., Васин Ю.В., Дроздова Г.А. Малопоточная мембранная оксигенация крови в лечении больных с перитонитом//Хирургия. — 1998. -№ 1.-С. 30-31.

38. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине (теоретические и клинические аспекты экстракорпоральных методов лечения). — М.: Мед., 1989. - 352 с.

39. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. 2-е изд. перераб. и доп. — М.: Мед., 1985. - 287с.

40. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Коррекция нарушений химического гомеостаза при острых экзогенных отравлениях//Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1, № 3. -С. 3-12.

41. Маргулис Е.Я., Савченко В.Г. Результаты пятилетнего применения метода криогепаринопреципитации плазменных белков (селективного плазмафереза) у больных с иммунокомплексной патологией//Терапевт. арх. — 1989. — Т.61, №7- - С. 65-69.

42. Марченко А.В., Дуткевич И.Г., Мусалов М.А. Применение фотогемотерапии в комплексном лечении язвенной болезни//Эфферентная терапия. — 1995. — Т.1, № 2. -С. 65-67.

43. Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных: Сб. науч. тр./Под ред. И.Е.Ганелиной, К.А. Самоиловой. — Л.: Наука, 1986. — 264 с.

44. *Муссетус С.Г., Васина В.В., Гладских Л.В.* Применение ксеногенных лиофилизированных гепатоцитов в лечении острых и хронических заболеваний печени//Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 6. — С.49—53.

45. *Мухина, И.В., Дворников А.В., Перетягин С.П. и др.* Кардиотропное действие озонированного перфузионного раствора//Озон и методы эфферентной терапии в медицине. — Н.Новгород, 1998. — С. 23.

46. *Николаев В.Г.* Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике. — Клев: Наук. думка, 1984. — 360 с.

47. *Остапенко В.А.* Механизмы лечебного действия гемосорбции//Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1, № 2. — С. 20-25.

48. *Остапенко В.А., Василенко Р.М., Кручинский Н.Г. и др.* Клиническая эффективность экстракорпоральной аутогемамагнитотерапии в комплексном лечении хронических форм ишемической болезни сердца и ишемической болезни головного мозга//Эфферентные и физико-химические методы терапии. — Могилев, 1998. - С. 199-203.

49. *Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В., Уртаев Б.М.* Лимфосорбция. — М.: Мед., 1982. — 240 с.

50. *Пастухова Н.К., Жемкова В.Ф.* Влияние лазерного и светодиодного облучения крови на показатели липидного обмена и гемостаза у больных с различными клиническими формами атеросклероза//Эфферентная терапия. — 1998. — Т.4, № 4. - С. 42-47.

51. *Петросян Э.А.* Патогенетические принципы и обоснование лечения гнойно-хирургической инфекции методом непрямого электрохимического окисления: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — Л., 1991. — 28 с.

52. *Писаревский А.А.* Искусственные прототипы легкого и печени/Трансплантология и искусственные органы. — 1994. — Презентационный вып. — С. 55-59.

53. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения (методическое пособие для врачей)/М-во здравоохранения и медицинской промышленности. — Под ред. проф. Ю.М.Лопухина. — СПб.: РЕНКОР, 1998. — 84 с.

54. Постоянная заместительная почечная терапия и антикоагуляция в лечении критических состояний//Материалы VI Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. — М., 1998. — 142 с.

55. Применение полупроводниковых лазерных терапевтических аппаратов АЛЛД-04, АЛТО-05, АЛТО-05М в клинической практике: (Методические рекомендации)/МЗ республики Таджикистан. — Душанбе: Б.и., 1992. — 54 с.

56. *Прозоровский И. С.* Экстракорпорально модифицированные иммунциты и использование их для иммунокоррекции: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 1991. - 32 с.

57. *Протопопова Г.М., Власов СВ., Крейнес В.М.* Реинфузия клеточной массы крови после ее инкубации с антибиотиком в лечении неосложненной пневмонии у детей//Эфферентная терапия. — 1998. — Т.4, № 4. — С. 47—50.

58. *Рабинович В.И.* Роль гликозаминогликанов в механизмах лечебного эффекта спленоперфузии при гнойно-септических процессах в хирургии: Автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб, 1997. — 15 с.

59. *Ракитянская И.А.* Иммунология нефротического синдрома//Нефротический синдром/Под. Ред. С.И.Рябова. — СПб.: Гиппократ, 1992. — С. 33-56.

60. *Рыжко В.В., Городецкий В.М., Алексанян М.Ж., Маргулис Е.Я.* Проблемы плазмозамещения при проведении лечебного плазмафереза//Терапевт. арх. — 1989. - Т.61, № 7. - С.60-65.

61. *Савченко В.Г., Маргулис Е.Я., Васильев С.А. и др.* Влияние метода экстракорпоральной гепаринопреципитации плазменных белков (селективного плазмафереза) на концентрацию иммунных комплексов в крови//Терапевт. арх. — 1985.- Р 57, №7. - С. 102-106.

62. *Сторожаков Г.И., Кисляков В.А., Никитин И.Г. и др.* Биоплазмоперфузия: оценка клинической эффективности у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени//Эфферентная терапия. — 1997. — Т.3, № 3. — С. 26-29.

63. *Строков А.Г.* Конвективные методы лечения//Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности. — М., 1998. — С. 59—64.

64. *Татарский А.Р., Эмирова А.С.* Роль тромбоцитов в патогенезе некоторых форм бронхиальной астмы//Терапевт. арх. — 1990. — Т.62, № 3. — С.149—151.

65. *Тепляков А.И., Горчаков А.М., Коростелева И.Н. и др.* Структурно-функциональные параметры иммунокомпетентных клеток крови при экстракорпоральной аутогемамагнитотерапии (ЭАГМТ): новые мишени для оценки биологических эффектов неионизирующих электромагнитных излучений//Эфферентные и физико-химические методы терапии. — Могилев, 1998. — С. 204—208.

66. *Файст Э.К., Власов СВ., Еремеев В.Б., Крейнес В.М.* Возможности экстракорпоральной глюкокортикоидной терапии бронхиальной астмы//Эфферентная терапия. - 1998. - Т.4, № 3. - С. 56-59.

67. *Федоровский Н.М., Сапин СМ.* Методические рекомендации по клиническому применению аппарата для непрямого электрохимической детоксикации организма ЭДО-4 при эндотоксикозах методом интравенозного введения гипохлорита натрия. М., 1991. — 24 с.

68. *Федоровский Н.М.* Комбинированная эфферентная детоксикация в комплексном лечении перитонита: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 1993. — 28 с.

69. *Федоровский Н.М., Гостищев В.К., Полиров А.А.* Детоксикация плазмы крови гипохлоритом натрия. Критерии реинфузии//Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 6. — С.43-45.

70. *Чарра Б., Калемар Э., Лоран Г.* Значимость длительности процедуры и контроля артериального давления для достижения большей продолжительности жизни пациентов на диализе//Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности. — М., 1998. С. 42—45.

71. *Чучалин А.Г., Коновалов Г.А., Нереводчикова Н.И.* Первый опыт использования экстракорпоральной плазмоиммунсорбции с белком А в комплексном лечении больных мелкоклеточным раком легкого//Терапевт. арх. — 1998. — Т.70, № 3. - С. 52-56.

72. *Шатров В.А.* Лечебный плазма- и цитаферез в терапии лейкозов: Автореф. Дис. канд. мед. наук. — Л., 1984. — 22 с.

73. *Шмелев Е.И.* Лимфоцитаферез в лечении больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой: Метод, рекомендации. — М., 1986. — Не.

74. Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике / Тр. Воен.-мед.акад. — Т. 233. — СПб.: ВМедА, 1993. — 128 с.

75. Эндогенные интоксикации//Междунар. симпози.: Тез. докл. — СПб.:СПб МАПО, 1994. -288 с.

76. Энтеросорбция/Под ред.Н.А.Белякова. — Л.: Центр сорбционных технологий, 1991. - 336 с.

77. Blutreinigungsverfahren: Technik u. Klinik; Hamodialyse, Peritonealdialyse, CAPD, CCPD, Hamofiltration, Hamodiafiltration, Hamoperfusion, Membranplasma-separation/Hrsg. von H.E.Franz. — 3., neubearb. Aufl. — Stuttgart; New York: Thieme, 1985. - 506 s.

78. *Bosch T., Seidel D., Gurland H.J.* Efficacy of lipid apheresis: definitions and influencing factors//Intern. J. Artif. Organs. — 1995. — Vol. 18, № 4. — P. 210-215.

79. *Bosch T., Schmidt B., Kleophas W. et al.* Clinical efficacy and biocompatibility of the first LDL-adsorber compatible with human whole blood/XXII Congress European Society for Artificial Organs, Berlin, Oktober 19-21//Intern. J. Artif. Organs. — 1995. -Vol.18, №8. - P.417.

80. *Byrnes J.J., Moake J.L., Klug P., Penman P.* Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura//Am. J. Hematol. - 1990. - Vol.34. - P. 169 -175.

81. *Campion E.W.* Desperate diseases and plasmapheresis//New. Engl. J. Med. — 1992. - Vol. 326, № 6. - P. 1425-1427.

82. Clinical application of therapeutic apheresis//J. Clin. Apheresis. — 1986. — Vol. 3, N1. -P.1-92.

83. *Edelson R.L.* Photopheresis//J. Clin. Apheresis. — 1990. — Vol. 5, № 2 - P. 77-79.

84. *Fadul J.E., Danielson B.G., Wirkstrom B.* Reduction of plasma fibrinogen, immunoglobulin G, and immunoglobulin M concentration by immunoabsorption therapy with tryptophan and phenylalanine adsorbents//Artif. Organs. — 1996. — Vol.20, № 9. - P.986-990.

85. *Goldfinger D.* The clinical responsibilities of Transfusion Medicine//Transfusion Medicine. Fact and Fiction/Eds. Smit Sabling et al. — Kluwer, Dordrecht, 1989. — P. 19-24.

86. Intensivmedizin 1994. Organdysfunktionen/15. Internationales Symposium über aktuelle Probleme der Notfallmedizin und Intensivtherapie. München. — Hrsg. von K.Peter. — Stuttgart; New York: Thieme, 1994. — 158 s. (Schriftenreihe Intensivmedizin Notfallmedizin Anasthesiologie. — 1994. — Bd.84).

87. *Jrade M., Ropars C., van Vooren C., Chassaing M.* Technical Aspects of Human Red Blood Cell Carriers methodology//Red Blood Cells as Carriers for Drugs Potential: Therapeutic Applications/Proceedings of the II-nd International Meeting, Tours, 1987. — Oxford, New York, Beijing, Frankfurt, Sao Paulo, Sydney, Tokio, Toronto: Pergamon Press, 1987. — P. 223-231.

88. Kontinuierliche Blutreinigungsverfahren in der Intensivmedizin/Hrsg. von W. Riegel. — Lengerich; Berlin; Riga; Wien; Zagreb: Pabst 1994. — 119 s. (Beiträge zur Anasthesie und Intensivmedizin. — Bd.7).

89. *Lewandowski K., Rossaint R., Falke K.J.* Step-by-step treatment of acute respiratory distress syndrome//Reinhart K., Eyrich K., Sprung C. Update in Intensive Care and Emergency Medicine: Sepsis. Current Respectives in Pathophysiology and Therapy. — Vol.18. — Berlin: Springer, 1994. — P.539-548.

90. *Liebert A., Quietsch D., Zimmerman S.* Plasmaaustausch Therapie // Z. Ges. Innere Med. — 1984. — Hf.39, № 16. — S.381-383.

91. *Morrison J.C., Whybrew W.D., Bucovaz E.T.* Use of partial exchange transfusion preoperatively in patients with sickle cell hemoglobinopathies//Amer. J. Obst. Gynec. - 1978. - Vol.32, № 1. - P.52-63.

92. *Ohashi K., Tashiro K., Kushiya F. et al.* Rotation-induced Taylor Vortex Enhances Filtrate Flux in Plasma Separation//Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. — 1988. - Vol. 34. - P.300-307.

93. *Puig L.L., Feliu E., Estruch R. et al.* Indication de la plaquetaferesis en el tratamiento de la trombocitemia esencial//Sangre. — 1981. — Vol. 26. №5. — P.517—519.

94. Replacement of Renal Function by Dialysis; a textbook of dialysis/Edited by J.F. Maher. 3rd edition., updated and enl. — Dordrecht; Boston; Lancaster: Kluwer Academic Publisher, 1989. - 1200 p.

95. *Richter W.O., Suhler K., Schwandt P.* Extracorporeal LDL Elimination by Immunoabsorption: Side Effects and Influences on Other Serum Lipoproteins and Serum Parameters /Gotto A.M., Mancini M., Richter W.O., Schwandt P. Treatment of Severe Hypercholesterolemia in the Prevention of Coronary Heart Disease. — 2.Proc. 2nd Int. Symp., Munich, 1989. — Basel: Karger, 1990. — P. 183-187.

96. *Rosenberg S.A., Lotze M. T. Muul L.M. et al.* A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone//New. Engl. J. Med. — 1987. — Vol.316, № 15. - P. 889-897.

97. *Rossi U., Biagiotti S., Chianese R.* Therapeutic haemapheresis. Current problems of Transfusion Medicine in clinical practice /Eds. A.A.M.Todd, U.Rossi. St. Petersburg, 1993: P.67-84.

98. *Saddler M., Barry M., Ternouth I., Emmanuel J.* Treatment of severe malaria by exchange transfusion//New. Engl. J. Engl. - 1990. - Vol. 322, №1. - P.58-59.

99. *Schiel R., Bambauer R., Muller U.A.* Four years' treatment efficacy of patients with severe hyperlipidemia. Lipid lowering drugs versus LDL-apheresis//Inter. J. Artif. Organs. - 1995. - Vol.18, №12. - P.786-793.

100. *Seidel D., Bosch Th., Haas A. et al.* H.E.L.P. Report 1994 (10 years of clinical experience). — Munich. — 1994. — 63p.

101. *Sloand E.M., Klien H.G.* Therapeutic apheresis//Current status of hemapheresis: Indication, technology and complication. AABB/Eds. Westphal R.C., Kasprisin D.O. - Arlington, 1987. - P.87-104.

102. *Snyder H. W., Balint J.P., Jones F.R.* Modulation of immunity in patients with autoimmune disease and cancer treated by extracorporeal immunoabsorption with PROSORBA Columns//Seminars Hematol. — 1989. — Vol.26, № 2. — Suppl.1. — P. 31-41.

103. *Suzuki M., Yamane S., Matsugane T. et al.* Evaluation of double filtration plasmapheresis, thermofiltration, and low-density lipoprotein adsorptive methods by crossover test in the treatment of familial hypercholesterolemia patients//Artif. Organs. — Vol.20, № 4. - P. 296-302.

104. Symposium on Practical Issues in the Use of Continuous Renal Replacement Therapies/Guest Editor R.L. Mehta //Seminar in Dialysis. — 1996. — Vol.9, № 2. — 214 p.

105. *Urbaniak S.J.* Intensive plasma exchange. Effects on haemostasis//Massive transfusion in surgery and trauma./Eds. Collins J.A., Murakski K. et al. — Alan Liss, New York, 1982. - P.191-212.

Глава 2

ДЕТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Острые отравления (ОО) — патологические состояния, которые вызываются ксенобиотиками, поступающими в значительных количествах в организм пациента (отравленного) извне и оказывающими повреждающее действие на его ткани, органы, регуляторные системы непосредственно или под влиянием метаболитов, появляющихся в результате процессов биотрансформации этих ксенобиотиков, протекающих в организме отравленного. ОО может также произойти при контакте с ядовитым растением или животным.

Поступление токсичного вещества (ТВ) или токсиканта в организм возможно при приеме его внутрь изолированно, с пищей или питьем, ингаляционным, контактным (аппликационным), реже — инъекционным путями. Большинство ОО носят случайный характер, но при некоторых видах отравлений — снотворными или седативными препаратами, антигипертензивными средствами, фосфорорганическими инсектицидами, крепкими кислотами и щелочами или хлорированными углеводородами — довольно часто наблюдается намеренное ОО суицидного или криминогенного характера.

Острые отравления как проявления экзогенной интоксикации нередко являются неотложной терапевтической патологией и требуют проведения неотложных мероприятий по жизненным показаниям. Специалисты полагают, что обращаемость в нашей стране на станции скорой помощи по поводу ОО составляет более 5 человек на 1000 населения в год, и для половины из них требуется срочная госпитализация [18]. В реанимационных отделениях общего профиля больные с ОО иногда составляют более трети.

Наиболее распространенным видом ОО считаются лекарственные интоксикации, связанные со случайной передозировкой

препаратов или с суицидными попытками отравления. Для России их частота составляет около 60% среди общего числа отравлений, а для более благополучных стран еще больше (в США — более 75% случаев).

Необходимо отметить, что доля тяжелых и сочетанных отравлений лекарственными средствами в последние годы увеличивается. Кроме того, важное значение приобретают токсикологические проблемы наркомании в связи с прогрессирующим распространением этого страдания.

Следующее место после лекарственных ОО занимают отравления алкоголем или его суррогатами — около 15%, прижигающими жидкостями — около 10% и, наконец, фосфорорганическими инсектицидами (ФОИ) — 5% [18]. Хотя в последние годы и отмечается относительное уменьшение частоты отравлений суррогатами алкоголя и фосфорорганическими соединениями, общее их количество по-прежнему велико. К тому же в этих группах преобладают тяжелые формы отравлений, летальность при которых достигает 30% [17].

Перед клиницистом, занимающимся лечением пациента с острым отравлением, всегда стоят две кардинальные задачи. Одна из них — *стратегическая* — связана с определением характера поражения и установлением вида токсического вещества, вызвавшего отравление. При возможности выполнения токсиметрических исследований врач будет располагать количественной мерой повреждающего токсического фактора в виде концентрации токсиканта в крови, с которым связаны как специфические, так и неспецифические клинические проявления острого отравления. В зависимости от факта обнаружения яда в крови пострадавших выделяют две стадии отравления — токсикогенную и соматогенную. *Токсикогенная стадия* отравления отражает специфические клинико-патофизиологические проявления, характерные для данного токсиканта. *Для соматогенной стадии* свойственно преобладание эндогенной интоксикации как результата общетоксического действия яда [9].

Знание закономерностей течения острых отравлений необходимо для решения второй, не менее важной *тактической задачи* — выбора и проведения наиболее эффективного комплекса лечебных мероприятий, включающих применение препаратов специфической этиопатогенетической (антидотной) и неспеци-

фической (симптоматической) фармакотерапии и методов удаления всосавшегося и невсосавшегося яда.

Проблемы экстренной активной детоксикации организма отравленного наиболее интенсивно разрабатываются в практике лечения тяжелых форм экзогенных отравлений, в клинической картине которых прослеживаются все основные синдромы токсического поражения, а связь между исходным уровнем токсиканта в крови, динамикой этих синдромов и лабораторной эффективностью детоксикации выявляется наиболее отчетливо [14].

Подразделение течения острого отравления на токсикогенную и соматогенную фазы в значительной степени условно. Согласно результатам наших исследований, компонент эндотоксикоза присоединяется к специфическим клинико-патологическим проявлениям интоксикации буквально в первые часы с момента острого отравления [33]. Отсюда признание основополагающего положения, что *наряду с максимальным удалением токсиканта, проведением срочной антидотной терапии патогенетически обоснованная терапия эндотоксикоза с учетом специфического действия токсиканта является важнейшим элементом программы лечения* [13].

ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Под влиянием наиболее часто встречающихся токсикантов возможно развитие нарушений со стороны различных систем организма, объединяемых в специальные синдромы, определяющие клинику острого отравления. Так, токсические поражения центральной нервной системы трактуются как токсическая энцефалопатия, нарушения со стороны дыхательной системы — как синдром дыхательных расстройств газообмена при ОО. С последним тесно связан синдром системной гипоксии, а расстройства сердечно-сосудистой системы формируют синдром циркуляторных расстройств, поражения печени и почек — токсическую гепато- и нефропатию соответственно.

Токсическая энцефалопатия развивается вследствие прямого или опосредованного воздействия токсиканта на различные струк-

туры центральной нервной системы в токсикогенную стадию и включает следующие синдромы:

- синдром нарушенного сознания;
- синдром психомоторного возбуждения;
- судорожный синдром;
- гипертермический синдром.

В рамках *синдрома нарушенного сознания* в зависимости от степени его угнетения выделяют оглушение, сопор, поверхностную и глубокую токсическую кому. Угнетение сознания может быть вызвано большим числом ядов с различными механизмами действия, приводящими к развитию токсической комы. Соответственно этому можно выделить следующие виды токсической комы:

- *наркотическая* (препараты снотворно-седативного действия, наркотики, этанол);
- *аноксическая* (гемолитические яды, метгемоглобинообразователи, СО, синильная кислота, бензол, соединения свинца);
- *гипогликемическая* (инсулин, пероральные антидиабетические средства).

Однако часто не представляется возможным выявить единственный механизм формирования токсической комы. Так, при отравлениях хлорированными углеводородами имеет значение как наркотическое действие яда, так и печеночная энцефалопатия; при отравлениях суррогатами алкоголя, в том числе этиленгликолем и его эфирами, также наркотическое действие, и в более поздние сроки — уремия и нарушения электролитного баланса; при отравлениях ФОИ — центральное холиномиметическое действие, комбинированная гипоксия и вторичные нарушения гомеостаза.

Синдром психомоторного возбуждения характерен для ОО препаратами белладонны, медикаментозными и природными галлюциногенами (мухоморы), суррогатами этилового алкоголя, а также для отравлений ФОИ.

Судорожный синдром развивается чаще всего на фоне отравления стрихнином, сантонином, тубазидом, хотя его развитию может способствовать и системная гипоксия или гипогликемия (отравление инсулином, пероральными антидиабетическими средствами). *Гипертермический синдром* при ОО чаще является вторичным и связан с поражением ЦНС (прямым токсическим либо гипоксическим вследствие расстройств дыхания и крово-

обращения). Его возникновение связано с возбуждением гипоталамической области головного мозга и проявляется повышением температуры тела отравленного до критического уровня 42,5°C с отчетливой разбалансировкой ауторегуляции теплового обмена.

Циркуляторные расстройства возникают при ОО довольно часто. Степень их выраженности зависит от вида и тяжести химической травмы, преморбидного состояния больного. В основе системных расстройств кровообращения лежит возникновение «синдрома малого выброса», который может быть обусловлен падением сократительной способности миокарда, уменьшением объема циркулирующей крови и нарушением тонуса сосудов. Выделяют следующие наиболее частые циркуляторные расстройства: экзотоксический шок, острая сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс, гемодинамический отек легких), гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости сердца.

Шок развивается в течение первых часов отравления и обуславливает до 70% летальности. Его частота при отравлениях различными веществами различна: около 85% при отравлениях хлорированными углеводородами, 30% — фосфорорганическими инсектицидами, 15% — психофармакологическими веществами. При этом возникают многочисленные и разнообразные расстройства кровообращения, в том числе нарушения центральной и региональной гемодинамики, микроциркуляции, перераспределение крови в организме, секвестрация клеток крови в зоне микроциркуляции. Именно нарушениями гемоциркуляции чаще всего обусловлено возникновение расстройств функционирования различных систем организма, имеющих отношение к его жизнеобеспечению. Органами, наиболее чувствительными к расстройствам кровообращения, являются не только почки, печень, кишечник, но и легкие.

Острая сердечно-сосудистая недостаточность проявляется первичным или вторичным коллапсом, гемодинамическим отеком легких. Ее развитие характерно при отравлениях кардиотропными веществами (бета-блокаторы, сердечные гликозиды), цианидами, угарным газом, метанолом, сернистым водородом, солями бария, однако, может быть вызвано и другими веществами. **Первичный коллапс** характеризуется внезапным и быстрым развитием острой недостаточности кровообращения при крайне тяжелом отравлении любым высокотоксичным химическим агентом.

Вторичный коллапс является результатом токсической дистрофии миокарда и развивается вследствие выраженных метаболических и гипоксических нарушений. В то же время острая левожелудочковая недостаточность с отеком легких часто возникает при тяжелых осложнениях ОО (пневмония, сепсис), особенно у больных с ишемической болезнью сердца или на фоне тяжелой токсической дистрофии миокарда.

Механизмы **расстройств ритма и проводимости** сердца многообразны и в большинстве случаев обусловлены изменениями нейрогуморальной регуляции работы сердца, расстройствами проницаемости клеточных мембран для ионов. К веществам, способным вызвать данные нарушения, относятся сердечные гликозиды, бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты, пахикарпин, окситоцин, хинидин, калия хлорид, фосфорорганические инсектициды.

Синдром дыхательных расстройств вследствие нарушения легочного газообмена обычно сопутствует синдрому нарушенного сознания, хотя возможно самостоятельное развитие бронхоспазма, бронхореи, мышечной слабости, представляющих собой различные варианты периферических дыхательных нарушений у отравленных с сохраненным сознанием. Иногда в генезе расстройств легочного этапа дыхания решающую роль играет мышечная слабость (отравления ФОИ, ботулизм). Миопатия дыхательных мышц проявляется нарушениями частоты, глубины и ритма дыхания, приступами кашля, цианозом кожи и видимых слизистых оболочек, изменением звуковых феноменов над легкими (ослабление дыхания, сухие или влажные хрипы в результате присоединения инфекции).

Нарушения функции внешнего дыхания при острых экзогенных отравлениях приводят к возникновению системной гипоксии, однако не являются единственной причиной ее развития. В зависимости от вида токсического вещества может развиваться **любой вариант гипоксии** (гипоксическая, транспортная, циркуляторная и тканевая).

Е.А. Лужников (1995) выделяет неврогенную, аспирационно-обтурационную и легочную формы гипоксической гипоксии. **Неврогенная форма гипоксической гипоксии** возникает при отравлениях препаратами опия, барбитуратами, другими снотворно-седативными препаратами, алкоголем и его суррогатами как следствие воздействия токсиканта на дыхательный центр. К не-

врогенной форме относятся также нарушения дыхания, возникающие при длительных клонико-тонических судорогах вследствие поражения ЦНС при отравлениях тубазидом, стрихнином этиленгликолем, угарным газом и другими «судорожными» ядами.

Аспирационно-обтурационная форма гипоксических расстройств заключается в развитии симптомокомплекса «механической асфиксии». Данные нарушения дыхания с исходом в системную гипоксию занимают центральное место при пероральных отравлениях деструктивными токсическими веществами (крепкие кислоты, едкие щелочи) вследствие их аспирации в воздухоносные пути. Кроме того, важное значение имеет развитие вторичного гнойного трахеобронхита из-за присоединения вторичной инфекции с формированием ателектазов.

Легочная форма гипоксической гипоксии, обусловленная присоединившейся пневмонией, возникает на фоне предшествующего нарушения нервной регуляции акта дыхания и проходимости дыхательных путей и обычно является вторичной. При ингаляционном отравлении окислами азота, фосгеном, угарным газом, продуктами сгорания пластика и другими токсическими веществами «удушающего» действия, а также при вдыхании концентрированных паров кислот и щелочей причиной легочной формы системной гипоксии становится токсический отек легких.

Транспортная (гемическая) гипоксия возникает при отравлениях, связанных с образованием метгемоглобина, карбоксигемоглобина или гемолизом эритроцитов. К метгемоглобинообразователям относятся производные бензола, натрия и калия нитриты. Образование карбоксигемоглобина происходит при остром отравлении окисью углерода. Гемолитическими ядами являются уксусная эссенция, мышьяковистый водород, соединения тяжелых металлов.

Циркуляторная гипоксия формируется при тяжелых отравлениях, сопровождающихся экзотоксическим шоком. Она развивается вследствие расстройств системной гемодинамики и регионарного кровотока в органах и тканях. Наконец, тканевая гипоксия обнаруживается при острых отравлениях химическими соединениями, которые препятствуют утилизации кислорода путем блокирования процессов окисления и восстановления цитохромов (цианиды, барбитураты).

Клинические проявления **поражения печени и почек** при острых отравлениях встречаются более чем в 30% случаев. Выделяют два основных патогенетических механизма токсических повреждений: специфический и неспецифический. При первом основное значение имеет непосредственное гепато- и нефротоксическое действие ядов. *Неспецифические поражения* развиваются позднее в результате циркуляторных расстройств, формирования эндотоксикоза и сами вносят существенный вклад в его последующее прогрессирование.

К *гепатотоксичным веществам* относят хлорированные и ароматические углеводороды, хлорорганические пестициды, этанол, фенолы, альдегиды, амины, неорганические вещества (железа сульфат, фосфор), растительные токсины (бледная поганка). *Нефротоксичными* являются этиленгликоль, метанол, щавелевая кислота, соединения тяжелых металлов (ртуть, свинец), мышьяк. К *гепатонепфротоксичным веществам* причисляют уксусную эссенцию, мышьяковистый водород, медный купорос и другие токсиканты. Неспецифические поражения печени и почек могут развиваться практически при любых тяжелых отравлениях, сопровождающихся выраженными нарушениями микроциркуляции в них.

Поражения печени и почек при отравлениях определяют соответственно как токсическую гепато- и нефропатию. Под *токсической нефропатией* И.И. Шиманко, С.Г. Мусселиус (1993) подразумевают функциональные или деструктивные изменения в почках, происходящие при остром воздействии экзо- и эндотоксических веществ, вызывающих тяжелые гемодинамические нарушения. *Токсическую гепатопатию* авторы рассматривают не просто как синдром, а как общее генерализованное поражение всех основных парциальных функций печени с активным патологическим воздействием и на другие органы. Э.И. Гальперин и соавт. (1978) считают целесообразным выделять два синдрома с их дальнейшей дифференцировкой: холестаза и печеночно-клеточной несостоятельности.

Все вышеперечисленные синдромы острых отравлений в той или иной степени поддаются профилактике и коррекции с помощью детоксикационных методов терапии. Система профилактики их развития предусматривает прежде всего применение мероприятий, предотвращающих или уменьшающих всасывание ядов из желудочно-кишечного тракта, а лечение направлено на

удаление токсиканта, поступившего во внутренние среды организма с целью уменьшения интенсивности его воздействия на так называемые «критические органы-мишени» или замещения в дальнейшем функции такого органа (острая почечная или печеночная несостоятельность).

ДЕТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Алгоритм оказания неотложной токсикологической помощи состоит в выполнении ряда мероприятий:

1. Удаление невсосавшегося яда.
2. Удаление всосавшегося яда.
3. Антидотная, патогенетическая и симптоматическая терапия.

Необходимо отметить, что проведение мероприятий, указанных в п.3, осуществляется в зависимости от вида токсиканта либо параллельно с мероприятиями по удалению яда, либо в определенной последовательности. Содержание данного пункта находит свое отражение в пособиях по клинической токсикологии [23] и не входит в рамки данного руководства.

Удаление невсосавшегося яда

Основной целью удаления невсосавшегося яда является максимально возможное ограничение поступления токсиканта, вызвавшего отравление, во внутренние среды организма. Наиболее актуально проведение комплекса детоксикационных мероприятий, решающих эту проблему, при пероральном пути поступления яда, который составляет более 90% в структуре отравлений.

Мероприятия по элиминации невсосавшегося токсиканта при острых пероральных отравлениях заключаются в удалении желудочного содержимого, проведении энтеросорбции и очищении кишечника.

Удаление яда из желудка достигается его промыванием беззондовым и зондовым методами. *Беззондовое промывание* желудка «ресторанным способом» осуществляется путем стимуляции

рвоты пальцевым раздражением корня языка после дозированной водной нагрузки, принятой *per os*. Главным достоинством этого метода является простота и доступность, однако, его применение невозможно при тяжелых интоксикациях с нарушением сознания из-за высокой вероятности аспирации рвотных масс.

Этого существенного недостатка лишено *зондовое промывание желудка* (ЗПЖ), что позволяет считать его методом выбора при отравлениях тяжелой и крайне тяжелой степени. ЗПЖ следует проводить в максимально ранние после отравления сроки, что диктует необходимость овладения этой процедурой врачей первого контакта, т.е. прежде всего персонала скорой помощи. В связи с возможным повторным поступлением яда в желудок из кишки вследствие антиперистальтики в стационаре показано повторное проведение ЗПЖ.

ЗПЖ предпочтительнее выполнять с помощью устройства Е.А. Мошкина, состоящего из толстого зонда, резиновой груши (для активной аспирации желудочного содержимого, профилактики засорения отверстий дистальной части зонда остатками съеденной пищи) и воронки. Удаление яда из желудка должно выполняться строго по определенным правилам, пренебрежение которыми значительно снижает детоксикационную эффективность процедуры.

Правила зондового промывания желудка

1) Выполняют на левом боку с целью предотвращения пассажа желудочного содержимого в кишечник и профилактики аспирации рвотных масс.

2) Перед началом промывания проводят активную аспирацию желудочного содержимого с помощью резиновой груши.

3) Используют небольшие объемы воды комнатной температуры — не более 500 мл. В момент заполнения жидкостью воронку вновь быстро опускают ниже уровня желудка, а затем поднимают выше этого уровня. После введения воды в желудок воронку вновь быстро опускают, и промывные воды из него удаляются.

4) Процедуру проводят до чистых промывных вод, но используют не менее чем 10 л воды.

5) Процедуру заканчивают введением в желудок через зонд энтеросорбента и солевого слабительного (чаще всего используют 25% раствор магния сульфата во взвеси с энтеросорбентом).

При некоторых отравлениях, в частности интоксикациях ФОС, существенное влияние на эффективность ЗПЖ оказывает последовательность удаления яда из желудка и проведение антидотной терапии. При первичном введении холинолитиков расслабляется пилорический жом, и промывные воды, содержащие яд в высокой концентрации, поступают в нижележащие отделы желудочно-кишечного тракта. В связи с этим мы рекомендуем при пероральных отравлениях ФОС вначале проводить ЗПЖ, а затем весь комплекс антидотной терапии. Наши исследования, основанные на динамике токсико-кинетических показателей и уменьшении летальности у этого контингента пострадавших, свидетельствуют о более высокой эффективности предлагаемого варианта [32].

По мнению ряда авторов, наличие пищи в желудке не является противопоказанием для назначения энтеросорбентов, и энтеросорбция должна быть начата как можно раньше на догоспитальном этапе, до промывания желудка, и продолжена сразу после него, для чего разработаны специальные устройства для введения взвеси сорбента через зонд в процессе энтеросорбции и перед извлечением зонда [12]. В проведении энтеросорбции значение имеет вид энтеросорбента, его доза.

Так, исследования показали, что наибольшей сорбционной активностью по отношению к такому токсиканту, как карбофос, обладают ваулен и карбомикс, которые превосходят не только традиционный карболен, но и популярные в недавнее время полифепан, СКН-П, СКТ-6А [6]. Эффективность сорбции увеличивается как по мере возрастания сорбционной емкости сорбента, так и соотношения сорбент/токсикант, поэтому первая доза у взрослых для стандартных сорбентов должна быть не менее 50 г.

Однако лечебное действие ЭС не ограничивается поглощением яда, поступившего в желудок в момент отравления. Распределяясь по тонкой кишке, сорбент связывает токсикант, выделяющийся в просвет кишечника с кишечным соком, и препятствует его повторному всасыванию. Кроме того, он поглощает токсичные продукты жизнедеятельности микроорганизмов в кишечнике и тем самым уменьшает выраженность эндотоксикоза. Вышеизложенные обстоятельства позволяют рекомендовать повторное введение энтеросорбента в течение всей токсикогенной фазы отравления 3 раза в день по 10—20 г.

После осуществления ЗПЖ и завершающего введения энтеросорбентов целесообразно стимулировать пропульсию содержимого применением слабительных — солевых или сорбитола — для того, чтобы фиксированный сорбентом токсин ускоренно продвигался по тонкой и не застаивался в толстой кишке, не происходила десорбция токсиканта. Сорбитол не только не снижает сорбционную емкость угольных энтеросорбентов, но даже увеличивает их способность сорбировать барбитураты и салицилаты [12].

Перспективным для ускорения опорожнения кишечника, наполненного энтеросорбентом, считается использование серотонина адипината [Маткевич В.Н. и др., 1995], который вводят внутривенно в дозе 5-20 мг на 10-20 мл 10% раствора натрия хлорида в течение 5 мин. Иногда через 30—40 мин инъекцию серотонина повторяют. Такой вариант стимуляции пропульсивной активности кишечника значительно повышает эффективность детоксикации.

Удаление всосавшегося яда

Идеологические основы современных методов экстракорпоральной детоксикации были заложены перед 1-ой мировой войной (результаты опубликованы в 1913-1914 гг.). Практически одновременно в двух научно-исследовательских центрах — в бактериологической лаборатории при кафедре заразных болезней Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге и Фармакологической лаборатории Джона Гопкинса в Балтиморе — были проведены исследования, которые легли в основу большинства современных методов экстракорпоральной детоксикации [31]. Их результаты получили освещение в серии из 4-х публикаций J.J. Abel и соавт., 1913 г. и в статье В.А. Юревича и Н.К. Розенберга, опубликованной в №18 журнала «Русский врач» за 1914 год.

Стержнем работы русских исследователей явилась идея активного очищения организма от избытка токсичных субстанций путем внеорганизменной обработки крови. Ее программа включала эксфузию крови с одновременным вливанием солевого раствора, центрифугирование забранной крови при скорости 1500—3000 об/мин, отделение плазмы, тромбоцитов и лейкоцитов, 2—3-кратное отмывание эритроцитов от плазмы, разбавле-

ние оставшейся эритроцитной взвеси до нужного объема изотоническим раствором натрия хлорида, нагревание до 38—40°C и возвращение в организм. Дополнительно оговаривалась возможность воздействия на внеорганизменно резервированные клетки крови кислородом для более полного восстановления их нарушенных функций.

Хотя явление диализа через полупроницаемую мембрану было известно еще в XIX веке, становление гемодиализных методов детоксикации можно связать с работами J.J. Abel и сотр. (1913, 1914). Именно они создали прототип аппарата «искусственная почка», решив в эксперименте проблему удаления из крови избытка низко молекулярных токсинов за счет массообмена диализной жидкости с кровью через трубочки из коллодия. Клинический вариант такого аппарата, пригодного для лечения больных, предложил A. Kolff в 1943 году, чем обеспечил возможность широкого применения метода гемодиализа и в последующем его производных (гемофильтрации, гемодиофильтрации) в медицинской практике, в том числе и при лечении острых отравлений.

В 1924 году J. Hanter показал принципиальную возможность удаления токсичных веществ из крови при промывании брюшной полости, а вскоре этот метод был применен в клинике. Однако опасность развития перитонита, отмеченная многими исследователями, долго препятствовала широкому распространению этого метода детоксикации организма. Лишь с 50-х годов, благодаря введению в практику антибиотиков, перитонеальный диализ начали использовать в клинической практике. В настоящее время он является одним из эффективных методов искусственного очищения организма при ряде острых экзогенных интоксикаций.

В Советском Союзе по инициативе профессора О.С. Глазманна (Алма-Ата) с 40-х годов при острых отравлениях стала применяться операция замещения крови (ОЗК). В клинической практике она явилась одним из первых методов активной искусственной детоксикации при острых отравлениях, используемых отечественными клиницистами. Трудности в получении большого количества донорской крови (для полного замещения необходимо не менее 10 л), опасность иммунного конфликта и сенсibilизации организма больного заставляли прибегнуть к ограничению программ ОЗК, что снижало их эффективность.

Внедрение в клиническую практику О.К. Гавриловым методов фракционирования крови больного дискретным или непрерывным методами в значительной мере сузило показания к ОЗК как методу детоксикации организма.

Внедрение в клиническую практику метода форсирования диуреза для лечения отравлений связывают с идеей датского исследователя O. Ohlsson, который в 1948 г. предложил лечить острые отравления барбитуровыми снотворными внутривенным вливанием больших доз изотонических солевых растворов на фоне действия ртутных диуретиков. Это явилось толчком для широкого использования стимуляции диуреза в практике интенсивной терапии в различных вариантах.

В середине 50-х годов N. Lassen для форсирования диуреза при острых отравлениях барбитуратами и другими препаратами, активное вещество которых выделяется с мочой, начал использовать осмотические диуретики как средство выбора в данной ситуации. В идеальном варианте такой диуретик должен распределяться только во внеклеточном жидкостном пространстве, не подвергаться метаболическим превращениям, хорошо фильтроваться через клубочковую мембрану и не реабсорбироваться в канальцах почки.

Значение имеет и хорошая переносимость инфузионной нагрузки, которая при некоторых 00 достигает значительной величины [7]. К идеальному препарату для этих целей удалось приблизиться только с введением в практику форсирования диуреза растворов многоатомного спирта маннитола. Иногда при решении клинической задачи длительного форсирования диуреза прибегают к последовательному использованию осмодиуретиков и салуретиков [30].

Однако ни один из методов эфферентной терапии не применяется до настоящего времени в токсикологической клинике так широко, как гемосорбция (ГС) на угольных сорбентах. Популярность этого метода объясняется его высокой эффективностью при отравлениях различными ядами, простотой исполнения и доступностью. Адсорбцию различных веществ из растворов древесным углем установил российский химик Т.Е. Ловиц еще в 1782 году.

Однако клиническое применение метода гемосорбции для лечения острых отравлений начато лишь почти 200 лет спустя греческим врачом Гиппократосом Яцидисом в 1965 году. Он по-

казал, что при перфузии крови больных с острым отравлением барбитуратами через колонки, наполненные активированным углем, из крови сорбируется значительное количество токсиканта и его метаболитов. Это позволяло быстро выводить пациентов из коматозного состояния. Ограничения в более широком применении этого метода детоксикации в клинической токсикологии обуславливались нередкими побочными явлениями такой гемоперфузии, причинами которых считают взаимодействие перфузируемой через колонку крови больного с гемосорбентом. В первую очередь, к ним следует отнести уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови, повышенную кровоточивость, нередкий озноб с гипертермией и выраженное снижение системного артериального давления.

В нашей стране гемосорбция была впервые выполнена в 1970 году Ю.М. Лопухиным и М.Н. Молоденковым. Широкому внедрению этого метода в клиническую токсикологию во многом способствовали работы ученых Военно-медицинской академии (Е.А. Мошкина, Г.И. Алексеева, Е.С. Колосова, Ю.Ю. Бонитенко, А.Е. Сосюкина). В настоящее время благодаря исследованиям Е.А. Лужникова и соавт. [16—25], А.Е. Сосюкина и соавт. [32—33] гемосорбция применяется в комплексе с другими методами экстракорпоральной гемокоррекции. Детально изучены неспецифические механизмы ее лечебного действия, в частности, влияние на проявления и показатели эндотоксикоза, развивающегося с момента попадания яда в организм.

В целом же необходимо отметить, что *в настоящее время существует, по нашему мнению, совершенно четкий алгоритм оказания неотложной токсикологической помощи, где одно из центральных мест занимают методы активной детоксикации организма.*

Наиболее широко из методов удаления всосавшегося яда применяются: форсирование диуреза (ФД), гемосорбция (ГС), гемодиализ (ГД). Для выработки оптимальной программы детоксикации при отравлениях в зависимости от физико-химических свойств яда нами были выбраны модельные токсиканты из группы ФОИ — гидрофильный хлорофос и липофильный карбофос. Исследование в эксперименте токсикокинетики гидрофильных и гидрофобных ФОИ позволило выявить наиболее перспективные направления и пути совершенствования активной детоксикации при ОО этими ядами и предложить дифференцированный подход к использованию ее методов в клинической

практике. Прежде всего это касается различий детоксикационной программы в зависимости от липофильности токсикантов [32].

Сравнительно невысокое содержание гидрофобного карбофоса и высокий уровень гидрофильного хлорофоса в моче отравленных свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к применению базовых методов активной детоксикации, а именно форсирования диуреза и гемосорбции. Установлено, что при оказании медицинской помощи проведение форсирования диуреза показано при отравлениях гидрофильными и неэффективно при интоксикациях гидрофобными ФОИ. Пациентам с отравлением хлорофосом средней степени тяжести для выведения всосавшегося яда обычно достаточно ФД. Общий объем вводимой инфузионной нагрузки в первые сутки, по нашим данным, составлял 6—8 л [32].

В то же время при отравлениях тяжелой степени только ФД оказывалось явно недостаточно. Так как гидрофильный хлорофос обладает малым объемом распределения в организме отравленного, то для его максимальной элиминации при оказании специализированной токсикологической помощи детоксикационные мероприятия включали проведение сеанса ГС и форсирование диуреза во время выполнения операции и после ее окончания с общим объемом инфузионной внутривенной нагрузки 5,5+0,4 л за первые сутки лечения. При этом было достаточно выполнения гемосорбции с объемом перфузии не более 3 ОЦК. Такая тактика детоксикационной терапии позволяла к концу 2-х — началу 3-х суток пребывания в стационаре полностью купировать клинические проявления отравления и отменить поддерживающие дозы антидотов.

Таким образом, *применение метода форсирования диуреза показано при отравлениях водорастворимыми ядами.* Опыт многолетней работы нашего отделения позволяет говорить о том, что наиболее эффективно назначение форсирования диуреза при отравлениях веществами, которые характеризуются малым объемом распределения, невысокой биотрансформацией вещества и его достаточно высоким почечным клиренсом. К токсикантам, отвечающим этим требованиям, относятся алкоголь и его суррогаты (антифризы, в том числе этиленгликоль, метанол и др.), соли тяжелых металлов, барбитураты короткой и средней

продолжительности действия, амфетамины, ингибиторы МАО, димедрол, дифенин и некоторые другие.

При этом важное значение имеет методика выполнения данной процедуры, которая проводится по следующим правилам:

- предварительно дается нагрузка жидкостью (500—1000 мл);
- внутривенно вводят диуретики (лазикс 40 мг и более либо осмотические диуретики — мочевины или маннитол в дозе 1-1,5—2 г/кг за 10—15 мин);
- введение жидкости в последующем проводят со скоростью, равной скорости диуреза;
- осуществляют контроль электролитного состава плазмы крови (калий, натрий, кальций, магний, хлор) и эритроцитов (калий) не менее одного раза в сутки;
- с целью компенсации потерь калия рекомендуется вводить данный электролит из расчета 1 грамм на литр выделенной мочи, при отравлениях фосфорорганическими соединениями — 2,5—3 г/л;
- рекомендуемый объем ФД при отравлениях средней степени тяжести составляет 3—4 литра мочи в сутки, при отравлениях тяжелой степени — до 10 л/сут и более.

Существенно повысить эффективность проводимого форсирования диуреза позволит учет константы диссоциации токсина. Так, слабые кислоты (например, барбитураты) лучше выводятся в щелочной моче, а слабые основания (хлорофос, амфетамины, фенотиазины) — наоборот, лучше экскретируются в кислой моче. В связи с этим разработаны специальные методики по модификации внутренних сред организма с целью повышения клиренса процедуры. Так, при часто встречающихся отравлениях барбитуратами для ускорения их выведения используют форсирование диуреза с одновременным подщелачиванием мочи, путем внутривенного введения натрия гидрокарбоната.

Однако, несмотря на очевидные преимущества метода форсирования диуреза его применение имеет существенные ограничения, не позволяющие считать его основным детоксикационным мероприятием при лечении отравлений тяжелой и крайне тяжелой степеней. Речь прежде всего идет о сравнительно небольшой скорости элиминации токсиканта из организма отравленных. Это обстоятельство диктует необходимость применения в лечении тяжелых отравлений экстракорпоральных методов де-

токсикации, обладающих намного более мощным детоксикационным действием, — ГС и ГД.

Показания к экстракорпоральной детоксикации

По мнению И.В. Марковой и соавт. (1998), все показания к применению эфферентной терапии при ОО можно разделить на абсолютные и относительные. К *абсолютным* показаниям к выполнению экстракорпоральной детоксикации относятся:

1. Мозговые признаки тяжелой интоксикации: кома (48 ч с почечной и печеночной недостаточностью и/или нулевая линия на ЭЭГ — при отравлениях ядами, угнетающими ЦНС).

2. Острое отравление с расстройством жизненно важных функций, трудно поддающееся симптоматической и специфической (антидотной) терапии, но при отсутствии декомпенсации центральной гемодинамики.

3. Осложнения соматогенного периода (гипергидратация, отек мозга, стойкий парез кишечника и др.), существенно нарушающие возможности адаптации и поддержания гомеостаза.

Относительные показания имеются при следующих обстоятельствах:

1. Прием потенциально летальной дозы лекарственного препарата с его высокой биоусвояемостью или потенциально летальный уровень токсиканта в сыворотке крови.

2. Отравление веществом, биотрансформация которого в организме приводит к образованию токсических метаболитов («летальный синтез»).

3. Сочетанные острые отравления препаратами с синергичным механизмом действия (например, барбитураты, алкоголь, седативные средства, транквилизаторы), даже при незначительном повышении концентрации каждого из токсикантов в крови.

4. Наличие предшествующих заболеваний, тяжесть которых может возрасти при отравлении, даже при незначительном уровне токсиканта или его активных метаболитов в крови.

5. Неэффективность традиционной интенсивной терапии, поддерживающей жизненно важные функции у отравленного.

6. Присоединение потенциально опасных осложнений со стороны органов жизнеобеспечения как проявлений эндотоксикоза в соматогенной стадии ОО.

Опыт более чем 20-летней работы токсикологического отделения клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии позволяет сформулировать несколько иной подход к определению показаний для проведения методов эфферентной терапии при различных острых отравлениях. С нашей точки зрения, целесообразно выделение двух групп показаний — ранние и поздние.

Крайним показанием (в токсикогенную фазу отравления) относятся:

- отравление веществом, биотрансформация которого заведомо приводит к образованию токсических метаболитов («летальный синтез»);
- потенциально летальный уровень яда в крови;
- мозговые признаки тяжелой интоксикации — кома II—III степени независимо от ее длительности при неэффективности традиционной интенсивной терапии.

К поздним показаниям (в соматогенную фазу отравления) относятся формирование недостаточности систем жизнеобеспечения с последующей их несостоятельностью как проявление прогрессирования эндотоксикоза:

- острое легочное повреждение (синдром дыхательного истощения);
- токсическая гепато- и нефропатия тяжелой степени.

Единственным *относительным противопоказанием* к проведению методов эфферентной терапии является декомпенсация состояния центральной гемодинамики до ее стабилизации на приемлемом для жизнедеятельности организма уровне.

Из широкого перечня методов эфферентной терапии, применяемых в клинической практике, при острых экзогенных отравлениях наибольшее распространение приобрела ГС на угольных сорбентах [15—24; 29—30]. Одним из основных преимуществ этого метода является высокая эффективность ГС на неселективных угольных сорбентах в отношении очищения крови отравленного от широкого спектра токсикантов, которые из-за своих физико-химических особенностей (гидрофобность, образование крупных молекул с белками) в недостаточной мере удаляются из

организма с помощью естественных механизмов дезинтоксикации, стимуляции почечной экскреции или диализа.

Сторонники широкого применения ГС выделяют в механизме детоксикационного действия этого метода экстракорпоральной детоксикации три основных компонента [18]: .

этиоспецифический, связанный с ускоренным удалением из внутренней среды отравленного этиологических факторов ОО;

- ♦ *патоспецифический*, который обнаруживается при успешной элиминации в ходе ГС патогенетически значимых факторов ОО;
- *неспецифический*, оказывающий свое влияние в отношении факторов, характеризующих расстройства гомеостаза, детерминированные ОО с развитием вторичного эндотоксикоза.

Если присоединить к этим компонентам лечебного действия относительную техническую простоту исполнения, становится понятным лидирующее по эффективности и частоте применения место ГС в клинической токсикологии. Широкое внедрение экстракорпоральной ГС позволило в значительной мере нивелировать свойственное пероральным отравлениям пространственно-временное запаздывание лечебных мероприятий по отношению к быстро возрастающей концентрации токсиканта в крови при его всасывании из кишечника.

Еще в большей степени удалось уменьшить такого рода запаздывание и тем самым повысить детоксикационную эффективность процедуры путем внедрения ГС в практику специализированных токсикологических бригад скорой помощи. Доказана в последние годы и апробирована на практике целесообразность применения ГС *на догоспитальном этапе* при поражениях ядами, наиболее типичными для бытовых ОО (хлорированные углеводороды, ФОИ, препараты кардиотоксического действия). Установлено, что в процессе ГС достигается высокий клиренс (до 50—300 мл/мин) психотропных лекарственных препаратов, ФОИ и многих других токсикантов.

В настоящее время существуют принципиально различные подходы к целесообразности применения селективных сорбентов. Горчаков В.Д. и соавт. (1989) полагают оправданным разработку сорбционных материалов, избирательных по отношению к конкретным высокотоксичным соединениям. Классическим примером в этом отношении служит внедрение в клиническую практику иммунных сорбентов для извлечения из крови токси-

ческих концентраций сердечных гликозидов при их передозировке или суицидальных отравлениях [40]. Несомненным их преимуществом является высокая детоксикационная эффективность, а главным недостатком — чрезвычайная дороговизна.

У противников этого подхода имеются и другие веские аргументы в пользу применения сорбентов с широким спектром действия. В частности, особенности гемокарбоперфузии, связанные с малой селективностью природных или искусственно созданных гемосорбентов, особенно благоприятно сказываются в случаях ОО неидентифицированными токсикантами. Кроме того, отечественные клинические токсикологи полагают, что ГС показана для купирования тяжелых отравлений любыми растительными ядами, как и в раннем периоде ОО грибами, поскольку эти токсиканты представляют собой крупно- или среднемолекулярные соединения, хорошо извлекаемые с помощью угольных или карбонизированных гемосорбентов [23].

Доказано, что в процессе операции ГС удаляется менее 25% общего количества всосавшегося токсиканта. Несмотря на это, практически все исследователи отмечают высокую клиническую эффективность операции. По нашему мнению, это связано со способностью ГС влиять на показатели развивающегося с момента поступления яда в организм отравленного эндотоксикоза, что укладывается в представление о неспецифических эффектах операции. Как показали проведенные нами [33] экспериментальные и клинические исследования, проведение ГС способствует снижению интенсивности катаболических процессов, улучшению реологических свойств крови за счет снижения вязкости крови и повышения деформируемости эритроцитов. Кроме того, отмечено уменьшение дисбаланса между прооксидантной и антиоксидантной системами во многом за счет сорбции токсичных продуктов перекисного окисления липидов.

Непосредственные эффекты ГС можно также уложить в картину умеренной иммунодепрессии, хотя уже через сутки после такой операции экстракорпоральной детоксикации наблюдается рост содержания лейкоцитов в крови и общей популяции циркулирующих лимфоцитов, восстанавливается дооперационное содержание IgG и IgM в плазме крови, существенно возрастает переваривающая способность нейтрофилов [18]. В условиях опасности сопутствующего инфицирования отравленного даже это относительно кратковременное снижение противоинфекцион-

ной резистентности может способствовать развитию инфекционных осложнений и углублению вторичного эндотоксикоза, обусловленного отравлением.

На основании многолетних исследований, проводимых в клинике военно-полевой терапии ВМедА, разработана оптимальная, с нашей точки зрения, программа детоксикационных мероприятий при отравлениях гидрофобными ФОС, обладающими большим объемом распределения. Для этого предложена *модифицированная методика проведения гемосорбции с высоким суммарным объемом* (до 10—20 ОЦК) и высокой скоростью перфузии (400—500 мл/мин) при острых пероральных отравлениях карбофосом. Сущность этой методики заключается в выполнении у больного *операции одновременно по двум автономным контурам*. С этой целью пунктируются и катетеризируются подключичная и две бедренных вены, одна из которых — двумя катетерами. Смена колонок с сорбентом происходит через каждые 20—25 литров перфузии. Необходимо также отметить отличающуюся от стандартной методику подготовки перфузионного контура, состоящую в промывании его раствором с 5000 ЕД гепарина и массивную гепаринизацию (введение гепарина из расчета 500 ЕД на килограмм массы тела больного). Других различий в программах интенсивной терапии пациентов не было — ГС у всех пострадавших осуществляли на фоне стандартного базисного лечения, включавшего введение антидотов, препаратов калия, инфузионную и симптоматическую терапию.

Применение ГС с большим объемом и скоростью перфузии позволило быстро и значительно снизить концентрацию карбофоса в крови пациентов, сократить длительность токсикогенной стадии отравления с 5 до 3 сут и уменьшить общую летальность с 27,6% (при традиционном варианте гемосорбции с объемом перфузируемой крови, равном 3 ОЦК) до менее чем 10% при объеме перфузии в 20 ОЦК.

Нами разработан и внедрен в клиническую практику *продолженный вариант* ГС. В этом случае с высокой скоростью (200—250 мл/мин) перфузируется 3—5 ОЦК, а в дальнейшем кровь пропускается через массообменник со скоростью 60—100 мл/мин в течение довольно продолжительного периода (6—8 ч) с целью Удаления токсиканта, высвобождающегося из тканевых депо и Поступающего в кровеносное русло. Большой объем перфузии [†]Ребует более тщательного подбора гемосорбента, предупрежде-

ния избыточного повреждения клеточных компонентов крови путем назначения активных дезагрегантов (например, олифена курантила, реополиглюкина), принятия мер стабилизации гемодинамики по ходу перфузии. По нашим данным [32], оптимальными гемосорбентами для выполнения высокоскоростной и высокообъемной операции ГС является СКН-2М, СКН-2К и СКН-К. В то же время при использовании гемосорбента ФАС, даже при объеме перфузии до 3 ОЦК, возможно развитие профузной кровоточивости из мест пункций сосудов прежде всего за счет сорбции тромбоцитов.

Другие методы активной перфузионной детоксикации (плазмасорбция) при отравлении липофильными ФОИ будут менее эффективны, учитывая примерно равную концентрацию карбофоса в плазме и форменных элементах крови: клиренс токсиканта по ходу такой операции будет в 2 раза ниже за счет возврата в кровеносное русло форменных элементов, содержащих на своей поверхности ксенобиотик.

Несмотря на значительное повышение эффективности ГС, проводимой по вышеописанной методике, существуют несколько направлений, позволяющих совершенствовать методики элиминационной терапии. Так, нами в эксперименте был апробирован вариант ГС с забором крови из воротной вены [32]. Результаты проведенных исследований показали, что происходила более полная элиминация карбофоса из кровеносного русла, снижалась длительность токсикогенной фазы отравления и, как следствие, уменьшалась летальность в данной группе экспериментальных животных. Высокая эффективность проведения операции с забором крови из воротной вены объясняется высоким содержанием яда в крови, оттекающей от кишечника, превышающим более чем в 10 раз аналогичный показатель в крови нижней полой вены. Таким образом, удаление карбофоса из системы воротной вены предотвращает поступление токсиканта в большой и малый круг кровообращения.

Подводя общий итог, следует прийти к заключению, что ГС должна назначаться при подавляющем большинстве тяжелых отравлений, течение которых вызывает опасения в недостаточности консервативных мероприятий для обеспечения выхода из ситуации токсической агрессии. Показания к проведению операции базируются на клинических и токсико-кинетических параметрах отравления, однако, при отсутствии результатов хими-

ко-токсикологического анализа содержания яда в биосредах больного справедливо использовать ГС «по подозрению», ибо без ее применения, несмотря на другие методы специфического и неспецифического лечения, жизнь отравленного может подвергаться существенной опасности [43].

После ГС в клинической токсикологии из современного арсенала методов активной детоксикации, направленной на удаление всосавшегося яда, достаточно широко для интенсивного выведения низкомолекулярных водорастворимых токсических веществ применяется *гемодиализ* (ГД). Современные технологии гемоперфузии при гемодиализе, его незначительное влияние на центральную гемодинамику и форменные элементы крови допускают применение этого вида экстракорпоральной детоксикации при оказании специализированной помощи при ОО барбитуратами, суррогатами алкоголя, водорастворимыми ФОИ. Клиренс дихлорэтана составляет при использовании современных диализаторов 40 мл/мин, ФОИ — от 30 до 90 мл/мин, а метанола — 150 мл/мин. Если исходить из соотношения оценки стоимость/эффективность, то в отношении элиминации токсиканта при большинстве токсикогенных ситуаций оптимальным оказывается уровень, который обеспечивает ГС на неспецифических сорбентах. Однако в случаях ОО соединениями тяжелых металлов, мышьяком, метанолом и этиленгликолем, салицилатами именно ГД считается методом первого выбора активной детоксикации организма, отравленного этими токсикантами [18].

Использование гемодиализных технологий позволяет, помимо детоксикации, осуществлять коррекцию водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния организма, что имеет важное значение в связи с выраженными нарушениями гомеостаза на фоне токсикогенной стадии ОО. Но гемодиализные технологии могут и должны применяться особенно широко на соматогенной стадии ОО, когда формируются органопатологии, детерминированные экзогенной интоксикацией и последующим эндотоксикозом. Такие экстракорпоральные операции гемокоррекции, как *темофильтрация* и *гемодиафильтрация*, *примененные на фоне вторичного эндотоксикоза*, дают возможность эффективно очистить кровь от так называемых средномолекулярных токсинов и одновременно быстро скорректировать водно-электролитный обмен. Кроме того, эти процедуры достаточно эффективны для купирования, часто развивающегося в

соматогенную стадию интоксикации острой почечной недостаточности, острого легочного повреждения (респираторного дистресс-синдрома).

Одним из способов повышения эффективности ГД, используемого при отравлениях гидрофобными веществами, в частности ФОС, является увеличение липофильности диализата. Нами в экспериментальных условиях было проведено сравнение эффективности процедуры при использовании в качестве диализата липофундина вазелинового масла и солевого раствора. Как показали проведенные исследования, наибольший клиренс по карбофосу был получен при использовании липофундина, который достоверно превышал аналогичные показатели при применении вазелинового масла и солевого раствора [32].

Не потерял своего значения и *перитонеальный диализ* (ПД), в механизме детоксицирующего действия которого различают две основные составляющие. Во-первых, диализирующая способность брюшины при ее большой поверхности дает возможность достаточно интенсивного и длительного удаления токсичных веществ из крови, оттекающей из кишечника, а также выведения более крупных молекул. И хотя клиренс наиболее часто встречающихся ядов при перитонеальном диализе не достигает высоких значений (16—33 мл/мин), возможность длительного проведения такой процедуры (на протяжении нескольких суток) обеспечивает достижение убедительного эффекта детоксикации.

Дело, однако, не ограничивается только диализным механизмом. Наличие большого количества жировой клетчатки в брюшной полости (сальник, брыжейка) и в прилежащем забрюшинном пространстве создает условия для достаточно эффективного диализа жирорастворимых токсикантов (например, хлорированных углеводов, барбитуратов короткого действия). В последнее время появляется все больше данных о благоприятном воздействии ПД при отравлении антиконвульсантами, особенно у детей, отравленных этими препаратами [28]. Одновременно благодаря воздействию ПД через кровообеспечение портальной системы снижается возможность поражения печени гепатотоксичными ксенобиотиками при пероральных отравлениях.

Применение ПД является привлекательным не только в связи с относительной простотой его выполнения. Циркуляторная недостаточность с отчетливой гипотензией, часто ограничивающая проведение гемоперфузионных методов экстракорпораль-

ой детоксикации, не является противопоказанием к ПД из-за незначительного по выраженности отрицательного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее выполнение доступа для ПД и необходимость значительных объемов диализирующей жидкости могут встречать определенные трудности организационного и морального характера в практике работы отделений интенсивной терапии общего типа в связи с недостаточным практическим опытом при выполнении малоинвазивных методик введения катетера-дренажа в полость брюшины и отсутствием достаточного запаса диализных сред. Поэтому применение ПД практически возможно только в специализированных токсикологических стационарах.

В настоящее время существуют несколько направлений повышения эффективности данной методики. Перспективным направлением повышения элиминационных возможностей ПД при тяжелых отравлениях гидрофобными веществами является увеличение липофильности диализата [32]. Нами в эксперименте у животных с острыми интоксикациями гидрофобным карбофосом в качестве диализирующей жидкости использовались вазелиновое, оливковое и подсолнечное масла и 20%-ная эмульсия соевого масла для парентерального питания (липофундин). В результате проведенных исследований получены убедительные клинико-токсикологические данные, свидетельствующие о высокой детоксикационной эффективности такого рода модификации процедуры ПД, причем липофундин значительно превосходит все вышеуказанные среды по кинетике и количеству элиминированного яда. Так, концентрация карбофоса в диализате после его двухчасовой экспозиции в брюшной полости отравленных животных была более чем в 10 раз выше аналогичного показателя обычно используемой солевой диализирующей жидкости. Улучшение токсико-кинетических параметров течения интоксикации сопровождалось повышением интегрального критерия эффективности процедуры — увеличивалась 12-часовая выживаемость подопытных животных.

Возможное побочное действие процедуры (потеря электролитов в результате длительного проведения операции со сменой Диализата через каждые 2 ч) можно предупредить добавлением солей, содержащих ионы Na, K, Mg, Ca, O в диализирующую Жидкость в количестве, близком к их концентрации в крови. Результаты экспериментальных исследований позволили нам на-

чать клиническую апробацию этой методики при лечении больных с острыми интоксикациями карбофосом.

Эффективность применения *аферезных методов* детоксикации в токсикогенной фазе ОО (по экспериментальным и клиническим данным) в большинстве клинических ситуаций намного уступает диализным и сорбционным методам. Их широкое использование в практике интенсивной терапии больше оправдано в соматогенной стадии при развитии вторичного эндотоксикоза и формировании несостоятельности функции органов, входящих в систему детоксикации (в том числе печени и почек). Этот подход оказывается приоритетным при вторичном эндотоксикозе при поражении ядовитыми животными, например, при укусе ядовитых змей, яд которых обладает гемолитическими свойствами [26, 29]. Лишь при некоторых, достаточно редких видах ОО (отравления грибами, гемолизирующими ядами, сочетание отравления с синдромом позиционного сдавления), аферезные методики уже занимают или могут претендовать на приоритетное место в лечении пациентов токсикологического профиля.

Осложнения экстракорпоральной детоксикации

Опасности и осложнения эфферентной терапии при ОО определяются тяжестью токсического поражения, адекватностью проводимой антидотной и базисной терапии, стрессорным действием самого детоксикационного мероприятия и состоянием жизненно важных функций и глубиной расстройств гомеостаза к моменту поступления пациента в стационар. По мнению Э.К. Цыбулькина (1998), основные осложнения методов экстракорпоральной детоксикации, применяемых у отравленных, возможно подразделить на несколько групп:

1. *Осложнения сосудистого доступа*: повреждение канюлированного или катетеризированного сосуда, затрудняющее его использование для забора крови в перфузионный контур или возврата крови после гемокоррекции, тромбоз и воспаление кровеносного сосуда, экстравазация перфузируемой крови.

2. *Осложнения экстракорпоральной циркуляции*: нарушение притока и оттока крови, повреждение или разгерметизация экстракорпорального перфузионного контура, артериальная гипотензия, ознобы.

3. *Осложнения искусственной гипокоагуляции*: кровотечения и помбозы в зоне канюлированных сосудов или вне ее.

4. *Специфические осложнения метода детоксикации*:

- перегрузка сердечно-сосудистой системы жидкостью при интенсификации гидратации отравленного для проведения сеанса ФД;
- *гемосорбции* — ознобы и лихорадка как ответ на недостаточную подготовку сорбента к операции, травма клеточных элементов с тромбоцитопенией и гемолизом из-за повреждения эритроцитов;
- *гемодиализа* — дизэлектролитемия, синдром нарушенного равновесия (дисэквилибриум синдром), анафилактический шок;
- *перитонеального диализа* — острый диализный перитонит, нагноение ложа катетера-дренажа;
- *афереза* — аллергические и анафилактические реакции на среды, используемые для замещения удаляемого компонента крови.

Особый интерес представляют осложнения и побочные реакции, возникающие при проведении ГС как наиболее распространенной в лечебной практике клиницистов-токсикологов. Следует сразу же оговориться, что возникшие отрицательные эффекты этой процедуры обычно удается преодолевать специальными предупреждающими мерами и купировать направленным фармакологическим воздействием при получении начальных представлений о возможности их развития в процессе минимально необходимого мониторинга жизненно важных функций.

Исследования А.А. Тогайбаева и сотр. (1984) о необходимости вено-артериального (аортального) перфузионного контура для проведения гемосорбции позволили расширить показания к ее применению даже у пациентов с экзотоксическим шоком. Другое решение состоит в насыщении сорбента перед ГС допаминем и норадреналином в случаях необходимости применения гемокарбоперфузии на фоне значительной циркуляторной недостаточности и артериальной гипотензии с дальнейшим проведением инотропной поддержки этими препаратами. Эффективность рекомендуемого авторами приема обработки угля симпатомиметиками вызывает определенные сомнения. Попытки уменьшения сорбции катехоламинов путем дооперационной перфузии через гемосорбент раствора, содержащего катехоламины в

высокой концентрации, отчетливо не получили подтверждения в дальнейшем в условиях проведенного нами эксперимента *in vitro*.

По нашим данным, проведение ГС даже у больных с острыми отравлениями карбофосом [32] обычно не вызывало угрожающих для пациента осложнений. У 25% отравленных средней степени наблюдалось умеренное снижение на 10—15 мм рт. ст. систолического АД через 20—40 мин после начала операции. Однако это снижение не потребовало дополнительного введения вено tonических (сульфокамфокаин) и вазопрессорных (допамин, норадреналин, мезатон) лекарственных препаратов и существенной интенсификации инфузионной терапии. У пострадавших с крайне тяжелыми формами отравления и явлениями экзотоксического шока (6%) снижение АД было выраженным, но после назначения симпатомиметических средств системное АД стабилизировалось на физиологически достаточном уровне и состояние гемодинамики больного не препятствовало продолжению операции.

К осложнениям, непосредственно связанным с проведением ГС, относится *кровоточивость из мест пункции магистральных сосудов* (9%). Это осложнение не носило угрожающего характера и легко купировалось наложением тугей повязки и введением 2% раствора протамина сульфата в расчетной дозе после окончания операции. Что касается описываемого в некоторых руководствах снижения уровня ионов Ca^{2+} , K^{+} , концентрации глюкозы в крови отравленного больного, то при проведении соответствующей базисной терапии данные сдвиги в ответ на перфузию не возникают.

К неблагоприятным эффектам ГС относят *разрушение форменных элементов крови* на поверхности гемосорбента, особенно при больших объемах крови, перфузируемой через сорбционную колонку. По нашим данным, тромбоцитопения, лейкопения обычно носили транзиторный характер, и их содержание через сутки восстанавливалось до исходных величин. Несколько дольше восстанавливался уровень эритроцитов. Использование в предперфузионной подготовке микроструйного введения дезагреганта олифена (2 мл 7% раствора) нивелировало эти проявления даже при высокообъемных перфузиях [6].

Неблагоприятные эффекты ГС, особенно *гемореологические и иммунные*, можно преодолевать с помощью физиогемотерапии в

составе магнитной обработки (с помощью импульсного или постоянного магнитного поля) перфузируемой крови и ультрафиолетовой фотомодификации [16]. Ультрафиолетовая фотомодификация может быть обеспечена серийными аппаратами МД 73М «Изольда» или «Надежда» прямо в экстракорпоральном контуре с проточным облучением 3—6 л крови по ходу ГС. Считается, что основным вкладом магнитной гемотерапии является существенное улучшение гемореологии со снижением агрегации эритроцитов и тромбоцитов, что ведет к улучшению гемодинамических показателей в процессе выполнения процедуры со снижением вероятности развития коллапсов более чем в 2 раза. Наиболее значимым результатом ультрафиолетовой фотогемотерапии явилось существенное улучшение иммунного статуса с повышением содержания Т-лимфоцитов, переваривающей способности нейтрофилов при снижении лейкоцитарного индекса интоксикации.

Патогенетически значимыми эффектами физиогемотерапии при ГС явилось сокращение длительности коматозного состояния при отравлениях психотропными и снотворными средствами и более интенсивное восстановление активности холинэстеразы крови при отравлениях ФОИ. Считается, что проведение ультрафиолетовой фотомодификации в «детоксикационном» режиме (расположение кюветы аппарата перед гемосорбционной колонкой) позволяет почти в 2 раза повысить интенсивность сорбции барбитуратов [16].

В целом следует признать, что наилучшие результаты активной детоксикации при острых состояниях, связанных с отравлениями, достигаются при раннем применении ее методов, ибо реализация их профилактических возможностей позволяет предупреждать многие осложнения, иногда достаточно жизнеопасные. Несомненно, что дифференцированный подход к активной Детоксикации позволяет модифицировать процессы естественной дезинтоксикации и детоксикации и тем самым существенно повлиять на конечные результаты лечения.

Накопленный опыт позволяет представить оптимальные направления экстракорпоральной детоксикации при наиболее частых экзогенных интоксикациях в виде сводной табл. 2.1, за основу которой взяты критерии Seigard.

Таблица 2.1

Эффективность методов детоксикации в зависимости от агента,
вызвавшего отравление

Соединения	ФД	ПД	ГД	ГСу	ГСис	ПФ
<i>Антибиотики</i>						
Амикацин	+	+	+++			
Амиксциллин	+	+	+++			
Ампициллин	+	+	++			
Амфотерицин В	+	+	+			
Ванкомицин	+	+	+			
Гентамицин	+	+	++			
Диклосациллин	+	+	+			
Доксициклин	+	+	+			
Канамицин	+	+	+++			
Карбенициллин	+	+	++			
Клиндамицин	+	+	+			
Клоксациллин	+	+	+			
Линкомицин	+	+	++			
Метациклин	+	+	+			
Метициллин	+	+	+			
Неомицин	+	+	+++			
Оксациллин	+	+	+			
Пенициллин	+	+	++	+		
Полимиксин	+	+	++			
Рифампицин	+	+	+			
Тетрациклин	+	+	+			
Тобрамицин	+		++			
Хлорафеникол	+	+	+	++		++
Цефалексин	+	+	+++			
<i>Другие соединения</i>						
Аминазин	+	++	+	+++		
Амитриптилин	+	+	+	+	++	
Аммиак	+	++	+++		+	
Амфетамин	+	+	+	++		
Анилин	+	+	++			
Атропин	+		+			
Ацетиловая кислота	+	++	+++			
Ацетон	+	++	+++			

Продолжение табл. 2.1

Соединения	ФД	ПД	ГД	ГСу	ГСис	ПФ
Барбитал	++	++	+++	++		
Борная кислота	++	++	++++	+		
Гексобарбитал	+	++	+++	+++		
Диазепам	+	+	+	+++		
Дигитоксин	+		+	+	++	++
Дигоксин	+	+	+	++	++	++
Дихлорэтан	+	+	++			
Железо	+		++			
Изопропиловый спирт	+	++	+++			
Калий	++	+++	++++		+++	
Камфора	+		++	+		
Карбамазепин	+	+	+	++		
Карбофос		++		++++	+++	
ЛСД	+		+	+		
Маннитол	+	+	++	+		
Метадон	+		++			
Метанол	+	+++	++++	+		
Метотрексат	++	+	++	+++	+++	
Норгриптилин	+		+	+		
Парацетамол	++	+	++	+++		
Пентобарбитал	+	+	+++	+++	++++	++++
Прокаинамид	+	++	++		++++	
Промазин	+	+	+	++		
Пропранолол	+	+	+			+
Салициловая кислота	+	++	++++	+++		+++
Таллий	+	++	++++	+++	++	
Теofilлин	+	+	+	+++	+++	
Тетрахлорметан	+	++	+++	+++		
Тиопентал	+		++	++		
Тиопентал	+		++	++		

Продолжение табл. 2.1

Соединения	ФД	ПД	ГД	ГСУ	ГСис	ПФ
Фенацетин	+	+	++	+++		
Фенобарбитал	+	++	+++	+++	++++	++++
Хлоралгидрат	+	+	++			
Хлордиазепоксид	+		+	+		
Хлорид натрия	+	++++	++++		+++	+++
Хлорофос	+++	+	++	+	+	
Хлорпромазин	+	+	+	++		
Циклобарбитал	+	+	+++			
Циклофосфамид	+		++			
Этиленгликоль	+	++	+++			
Этиловый спирт	+	++	++++	++		

Примечание: ФД — форсированный диурез, ПД — перитонеальный диализ, ГД — гемодиализ, ГСУ — гемосорбция на активированных углях, ГСис — гемосорбция на ионообменных смолах, ПФ — плазмаферез.

Литература

1. Алексеев Г.И., Бидерман Ф.М. Организационно-тактические и лечебные аспекты неотложной помощи при острых отравлениях//Неотложные состояния в клинике внутренних болезней//Докл. VI Всероссийского съезда терапевтов. — Горький. - 1990. - С. 257-258.
2. Ананченко В.Г., Луишиков Е.А., Мамонов А.В. и др. Гемосорбция и ультрафиолетовое облучение крови при отравлениях//Клинич. медицина. — 1988. — Т. 66, №2. - С. 122-126.
3. Афанасьев В.В. Отравления противосудорожными средствами//Клиническая токсикология детей и подростков/Под ред. И.В. Марковой и др. — СПб: Интермедика, 1998. — С. 229-235.
4. Амберт Э. Избирательная токсичность. Пер. с англ. — М.: Мир, 1971. — 227 с.
5. Бидерман Ф.М., Сосюкин А.Е. Концентрационные критерии рациональной инфузионной терапии тяжелых форм острых пероральных отравлений//Инфузионная терапия неотложных состояний. — Л.: Медицина, 1990. — С. 23—27.
6. Болдина И.Г., Миловский В.Г. Способ лекарственной профилактики по вредения эритроцитов при гемосорбции//Эндогенные интоксикации. — СПб: 1994. - С. 209-210.
7. Виллерт О.Х., Баботина И.К., Андреев А.М., Белокуров А.Ю. Инфузия 37 л жидкости в сутки при остром отравлении//Анестезиология и реаниматология - 1983. - №6. - С. 60-61.
8. Глозман О.С., Касаткина А.П. Детоксикационная терапия при острых отравлениях и аутоинтоксикациях. — Ташкент: Медицина, 1970. — 320 с.

9 Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. — Л.: Медицина, 1986. — 280 с.

10. Горчаков В.Д., Сергиенко В.И., Владимиров В.Г. Селективные гемосорбенты М.: Медицина, 1989. — 223 с.

11. Гудивок И.И., Волошинский А.В., Харенко Т.Р., Палипчук Ю.Р. Клинические аспекты лимфогенной экстракорпоральной детоксикации при острых эндотоксикозах//Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике//Тр. Воен.-мед. акад. — Т. 223, СПб: ВМедА, 1993. — С. 81-84.

12. Ливанов Г.А. Острые отравлениях//Энтеросорбция/Под ред. НА. Белякова. Л.: Центр сорбционных технологий, 1991. — С. 258—265.

13. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Калмансон М.Л. и др. Лечение эндотоксикоза при острых отравлениях нейротоксическими ядами как основа лечебной тактики//Тез. докл. 1-го съезда токсикологов России — М.: 1998. — С. 179.

14. Лопаткин Н.Д., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. — М.: Медицина, 1989. — С. 350.

15. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. 2-е изд. — М.: Медицина, 1985. - С. 287.

16. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Физиогемотерапия при острых экзо-и эндотоксикозах. — М.: 1991. — С. 5-14.

17. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Коррекция нарушений химического гомеостаза при острых экзогенных отравлениях//Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1, №3. - С. 3-12.

18. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения острых экзогенных отравлений//Терапевт. арх. — 1996. — Т. 68, № 10. — С. 74—79.

19. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселлус С.Г.//Анестезиология и реаниматология. — 1993. — №1. — С. 55-66.

20. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Поцхверия М.М. и др. Ультрафиолетовое облучение крови в интенсивной терапии острых отравлений//Анестезиология и реаниматология — 1989. — №4. — С. 31-35.

21. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Широкова М.Н. и др. Реаниматологические аспекты сорбционной детоксикации в практике лечения острых экзогенных отравлений//Анестезиология и реаниматология. — 1987. — №5. — С. 35—37.

22. Лужников Е.А., Дагаев В.Н., Горин Э. С. Критические состояния при острых отравлениях и их лечение//Терапевт. арх. — 1982. — Т. 54, №9. — С. 3—8.

23. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. — М.: Медицина, 1989. - С. 432.

24. Лужников Е.А., Фирсов Н.Н., Ярославский А.А. Опыт применения осмотического диуреза в клинической токсикологии//Терапевт. арх. — 1976. — Т. 48, №10. - С. 122-127.

25. Лужников Е.А., Ярославский А.А., Мусселлус С.Г., Барсуков Ю.Р.//Применение перитонеального диализа при лечении тяжелых форм отравлений, осложненных экзо-токсическим шоком//Анестезиология и реаниматология — 1977. — №1. — С. 82—85.

26. Максудов А. С, Багирова И.Р. Раннее применение плазмафереза в лечении острых отравлений ядом гюрзы//Дез. докл. 1-го съезда токсикологов России — М.: «98. - с. 186.

27. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб.: Интермедика, 1998. — С. 302.

28. Новиковская Т.В. Клиника и лечение острых отравлений дихлорэтаном: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1972. — С. 16.

29. *Расулов А.Р., Бердымурадов Д.Б.* Интенсивная терапия при укусах ядовитых змей//Анестезиология и реаниматология — 1994. — №3. — С. 59—60.
30. *Семенов Я.П.* Применение форсированного диуреза при острых отравлениях//Воен.-мед. журн. — 1977. — №12. — С. 60-62.
31. *Соколов А.А., Костюченко А.Л.* 85 лет первому плазмаферезу в России//Эфферентная терапия. — 1998. — Т. 4, №2. — С. 57-67.
32. *Сосюкин А.Е.* Сорбционно-диализная терапия при острых пероральных отравлениях фосфорорганическими инсектицидами//Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике/Тр. Воен.-мед. акад. — Т. 223. - СПб: ВМедА, 1993. - С. 37-42.
33. *Сосюкин А.Е., Вельских А.Н., Зуев В.В.* Соотношение экзо- и эндотоксикоза при острых отравлениях карбофосом//Актуальные вопросы военно-полевой терапии: Тез. докл. науч.-практ. конференции. — СПб, 1997. — С. 163.
34. *Цыбульский Э.К.* Активная детоксикационная терапия//Клиническая токсикология детей и подростков/Под ред. И. В. Марковой и др. — СПб: Интермедика, 1998. -С. 105-110.
35. *Челмакина В.П., Щель Ф.Г., Рябцева С.В.* Мионевральный синдром и его лечение у больных некоторыми острыми отравлениями//Здравоохран. Казахста на. — 1980. — №10. — С. 70-72.
36. *Челмакина В.П., Щель Ф.Г.* Гемосорбция как основа детоксикационной терапии при острых отравлениях//Анестезиология и реаниматология. — 1987. — №4 - С. 72-74.
37. *Шиманко И.И., Савина А.С., Обуховский И.А.* Об особенностях миоренального синдрома при острых отравлениях//Сов. медицина. — 1976. — №3. — С. 107-112.
38. *Янчур Ф.М.* Перитонеальный диализ: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1967. - С. 16.
39. *Chang T. M. S., Malave N.* The development and first clinical use of semipermeable microcapsules as a copped artificial kidney//Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs. - 1970. - Vol.16. - P. 141-144.
40. *Clemmesen C, Nilsson E.* Therapeutic trends in the treatment of barbiturate poisoning. The Scandinavian method//Clin. Pharmacol. Ther. — 1961. — Vol. 2, №2. — P. 223-235.
41. *Jatzidis H., Oreopoulos D., Triantaphillidis D.* Treatment of severe barbiturate poisonings/Lancet. — 1965. — Vol 2. — P. 216-217.
42. *Linton A.S., Luke R.G., Briggs J.D.* Methods of forced diuresis and its application in barbiturate poisoning//Lancet. — 1967. — Vol. 2. — P. 377-380.
43. *Okonek S.* Behandlung von Vergiftungen mit Blutreinigungsverfahren//Blutreinigungungsverfahren. Technik und Klinik/Heraus. von H.E. Franz. — Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York, 1985. — S. 473-484.

Глава 3

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Доля эфферентной терапии в комплексном лечении терапевтических больных наиболее значительна именно при ревматических заболеваниях. Среди большого числа заболеваний этой группы наиболее значимыми с медицинской и социальной точек зрения следует считать ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), первичный идиопатический дерматомиозит (ДМ). Именно эти заболевания характеризуются широким распространением, нередко поражают людей молодого и среднего возраста и являются частой причиной ранней инвалидности и даже основным фактором летального исхода.

Встречаемость этих заболеваний в общей структуре болезней человека различна. Так, по данным различных авторов, распространенность РА составляет 0,7% среди всего населения [22], СКВ и ССД — 500 больных на 1 млн. населения [20, 49] ДМ — 80 случаев на 1 млн. населения [39]. Если при РА инвалидизация в первые пять лет заболевания наступает в 1/3 случаев, а прямая угроза жизни сравнительно редка, то среди больных СКВ с поражением почек в течение первых 5 лет погибают 17%, в течение 10 лет — 40% больных [22, 26], Летальность при ССД колеблется от 1,4 до 5,3 на 1 млн. населения [22]. При ДМ она составляет 28,4% [24].

Этиология этих заболеваний остается до сих пор невыясненной и относительно ее не существует единой точки зрения. Наличие общности отдельных клинических черт, сдвигов количественных показателей лабораторных исследований и морфологических признаков изменения соединительной ткани позволяют предположить существование близких этиопатогенетических путей их развития. Основным звеном в патогенезе этих заболеваний является аутоиммунный процесс, представляющий

собой сложное многокомпонентное патологическое явление, включающее как специфические, так и неспецифические элементы. В то же время наряду с общими патогенетическими факторами каждой такой нозологической форме ревматического заболевания присущ свой определенный спектр взаимодействия различных элементов с развитием многообразных клинико-лабораторных проявлений.

Из этого следует, что несмотря на то, что каждая из перечисленных нозологий в отдельности требует в той или иной мере специфического лечения, существуют положения, общие для всех заболеваний. Главными из них следует считать борьбу с неинфекционным воспалением, купирование болевого синдрома, борьбу с проявлениями аутоиммунного поражения соединительной ткани, преодоление характерных висцеропатий, нормализацию неспецифической сопротивляемости организма и предупреждение прогрессирования воспалительных поражений внутренних органов в период относительной ремиссии.

Современная ревматология располагает большим количеством лекарственных средств, разнообразных по направленности действия и позволяющих активно влиять на многие патогенетические звенья ревматических заболеваний. Они оказывают прямое *подавляющее действие* на воспалительный процесс (глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства), *тормозят синтез антител, угнетают метаболизм нуклеиновых кислот* (цитостатические иммунодепрессанты, хинолиновые препараты), *усиливают супрессорные функции иммунокомпетентных клеток* (левамизол, френтизол), *подавляют синтез и созревание коллагена, предотвращают фиброзирование* (D-пеницилламин, препараты золота), *снижают сосудистую проницаемость, улучшают микроциркуляцию* (лидаза, гиалуронидаза). Систематическое, практически постоянное на протяжении использование указанных лекарственных средств позволяет добиваться существенного улучшения лишь у определенной части больных, а присущие практически всем применяемым препаратам побочные действия в значительной мере ограничивают их использование. Именно эти обстоятельства побуждают клиницистов к поиску новых методов лечения ревматических болезней.

В последнее десятилетие, как в нашей стране, так и за рубежом появились работы, посвященные применению при данной патологии методов эфферентной терапии (ЭТ). Наиболее рас-

пространенными из них стали гемосорбция на неспецифических угольных сорбентах, плазмаферез (ПФ) в сочетании с различными видами цитафереза и плазмасорбцией. Полученные различными исследователями результаты применения ЭТ неоднозначны, порой противоречивы — от восторженных отзывов до полного отрицания ее эффективности. Анализ литературы показывает, что по вопросам о показаниях к назначению ЭТ, режимах проведения операций гемокоррекции, а также о способах замещения удаляемой плазмы мнения авторов существенно различаются, что также свидетельствует об отсутствии единства взглядов на данную проблему.

Клиника Военно-полевой терапии и Клинический Центр экстракорпоральной детоксикации Военно-медицинской академии занимаются изучением проблемы применения различных методов ЭТ в лечении ревматических заболеваний с 1984 года. Чтобы сохранить известную однородность подхода, в предлагаемом читателю материале, отражающем результаты деятельности только одной из клиник ВМедА, в которой лечатся пациенты с ревматическими заболеваниями, представляем свои взгляды на роль и место методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии основных видов ревматических болезней — ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии и дерматомиозита.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) — центральная проблема современной ревматологии. По определению Я.А. Сигидина и соавт. (1994), это заболевание является сосредоточием таких основных теоретических проблем медицины, как иммунитет и аутоиммунная патология, острое и хроническое воспаление, иммуногенетика, половой диморфизм и др. Поэтому успехи в изучении, и особенно в лечении больных РА, оказывают существенное влияние на развитие как ревматологии, так и медицины в целом [22].

Общепринятая фармакотерапия РА, включающая систематическое применение довольно большого количества лекарственных средств разнопланового действия, и принципы ее проведения не могут удовлетворять практических врачей, ибо они

приводят к продолжительной ремиссии и восстановлению трудоспособности не более чем у 2/3 больных. Поэтому совершенствование методов антиревматоидной терапии следует считать вполне оправданным.

В начале 60-х годов нынешнего столетия исследователей привлекли потенциальные терапевтические возможности удаления из организма циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и активированных лимфоцитов, поскольку и тем, и другим принадлежит существенная роль в патогенезе заболевания. С целью элиминации ЦИК в 1963 году J. Jaffe впервые применил ПФ у 4 больных РА и отметил его благоприятное влияние на динамику болезни [43]. В последующих исследованиях получены неоднозначные результаты, хотя большинство авторов этих исследований установили положительное влияние операций ПФ на течение РА в случаях, резистентных к ранее проводимой лекарственной терапии. В то же время каких-либо стабильных изменений иммунологических показателей никто из них не выявил [38, 40, 42].

J. Karsh и соавт. впервые применили в лечении РА лимфоцитаферез (ЛЦФ) и добились отчетливого положительного эффекта [41]. D.J. Wallace (1980, 1982) пошел дальше и использовал в лечении больных тяжелым РА операции плазмолейкоцитафереза (ПЛЦФ) и отметил его преимущество по сравнению с ПФ [57, 58]. В нашей стране ЛЦФ и ПЛЦФ при лечении РА впервые применили Н.А. Дубровина и соавт. в 1981 году. По заключению исследователей, опыт применения обоих методов ЭТ в комплексном лечении РА оказался обнадеживающим, особенно в случаях, плохо поддающихся фармакотерапии [11]. В последующие годы сообщали об успешном применении ПФ и ПЛЦФ при РА еще ряд исследователей [1, 12, 16, 25]. В то же время Я.А. Сигидин и соавт., анализируя итоги применения различных видов афереза при РА, относятся к ним скептически и полагают, что эти методы вряд ли займут значительное место в терапии таких больных, но сохранят свое значение по специальным показаниям, в частности, при синдроме повышенной вязкости [22].

После окончательной отработки показаний и программы лечения с использованием ЭТ под нашим наблюдением находились 203 больных РА (60 мужчин и 143 женщины) в возрасте 17—68 лет. Во всех случаях диагноз заболевания устанавливали на основании общепринятых клинико-лабораторных и рентге-

нологических критериев. Показаниями к проведению ЭГК считали:

- . высокую клинико-лабораторную активность патологического процесса и быстрое прогрессирование заболевания;
- . наличие экссудативной фазы хронического воспаления соединительной ткани как в области пораженных суставов, так и вне их;
- . неэффективность традиционной актуальной и базисной медикаментозной терапии;
- отчетливую стероидную зависимость, требующую постоянного повышения дозы глюкокортикостероидов (ГКС) для достижения контроля за активностью болезни;
- невозможность проведения необходимого комплекса лечебных воздействий из-за сопутствующих заболеваний внутренних органов либо осложнений основного заболевания.

Все операции ЭГК осуществляли на отечественных фракционаторах крови центрифужного типа ПФ-0,5, ФК-0,5, РК-0,5. Выбор вида операции ЭГК зависел от преимущественных нарушений в клеточном или гуморальном звеньях иммунитета — при высоком содержании в крови ЦИК и иммуноглобулинов предпочтение отдавали ПФ, при нормальном или высоком уровне лимфоцитов крови в сочетании с нарушением функционального состояния Т-лимфоцитов операции ПФ дополняли ЛЦФ, при проведении которого наряду с эксфузией плазмы удаляли лимфоциты в количестве $4,5—7,0 \cdot 10^9$.

В ряде случаев применяли плазмотромбоцитаферез (ПТЦФ). Теоретической предпосылкой к изучению эффективности этого метода ЭТ в комплексном лечении РА послужили данные об участии тромбоцитов в воспалительных и иммунопатологических процессах: являясь компонентом неспецифического звена иммунитета, они, помимо участия в гемокоагуляции, способны в ответ на повреждение эндотелия вырабатывать факторы, активирующие комплемент, а также облегчающие миграцию нейтрофилов из кровеносного русла в воспалительный очаг [17, 22]. Операции ПТЦФ проводили у пациентов с достаточно высоким уровнем тромбоцитов ($250—420 \cdot 10^9/\text{л}$) и явным нарушением их функциональной активности. В течение одной операции ПТЦФ[†] стремились к удалению $400—600 \cdot 10^9$ тромбоцитов.

При анализе литературы, посвященной эффективности ЭТ в зависимости от количества и частоты проводимых операций, а

также объемов удаленной плазмы и характера плазмозамещения мы столкнулись с противоречивыми данными [2, 9, 25, 58], в связи с чем апробировали и в дальнейшем применяли методику согласно которой объем эксфузированной плазмы составлял 30—40% ОЦК при скорости перфузии 40—60 мл/мин. С учетом роли иммунных нарушений в патогенезе РА в качестве плазмозамещающих средств использовали безбелковые кровезамещающие растворы в количестве 1—1,2 л. Лишь при выявлении тяжелой гипопроотеинемии в инфузионную программу вводили 10% раствор альбумина, восполняя эксфузионную потерю белка на 50—55%. При такой схеме плазмозамещения не наблюдали ни одного случая развития гемодинамических нарушений или аллергических реакций. Курс лечения состоял из 3—5 операций, проводимых с интервалом от 3 до 5 дней. Во всех случаях эфферентное лечение проводили на фоне отработанной до того базисной терапии.

Клиническую оценку результатов лечения проводили по методике, учитывающей прогностические критерии РА, предложенные P.S. Pinals et al. (1981) [53]:

1. *Эффект хороший:*

- явления артрита в ходе лечения купировались, значительно уменьшились или исчезли артралгии, нормализовалась температура тела;
- индекс Ritchie выше 7, индекс Lee не выше 2 баллов;
- длительность утренней скованности не превышает 1 ч.

2. *Эффект недостаточный:*

- положительная динамика вышперечисленных показателей при сохранении явлений артрита или артралгии;
- длительность утренней скованности превышает 1 ч.

3. *Эффект отсутствует:*

- состояние больного остается прежним или отмечается его отрицательная динамика.

Для более глубокого анализа полученных результатов и осмысления механизмов лечебного действия ЭТ оценивали многочисленные лабораторные показатели, полученные в ходе мониторинга на основе общеклинических, биохимических и иммунологических исследований.

Операции ПФ проведены у 98 больных в возрасте 19—67 лет и продолжительностью заболевания от 6 мес до 2,5 лет. При госпитализации у всех больных выявляли артриты различной выра-

ценности и локализации, утреннюю скованность, общее недомогание, у части больных — субфебрильную температуру, исхудание, нарушение сна и аппетита.

При исследовании периферической крови у всех больных повышалась СОЭ и составляла 31—52 мм/час. Также у всех пациентов отмечали повышение уровня острофазовых реакций — СРБ (++, +++), сиаловых кислот (260—320 Ед.), фибриногена (5,25—8,0 г/л), а также α 2- и γ -глобулинов (до 12,2—14,0% и 18,5—23,2% соответственно) с изменением соотношения А/ γ -глобулины ниже 3,0. РФ в титре 1:256—1:1280 выявлен у 79 больных, у 19 — констатирован серонегативный РА.

Иммунологический статус обследованных, определяемый до начала ЭТ, характеризовался изменением функциональной активности Т-лимфоцитов в ответ на ФГА и Кон-А в РТМЛ, у части больных — нарушением соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры за счет увеличения теофиллинрезистентных лимфоцитов и повышением иммунорегуляторного индекса (ИРИ) до 4,4—6,5 при норме 2,0—2,5.

Повышение уровня иммуноглобулинов выявлено у всех больных, причем поликлональная гипериммуноглобулинемия с увеличением концентрации иммуноглобулинов классов А, G и M установлена у 3/4 больных (IgA = 2,8-3,6 г/л, IgG = 17,2-26,4 г/л, IgM = 2,0—5,0 г/л), у 1/4 повышались только IgG (16,5-24,0 г/л) и IgM (2,2—4,5 г/л). Также у всех пациентов было обнаружено повышенное содержание ЦИК (120 —154 Ед.), у 10 — эти изменения сочетались со снижением уровня С3-компонента комплемента (0,4-0,52 г/л).

У всех больных выявлены признаки гемореологических расстройств и синдрома повышенной вязкости крови. Это проявлялось достоверным по сравнению с нормой снижением показателя деформируемости эритроцитов (69,3±4,4%) и доли неагрегированных эритроцитов (19,2±0,6%) при норме 25, 10, 5% в сочетании с повышением среднего их числа в одном агрегате (4,2 ±0,2) при норме (2,9±0,2) и скорости оседания, а также возрастанием кажущейся вязкости крови при скорости сдвига 1С⁻¹ (1) (89,0±1,2 сП) и предельного напряжения сдвига (0) (0,288 +/- 0,006 дин/см²). Одновременно наблюдали признаки гиперкоагуляции, проявляющиеся повышением скорости агрегации Тромбоцитов, уменьшением скорости и степени их дезагрегации на фоне повышения уровня фибриногена плазмы крови [15].

В результате проведения операций ПФ *хорошего клинического эффекта*, определяемого по приведенной выше схеме оценки удалось достичь у 61,2% больных, *недостаточный эффект* был у 27,5%, *отсутствовал* у 11,2% обследованных. Во всех случаях хорошего эффекта заметное улучшение, проявляющееся уменьшением выраженности артралгий, гиперемии и припухлости суставов, отмечалось у больных уже после 1-го ПФ. В процессе последующих операций у большинства из них до завершения лечения сохранялась положительная динамика, характеризующаяся дальнейшим уменьшением явлений артрита, увеличением объема движений в пораженных суставах, уменьшением или исчезновением утренней скованности. Почти у 1/5 пациентов спустя 1,5—2 дня после первой операции ПФ отмечали некоторое усиление артралгий без нарастания признаков воспаления. Однако после последующей 2—3-й операций боли в суставах исчезали и не возобновлялись до выписки из стационара.

Недостаточный эффект гемокоррекции характеризовался менее выраженной динамикой клинических проявлений заболевания. После 1-го ПФ только у 8 пациентов отмечалось отчетливое уменьшение проявлений артрита и утренней скованности, у остальных — аналогичные изменения наступали после 2—4 операций. После завершения лечения улучшение клинических показателей отмечено у всех больных: нормализовалась температура тела, исчезли гиперемия и припухлость суставов, уменьшились астенические явления. Однако у всех сохранялись постоянные или периодически возникающие артралгий и утренней скованность, степень выраженности которых была значительно меньше той, что определялась до начала проведения ЭТ.

У пациентов с отсутствием эффекта от ЭТ после каждой операции ПФ наступало кратковременное уменьшение артралгий, продолжавшееся 12—18 ч, после чего боли в суставах вновь достигали практически прежнего уровня. Следует отметить, что ПФ оказался неэффективным лишь у больных с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями (холецистит, панкреатит, активный гастродуоденит).

Положительная клиническая динамика у больных, леченых с применением ПФ, сопровождалась изменением лабораторных показателей, большинство из которых, независимо от конечного результата, имели однонаправленную тенденцию. Так, при хо-

рошем эффекте курсового применения ЭТ по такой программе СОЭ нормализовалась у всех без исключения обследованных.

Даже у пациентов с незначительным эффектом курса ЭГК наступало снижение показателя с $38,0 \pm 1,6$ до $19,5 \pm 0,6$ мм/ч, при отсутствии эффекта — с $36,4 \pm 1,3$ до $29,8 \pm 0,9$ мм/ч.

Во всех случаях серопозитивного РА отмечена отчетливая динамика ревматоидного фактора (РФ). У больных с исходным титром РФ 1:256—1:1024 после завершения лечения он не определялся, у остальных — существенно снижался и составлял 1:128-1:320. Аналогичная закономерность наблюдалась в динамике других острофазовых реакций, уровня сывороточных a^{\wedge} и у-глобулинов, соотношения А/у-глобулины. Хороший клинический эффект лечения сопровождался нормализацией этих показателей, при недостаточном эффекте они снижались до верхней границы нормы либо незначительно превышали ее, и лишь в случаях отсутствия эффекта они практически не изменялись.

У всех больных с хорошим и недостаточным клиническим эффектом от ПФ также установлено снижение уровня иммуноглобулинов плазмы крови всех трех классов. Но если у первых показатели в 93,3% случаев достигали нормальных значений, то при недостаточном результате лечения нормализацию наблюдали только у 22,2% больных. У пациентов с отсутствием эффекта концентрация плазменных иммуноглобулинов существенно не менялась, а у некоторых концентрация IgG даже нарастала до 25,0 г/л.

Близкие к этим результаты были выявлены при изучении динамики ЦИК крови. У всех больных с хорошим клиническим эффектом и более чем у половины с недостаточным эффектом ЭТ содержание ЦИК в крови в процессе лечения снижалось до нормального уровня, у остальных незначительно превышало верхнюю границу нормы (76—88 Ед.). У пациентов с отсутствием клинического эффекта ЭТ снижение ЦИК было менее выраженным (с $146 \pm 12,4$ до $102 \pm 11,6$ Ед.), а у некоторых больных, как и в случаях с парадоксальной реакцией иммуноглобулинов плазмы крови, отмечался отчетливый «рикошет» — нарастание Уровня ЦИК с $112 \pm 11,8$ до $136 \pm 12,2$ Ед. Возрастание активности Сз-компонента комплемента констатирована у всех больных с исходным повышением этого показателя. У остальных пациентов достоверных изменений его в процессе лечения не выявлено.

В процессе комплексного лечения в силу отчетливого гемореокорректирующего влияния перфузионных методов ЭТ существенно уменьшались проявления синдрома повышенной вязкости крови, что характеризовалось возрастанием количества неагрегированных эритроцитов ($24,7 \pm 0,3\%$), снижением их среднего числа в одном агрегате и скорости оседания, а также увеличением показателя предельного напряжения сдвига ($0,233 \pm 0,002$ дин/см²) и кажущейся вязкости крови при скорости сдвига 1 с⁻¹ (в среднем $34,51 \pm 2$ сП). Показатель деформируемости эритроцитов оставался при этом стабильно сниженным ($68,2 \pm 6,8\%$). Вместе с тем на фоне выраженного снижения концентрации фибриногена в крови практически до нормального уровня происходило снижение скорости агрегации тромбоцитов, равно как и возрастала степень их дезагрегации.

Таким образом, включение ПФ в комплексную терапию больных с РА оказывало выраженное положительное влияние на динамику клинико-лабораторных показателей активности процесса у 88,7% обследованных, что позволило в относительно короткие сроки внести существенные коррективы в медикаментозную терапию. Коррективы касались прежде всего дозы ГКС, которая вследствие высокого противовоспалительного и иммуносупрессивного действия препаратов как бы отражает выраженность происходящих в организме воспалительных и аутоиммунных процессов. За время лечения в клинике почти у 40% больных ГКС были полностью отменены, а у 49% их доза снижена в среднем на 1/3. НПВП в процессе лечения отменены почти у половины больных. Это представляется чрезвычайно важным, так как хорошо известна роль противовоспалительных средств (как ГКС, так и НПВП) в изменении состояния кальцийрегулирующих систем: они снижают синтетические способности остеобластов и вызывают вторичный гиперпаратиреозидизм, уменьшая всасывание кальция из кишечника, чем способствует прогрессированию инвалидизирующих нарушений в состоянии костно-суставного аппарата при этом заболевании [5, 27]. О возможности снижения дозы лекарственных препаратов у больных РА в процессе ЭТ с последующим длительным сохранением этого эффекта сообщают Н.А. Дубровина и соавт., Н.А. Михайлова и соавт. и др. [12, 16].

Сроки пребывания наблюдаемых нами больных в стационаре до достижения ремиссии существенно уменьшались по сравне-

н с пациентами, лечение которых проводилось только медикаментозными средствами ($34,3 \pm 1,2$ дня) при медикаментозной терапии и ($28,2 \pm 1,1$ дня) при применении ПФ; $p < 0,01$.

Исходные клинические данные у больных, в лечение которых включался ПЛЦФ, существенно не отличались от таковых у пациентов, леченных с применением ПФ. Особенностью исходных лабораторных данных явилось наличие относительного и абсолютного лимфоцитоза, а также более выраженное угнетение функционального состояния Т-лимфоцитов в РТМЛ с ФГА (68-92%) и Кон-А (90-98%). Нарушения соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры (CD4/CD8) за счет значительного преобладания хелперов выявлены у 1/3 больных. ИРИ колебался в пределах 8,5—12,6. После завершения лечения с включением ПЛЦФ хороший клинический эффект был достигнут у 67,5% больных, недостаточный — у 24,6%, отсутствие эффекта констатировано у 7,8% больных.

Динамика большинства лабораторных показателей в процессе ПЛЦФ имела ту же направленность, что и при проведении ПФ, однако были отмечены некоторые особенности, обусловленные, на наш взгляд, именно видом применяемой экстракорпоральной операции. Так, первая операция ПЛЦФ приводила к снижению абсолютного количества лимфоцитов в среднем на 35,4%. К последующей операции (через 2-3 дня) количество лимфоцитов вновь увеличивалось в среднем на 25%. Повторные операции ПЛЦФ снижали их содержание в среднем на 44,2%, доводя к концу лечения их содержание в крови до нормального уровня. Количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов в процессе ПЛЦФ существенно не изменялись, но динамика функционального состояния Т-клеток была несколько иной, чем при применении изолированного ПФ. Установлено, что исходно повышенный уровень Т-хелперов снижался до нормального значения у 2/3 больных; у этих же пациентов отмечено повышение уровня Т-лимфоцитов-супрессоров, что приводило к снижению ИРИ $D^{\circ} 6,2 \pm 0,19$ ($p < 0,05$). В этой же группе больных отмечалось также более выраженное улучшение функциональной активности Т-лимфоцитов, оцениваемой с помощью РТМЛ с ФГА (в среднем $68,2 \pm 1,2\%$) и Кон-А ($78,2 \pm 1,2\%$). Эти данные не совпадают с результатами исследований Е.В. Гембицкого и соавт., изучавших эффективность ПЛЦФ при ревматоидном и псориатическом артрите и не отметивших какого-либо его влияния на со-

стояние клеточного иммунитета [6]. Изменения содержания иммуноглобулинов, ЦИК, С3-компонента комплемента и Рф в процессе ПЛЦФ у этих больных не отличались от показателей полученных у пациентов с РА, в комплексном лечении которых применяли «чистый» ПФ.

В процессе такой программы терапии проводили коррекцию фармакотерапии. Как и в случаях курсового применения ПФ она касалась прежде всего дозы ГКС и НПВП. В результате такой коррекции у 39% больных препараты ГКС были полностью отменены, у 53,2% пациентов, леченных с применением ПЛЦФ, их суточная доза была снижена в среднем на 29%. НПВП отменены у 57,1% больных, леченных с включением ЭТ. Продолжительность стационарного лечения таких пациентов составила $29,2 \pm 0,8$ дня, что было достоверно короче срока их лечения с использованием исключительно медикаментозной терапии.

У части больных в комплексное лечение РА включали ПТЦФ в количестве 3—4 операций. У пациентов этой группы при поступлении в клинику выявлялись интенсивные артралгии, гиперемия, отечность и тугоподвижность суставов, утренняя скованность, повышенная температура тела, астено-невротические реакции. Увеличение СОЭ ($42-51$ мм/час) установлено у всех больных. Количество тромбоцитов колебалось в пределах $250-420 \cdot 10^9$ /л крови. У значительной части таких больных выявлены нарушения функциональных свойств тромбоцитов, проявляющиеся в виде тромбастенического синдрома и тромбоцитопатии высвобождения. У всех обследованных отмечали существенное возрастание острофазовых реакций, а также диспротеинемию, характеризующуюся гипер-а₂~^u у-глобулинемией, падением соотношения «А/у-глобулины» ниже 2,5. В целом характер иммунопатологических нарушений не отличался от установленного у больных предыдущей группы.

Включение в комплексную терапию ПТЦФ приводило к быстрым и положительным результатам у 89,2% больных этой группы, причем почти у 2/3 (57,1%) из них отмечен хороший эффект. Изменения периферической крови под влиянием ЭТ характеризовались существенным снижением концентрации тромбоцитов. Динамика этого показателя напоминала динамику содержания лимфоцитов при проведении операций ПЛЦФ: после каждого ТПФ содержание тромбоцитов уменьшалось на 1/3 (в среднем на 29,5%). К последующей операции оно вновь увеличивалось

на 19—21% к достигнутому уровню. Но суммарно в конце лечения концентрация тромбоцитов составляла $198,2 \pm 3,6 \cdot 10^9$ /л крови, что было на 28,9% меньше их исходного уровня. СОЭ снижалась существенно: с $46,5 \pm 1,2$ до $17,2 \pm 0,9$ мм/ч, остальные лабораторные показатели существенно не менялись. Одновременно в процессе лечения у всех обследованных купировался исходно выявленный тромбастенический синдром, существенно уменьшились проявления тромбоцитопатии высвобождения.

Динамика основных биохимических и иммунологических исследований и коррекция базисной терапии соответствовали данным в группах, где применялись ПФ и ПЛЦФ. Продолжительность стационарного лечения была такой же и составила $28,1 \pm 1,1$ дня.

Таким образом, включение в программу комплексного лечения РА методов ЭТ в соответствии с исходными иммуногематологическими показателями в целом приводило к положительным результатам в 90,1% случаев. Поскольку во всех случаях операции ЭГК проводили на фоне базисной медикаментозной терапии, не оказывавшей до того существенного влияния на динамику заболевания, мы вправе связывать положительные результаты лечения именно с применением эфферентной терапии. С ее началом наступала более быстрая, чем при лечении только базисными лекарственными средствами, регрессия основных клинических проявлений болезни, сопровождающейся выраженной динамикой большинства лабораторных показателей. Клинико-лабораторная ремиссия заболевания после завершения курса ЭТ сохранялась у таких больных на протяжении $8,3 \pm 0,8$ мес, тогда как при лечении только медикаментозными средствами безрецидивный период продолжался в среднем $5,2 \pm 1,2$ мес. ($p < 0,05$), после чего вновь наступало обострение.

При анализе зависимости эффективности ЭТ от сопутствующей медикаментозной терапии установлено, что она была практически одинаковой у пациентов, получавших только актуальную терапию ГКС и препараты актуальной терапии в сочетании с базисными. И, напротив, во всех случаях применение только базисной терапии в сочетании с ЭТ оказалось менее результативным. Нашим сотрудником А.А. Ватокиным (1993) показано, что при высокой активности иммуновоспалительного процесса, Сраженном суставном синдроме, гипергаммаглобулинемии, высоком содержании ЦИК и других высоких острофазовых пока-

зателях в программу лечения РА предпочтительно включение малой пульс-терапии ГКС (примерно 250 мг преднизолона в завершение каждого сеанса ПФ) в программу комплексного лечения. Этот подход обосновываем тем, что в процессе гемафереза наряду с элиминацией из системы гемодинамики факторов, участвующих в организации иммуновоспалительного процесса (ЦИК, компоненты системы комплемента, медиаторы иммунных патологических реакций и др.), и биологически активных веществ (гистамин, серотонин, протеолитические ферменты и др.), удаляются и метаболиты, обуславливающие блокаду специфических глюкокортикоидных рецепторов, что существенно повышает чувствительность организма к гормональным препаратам.

В процессе отработки программы убедились в том, что характер выбранного вмешательства ЭГК и особенности всего курса ЭТ должны быть строго индивидуализированными. Их конкретное решение должно зависеть прежде всего от активности патологического процесса, резистентности его к проводимой терапии, переносимости тех или иных препаратов. Несомненно, значение имеют и наличие интеркуррентных состояний, отягчающих основное заболевание, а также ситуаций, при которых проведение ЭТ может оказать неблагоприятное действие (выраженная тромбоцитопения, значительная гипопропротеинемия и др.). Учет этих факторов поможет избежать побочных эффектов и осложнений ЭТ в процессе лечения РА.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Впервые о включении интенсивного ПФ в лечение больных с крайне активной формой СКВ сообщили в 1976 году J.V. Jones и соавт. Они удаляли по 2 л плазмы за сеанс 3-4 раза в неделю на протяжении 2—3 нед и добились отчетливого клинического и иммунохимического улучшения у 8 из 14 больных [44, 45]. В дальнейшем об отдельных случаях лечения больных СКВ курсовым применением ПФ с благоприятными результатами сообщили C.J. Morsan и соавт. [52], F. Schildermans и соавт. [55], P.S. Dau и соавт. [35] и др. Однако наряду с сообщениями о положи-

тельном влиянии ПФ на течение СКВ в литературе имеются и сведения, не подтверждающие эти данные [32, 55, 60].

Но все же представление об эффективности иммунокорригирующего ПФ, проводимого в сочетании с иммуносупрессивной и противовоспалительной терапией, при СКВ является преобладающим. Неоднозначность полученных различными исследователями результатов обусловлена различиями в режимах ПФ, вариативностью применяемых одновременно с ПФ программ лекарственного лечения (в части работ вообще нет указаний на сочетание ПФ с фармакотерапией), отсутствием контрольных групп оценки результатов и наблюдений таких пациентов в отдаленные сроки.

Наш собственный клинический опыт основан на использовании методов экстракорпоральной гемокоррекции в лечении 84 больных СКВ, среди которых было только двое мужчин (29 и 36 лет), остальные 82 наблюдения получены у женщин в возрасте от 18 до 55 лет. Во всех случаях диагноз заболевания устанавливали на основании клинико-лабораторных критериев АРА (1982). В 12 случаях он подтвержден морфологически.

Больные были разделены на 6 групп, в зависимости от варианта течения болезни, вида проводимой экстракорпоральной операции, наличия или отсутствия поражения почек (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Распределение больных СКВ в зависимости от варианта течения болезни и варианта эфферентного лечения

Клиническая характеристика групп	Количество больных	Вариант эфферентного лечения
СКВ с подострым течением без поражения почек	17	ПФ
СКВ с подострым течением с преимущественным поражением почек	16	ПФ+ЛЦФ
СКВ с подострым течением с преимущественным поражением почек и наличием Нейфротического синдрома	15	ПФ
СКВ с хроническим течением с поражением почек	15	ПФ+ЛЦФ
	8 13	ПО КМАП
		ПФ+ЛЦФ

В качестве материала для сравнения использовали ретроспективный анализ 37 историй болезни с достоверно установленным диагнозом СКВ с лечением только традиционными лекарственными средствами без применения ЭТ (группа 1а — СКВ без поражения почек, группа 1б — с поражением почек).

Показанием к проведению ЭТ при СКВ считали:

- неэффективность предшествующей комплексной медикаментозной терапии;
 - высокую степень активности иммуновоспалительного процесса на фоне настойчиво проводимой базисной терапии;
 - развитие люпус-нефрита с формированием нефротического синдрома;
 - наличие стероидной зависимости, требующей постоянного повышения дозы ГКС с целью достижения контроля за активностью болезни;
 - невозможность применения препаратов ГКС и цитостатиков из-за наличия их побочных эффектов или осложнений основного заболевания (артериальная гипертензия, ятрогенное ожирение, инфекция, лейко- и тромбоцитопения и др.).
- Во всех случаях операции ЭГК осуществляли на фоне отработанный для конкретного больного и настойчиво проводимой медикаментозной терапии. На первых этапах работы в комплексную терапию СКВ включали только ПФ. Столкнувшись с противоречивыми данными об оптимальных режимах проведения ПФ при СКВ [43, 51, 52], апробировали и в дальнейшем использовали методику, согласно которой объем эксфузированной плазмы составлял 30—40% ОЦП при скорости перфузии 40—60 мл/мин. Курс лечения включал 3—5 операций с интервалом 2—3 дня.

Эффективность проведенного лечения оценивали по регрессии основных клинических синдромов заболевания и динамике лабораторных показателей, полученных в результате общеклинических анализов крови и мочи, биохимических (содержание сыровоточного белка и его электрофоретических фракций, выраженность острофазовых реакций в крови, уровень креатинина, азота мочевины, сыровоточного железа, электролитов плазмы крови) и иммунологических тестов. Токсичность плазмы определяли по миграционной активности лейкоцитов здорового донора в плазме больного (МАЛД) и по содержанию в крови молекул средней массы (МСМ). У ряда больных оценивали функцио-

нальное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-надпочечниковой систем.

Все больные жаловались на общую слабость, повышенную утомляемость. У половины больных выявлялась лихорадка, у каждой десятой пациентки она носила септический характер, у остальных отмечалась субфебрильная температура. У 17,8% пациенток зафиксировано понижение массы тела на 8—11 кг в течение последних нескольких месяцев.

При поступлении в клинику у большинства больных (69%) наблюдали люпус-артрит, проявляющийся преимущественным поражением мелких суставов кистей, лучезапястных и голеностопных суставов и сопровождающийся у некоторых больных миалгиями и оссалгиями. У 64,3% больных отмечалось поражение кожи в виде «бабочки» [30] и эритематозных изменений другой локализации. Энантема на твердом небе и щеках зафиксирована у 8 из 82 пациенток, у всех включенных в исследование — явления фотосенсибилизации. Трофические расстройства в виде выпадения волос, деформации и ломкости ногтей выявлены у 7 обследованных.

Клинические признаки поражения серозных оболочек (двусторонний экссудативный плеврит, полисерозит) установлены у 28,6% пациенток, поражения сердца в виде очагового или диффузного миокардита выявлены у 21,4% больных. Сосудистые поражения характеризовались синдромом Рейно у 22,6% больных, повышенной холодочувствительностью, стойким цианозом пальцев кистей, «мраморностью» кожи — у 15,5% пациенток.

Поражение почек констатировано у 51 из 84 больных. У 10 из них оно проявлялось изолированным мочевым синдромом, у 27 протекало по типу диффузного гломерулонефрита с небольшими отеками, гипертензией, выраженным мочевым синдромом. У 14 обследованных люпус-нефрит проявлялся картиной нефротического синдрома, который характеризовался значительными отеками вплоть до анасарки, гипертензией, массивной протеинурией, цилиндрурией, гипопроteinемией, гиперхолестеринемией, α_2 -микроглобулинемией.

Нейролюпус выявлен у 38,1% больных. Его проявления характеризовались самой разнообразной церебральной симптоматикой — от головной боли в виде классической мигрени до психических нарушений. У некоторых больных отмечались судороги, поражения периферических нервов, припадки эпилепсии.

При изучении показателей периферической крови часто диагностировали анемию различной степени выраженности нормохромного и гипохромного типа, лейкопению с колебаниями количества лейкоцитов от 1,2 до $3,9 \cdot 10^9$ /л крови. Возрастание СОЭ выявлено у всех больных: у 28 величина этого показателя колебалась в пределах от 24 до 40 мм/ч, у 46 — от 41 до 60 мм/ч, у 10 пациенток превышала 60 мм/ч. Эритроцитурия — от единичных эритроцитов до 15—20 в поле зрения — встречалась у всех больных.

У всех обследованных установлены изменения показателей воспалительного процесса и его активности. Так, выраженность реакции на СРВ колебалась от следовых количеств до +++++, уровень фибриногена и сиаловых кислот составлял соответственно 5,75—8,5 г/л и 200—320 Ед. У всех больных также наблюдали диспротеинемию, проявляющуюся гипоальбуминемией и гиперглобулинемией. У 34,1% пациентов выявляли снижение уровня сывороточного железа (6,8—10,2 мкмоль/л), что в совокупности с другими показателями расценивали как проявление активности волчаночного процесса.

Нарушения иммунного статуса выявлены у всех больных. Статистически значимое изменение уровня иммуноглобулинов классов А, G, М, отражающее функциональное состояние В-лимфоцитов, зафиксировано у 2/3 больных. Однако, патологических изменений содержания IgE в крови не выявили ни у одного из обследованных. У части пациентов установлено повышение α_2 -микроглобулина до 3150-9420 мкг/л крови. Повышенное содержание ЦИК обнаружено у всех больных и составляло 74-242 Ед. У 38,1% больных одновременно установлено снижение уровня C_3 -компонента комплемента (0,35-0,58 г/л). Разнонаправленный характер иммунологических показателей обусловлен, вероятно, различиями в продолжительности заболевания, выраженности воспалительного процесса и характера проводимой терапии.

LE-феномен (гематоксилиновые тела, розетки, LE-клетки) выявлен у 58,3% больных клинически диагностированной СКВ и составлял более 150%, АНФ в титре от 1:64 до 1:1024 выявлен почти у 2/3 (54,8%) больных. У значительной части обследованных обнаружены антитела против отдельных элементов крови — антилейкоцитарные и антитромбоцитарные. Более чем у 10% пациенток установлено наличие в крови антител к тканевидной железе в титре 1:40—1:160.

Свидетельством развития у больных синдрома эндогенной интоксикации являлось снижение миграционной активности дейкоцитов донора в плазме больных (так называемой МАЛД) до уровня 820—900 мкм. Этот критерий считается интегральным биологическим показателем выраженности ЭНИ. У некоторых больных, кроме того, возрастал уровень накопления МСМ в плазме крови, при этом из всего определяемого спектра МСМ достоверно повышались лишь фракции, выявленные спектрофотометрией при длинах волн 262, 274 и 286 нм.

Включение ПФ в комплексную терапию больных СКВ приводило к регрессии основных синдромов заболевания, длительность сохранения которых от начала терапии существенно превосходила показатели соответствующей группы сравнения. Следует отметить, что наиболее ранним признаком положительного действия ПФ стало уменьшение явлений интоксикации (снижение температуры тела, уменьшение чувства разбитости и головной боли, улучшение сна, появление аппетита), которое наступало у больных непосредственно после 1-й операции ЭКГ или на следующий день после нее. В эти же сроки выявлялось отчетливое повышение МАЛД, что в совокупности с клиническими данными свидетельствовало о детоксикационном действии этого вида лечения. Ослабление эндогенной интоксикации сопровождалось уменьшением активности воспалительного процесса, что подтверждалось снижением уровня показателей острой фазы (СРВ, фибриноген, сиаловые кислоты, альфа₂- и у-глобулины), LE-клеточного феномена, АНФ и ЦИК, повышением содержания C_3 -компонента системы комплемента.

Поскольку у больных, леченных только медикаментозными препаратами, показатели активности иммуновоспалительного процесса достигали аналогичного уровня не ранее 7-9-го дня от начала лечения, выявленные сдвиги лабораторных критериев можно объяснить только воздействием ПФ. Последующие операции ЭКГ приводили к дальнейшему возрастанию или нормализации МАЛД одновременно со снижением активности воспалительного процесса. Причем временная динамика нормализации лабораторных показателей больных, леченных применением ПФ, существенно превосходила таковую у пациентов группы сравнения.

Степень снижения ЦИК зависела от их исходного содержания в крови, т.е. чем выше исходное значение показателя, тем заметнее было его снижение, в некоторых случаях ЦИК снижались на 47-52% от исходного уровня. Такое выраженное сниже-

ние ЦИК после одной операции трудно объяснить только их элиминацией посредством афереза. По всей вероятности, наступившее в процессе ПФ ослабление эндогенной интоксикации приводило к разблокированию элиминирующих механизмов, в частности фагоцитирующей системы, вследствие чего улучшалась ее функция и тем самым усиливался естественный клиренс ЦИК. На возможность такого механизма снижения уровня ЦИК указывает в своей работе Л.И. Дворецкий и соавт. [9], а косвенным подтверждением его существования является установленное нами увеличение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов, наступавшее после проведения ПФ.

Следствием детоксикационного действия ПФ является и изменение других иммунологических показателей. По данным С.С. Zielinski, В.Г. Цуман и соавт., эндогенная интоксикация угнетает Т-клеточный иммунитет путем блокирования токсическими веществами систем, ответственных за защиту организма [29, 61]. Можно предположить, что экстракорпоральная детоксикация приведет к снятию этой блокады, а, следовательно, и к стимуляции механизмов, угнетение функций которых до начала лечения выявлено более чем у половины больных. Полученные результаты подтвердили это предположение — в процессе применения ПФ отмечалась нормализация или устойчивая тенденция к нормализации уровня Т-лимфоцитов, отчетливо улучшалась их функциональная активность по результатам РТМЛ с ФГА, Кон-А и нДНК (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Динамика токсичности крови и показателей Т-клеточного иммунитета в процессе курсового применения плазмафереза

Показатели	До лечения	После лечения
МАЛД, мкм	863,6±9,3	1240,0±3,7*
Т-лимфоциты, %	51,2±3,4	68,5±2,4*
РТМЛ с ФГА, %	95,4±2,0	65,5±1,3*
РТМЛ с Кон-А	103,4±4,9	75,6±1,6*
РТМЛ с ДНК, %	115,6±3,0	108,2±2,0*

* Достоверность различий с показателями в группе сравнения.

В то же время иногда наблюдали и парадоксальное действие вводимого ПФ в случаях с выраженной гиперактивацией иммун-

ного ответа, характеризовавшейся повышением в крови уровня сывороточных иммуноглобулинов и АНФ. В процессе дальнейшего курсового применения ПФ наступало существенное снижение повышенного уровня иммуноглобулинов в плазме крови, снижался титр АНФ. При этом в интервалах между операциями содержание иммуноглобулинов в крови таких пациентов вновь повышалось, но к исходному уровню уже не возвращалось.

Это свидетельствует о том, что снижение плазменной концентрации иммуноглобулинов можно связать не только с простой элиминацией этих маркеров, их механическим удалением, но и с нарушением их синтеза. Вероятно, нормализация количества и улучшение функциональной активности Т-лимфоцитов, наступавшие после ПФ, оказывают сдерживающее влияние на продукцию патологических аутоантител В-клетками. Следовательно, ПФ в данной ситуации проявлял себя как эффективная иммуномодулирующая процедура, нормализующая многие звенья нарушенного иммунитета с повышением сниженных и снижением повышенных показателей.

В процессе лечения ПФ также отметили существенную динамику С3-компонента, занимающего ключевые позиции в системе комплемента при формировании иммунного ответа. Как известно, С3-компонент, активируясь классическим и альтернативным путем, принимает участие в реакциях антиген-антитело; по степени его утилизации судят о выраженности аутоиммунных процессов [16]. Результаты наших исследований это подтвердили — у большинства больных уровень С3-компонента комплемента был снижен, причем наиболее выраженную гипокомплементемию (0,35—0,44 г/л) выявляли при наиболее высоком содержании в крови больных ЦИК. На фоне проводимого лечения после 2-й, а в некоторых случаях даже после 1-й операции ПФ наступало отчетливое повышение содержания С3-компонента комплемента. К завершению лечения у большинства больных этот показатель достигал нормального значения. Во всех случаях его повышение сопровождалось улучшением самочувствия, снижением уровня ЦИК и IgG, исчезновением антилейкоцитарных и антитромбоцитарных антител, что свидетельствовало о падении иммунной напряженности и адекватной реакции организма на проводимое лечение.

Следовательно, элиминация избытка продуктов иммунного реагирования и детоксикация создавали благоприятные условия

для иммунокоррекции и снижения интенсивности иммунопатологических реакций. В то же время наряду со случаями высокой эффективности ПФ, когда отчетливая тенденция к клинико-лабораторному улучшению намечалась после 1—2 операций ЭГК мы столкнулись с вариантами крайне незначительной динамики клинических проявлений болезни.

У таких пациентов наблюдали лишь слабо выраженное улучшение общего состояния, а регрессия главных клинических синдромов СКВ — кожного, сосудистого, суставного и полисерозита — не выявлялась. Изменение лабораторных показателей также было недостаточно выраженным. Сопоставление исходных лабораторных данных больных с эффективным и неэффективным ПФ показало, что в первых случаях наблюдалось выраженное повышение ЦИК и иммуноглобулинов классов М и G, а также умеренная лимфопения либо тенденция к ней. Количественные и функциональные характеристики Т-лимфоцитов незначительно отклонялись от нормальных значений.

При неэффективности ПФ были иными и исходные данные — нормальное или повышенное количество лимфоцитов в крови при одновременном угнетении функции Т-лимфоцитов в РТМЛ с основными митогенами, увеличение ИРИ за счет преобладания теофиллинрезистентных лимфоцитов. Повышение уровня ЦИК и иммуноглобулинов в плазме было отчетливо менее выраженным, чем в предыдущей группе. В то же время различий в уровне токсичности крови и активности патологического процесса у больных сопоставляемых групп не установили. Выявленные различия в исходном иммунологическом статусе следовало объяснить либо воздействием предшествующего лечения, которое, впрочем, существенно не различалось, либо скорее различием механизмов развития заболевания, обусловленных генетической гетерогенностью больных, вошедших в эти группы, о чем свидетельствуют некоторые показатели [22, 28]. Анализируя влияние ПФ на иммунологические показатели, установили, что его применение приводило главным образом к коррекции расстройств гуморального звена иммунитета, тогда как воздействие на иммунокомпетентные клетки, играющие ведущую роль в патогенезе СКВ, оставалось минимальным. Этим, по-видимому, и следует объяснить неодинаковую эффективность курсов ПФ при различных исходных иммунологических показателях.

Исходя из сказанного, ПФ дополнили в случаях его недостаточной эффективности применением лейкоцитафереза, который позволял выполнять используемые для целей ЭГК фракционаторы крови. В ходе плазмолейкоцитафереза (ПЛЦФ) напяДУ^с эксфузией плазмы удаляли лимфоциты в количестве $4\ 5\text{-}7,0 \cdot 10^9/\text{л}$ за операцию (группа 2). На первых этапах исследований ПЛЦФ применяли после констатации неэффективности ПФ, т.е. после первых 2—3 операций ПФ. В дальнейшем при наличии соответствующих исходных лабораторных показателей (нормальное или повышенное содержание лимфоцитов, нарушение функциональной активности Т-лимфоцитов, изменение состояния их субпопуляций и др.) сразу начинали лечение с ПЛЦФ, при необходимости дополняя его ПФ в дальнейшем курсе ЭГК.

Полученные клинико-лабораторные данные показали, что замещение в курсе ЭГК при СКВ стандартного иммунокорригирующего ПФ начальным ПЛЦФ отчетливо повысило эффективность проводимого в дальнейшем эфферентного лечения. Уже после 1-й операции ПЛЦФ, которая проводилась через 2—3 дня после последней ПФ, клиническое улучшение отмечали у всех больных с неэффективным предшествующим ПФ. В тех случаях, когда лечение начинали с ПЛЦФ, клинический эффект ЭГК был близок к тому, что наблюдали при эффективном вводимом ПФ. Более того, при курсовом применении ПЛЦФ отмечали более выраженные сдвиги иммунологических показателей, чем это наблюдалось при «чистом» ПФ.

Так, уже после 1-го ПЛЦФ снижалось исходно повышенное количество лимфоцитов. К каждой последующей операции их абсолютное и относительное количество нарастало, не достигая, однако, исходных значений, а после завершения курса ПЛЦФ нормальное или близкое к норме количество лимфоцитов в периферической крови констатировано у всех больных. Содержание Т-лимфоцитов в крови практически не изменялось, а их первоначально сниженная функциональная активность повышалась, в большинстве случаев достигая нормального уровня. Сравнение влияния ПФ или ПЛЦФ на динамику состояния хелперной и супрессорной субпопуляций Т-лимфоцитов показало, что если ПФ практически не влиял на субпопуляционный состав Т-Клеток и их соотношение, то при ПЛЦФ отмечено существенное возрастание доли теофиллинчувствительных лимфоцитов

(супрессоров), что приводило к снижению, а в некоторых случаях — и нормализации ИРИ.

Объяснение причин устранения дефицита Т-супрессоров под влиянием таких вариантов ЭТ представляется довольно трудным. Тем не менее, исходя из известных сведений о возможности изменения поверхностного фенотипа Т-лимфоцитов, характерного для Т-хелперов на фенотип Т-супрессоров, можно предположить, что при проведении иммунокорректирующих операций ЭГК может изменяться соотношение лимфокинов и других регуляторов активности иммунокомпетентных клеток, способствующих трансформации Т-хелперов в Т-супрессоры. Кроме того, известно, что содержание последних уменьшается под влиянием эндогенных токсических субстанций, вирусов, антилимфоцитарных антител [17].

Следовательно, снижение токсичности крови, наступающее после афереза, а также удаление антилейкоцитарных антител, вместе с которыми, по всей вероятности, элиминируются и антилимфоцитарные, должно приводить к увеличению содержания в крови Т-супрессоров, которые, как известно, являются факторами, тормозящими развитие различных иммунных реакций. Этим частично и следует объяснить клиническую эффективность в данной ситуации ПЛЦФ, наступающую после неэффективного ПФ. Можно также предположить, что достаточная в ходе операции элиминация лимфоцитов, ответственных за тканевое повреждение при СКВ, и, по закону обратной связи, замещение их новым, менее агрессивным клеточным пулом, снимает резистентность заболевания к фармакотерапии и приводит к четкому клиническому улучшению.

Результаты, полученные в процессе изучения влияния методов ЭТ на состояние эндокринного профиля больных СКВ, позволяют рассматривать также в качестве факторов, способствующих реализации терапевтического эффекта гемафереза при иммунозависимых заболеваниях, и некоторые гормональные сдвиги. Даже немногочисленные гормональные сдвиги, выявленные в системе гипофиз-гонады при исследовании базального уровня гормонов и их динамика в процессе применения данного варианта ЭТ, представляются важными. Они подтверждают имеющиеся сведения о том, что дисбаланс факторов этой системы, в частности дефицит андрогенов, является одной из причин, пред-

располагающей к развитию СКВ либо усугубляющей тяжесть уже существующей болезни [23, 49, 56].

В проведенных исследованиях изменения эндокринного статуса проявлялись повышением уровня гонадотропинов в крови, нарушением нормального взаимодействия центрального и периферического звеньев цепи гипофиз-гонады, снижением содержания тестостерона, увеличением соотношения прогестерон/тестостерон. Низкий уровень тестостерона во всех наблюдениях был сопряжен со снижением содержания Т-лимфоцитов и их функциональной активности, а в некоторых случаях — и Т-супрессоров. Такие же или близкие к ним результаты получены Т.Ю. Синяченко и соавт., M. Cutolo et al. и др. [23, 33].

Применение ПФ, как и его сочетания с ЛЦФ, у этих больных приводило наряду с отчетливым улучшением клинической симптоматики к повышению до нормального значения содержания тестостерона в крови при снижении уровня фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, нормализации количества Т-лимфоцитов и улучшению их функции, положительной динамике АНФ, комплементарной активности сыворотки и других иммунологических показателей, отражающих активность этого заболевания. Таким образом, динамика клинико-лабораторных проявлений СКВ при использовании ЭГК в принципе соответствовала динамике показателей при лечении таких больных андрогенами.

Полученные результаты подтверждают данные литературы о защитном действии андрогенов на развитие аутоиммунных процессов, а следовательно, и указывают на целесообразность использования ЭТ, в частности, ПФ и его сочетания с ЛЦФ для Устранения гормонального дисбаланса. Это представляется важным еще и потому, что применяемые в настоящее время средства патогенетической терапии не только не устраняют гормональный дисбаланс, являющийся важным патогенетическим фактором в развитии СКВ, но при определенных условиях способны его углубить. Об этом свидетельствуют работы M. Kirschner et al., Z. Lazowski et al. и др., согласно которым ГКС подавляют продукцию тестостерона, а цитостатики, в частности циклофосфамид, угнетают выработку ФСГ и ЛГ [48, 50].

Еще одним фактором, способствующим реализации лечебного действия ЭТ, является коррекция нарушений реологических свойств крови у больных данной категории. Этому направ-

лению посвящены многочисленные сообщения о том, что нарушение реологических свойств крови должно рассматриваться в качестве одного из факторов патогенеза СКВ. По данным Т.Т. Лоскутовой и соавт., повышение вязкости крови, позволяющее предполагать наличие указанных нарушений в системе микроциркуляции, обнаружено у 75% больных СКВ, и оно связано с выраженностью иммунологических нарушений у них, в частности с повышенным уровнем иммунных комплексов и IgG [15]. Клиническим отражением нарушений гемореологии при этом заболевании считается наличие васкулита, выраженность кожного, почечного и других волчаночных синдромов, выявляемых на фоне высокого содержания в крови ЦИК, иммуноглобулинов, фибриногена. Поэтому можно полагать, что благоприятная динамика этих показателей определяет гемореокорректирующее действие ПФ, как и его сочетания с ЛЦФ.

Больных с наличием *люпус-нефрита* следует выделять в отдельные группы. Результаты лечения этих больных оказались неоднозначными и зависели от характера исходного поражения почек. В тех случаях, когда почечные изменения не являлись доминирующими в течении болезни и характеризовались умеренной протеинурией (не более 1 г/сут), патологическим мочевым осадком (с микрогематурией до 10—15 эритроцитов в поле зрения, единичными гиалиновыми цилиндрами), выявляемыми на фоне выраженного кожного, суставного синдромов, серозита и поражения нервной системы, включение ЭТ в комплексное лечение СКВ купировало мочевой синдром более чем у половины больных.

У пациентов с наличием активного нефрита без нефротического синдрома, когда наряду с экстраренальными синдромами отмечались отеки на лице и конечностях, гипертензия и более выраженный мочевой синдром, ЭТ приводила к устранению большинства клинических синдромов болезни, но оказывала менее выраженное воздействие на динамику мочевого синдрома, купировать который в процессе лечения не удалось ни у одной больной.

Наиболее тяжелым и серьезным осложнением *люпус-нефрита* оказался *нефротический синдром*. У таких пациентов предшествовавшая терапия препаратами ГКС и цитостатиками, направленная на подавление иммунного конфликта, лежащего в основе этого состояния, оказалась неэффективной. У некоторых из них

наблюдали осложнения такого базисного лечения, что делает дальнейшую терапию этими препаратами небезопасной. В то же время у всех больных отмечали низкое содержание сывороточного белка, что создавало опасность нарастания гипопропротеинемии на фоне операций ЭГК на основе ПФ, а следовательно, и усугубления отечного синдрома. Применение донорской плазмы или даже альбумина для плазмозамещения создавало опасность дополнительной антигенной нагрузки и могло осложнить течение болезни. Тем не менее, учитывая тяжесть состояния, высокую активность патологического процесса и устойчивость к проводимой терапии, приходилось принимать решение о включении в комплексное лечение и этих больных методов ЭГК.

В процессе такого лечения было установлено, что ПФ и его сочетание с ЛЦФ оказалось в той или иной степени полезным лечебным мероприятием для всех больных. После курса афереза у них исчезала анасарка, уменьшались отеки, явления общей интоксикации и сердечной недостаточности, снизилось системное артериальное давление. Вопреки ожиданиям, существенного углубления гипопропротеинемии не наблюдали. Более того, у двух пациентов наметилась отчетливая тенденция к нарастанию уровня сывороточного белка. Одновременно устранялась гиперхолестеринемия и гиперфибриногенемия, нормализовались другие показатели активности волчаночного процесса (СОЭ, СРБ, уровень сиаловых кислот, LE-клеток, АНФ).

Более резистентным оказался *мочевой синдром*. Только иногда непосредственно после завершения курсов ЭГК отмечали существенное снижение протеинурии и улучшение мочевого осадка. У остальных пациенток, продолжавших после завершения ЭТ прием ГКС и цитостатиков, патологические изменения мочи сохранялись на протяжении 8—12 дней, несмотря на купирование клинических признаков нефротического синдрома и снижение клинической активности СКВ. Лишь затем наступало постепенное снижение протеинурии, которая при выписке составила в среднем 0,51 г/сут. Добиться полного купирования мочевого синдрома за время стационарного лечения не удалось ни у одной больной.

Следовательно, клиничко-лабораторная эффективность курсового применения ПФ и ПЛЦФ у больных СКВ с наличием *люпус-нефрита* была отчетливо менее выраженной, чем у больных без поражения почек.

Однако при сравнении результатов лечения преимущество больных с включением ЭТ в программу их лечения оказалось бесспорным — так, заметное снижение выраженности отеочного синдрома наступало уже после 1-й операции ЭГК, т.е. по существу на второй день лечения, в то время как при традиционных программах терапии подобные изменения наблюдались не ранее 8—9 дней лечения. Близкие к этим различия отмечены и в динамике мочевого синдрома.

В ряде случаев для купирования нефротического синдрома применяли плазмообмен криосорбированной аутоплазмой (ПО КСАП). При проведении курса лечения с применением этой операции постепенно достигали замены всего расчетного О ЦП на криосорбированную аутоплазму, из которой путем комбинации температурных и сорбционных режимов обработки удаляли патогенетически значимые компоненты. Первую, вводную в курс ЭТ, операцию проводили по обычной методике ПФ с удалением 30—40% ОЦП и возмещением плазмозксфузии кристаллоидными растворами. При последующих операциях осуществляли плазмообмен с замещением удаленной плазмы, в значительной части модифицированной аутоплазмой по принципу «эксфузия-аутоотрансфузия». Кроме аутоплазмы, в трансфузионную программу операций ЭГК входили только кристаллоидные растворы. За курс ПО КСАП обменивали 1,5—2,5 ОЦП, интервал между плазмообменами составлял 2—3 дня.

Установлено, что такой вариант ЭГК существенно не отличался от ПФ и его сочетания с ЛЦФ по непосредственному воздействию на основные клинические проявления болезни и лабораторные тесты. Исключение составляла лишь динамика содержания сывороточного белка и сывороточного альбумина. При использовании в качестве основы программы ЭТ для лечения больных с СКВ курсового применения ПО КСАП показатели общего белка сыворотки крови к моменту завершения курса составляли $56,6 \pm 1,8$ г/л, из них $26,5 \pm 0,3\%$ альбумина (во всех случаях достоверно выше, чем при курсовом применении обычного ПФ, $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при этих операциях наряду с сохранением присущего ПФ и ПЛЦФ детоксикационного и иммунокорректирующего действия существенно снижается риск развития гипопроотеинемии и усугубления отеочного синдрома. Следовательно, *при активном волчаночном неф-*

рите, осложненном нефротическим синдромом, в случаях с резко выраженной исходной гипопроотеинемией предпочтение должно отдаваться именно ПО КСАП.

Важным показателем качества терапии является снижение в процессе ее проведения количества принимаемых лекарственных средств. Как и при РА, при СКВ речь идет прежде всего о ГКС, ибо несмотря на все полезные в данной клинической ситуации качества они способны даже в небольших дозах вызывать заметные побочные эффекты: ulcerогенное и диабетогенное действие, развитие неадекватных реакций на стрессовые нагрузки и др. Поэтому стремление к уменьшению дозы препаратов ГКС до той минимальной дозы, при которой они бы оказывали специфическое лечебное действие и не вызывали побочных реакций, должно считаться оправданным.

Коррекцию доз гормональных и цитостатических препаратов следует проводить с учетом динамики клинических симптомов и лабораторных тестов, исходной дозы препаратов, длительности их применения и наличия побочных реакций. За время стационарного лечения суточная доза преднизолона была снижена у подавляющего большинства больных в среднем на $19,4 \pm 1,7$ мг. Лишь в единичных случаях, сохраняя на прежнем уровне поддерживающую дозу ГКС ($10—15$ мг/сут), полностью отменили цитостатики в связи с проявлениями их побочных действий. Снижение дозы преднизолона на $2,5—5,0$ мг проводили, как правило, на следующий день или через день после каждой операции при констатации благоприятной клинико-лабораторной динамики заболевания, а спустя 5—7 дней — после завершения курса афереза еще на 5 мг.

При такой схеме отмены ГКС ни в одном случае не отмечено ухудшения состояния больных, требовавшего медикаментозного купирования. Это позволило предположить, что ПФ и его сочетание с ЛЦФ существенно повышает эффективность терапии ГКС. Подчеркнем еще раз, что вследствие активной элиминации из крови ЦИК, иммуноглобулинов, прочих компонентов иммунопатологических реакций усиливается их поступление из тканей в кровеносное русло, в результате чего уменьшается выраженность аутоиммунного воспаления в тканях, а следовательно, и потребность в противовоспалительном и иммунодепрессивном воздействии. Возможно, что вследствие детоксикаци-

онного действия ПФ происходит деблокирование клеточных рецепторов к ГКС.

Следовательно, ПФ, ПФ в сочетании с ЛЦФ и ПО КСАП являются *патогенетически обоснованными и высокоэффективными компонентами лечения СКВ с подострым течением*, что подтверждается более быстрым и значительным улучшением общего состояния больных, уменьшением выраженности основных клинических синдромов заболевания и лабораторных показателей активности патологического процесса по сравнению с традиционной медикаментозной терапией.

Результаты комплексного лечения больных с *хроническим течением СКВ* оказались *значительно хуже*, чем с подострым, что связано прежде всего с характером кожных, суставных и висцеральных изменений, наступавших к моменту проведения ЭТ. У всех наблюдаемых нами больных длительный период моносиндромного течения заболевания сменился полисиндромным. Сформировалась отчетливая тенденция к переходу воспалительного процесса в склеротический, отражением чего явилось развитие деформирующего полиартрита, адгезивных серозитов, кардиосклероза, хронического нефрита с элементами ХПН. Лабораторные показатели зависели от выраженности обострения и отражали активность процесса. Поэтому вполне естественно, что применение ПФ и его сочетания с ЛПФ в указанных ситуациях существенно не могло улучшить функцию пораженных органов, а лишь способствовало снижению активности воспалительного процесса. При минимальной активности патологического процесса применение ЭТ в комплексной программе лечения результатов не давало. В связи со всем изложенным о СКВ с хроническим течением, считаем *применение методов ЭТ у больных данной категории нецелесообразным*.

Наряду с непосредственной оценкой проведенного лечения достоверным критерием его эффективности являются отдаленные результаты, которые определяются выживаемостью, частотой рецидивов, степенью физической и социальной реабилитации больных. Они прослежены у значительной группы больных СКВ на протяжении 3-6 лет. Анализ полученных результатов показал, что после 1-го курса афереза у больных СКВ с подострым течением без поражения почек безрецидивный период продолжался в течение $8,3 \pm 0,5$ мес. В эти сроки состояние больных оставалось удовлетворительным, суточная доза ГКС не только

не увеличивалась, но в ряде случаев снижалась на 5-10 мг. Если до включения в лечение ЭТ рецидивы заболевания у этих больных наступали обычно через 3,5—5 мес и приводили к неуклонному его прогрессированию, то обострения после афереза стали не только более редкими, но и значительно мягче по клинической симптоматике. Они проявлялись возобновлением кожного и суставного синдромов, некоторой астенизацией, тахикардией, субфебрильной температурой.

Лабораторные изменения характеризовались главным образом возрастанием воспалительных показателей активности патологического процесса и незначительными иммунными сдвигами. При проведении повторных курсов ЭТ ремиссия достигалась без увеличения суточной дозы ГКС и назначения ЦС. Межрецидивный период сохранялся в среднем $10,2 \pm 0,4$ мес. После чего вновь проводили курс ЭТ, включающий 3—4 операции в сочетании с внутривенным введением трентала или агапурина, а в случаях необходимости — назначением НПВП, симптоматических средств. Такая тактика ведения больных позволяла своевременно обрывать рецидивы заболевания, снижать или сохранять на минимальном уровне активность процесса, поддерживать удовлетворительную работоспособность и качество жизни больных. При 3—6-летнем наблюдении за этими пациентами признаков прогрессирования болезни не установлено, а отсутствие рецидивов у некоторых из них в течение 1—1,5 лет дает основание констатировать достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Что касается отдаленных результатов лечения больных СКВ с почечным синдромом, то они, как и непосредственные результаты, зависели от степени выраженности исходного поражения почек. У больных с минимальными почечными изменениями, проявившимися лишь мочевым синдромом, отдаленные результаты были близкими к таковым у больных СКВ без поражения почек. Рецидивы заболевания протекали у них либо без мочевого синдрома, либо характеризовались транзиторной протеинурией в следовых количествах, исчезавшей после повторного курса ЭТ. Неоднократно проводимые в течение 3,5—5 лет радиоизотопная ренография, проба Реберга, определение α_2 -микроглобулина в крови свидетельствовали об отсутствии у этих больных каких-либо признаков нарушения основных почечных функций, а следовательно — и об отсутствии прогрессирования заболевания.

У пациентов с более выраженными ренальными и экстраренальными проявлениями СКВ отдаленные результаты лечения существенно отличались: лишь у 2 больных с подострым течением в процессе повторных курсов ПФ и ПЛЦФ удалось ликвидировать протеинурию и добиться ремиссии в течение 8—8,5 мес. У значительного числа больных изменения в анализах мочи и функционального состояния почек сохранялись на уровне, достигнутом после 1-го курса ПФ, либо незначительно улучшались без увеличения суточной дозы ГКС.

Лишь у одной пациентки повторные курсы ЭТ, проводимые на фоне интенсивной гормональной и цитостатической терапии, оказались малоэффективными: у нее наблюдали прогрессирование артериальной гипертензии и усиление мочевого синдрома.

Таким образом, эфферентная терапия на основе иммунокорригирующего центрифужного аппаратного ПФ и его вариантов с цитаферезом является патогенетически обоснованным и высокоэффективным компонентом комбинированного лечения СКВ с подострым течением. Включение ПФ или, по необходимости, его сочетание с ЛЦФ в комплексную терапию больных с хроническим течением СКВ следует считать нецелесообразным.

Существует еще одно направление в проблеме СКВ, в котором использование ЭГК играет решающую роль в достижении устойчивой ремиссии. Это так называемый антифосфолипидный синдром (АФС), который иногда имеет авторское название по имени G.R.V.Hughes, впервые описавшего его в 1986 г. По современным представлениям [Решетняк Т.М. и др., 1998], этот синдром включает в себя три группы симптомов:

- *основные клинические признаки* — рецидивирующие артериальные или венозные тромбозы, привычное невынашивание беременности, тромбоцитопения;
- *дополнительные клинические признаки* — сетчатое ливедо, неврологические проявления (мигрень, хорей, эпилепсия), хронические язвы голеней, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, иногда клапанные поражения сердца;
- *серологические маркеры* — антикардиолипиновые антитела (АКА IgG и АКА IgM) и так называемый волчаночный антикоагулянт (ВА), фактор ингибирования свертывания крови *in vitro*, но в силу неясных пока причин ассоциирующийся с тромбофилией *in vivo*.

Диагноз АФС можно поставить при наличии одного из основных клинических симптомов или двух и более дополнительных симптомов при обязательном присутствии в крови АФА или ВА. RA. Andersen и соавт. [1986] отметили возможность развития АФС без признаков СКВ. Этот вариант получил название первичного АФС, для которого будет отчетливый приоритет неврологической патологии. Он сопровождается транзиторными ишемическими атаками и инфарктами мозга, мигренью и эпилепсией, зрительной нейропатией и хореей, миелитом и полирадикулоневритом Гийена-Барре. Наконец, возможен редкий вариант АФС с очень быстрым развитием органических дисфункций, который носит названия «катастрофического АФС».

Ведущие пусковые факторы и патогенез АФС на фоне СКВ позволяют сформулировать основные принципы лечения и профилактики рецидива этого синдрома. Полная программа ведения больных с АФС преследует три цели: подавление выработки АФА, удаление АФА и профилактику рецидивов тромбозов и активности СКВ. Первая задача решается длительным применением кортикостероидов с антиагрегантами (малые дозы ацетилсалициловой кислоты) и цитостатиков (препарат выбора — циклофосфан). Однако реального снижения уровня АФА удастся достичь только при длительном их применении, иногда до суммарной дозы циклофосфана 12 г.

Удаление АФА обеспечивается применением методов ЭГК и прежде всего ПФ на фоне пульсов циклофосфаном [Derksen RHW et al., 1987]. Существуют два решения в таком случае. Можно применять курсом иммунокорригирующий ПФ с предперфузионным переливанием свежезамороженной плазмы со стартовой дозой гепарина [Калашникова Л.А., 1997]. Другой вариант — курс плазмообменов на КСАП как основной вариант операций ЭГК условно селективной направленности, который может быть применен и при катастрофическом АФС.

Профилактика рецидивов тромбозов включает длительное применение низкомолекулярного гепарина или гепариноидов в сочетании с антиагрегантами (дипиридамолом, олифеном или триклопедином), препаратов дефибринирующего действия (анкР°Д) или периодического проведения курса гирудотерапии.

Динамика серологических показателей заставляет врача ставить вопрос о повторном курсе ЭГК еще до появления основных Клинических признаков.

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

При анализе данных литературы, посвященной проблеме лечения системной склеродермии (ССД), встретились лишь единичные сообщения о применении методов ЭТ. В 1981 году р. Dau и соавт. отметили положительный эффект от использования ПФ в сочетании с преднизолоном и циклофосфамидом у 14 из 15 больных [36]. Год спустя D. Gouet осуществил ПФ у 3 больных ССД, удаляя за сеанс плазму в количестве 5% массы тела с замещением ее 5% раствором альбумина и свежезамороженной плазмой. После завершения курса ПФ, проводимого на фоне лечения преднизолоном и иммунодепрессантами, у всех больных отмечено уменьшение ригидности кожи, улучшение функции суставов, исчезновение синдрома Рейно, стабилизация процесса в легких и пищевом тракте [41]. О возможности уменьшения признаков висцеральной патологии у больных ССД при проведении комплексной терапии с применением ПФ сообщает также A. Akesson et al. [30]. Вместе с тем J. Degueker и соавт. не отметили выраженного эффекта у больных со смешанной формой коллагеноза с преобладанием склеродермии и легочного фиброза [37]. Относительная редкость заболевания заставляет представить конкретные результаты комплексного лечения таких пациентов.

В наших исследованиях ПФ и его сочетание с ЛЦФ применены у 36 больных ССД (34 женщины и 2 мужчин) в возрасте от 35 до 59 лет с подострым (24) и хроническим (12) течением и давностью заболевания от 1 года до 8 лет. Во всех случаях диагноз заболевания устанавливался на основании клинико-лабораторных критериев, предложенных Н.Г. Гусевой [8], у 10 больных подтвержден морфологически.

До поступления в клинику все больные проходили повторные курсы медикаментозного лечения с использованием НПВП (26), препаратов никотиновой кислоты (18), ГКС (20), d-пенициллина — купренила (12), физиотерапевтических процедур (11). Показанием к применению ЭТ считали неэффективность предшествующей медикаментозной терапии, а также наличие осложнений от лечения (артериальная гипертензия, стероидное ожирение, токсикодермия). Все экстракорпоральные операции осуществляли на фоне медикаментозной терапии, включавшей ГКС у 20 больных, d-пенициллин у 10, сосудорасширяющие препараты у всех пациентов и НПВП средства — у 30 больных-

Результаты лечения оценивали в сравнении с эффективностью проводимой ранее терапии по регрессии основных проявлений болезни в процессе ЭТ, стабильности и длительности ремиссии. Сопоставляли полученные результаты с показателями в группе сравнения, в качестве которой использовали ретроспективный анализ историй болезни 13 больных с достоверно установленным диагнозом ССД, лечившихся в клинике военно-полевой терапии ВМедА традиционными методами без использования ЭТ.

При поступлении в клинику больных ССД с подострым течением у всех были выявлены поражения кожи, характеризовавшиеся ее уплотнением и гиперпигментацией с участками депигментации различной выраженности и локализации. У 10 пациенток установлен характерный для данного заболевания феномен «перчатки», у 4 из них — изъязвления в области концевых фаланг пальцев кистей. У 11 больных кожные изменения локализовались на лице и проявлялись натяжением кожи, сглаживанием морщин, образованием радиальных складок вокруг губ. У 5 больных отмечалось диффузное уплотнение кожи спины, у 2 — поражение кожи голени с ее выраженной пигментацией. У 6 пациенток определялась очаговая темно-бурая или коричневая окраска неуплотненной кожи груди и предплечий. Вазопастические нарушения, проявлявшиеся типичным синдромом Рейно в виде характерных кризов или повышенной холодовосприимчивостью и онемением пальцев кистей и стоп, носа или подбородка, установлены у всех больных.

У 14 из 36 обследованных пациентов наблюдали артралгии различной интенсивности и локализации, у 9 — диагностирован полиартрит, проявляющийся выраженной болью, припухлостью локтевых, лучезапястных суставов и мелких суставов кистей, Резким ограничением их подвижности. В одном случае выявлен псевдоартрит с деформацией суставов кистей, возникшей вследствие изменения периартикулярных тканей. У 6 больных суставной синдром сочетался с мышечными изменениями в области суставов, которые характеризовались уплотнением, напряжением, уменьшением объема, снижением мышечной силы.

Среди висцеральных изменений преобладали поражения легких (9 больных) в виде пневмофиброза, адгезивного плеврита, Фониического бронхита. У 6 больных диагностирован кардиальный синдром, трактовавшийся как развитие склеродермиче-

ского миокардиосклероза (так называемого «миокардоза» по Н.Г. Гусевой). Поражения пищеварительного тракта выявлены у 5 обследованных. Они характеризовались наличием эрозивного эзофагита с рубцовой деформацией выходного отдела пищевода и сужением его в нижней трети, а также хронического гастродуоденита с явлениями гипотонии желудка и двенадцатиперстной кишки.

У 6 из 36 больных основной группы выявлена неврологическая симптоматика в виде головной боли, чувства тяжести и шума в голове, явления радикулита. У 2 пациенток диагностирован синдром Шегрена с характерной триадой — сухой кератоконъюнктивит, ксеростомия, воспаление слюнных желез. У 5 больных выявлены только 1 или 2 элемента этой триады, у 2 — установлено наличие аутоиммунного тиреоидита.

При исследовании периферической крови у всех пациентов констатируется повышение СОЭ, иногда значительное (20—64 мм/ч). У 7 из 36 — умеренный лейкоцитоз, у 7 — абсолютный ($3,1—3,5 \cdot 10^9/\text{л}$) лимфоцитоз. У всех больных отмечено повышение острофазовых реакций — уровень СРБ от 2+ до 4+, фибриногена — в пределах 5,0—8,25 г/л плазмы, сиаловых кислот сыворотки крови от 200 до 260 Ед. Гипергаммаглобулинемия выявлена также у всех 36 обследованных пациентов. У 8 из 10 специально обследованных установлено отчетливое повышение уровня оксипролина плазмы до 10,8—13,2 мг/л (при норме 4,5—9,6 мг/л), что является показателем значительных расстройств обмена коллагена. У всех больных выявлены иммунные нарушения, выраженность которых коррелировала со степенью активности патологического процесса и тяжестью заболевания. Повышенное содержание в крови ЦИК отмечено у всех больных, их уровень составлял 72—206 Ед. Токсичность крови, определяемая по критерию МАДД, выявлена у 22 больных (650—880 мкм), причем наиболее выраженное снижение миграции отмечали у пациенток с максимальной активностью патологического процесса.

Включение ПФ в комплексную терапию ССД с *подострым течением* (14 обследованных) приводило к улучшению состояния практически у всех больных. Оно проявлялось уменьшением общей слабости, недомогания, головной и сердечной боли, астенических проявлений, исчезновением признаков воспаления суставов и уменьшением или прекращением артралгий, существенным уменьшением напряжения и отека кожи на

лине и конечностях, снижением выраженности и продолжительности периферического вазоспазма, заживлением длительно существующих и резистентных к проводимой терапии изъязвлений в области концевых фаланг пальцев рук, отчетливым купированием явлений дисфагии.

При сравнении динамики клинических проявлений ССД у этих больных и пациенток, леченных только традиционными лекарственными средствами, оказалось, что регрессия основных синдромов болезни в группе, леченной ПФ, была более значительной, наступала быстрее и у большего числа больных, что свидетельствует о целесообразности включения данного вида ЭТ в комплексное лечение заболевания.

Изучение динамики лабораторных показателей показало, что применение ПФ не оказывало влияния на показатели красной крови и количества тромбоцитов, исходный уровень которых соответствовал норме. У больных с исходным лейкоцитозом количество лейкоцитов в процессе лечения нормализовалось, тогда как значимых изменений количества лимфоцитов в периферической крови не было. Лечение приводило к отчетливому снижению СОЭ. Уже после 1-й операции ЭГК этот показатель снижался у всех больных в среднем на 18%, а к концу лечения достигал нормального уровня. После каждой операции ПФ отмечали снижение концентрации сывороточного белка у всех больных, однако, оно не выходило за пределы нормальных значений. У пациентов с исходной гипоальбуминемией в ответ на ЭТ наступало повышение концентрации сывороточного альбумина в среднем на 30%. Количество глобулинов в крови снижалось главным образом за счет α -фракции (до $18,1 \pm 0,1\%$; $p < 0,01$), в целом А/Г коэффициент нормализовался и составлял $1,4 \pm 0,04$; ($p < 0,05$). Аналогичной была динамика иммунобиохимических показателей. После 1-го ПФ уровень показателей острой фазы в крови (СРБ, фибриноген, сиаловые кислоты) отчетливо снижался. К концу лечения только у 3 из 14 больных отмечали незначительное превышение нормального уровня фибриногена (4,25—4,5 г/л) и Реакции на СРБ, не превышающей 1+. У этих же пациентов имело место и незначительное повышение уровня оксипролина плазмы ($9,8 \pm 0,6$ мкг/мл), однако величина этого показателя была достоверно ниже исходной, составлявшей $12,1 \pm 0,02$ мкг/мл.

Динамика иммунологических показателей характеризовалась повышением абсолютного и относительного количества Т-лим-

фоцитов. Количество теофиллинрезистентных и теофиллинчувствительных лимфоцитов, а также ИРИ достоверно не изменялись. Исходно нарушенная функция Т-лимфоцитов, определяемая в РТМЛ с ФГА и Кон-А, отчетливо улучшилась или даже нормализовалась. Количество В-лимфоцитов крови, исходное содержание которых соответствовало норме, не изменялось, однако их функциональное состояние нормализовалось, о чем свидетельствовало снижение плазменного уровня IgA, IgG, IgM в большинстве случаев до нормальных значений. У пациенток с измененным уровнем IgE этот показатель также нормализовался. Проведение ПФ существенно влияло на содержание в крови ЦИК. Уже после 1-й операции ЭГК их снижение носило достоверный характер (до 68-100 Ед.; $p < 0,05$), а в процессе дальнейших аферезов уровень ЦИК нормализовался у всех больных и к выписке составлял 27—60 Ед.

Отмечены также отчетливые изменения эндокринного статуса этих больных. Гонадотропная функция гипофиза (по ФСГ и ЛГ) у всех больных с ее исходной активацией нормализовалась. Изменение уровня половых гормонов и гормонов коры надпочечников было незначительным. У больных с исходно пониженным уровнем прогестерона последний нормализовался, концентрация тестостерона, АКГГ и кортизола, а также гормонов гипофизарнотиреоидной оси (ТТГ, T_3 , T_4) не изменялась.

Избыточная токсичность крови по МАЛД, выявленная до лечения у всех больных, в процессе ЭТ устранилась. Только после 1-й операции ПФ происходило достоверное увеличение МАЛД (980-1080 мкм; $p < 0,05$), а после 2-й операции нормальное значение этого показателя определялось уже у всех больных и сохранялось до завершения лечения.

В процессе применения ПФ у этих больных проводили существенную коррекцию медикаментозной терапии, прежде всего гормональной. При этом учитывали динамику клинико-лабораторных показателей, а также продолжительность гормонотерапии и наличие побочных эффектов от ее применения. За время стационарного лечения суточная доза преднизолона была снижена у всех без исключения больных в среднем на 16,5 мг/сут, что на 46,7% превышало этот показатель в группе сравнения. Суммарную оценку эффективности проведенного лечения оценивали следующим образом:

. *хороший эффект* (констатировано обратное развитие или полное исчезновение ряда симптомов ССД, приостанавливалось прогрессирование заболевания, а лабораторные показатели активности процесса снижались на 2 ступени);
. *удовлетворительный эффект* (установлена только регрессия части симптомов, а лабораторные показатели активности процесса снижались на 1 ступень);
. *незначительный эффект* (отмечена незначительная динамика клинических симптомов при неизменных показателях активности процесса, либо снижение последней на 1 ступень при полном отсутствии клинических изменений); • *отсутствие эффекта*.

На основании полученных материалов установили, что хороший лечебный эффект был достигнут у 4 из 14 больных. После завершения лечения у них исчезали плотный отек кожи, изъязвления концевых фаланг пальцев кистей, явления артрита, дисфагия, кардиалгии, головная боль, астено-невротические реакции, нормализовалась температура тела. Все прочие симптомы заболевания стали менее выраженными. Лабораторные показатели активности процесса снижались и в большинстве случаев достигали нормального значения. У 10 из 14 больных получен удовлетворительный эффект. Он проявлялся уменьшением напряжения, отечности и пигментации кожи, выраженности синдрома Рейно, кератоконъюнктивита, артралгий. Лабораторные показатели снижались до уровня минимальной активности, некоторые из них (СОЭ, фибриноген, сиаловые кислоты, ЦИК) достигали нормы. Полученные результаты существенно превышают таковые у больных группы сравнения, где хороший лечебный эффект достигнут только у 1 больной из 13, удовлетворительный — у 5 и наблюдались случаи незначительного эффекта или даже его отсутствия. Продолжительность стационарного лечения у больных, леченных ПФ, на 2,8 дня ($p < 0,01$) короче, чем в группе сравнения.

При недостаточной эффективности ПФ и наличии соответствующих показателей (абсолютный и относительный лимфоцитоз, выраженные изменения функционального состояния Т-лимфоцитов, высокий ИРИ) лечение дополнялось применением ПЛЦФ в количестве 2—3 операций. Такое лечение было примерно у 12 из 36 пациентов, леченых с применением ЭТ. После 2 операций ПФ динамика клинических проявлений болезни у

них была незначительной. Она проявлялась лишь снижением температуры тела и явлений интоксикации, уменьшением артралгий, исчезновением экссудативных явлений в суставах и практически не распространялась на основные симптомы ССД связанные с поражением кожи, сосудов, внутренних органов.

Но уже после 1-го ПЛЦФ регрессия указанных симптомов стала более отчетливой. Все больные отмечали уменьшение напряжения, уплотнения и отека кожи на лице, спине и конечностях, увеличение объема движений в суставах, улучшение актов жевания и глотания. Последующие операции ПЛЦФ вели к дальнейшему улучшению и стабилизации процесса: у больных исчезал плотный отек кожи на лице и кистях, на предплечьях и спине пальпаторно отмечалось значительное уменьшение ее уплотнения, уменьшилась интенсивность кожной пигментации, прекратились артралгии, стали менее выраженными сухость во рту и гортани, холодочувствительность носа и подбородка; наступила эпителизация изъязвлений в области концевых фаланг пальцев кистей, уменьшилась гиперпигментация кожи, частота и продолжительность периферического вазоспазма.

При сравнении динамики клинических проявлений ССД у больных этой группы и больных, леченных только медикаментозными средствами без применения ЭТ, установлено, что регрессия основных синдромов болезни у пациентов, в лечении которых использовался ПФ в сочетании с ЛЦФ, была более выраженной, наступала значительно быстрее и у большего числа больных, что свидетельствует о целесообразности включения данного вида ЭТ в комплексное лечение этого заболевания. В то же время при сравнении результатов лечения больных ПФ и ПФ в сочетании с ЛЦФ достоверных различий в динамике клинических показателей между ними не выявлено. Следует, однако, учесть, что во всех случаях ПЛЦФ проводился после 2 операций ПФ, не давших видимых результатов.

Динамика общеклинических и биохимических лабораторных показателей также существенно не отличалась от таковой у больных, леченных только с использованием ПФ. У всех обследованных с исходной абсолютной и относительной Т-лимфоцитопенией под влиянием ЭТ наступало восстановление содержания Т-клеток в крови до нормального уровня, у остальных больных изменение Т-лимфоцитов было недостоверным. Количество теофиллинрезистентных лимфоцитов имело отчетливую тенден-

цию к повышению, а повышение теофиллинчувствительных лимфоцитов носило достоверный характер. ИРИ снижался до $337 \pm 0,3$, что лишь в 1,3 раза превышало нормальный показатель. Количество В-лимфоцитов не изменялось по сравнению с показателями, установленными после 2-го сеанса ПФ. Уровень иммуноглобулинов классов А, G, М в процессе лечения достигал нормы. Также нормализовалось содержание ЦИК и Сз-компонента комплемента.

Ввиду незначительной клинико-лабораторной динамики, отмеченной после двух ПФ, изменение фармакотерапии не производилось. В процессе последующих операций ПЛЦФ, когда наступала регрессия основных симптомов болезни и улучшались лабораторные показатели, коррекцию ее осуществляли после каждой операции по схеме, аналогичной той, что применялась при ПФ. Во время лечения суточная доза преднизолона была снижена у всех больных в среднем на 14,6 мг/сут. В процессе лечения НПВП отменяли у всех больных, D-пеницилламин сохраняли в первоначальной дозировке (150—300 мг).

Основываясь на критериях оценки эффективности лечения, использованной при проведении ПФ, установили, что в результате применения ПФ в сочетании с ЛЦФ хороший лечебный эффект был достигнут у 5 из 12 больных, у 7 — удовлетворительный. Полученные результаты также превышали показатели, достигнутые в группе сравнения.

Отдаленные результаты лечения прослежены у 12 больных ССД на протяжении 5,9+0,1 года. При динамическом обследовании этих пациенток через 3 и 6 мес ни у одной из них после завершения курса лечения ухудшения состояния не установили. У 7 наблюдаемых субъективные ощущения и объективный статус соответствовали достигнутому в результате первого курса ЭТ. 5 пациентов отмечали явное улучшение. Большинство результатов лабораторных исследований соответствовали норме и лишь у 4 пациентов выявлено незначительное увеличение в плазме крови уровня фибриногена, у-глобулинов и IgG. Суточная доза преднизолона снижалась у 7 больных примерно наполовину и составляла обычно 10 мг/сут, а у 5 оставалась на прежнем уровне (5—10 мг/сут). Доза D-пеницилламина, который принимали 5 больных, не изменялась и составляла 300 мг/сут.

На фоне указанной терапии безрецидивный период продолжался в среднем $9,7 \pm 0,4$ мес, что достоверно превышало длительность -

льность аналогичного периода у этих больных до проведения ЭТ ($5,7 \pm 0,6$ мес), а также в группе сравнения ($3,9 \pm 0,8$ мес). По выраженности клинико-лабораторных проявлений наступившее обострение у 2 больных соответствовало предыдущему, у остальных было менее выраженным. Всем больным проведен повторный курс ЭТ, состоявший из 3—4 операций ПФ или его сочетания с ПЛЦФ. Во всех случаях экстракорпоральные операции проводили без увеличения суточной дозы препаратов ГКС и куприлила и сочетали с внутривенным введением пентоксифиллина (трентала или агапурина) в курсе из 10—15 инъекций. После повторного курса гемафереза у всех обследованных получен отчетливый клинический эффект, нормализовались практически все лабораторные показатели, их динамика была такой же, как и при первом курсе ЭТ. В процессе данного курса лечения коррекцию гормональной терапии не проводили.

Достигнутое после повторного курса афереза удовлетворительное состояние сохранялось у 3 больных на протяжении 16—22 мес. В течение указанного времени у них не отмечали рецидивов уплотнения кожи, а очаговая бурая пигментация сохранялась на том же уровне, что и после 1-го курса афереза. Сосудистые нарушения, которые ранее характеризовались частыми и продолжительными приступами периферического вазоспазма, протекали по типу стерттого синдрома Рейно. Возобновлявшиеся несколько раз артралгии быстро купировались НПВП. Результаты повторных лабораторных исследований, проводимых как в клинике, так и в поликлинике по месту жительства, были близкими к норме или соответствовали ей. За указанный период суточная доза преднизолона была снижена и в течение последнего года не превышала 5 мг, а куприлила — 300 мг. Следует отметить, что до включения ЭТ в программу лечения ССД обострение болезни у этих больных наступало примерно 2 раза в год на фоне аналогичной медикаментозной терапии и всегда требовало ее усиления.

У остальных 9 пациенток безрецидивный период заболевания продолжался $10,9 \pm 0,4$ мес, что достоверно ($p < 0,05$) превышало данный период после повторного курса афереза. В дальнейшем у больных отмечали еще 1—2 обострения ССД, наступавших на фоне поддерживающих доз ГК, куприлила и трентала. При каждом обострении больным вновь проводили курс ЭТ. Как и в предыдущих случаях, она осуществлялась без усиления

лекарственной нагрузки и приводила к отчетливой положительной динамике клинических проявлений и лабораторных тестов, не отличающихся от таковых при предыдущих операциях.

Таким образом, анализ ближайших и отдаленных результатов лечения больных ССД с подострым течением свидетельствует, что применение повторных курсов ПФ и его сочетания с ЛЦФ в количестве 3—4 операций приводило к уменьшению числа рецидивов болезни, удлинению межрецидивного периода, более благоприятному течению болезни. Обострения заболевания, в большинстве не превосходивших по выраженности клинико-лабораторных проявлений предыдущие и не приводившие к его прогрессированию, устранялись более коротким курсом ЭТ без усиления медикаментозной терапии.

Мы также располагаем опытом эфферентного лечения 10 больных ССД с *хроническим течением*. У таких больных отмечали постепенное начало и медленное прогрессирование патологического процесса, весьма устойчивого к проводимой терапии, что и послужило показанием к проведению ЭТ. При госпитализации в клинику все больные получали куприлил по 300—450 мг, некоторые, кроме того, далагил, НПВП, вазодилататоры.

Проведение ЭТ в отработанных режимах и курсах оказывало крайне незначительное воздействие на выраженность основных клинических проявлений болезни. Только у 1/3 пациентов после завершения курса афереза наступало слабо выраженное уменьшение уплотнения мягких тканей лица и кистей, вследствие чего улучшалось жевание, увеличивался объем движений в суставах рук. Такими же резистентными к проводимой терапии оказались сосудистые нарушения. Лишь 1/4 пациентов отмечали под влиянием комплексной терапии некоторое уменьшение выраженности и продолжительности вазоспастических кризов. У остальных обследованных повышенная холодочувствительность и трофические расстройства в области концевых фаланг пальцев кистей сохранялись на прежнем уровне. У половины уменьшались боли в суставах, однако существенного улучшения их подвижности не Установили.

Практически не отмечали динамики висцеральной симптоматики. Только некоторые пациенты после завершения курса ЭТ указывали на уменьшение слабости, одышки, ощущения перебоев в области сердца, однако результаты функционального, Рентгенологического и электрокардиографического исследова-

ний сохранялись на уровне, установленном до лечения. Также на прежнем уровне оставались такие симптомы, как дисфагия гастралгии, дисфункция кишечника. В то же время динамика лабораторных показателей в случаях их исходных изменений не отличалась от таковой у больных с подострым течением ССД.

На основании изложенных выше критериев эффективности лечения установили, что в результате проведения ЭТ у всех больных с хроническим течением ССД наступала незначительная динамика клинических симптомов при неизменных показателях активности процесса или снижение последней на 1 ступень при полном отсутствии клинических изменений. Исходя из сказанного, эффект проводимой в данной клинической ситуации ЭТ следует расценивать как незначительный. Отсюда включение ПФ и его сочетания с ЛЦФ в комплексную терапию больных ССД с хроническим течением и длительностью заболевания 6—10 лет следует признать *нецелесообразным*.

ДЕРМАТОМИОЗИТ

Современная фармакотерапия дерматомиозита (ДМ), включающая ГКС и цитостатики, приводит, по мнению ряда исследователей, к сохранению жизни и трудоспособности только у 50—75% больных [13, 24]. Однако частые побочные действия препаратов (костномозговая супрессия, гепатотоксичность, присоединение инфекции, кожные высыпания, артериальная гипертонзия и др.) ограничивают возможности их постоянного использования, в связи с чем продолжается поиск новых, более действенных и безопасных средств и методов лечения этого заболевания.

Анализируя литературу последних лет, убедились в незначительном числе сообщений, связанных с применением ЭТ в лечении ДМ. Это работы P.S. Dau, B. Khatri et al. [34, 47], в которых результаты применения ПФ в лечении больных ДМ с резистентностью или непереносимостью ГК и иммуносупрессоров признаются обнадеживающими. Об эффективности ПФ при лечении детского ДМ сообщает Г.И. Донов [10].

Мы располагаем результатами наблюдений за 16 больными первичным идиопатическим ДМ, в комплексное лечение кото-

рого включали иммунокорректирующий ПФ. Диагноз основывался на характерной клинико-лабораторной картине заболевания, у 6 из 16 больных подтвержден с помощью морфологического исследования кожно-мышечного лоскута. До поступления в клинику все больные получали медикаментозную терапию, включающую препараты ГКС в больших и средних дозах (все 16 пациентов), цитостатики (6), аминохинолиновые препараты (8), НПВГГ (6), анаболические гормоны (6), витамины группы В (И пациентов).

Показанием к проведению ЭТ считали недостаточную эффективность предшествующей медикаментозной терапии и наличие ее осложнений (тромбоцитопения, лейкопения, стоматит, диспепсические расстройства). Курс лечения с применением ЭГК у 9 больных состоял из 4 операций ПФ, у 7 — из 5. Во всех случаях ЭТ проводили на фоне предшествующей медикаментозной терапии, которую рассматривали как базисную. Результаты лечения оценивали в сравнении с эффективностью проводимого ранее лечения по скорости и выраженности регрессии клинико-лабораторных признаков ДМ, а также длительности неактивного периода заболевания.

При поступлении в клинику все 16 больных указывали на мышечную слабость, существенно ограничивающую активные движения, боли в мышцах груди, бедер, плеч и спины, усиливающиеся при движении. При пальпации мышцы представлялись плотными, увеличенными в объеме, болезненными. У половины пациентов выявлен патогномичный для этого заболевания параорбитальный отек в сочетании с обширной стойкой зудящей эритемой, локализующейся на груди, спине, передней поверхности бедер и голеней. У 6 из 16 пациентов установлено поражение суставов в виде артралгий и артритов с незначительным нарушением их функции. Висцеральные поражения в виде очагового миокардита и миокардитического кардиосклероза, хронического гастрита и персистирующего гепатита выявлены у 1/3 больных. Поражение нервной системы в виде астенического и астенодепрессивного синдромов установлено у 4 пациентов, у 5 — отмечено исхудание на 8—12 кг. У 2 пациенток регулярно фиксировали вѳ1сокую лихорадку (38,2—38,7 °С), у остальных подъемы температуры тела в течение дня не превышали 37,6 °С.

При проведении лабораторных исследований у 7 больных Установлена умеренно выраженная гипохромная анемия, у 6 — уме-

ренный лейкоцитоз ($8,6-9,6 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ было высоким у всех больных, и его величина колебалась от 31 до 63 мм/ч. Изменений в анализах мочи выявлено не было. Неспецифические лабораторные показатели активности воспалительного процесса, такие как реакция на СРБ, уровень фибриногена, сиаловых кислот крови, у всех больных превышали нормальные значения. Более специфичными для данного заболевания оказались показатели сывороточной ферментемии, отражающие остроту и распространенность поражения произвольных мышц. Уровень специфичных ферментов крови был существенно повышенным у большинства больных ДМ. Так, высокая активность сывороточной КФК в пределах 460,0-540,0 мкмоль/ч-л выявлена у 10 из 16 больных, АсАТ (54-99 МЕ) — у 10, повышение общей активности сывороточной ЛДГ (198,0-264,0 МЕ) и уровень ЛДГ1 до 45—55% общей активности — у 8 пациентов.

Умеренная гипоальбуминемия (45-52%), гипер-а2- и гипер-глобулинемия при нормальном содержании сывороточного белка отмечены у большинства больных. Изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета были разноплановыми, но в основном отражали значительную выраженность иммунопатологии. Содержание ЦИК в крови было повышенным у всех больных (92-146 Ед.), также у всех больных выявлено наличие эндогенной интоксикации по МАЛД (820-900 мкм), причем выраженность сдвига от нормы последних двух показателей коррелировала со степенью тяжести болезни и активности иммунопатологического процесса.

Анализ клинико-лабораторных показателей всех поступивших в клинику пациентов свидетельствовал о наличии у них первичного идиопатического дерматомиозита с *подострым течением* с высокой и умеренной степенью активности иммунопатологического процесса во втором (манифестном) периоде заболевания с выраженными кожным и мышечным синдромами. У части больных установлены висцериты в виде очагового миокардита, миокардитического кардиосклероза, хронического гастродуоденита, персистирующего гепатита.

Полученные результаты соответствуют данным литературы о характере клинико-лабораторных нарушений при этом заболевании [13, 22, 24].

При включении в комплексную терапию таких больных курсов иммунокорректирующего ПФ уже после 1-й операции боль-

шинство больных отмечали улучшение состояния, проявляющееся уменьшением зуда, мышечных и суставных болей. У больных с высокой температурой тела наблюдали ее снижение с 38,2—38,7 37,4—37,5 °С. После 2-й операции мышечная слабость уменьшилась у всех больных, увеличивался объем активных движений, продолжала снижаться интенсивность миалгий и кожного зуда. Выраженность параорбитального отека и очагов эритемы, локализованной на других участках тела, стала отчетливо меньше. У большинства больных температура тела нормализовалась, у остальных не превышала 37,4 °С. После 3-го сеанса ПФ исчезли боли и экссудативные явления в суставах наряду с продолжающимся уменьшением выраженности миалгий, мышечной слабости и с увеличением объема движений, что отмечалось у всех больных, получавших такое лечение. У многих больных прекратился кожный зуд, а имевшая ярко-красную окраску эритема на передней поверхности плеч и верхней части груди сменилась бурой шелушащейся пигментацией. У некоторых пациентов практически исчез параорбитальный отек, на месте которого осталась пигментация с коричневым оттенком. У 2 пациентов с поражением миокарда исчезли выявленные до лечения экстрасистолы, по данным ЭКГ, наступало улучшение процессов реполяризации в миокарде. Четвертая и пятая операции ПФ приводили к дальнейшей стабилизации достигнутых эффектов. После завершения курса ЭТ у всех больных полностью купировался кожный зуд и миалгий, в том числе и дыхательных мышц, что приводило к уменьшению одышки, увеличению мощности вдоха и выдоха. Объем движений у всех обследованных возрос еще более, существенно уменьшилось уплотнение мышц бедер, плеч и спины. Пациенты самостоятельно вставали с кровати, передвигались по палате, могли преодолеть 2—3 ступеньки лестницы.

В процессе лечения у всех без исключения обследованных нормализовалось СОЭ, другие показатели периферической крови и анализы мочи не изменялись. Выявлена существенная благоприятная динамика биохимических показателей — к концу ^{Ле}чения неспецифические показатели активности воспаления практически нормализовались у всех больных. Нормальные показатели активности сывороточной КФК установлены у 9 из 10 обследованных больных с ее исходным повышением, АсАТ — у 10. Также у всех больных нормализовалась активность сывороточ-

ной ЛДГ и ее ЛДГ^α фракции. Концентрация сывороточного белка достоверно не изменялась. Выявленная до лечения диспротеинемия устранялась за счет достоверного увеличения количества альбуминов и снижения уровня *α*₁- и у-глобулинов.

Курсовое применение ПФ приводило к нормализации абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов у всех больных с их исходным снижением. У ряда пациенток также нормализовалось повышенное до лечения количество теофиллинрезистентных лимфоцитов. Функциональная активность Т-лимфоцитов, определяемая по РТМЛ с ФГА и Кон-А, к концу лечения восстановилась у всех больных с ее исходным нарушением. Абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов существенно не изменялось, но исходно повышенные показатели уровня IgM и IgG достигали нормальных значений. За время курса ЭТ у всех больных нормализовался исходно повышенный уровень ЦИК, исчезла токсемия, определяемая по МАЛД.

Достигнутая в процессе лечения с применением ЭТ положительная динамика заболевания позволила внести определенные коррективы в проводимую медикаментозную терапию. Так, у пациенток, получавших до начала ЭТ преднизолон в высокой дозе (80 мг/сут), отмену препарата начинали уже после 1-й операции, уменьшив его дозу на 5 мг/сут. В дальнейшем после каждой из последующих операций ПФ суточная доза ГК снижалась также на 5 мг, а через неделю после завершения лечения — еще на 10 мг. Дозы симптоматических средств (НПВП, гипотензивные препараты, спазмолитики и др.) уменьшались по мере улучшения течения основных синдромов ДМ.

В основу оценки результатов проводимого лечения положены рекомендации А.П. Соловьевой [24], согласно которым в качестве критериев эффективности лечения больных ДМ используются улучшение или возвращение к норме клинико-лабораторных показателей. Результат лечения следует считать *хорошим*, если в процессе терапии устранены клинико-лабораторные признаки болезни или остаются умеренная мышечная слабость и атрофии мышц, признаки обратного развития эритемы при поддерживающей терапии, не превышающей 15 мг преднизолона в сутки. *Удовлетворительный* результат констатировали, когда прогрессирование заболевания остановлено, отмечается регрессия всех клинико-лабораторных показателей, однако активность про-

цесса полностью не подавлена и больные продолжают принимать преднизолон в умеренных дозах.

Однако следует учитывать, что указанные критерии разработаны автором на основании анализа лечения больных ДМ с применением только медикаментозной терапии, когда первичную дозу ГКС назначают на срок от одного до двух месяцев и лишь затем по достижению терапевтического эффекта медленно снижают до поддерживающей. Сроки снижения преднизолона при исходной дозе 50-80 мг/сут составляют 24-36 дней и более.

На основании полученных результатов предлагаем считать результаты хорошими, если после завершения ЭТ отсутствуют клинико-лабораторные признаки ДМ или остаются умеренная мышечная слабость и атрофия мышц, а также признаки регрессии кожного синдрома при снижении начальной дозы ГКС не менее, чем на 50%. Результаты лечения следует считать удовлетворительными, если у больных при снижении начальной дозы ГК не менее чем на 50% сохранялась мышечная слабость, атрофия мышц при признаках обратного развития кожного синдрома, оставались повышенными 1—2 лабораторных показателя активности иммунопатологического процесса. Незначительный результат констатировали в тех случаях, когда отмечался регресс клинико-лабораторных показателей, однако активность процесса сохранялась, что не позволяло существенно снизить дозу препаратов ГКС.

Установлено, что на фоне курсового применения ПФ терапевтический эффект стационарного лечения, как правило, наступал значительно раньше, что позволяло также раньше начинать отмену ГКС и цитостатиков и несколько изменить ее схему с учетом особенностей динамики заболевания у каждого конкретного больного. В целом в результате включения ПФ в комплексную терапию у всех больных ДМ устранялись миалгии, подвергалась обратному развитию эритема, уменьшалась мышечная слабость, увеличивался объем активных движений, был ликвидирован кожный зуд, нормализовалась температура тела. У большинства больных полностью нормализовались результаты лабораторных исследований, лишь примерно у 1/5 пациентов они оставались умеренно повышенными.

Кроме оценки непосредственного лечебного эффекта ЭТ, ^{когда} проводили после завершения курса лечения, проанализированы ее ближайшие и отдаленные результаты, которые

были прослежены на протяжении $4,8 \pm 0,2$ лет. После 1-го курса ПФ безрецидивный период у больных продолжался в среднем $7,5 \pm 0,3$ мес. Наступившее обострение проявлялось рецидивом эритемы и параорбитального отека, появлением мышечной слабости, болей в мышцах бедер и плеч, повышением температуры тела до $38,0-38,2^\circ\text{C}$. Результаты лабораторных исследований свидетельствовали о высокой степени активности патологического процесса, однако, большинство лабораторных показателей, так же, как и клинических симптомов заболевания, не достигали выраженности, отмеченной при предыдущей госпитализации. Обострение наступало на фоне поддерживающей терапии преднизолоном в суточной дозе $10-12,5$ мг. Часть больных принимали, кроме того, делагил или НПВП. Всем этим пациентам проводили повторный курс ПФ, состоявший из 3—4 операций, при этом характер медикаментозной терапии не меняли. В процессе лечения вновь достигалась клинико-лабораторная ремиссия, безрецидивный период продолжался следующие $8,5 \pm 0,2$ мес, что достоверно превышало продолжительность этого периода после предыдущего курса ПФ.

Очередное обострение проявлялось возобновлением мышечной слабости, миалгий, эритемы, повышением температуры тела до $38,0^\circ\text{C}$, ухудшением лабораторных показателей активности патологического процесса, нерезко выраженными иммунными сдвигами. Таким больным вновь проводили курс иммунокорригирующего ПФ, состоявший из 3 операций, в процессе которого у всех была достигнута отчетливая клинико-лабораторная ремиссия без существенной коррекции медикаментозной терапии.

При дальнейшем наблюдении за этими пациентами в течение примерно двух лет ($22-26$ мес) клинических симптомов ДМ и отклонения от нормы лабораторных показателей не выявили. У некоторых из них удовлетворительное состояние сохранялось на фоне приема преднизолона в дозе всего 5 мг/сут. Лишь у $1/5$ больных обострение заболевания было выраженным, что потребовало увеличения суточной дозы преднизолона до $25-30$ мг еще до госпитализации. В процессе 3-го курса афереза и у них наступало отчетливое улучшение, однако, сохранялись умеренная мышечная слабость и атрофия мышц плечевого пояса. Результаты лабораторных исследований соответствовали минимальной активности процесса. Удовлетворительное состояние сохранялось у них $8,6 \pm 0,1$ мес. В дальнейшем у этих больных насту-

пало еще 1~2 обострения заболевания, для ликвидации которых в комплексную терапию вновь включался курс ПФ. Непосредственные результаты лечения по своей эффективности не отличались от достигнутых в процессе предыдущих курсов афереза.

При определении отдаленного исхода заболевания следует руководствоваться рекомендациями А.П. Соловьевой, определившей следующие градации:

- *выздоровление*, когда отсутствуют клинические и лабораторные признаки заболевания при прекращении приема поддерживающих доз ГКС в течение $1,5-2$ лет;
- *выздоровление с дефектом*, когда остаются незначительные мышечные атрофии или отдельные последствия лечения стероидами;
- *стойкая ремиссия*, когда отсутствуют клинико-лабораторные признаки болезни или сохраняются мышечные атрофии при поддерживающей гормональной терапии;
- *значительное улучшение*, когда достигнут регресс всех клинико-лабораторных показателей, однако активность патологического процесса полностью не подавлена на фоне приема ГКС в умеренных дозах [24].

Анализ результатов проведенных исследований дает основание считать обоснованным включение ПФ в комплексную терапию первичного идиопатического дерматомиозита. Его курсовое применение ($4-5$ сеансов) приводит к более быстрому, чем при традиционной медикаментозной терапии, наступлению регрессии основных симптомов заболевания и к нормализации лабораторных показателей активности иммуновоспалительного процесса, повышает чувствительность больных к медикаментозной терапии, что позволяет существенно уменьшить дозу лекарственных препаратов и прежде всего ГКС и цитостатиков, сокращает продолжительность стационарного лечения. Повторные курсы ПФ предупреждают прогрессирование заболевания, способствуют наступлению у больных стойкой ремиссии.

Оценивая в целом результаты ЭТ при лечении РА, СКВ, ССД и ДМ с подострым течением, в подавляющем большинстве слу-

чаев следует говорить не о кратковременном эффекте, а о продолжительной стабилизации состояния больных и улучшении качества их жизни. Многочисленные иммунологические исследования, проводимые как при рецидивах, так и в состоянии ремиссии, свидетельствуют, что длительное поддержание послед-

ней обусловлено оптимальным функционированием иммунной системы в течение нескольких месяцев после завершения эффективного лечения. Но так как ЭТ приводит к ослаблению патогенетических механизмов заболевания, не устраняя при этом влияния этиологических факторов, которые в подавляющем большинстве случаев остаются неизвестными, ее иммунорегулирующее действие ограничивается определенными временными интервалами.

На протяжении этих интервалов достигнутый эффект может поддерживаться приемом ГКС или препаратов аминоксинолинового ряда, чувствительность к которым после курса ЭТ существенно возрастает. Поскольку во всех случаях несанкционированной отмены лекарств наступало немедленное обострение, сопровождающееся свойственными этим заболеваниям иммунными нарушениями, считаем плазмаферез, плазмолейкоцитаферез и плазмотромбоцитаферез достаточно эффективными методами адъювантной терапии и рекомендуем их не только как одноразовое средство отчаяния при неэффективности всех прочих методов лечения, но и в виде повторных, практически планируемых поддерживающих курсов ЭТ, позволяющих предотвратить рецидивы заболеваний.

В целом следует хорошо представлять, что применяемые в ревматологии методы ЭГК являются достаточно агрессивными мероприятиями и наряду со своими достоинствами имеют определенные опасности, учитывая их депрессивное влияние на противоинфекционный иммунитет такого больного. Наряду с ограничениями для использования ЭГК у пациентов с выраженными трофическими расстройствами существуют и несомненные специальные противопоказания к их применению у больных с ревматическими заболеваниями.

Во всяком случае, хроническая вирусная инфекция, возбудителями которой являются вирусы гепатита В и С, герпеса, цитомегаловируса и др., является абсолютным противопоказанием к лейкоцитаферезу и относительным противопоказанием к плазмаферезу и его вариантам.

Существуют и другие перспективные направления использования ЭГК в ревматологии, кроме тех, которые представлены выше. Это следует отнести прежде всего к лечению системных васкулитов, которые носят характер геморрагических ангиитов (синдром Гудпасчера, криоглобулинемическая пурпура и др.)

ti_e исключено использование данных методов лечения в комплексной терапии гранулематозных артериитов, облитерирующих омбангитов. к методам ЭГК все чаще обращаются ревматологи занимающиеся лечением пациентов с сакроилеитами (болезнью Бехтерева), при поиске путей достижения оптимальных результатов при лечении резистентных к обычной терапии артритов, связанных с внутриклеточными инфекциями (синдромом рейтера), псориатической артропатии.

Накопленный опыт работы, даже с тяжелобольными по многим соматическим факторам, показал, что при адекватной оценке опасности экстракорпоральных операций и понимании ожидаемого эффекта лечения, рациональном выборе вида и режима гемокоррекции это лечение достаточно безопасно, а побочные эффекты и осложнения перфузионных вмешательств могут быть сведены до минимума. При высоком профессионализме врачей, занимающихся такими методами, это оправдывает их применение, ибо позволяет не только достичь наиболее полного результата, но и сократить сроки пребывания больного в стационаре, тем самым сэкономить средства, несмотря на высокую стоимость таких вмешательств.

Эффективность методов ЭТ в ревматологии обусловлена рядом факторов, взаимодействие которых представляется следующим образом. Начальным, пусковым звеном этой сложной цепи взаимодействий является детоксикация, в результате которой из кровотока удаляются продукты нормального и нарушенного метаболизма, антитела, ЦИК и др. Это ведет к разблокированию и улучшению функции фагоцитирующей системы организма, благодаря чему улучшается естественная элиминация эндогенных токсических субстанций и факторов иммунопатогенности. Удаление ЦИК и IgG в процессе афереза уменьшает вязкость крови, Улучшает ее реологические свойства и активизирует кровообращение в системе микроциркуляции. Следствием детоксикации, а также возможной трансформации Т-хелперов в Т-супрессоры¹ и ПЛЦФ, становится возможной оптимизация Т-клеточного иммунитета. Из-за чего улучшается функция Т-лимфоцитов, возрастает их супрессорная активность и снижается хелперная², в свою очередь, оказывает сдерживающее влияние на провесы антителообразования В-клетками. Защитным механизмом в отношении Т-иммунитета обладают также андрогены, в

частности тестостерон, продукция которого в процессе ЭТ повышается.

Описанные механизмы приводят к значительному уменьшению выраженности иммунопатологических реакций, что в совокупности с усиленным поступлением компонентов этих реакций в кровотоки и их активной элиминацией факторов патогенности способствует ликвидации или существенному уменьшению выраженности аутоиммунного воспаления. Нельзя исключить, что определенную роль в реализации лечебного действия ЭТ играют ее неспецифические и дополнительные эффекты, обусловленные контактом крови с экстракорпоральным перфузионным контуром, временным удалением из циркуляции определенного количества факторов патогенности, стрессовой реакцией и др. о возможном вкладе этих компонентов ЭТ в ее суммарный клинический эффект свидетельствуют работы К.Я. Гуревича и соавт., а также исследования N. Wei et al., связанные с так называемым flash apheresis — «ложным ПФ» [7, 28]. Однако полученные результаты оказались настолько противоречивыми, что требуют проведения отдельных дополнительных исследований на принципах доказательной медицины.

Литература

1. Ананченко В.П., Стрижова Н.В., Кузнецов С.В. и др. Применение гемосорбции и плазмафереза в лечении больных ревматоидным артритом, бронхиальной астмой и гипертонической болезнью//Клинич. медицина. — 1991. — Т. 69, №8. — С. 87-89.
2. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Бриллиант М.Д. Плазмаферез в клинической практике//Терапевт. арх. — 1984. — Т.56, №6. — С. 3-9.
3. Ватазин А.А. Комплексное лечение больных ревматоидным артритом при менении плазмафереза и больших доз глюкокортикоидов//Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике//Тр. Воен.-мед. акад. - Т. 233. - СПб: ВМедА, 1993. - С. 121-128.
4. Власенко А.Н. Эфферентная терапия больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани//Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике//Тр. Воен.-мед. акад. — Т. 233. — СПб: ВМедА 1993. С 120-124.
5. Гавелка С. Механизмы деструкции и атрофии хряща и кости с точки зрения ревматолога//Ревматология. — 1989. — №3. — С. 47—51.
6. Гембицкий К.В., Глазунов А.В. Лечебный плазмаферез в ревматологии: состояние проблемы и перспективы развития//Ревматология. — 1987. — №3. — С. 3~8.
7. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Современные представления и обоснование применения методов экстракорпоральной гемокоррекции//Экстракорпоральная

- детоксикация и гемокоррекция в клинической практике//Тр. Воен.-мед. акад. — Т. 233. - СПб: ВМедА. 1993. - С. 10-16.
8. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. — М.: Медицина, 1975. — 271 с.
9. Дворецкий Л.И., Воробьев П.А., Рыжко В.В. Лечебный плазмаферез//Терапевт. арх. - 1984. - Т. 56, №6. - С. 137-144.
10. Донов Г.И. Прерывистый плазмаферез в комплексной терапии у детей с дерматомиозитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — 19 с.
11. Дубровина Н.А., Митерев Ю.Г., Калинин Н.Г. и др. Лимфоцитаферез в лечении больных ревматоидного артрита//Терапевт. арх. — 1981. — Т. 53, №4. — С. 125-132.
12. Дубровина Н.А., Калинин В.Я., Петрова В.И. и др. Случай многолетнего эффективного применения плазмафереза у больной ревматоидным артритом//Клинич. медицина. - 199). - Т. 69, №6. - С. 96-98.
13. Жанузаков М.А., Виноградова О.М., Соловьева А.П. Влияние кортикостероидной терапии на выживаемость больных идиопатическим дерматомиозитом//Терапевт. арх. - 1986. - Т. 58, №8. - С. 102-105.
14. Калашикова Л.А.//Журн. неврол. и психиатр. — 1997. — №10. — С. 65—73.
15. Лоскутова Т. Т., Корешков Г.Г., Насонов Е.Л. и др. Гемореологические нарушения и циркулирующие иммунные комплексы у больных ревматическими заболеваниями//Терапевт. арх. — 1989. — Т. 61, №5. — С. 51—55.
16. Михайлова Н.А., Мазнева Л.М., Коновалова Г.А. и др. Сравнительная оценка эффективности плазмафереза и лимфоцитоплазмафереза в комплексном лечении ревматоидного артрита//Терапевт. арх. — 1986. — Т. 58, №8. — С. 105—111.
17. Петров Р.В. Иммунология. — М: Медицина, 1983. — 368 с.
18. Положенцев С.Д., Тулунов А.Н., Гуревич К.Я. и др. Влияние лечебного плазмафереза на реологические свойства крови у больных ревматоидным артритом//Клинич. медицина. — 1991. — Т. 69, №6. — С. 77-80.
19. Полтырев А. С. Актуальные проблемы патогенеза васкулитов при ревматических заболеваниях//Терапевт. арх. — 1990. — Т. 62, №9. — С. 147—151.
20. Пяй Л.Т. Основы клинической ревматологии. — Таллинн: Валгус, 1987. — 288 с.
21. Решенияк Т.М., Алекберова З.С., Насонов Е.Л., Насонова В.А. Принципы лечения антифосфолипидного синдрома при системной красной волчанке//Терапевт. арх. — 1998. — Т. 70, №5. — С. 83-87.
22. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. — М.: Медицина, 1994. — 544 с.
23. Синяченко Т.Ю., Штода Л.А., Кошелева Е.Н. Роль половых гормонов при Ревматических заболеваниях//Клинич. медицина. — 1991. — Т. 69, №11. — С. 29-32.
24. Соловьева А.П. Дерматомиозит. — М.: Медицина, 1980. — 184 с.
25. Талибов Ф.Ю., Дубровина Н.А., Калинин Н.Н. и др. Сравнительная оценка различных программ плазмафереза в комплексном лечении больных ревматоидным артритом//Клинич. медицина. — 1992. — Т. 70, №2. — С. 51-54.
26. Тареева И.Е. Волчаночный нефрит. — М.: Медицина, 1976. — 215 с.
27. Трусов В.В., Баженев А.Н. Влияние гемосорбции на регуляцию обмена кальция у больных ревматоидным артритом//Клинич. медицина. — 1992. — Т. 70, №2. — С. 54-56.
28. Фоломеева О.М. Подгруппы больных системной красной волчанкой//Терапевт. арх. - 1989. - Т. 61, №5. - С. 26-31.
29. Цуман В.Г., Дурагин Д.С., Наливкин А.Е. Плазмаферез при эндогенной интоксикации и аутоиммунной агрессии//Сов. медицина. — 1991. — №7. — С. 70-72.

30. Akesson A., Wollheim F.A., Thysell H. et al. Visceral improvement following combined plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in progressive systemic sclerosis//Scand. J. Rheumatol. — 1988. — Vol. 17, №5. — P. 313-324.
31. Asherson RA, Khamashta V.F., Ordi-Ros J. et al.//Medicine (Baltimore). — 1990. Vol. 68, №2. - P. 366-374.
32. Balow J., Tsocos G. Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus: Facts and perspectives//Intern. J. Artif. Organs. — 1982. — Vol. 5, №5. — P. 286-289.
33. Dau P.S., Benington J.L. Plasmapheresis in childhood dermatomyositis//J Pediatr. — 1981. - Vol. 98, №2. - P. 237-240.
34. Dau P.S., Smit Sibinga C.Th. Replacement fluid in plasma exchange//Lancet. — 1980. - Vol. 2, №8195. - P. 644-647.
35. Dau P.S., Kahalen M.B., Sagebiel R.W. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma//Arthritis Rheum. — 1981. — Vol. 24, №9 — P. 1128-1136.
36. Dequeker J., Gensens P., Wieland L. Short and longterm experience with plasmapheresis in connective tissue diseases//Biomedicine. — 1980. — Vol. 32, №4. — P. 189-194
37. Derksen RHW, Hasselaar P., Blokzijl L., de Groot PG. Lack of efficacy of plasmaexchange in removing antiphospholipid antibodies//Lancet. — 1987. — Vol. 11, №8552. - P. 222.
38. Dwosh J., Giles A., Ford P. et al. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis//New Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 308. — P. 1124-1129.
39. Giordano M., Valentini G, Migliaveni S. et al. Polymyositis dermatomyositis: etiology and pathogenesis//Conn. Tiss. Dis. — 1986. — Vol. 5. — P. 57-59.
40. Goldman J.A., Casey H.L., Mclmain H. et al. Limited plasmapheresis in rheumatoid arthritis with vasculitis//Arthr. and Rheum. — 1979. — Vol. 22, №10. — P. 1146-1150.
41. Govet D., Alcalay D., Thomos P. et al. Traitement de la sclerodermie generalisee par exchange plasmatiques. A propos de 3 cas//Rev. med. intern. — 1982. — Vol. 3, №4. — P. 367-372.
42. Gutolo M., Balleari E., Accardo S. et al. Preliminary results of serum androgen level testing in men with rheumatoid arthritis (letter)//Arthritis Rheum. — 1984. — Vol. 27, №8. - P. 958-959.
43. Hollan S.R. Clinical significance of circulating immune complexes. Effects of plasmapheresis//Haematologia. — 1978/1979. — Vol. 12, №1. — P. 69-83.
44. Jaffe J.A. Comparison of the effect of plasmapheresis and penicillamine on the level of circulation rheumatoid factor//Ann. Rheum Dis. — 1963. — Vol. 22. — P. 71-76.
45. Jones J. V., Gunning R.H., Bucknall R. C Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus-erythematosus?//Lancet. — 1976. — Vol. 1, №7962. — P. 709-710
46. Jones J. V., Cloungh J.D., Klinenberg J.R. The role of therapeutic plasmapheresis in the rheumatic diseases//Lab. Clin. Med. - 1981. - Vol. 97, №2. - P. 280-284.
47. Karsh J. Lymphocyte depletion by continuous flow cell centrifugation in rheumatoid arthritis. Clinical effects//Arthr. And Rheum. — 1979. — Vol. 22, №10. - P. 1055-1059.
48. Khatri B.O., Luprecht G, Weiss S.A. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in polymyositis//Muscle Nerve. — 1982. — Vol. 5, №3. — P. 568—569-
49. Kirchner M.A., Knor D. W. Suppression of androgen and oestrogen production in normal men//Acta Endocrinol. — 1972. — Vol. 70, №2. — P. 342-350.
50. Klippel J.H., Decker J.L. Systemic lupus erythematosus//Intern. Medicine/ Ed W Stein J.H. — Boston; Toronto: Little Brown a Company. — 1987. — 2 eg. — P. 1270—1271».
51. Lazowski Z, Joncrewski L, Polowiec Z. The effect of alcyating agents on the reductive and hormonal testicular function in patients with rheumatoid arthritis//Scand. J. Rheumatol. - 1982. - Vol. 11, №1. - P. 48-54.
52. Moran C.J., Parry H.F., Mowbray J. et al. Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus//Brit. Med. J. - 1977. - Vol. 1, №6076. - P. 1573-1574.
53. Nicholls A., Snaith M.L., Scott G.T. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid//Brit. Med. J. - 1973. - Vol. 1, №5851. - P. 449-465.
54. Finals P.S., Masi A.T., Larsen R.A. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis//Arthr. Rheum. - 1981. - Vol. 24, №10. - P. 1308-1315.
55. Schildermans F., Dequeker J., Van de Putte J. Plasmapheresis combined with corticosteroids and cyclophosphamide in uncontrolled active SLE//J. Rheumatol. — 1979. — Vol. 6, №6. - P. 687-690.
56. Schmitt E., Klinkmann H. Plasma exchange therapy//A critical look back. Therapeutic Apheresis: A Critical look/Ed. By J. Nose et al. — Cleveland: ISAO Press, 1984. — 264 p.
57. Talal N. Sex steroid hormones and systemic lupus erythematosus//Arthritis Rheum. — 1981. - Vol. 24, №9. - P. 1054-1056.
58. Wallace D.G. Therapeutic apheresis in the management of rheumatoid arthritis//Arthr. and Rheum. - 1980. - Vol. 23, №6. - P. 759-762.
59. Wallace D., Goldfinger D., Lowe C. et al. A double-blind controlled study of lymphoplasmapheresis versus plasmapheresis in rheumatoid arthritis//N. Engl. J. Med. - 1982. - Vol. 306. - P. 1406-1410.
60. Wei N., Huston D.P., Lawley T.J. Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus//Lancet. — 1981. — Vol. 1, №8210. — P. 17-22.
61. Wenz B., Borland P. Therapeutic intensive plasmapheresis//Semin. Hematol. - 1981. - Vol. 18, №2. - P. 147-162.
62. Zielinski C.C., Smolen J.S., Preis P. et al. Shifts in humoral immunologic parameters in-patients with systemic lupus erythematosus under plasmapheresis and immunosuppression//Artific. Organs. — 1984. — Vol. 5, №3. — P. 403-406.

Глава 4

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Заболевания легких занимают особое место в клинике внутренних болезней. Эта исключительность объясняется не столько значительным удельным весом «пульмонологических» больных в общей структуре терапевтической патологии, сколько уникальностью самих легких как органа. Легкие являются единственным внутренним органом, который напрямую контактирует с окружающей внешней средой, осуществляя газообмен, необходимый организму человека в интересах метаболизма, и теплообмен. Вместе с тем легкие — единственный орган, через который в отсутствие анатомических пороков проходит весь сердечный выброс циркулирующей крови. Это опосредует такую особенность легких, как их полифункциональное предназначение.

Исключительными являются особенности структуры и кровоснабжения легких, являющихся основой такой полифункциональности. Такой структурно-функциональной особенностью легких является их «двойное» кровоснабжение. В то время как «жесткая» строма бронхиального дерева кровоснабжается из аорты по системе бронхиальных артерий, основной клеточный массив легочной паренхимы обеспечивается кислородом по остаточному принципу из бассейна легочной артерии. Считается, что снижение pO_2 в смешанной венозной крови (т.е. в крови легочной артерии) ниже 25 мм.рт.ст. приводит к отчетливой гипоксии легочной ткани с нарушением ее как газообменных, так и негазообменных функций [19].

Легкие являются демпфирующим резервуаром крови, включенным в систему кровообращения между правой и левой половинами сердечной помпы. При отсутствии такого резервуара было бы невозможно сохранение непрерывного кровотока вследД'

ствие разнонаправленного воздействия внутригрудного давления на правую и левую половины сердца при каждом вдохе и выдохе. Кроме того, легкие участвуют в гуморальной регуляции кровообращения, продуцируя ангиотензин-И, гемодинамическая активность которого в десятки раз превышает активность норадреналина. Неадекватность этой синтетической функции легких сказывается на системе кровообращения и одновременно нередко ведет к расстройствам внешнего дыхания, иногда проявляющимся в виде сердечной астмы и кардиогенного отека легких. Помимо непосредственного участия в функциональной системе (ФУС) транспорта кислорода, легкие выполняют ряд важных и нередко уникальных негазообменных и метаболических функций.

фильтрационная функция легких. Убедительно показано, что паренхима легких постоянно очищает циркулирующую через нее кровь от различных «механических» примесей (микросвертки крови, конгломераты клеток, клетки крови с нарушенными пластическими характеристиками, мелкие инородные тела и т.д.). Эта функция легких самым тесным образом связана со следующей, не менее важной негазообменной функцией.

Гемостаз иреокоррегирующая функция. Установлено, что легкие являются источником гуморальных факторов, усиливающих свертывание крови (тромбопластин и т.д.) или противостоящих ему (гепарин), т.е. либо способствующих внутрисосудистому образованию фибрина, либо тормозящих этот процесс. Легкие активно синтезируют как простаглицлин, тормозящий агрегацию тромбоцитов, так и тромбоксан А₂, оказывающий противоположное действие. Проведенными нами исследованиями было показано, что в целом агрегационные свойства форменных элементов крови, а также вязкостные характеристики цельной крови и плазмы после прохождения через неповрежденные легкие значительно улучшаются.

Одной из центральных метаболических функций легких является их **детоксикационная функция.** В настоящее время не вызывает сомнения факт, что именно легким принадлежит одно из ключевых мест в структуре функциональной системы (ФУС) детоксикации организма человека как в условиях его нормальной жизнедеятельности, так и на фоне развития различных заболеваний. Примечательно, что в легких осуществляется все три основных варианта естественного детоксикационного массо-

обмена — элиминация через альвеоло-капиллярную мембрану, иммобилизация и, наконец, биотрансформация эндогенных токсических субстанций (ЭТС), к которым с полной уверенностью можно отнести не только продукты извращенного, или «избыточного» метаболизма, но и естественные метаболиты и биологически активные вещества (БАВ), постоянно образующиеся в организме здорового человека.

Диффузионный массообмен происходит за счет диффузии водорастворимых токсических субстанций через альвеоло-капиллярную мембрану в результате гидродинамического давления крови в легочных капиллярах с последующим удалением летучих субстанций с выдыхаемым воздухом. Именно с диффузионным массообменом связано участие легких в поддержании гидробаланса организма. В этом массообмене участвует и бронхиальное дерево с образованием бронхиального секрета. Достаточно сказать, что в результате перспирации легкими взрослого человека удаляется из организма минимум 500 мл воды в сутки. При повышении температуры тела, а также при учащении и углублении дыхания перспирация значительно возрастает. В ряде работ было показано, что с выдыхаемым воздухом происходит удаление даже так называемых молекул средней массы, с избыточным накоплением которых в крови во многом связывают гуморальные проявления эндотоксикоза.

Гораздо более действенным массообменом считается *сорбционный массообмен*. Эндотелиальная выстилка легочных капилляров является прекрасным плацдармом сорбционного массопереноса. Благодаря этому легкие представляют собой биологический сорбционный массообменник. «Сорбционный резерв» легких чрезвычайно высок, учитывая мозаичность кровоснабжения их паренхимы и наличие большого количества участков легочной паренхимы, на время выключенных из активного кровотока и массообмена.

Биотрансформационный массообмен (биологическая трансформация эндогенных и экзогенных токсических субстанций в их неактивную форму) осуществляется за счет высокого метаболического потенциала легких при достаточной оксигенации крови, проходящей через легкие, и сдвига протекающих в них биохимических реакций в сторону образования менее токсичных продуктов метаболизма. Уместно напомнить, что многие лекарственные препараты (анаприлин, аминазин, лидокаин и т.д.) превосходи

сорбирую^{тс}я и биотрансформируются в легких. Нарушение этой функции легких при их хронических заболеваниях может вести к **передозировке** этих препаратов при **обычных дозах**, и наоборот, избыточная лекарственная нагрузка сама может повреждать легкие. Примечательно, что именно эти три основные детоксикационные функции легких смоделированы в современных методах экстракорпоральной детоксикации с использованием аферезных, сорбционных и гемоксигенирующих способов перфузионного воздействия на кровь.

Очень важной является *роль легких в иммуногенезе и регуляции адаптивного иммунного ответа*. Альвеолярные легочные макрофаги активно участвуют в воспалительных реакциях и секретируют такие ферменты, как лизоцим, коллагеназу, эластазу, каталазу, фосфолипазу. Модуляторы иммунных реакций: хемотаксический фактор, комплемент, лейкотриены, интерлейкин-1, интерферон и многие другие вещества, включая фибронектин, некоторые простагландины, коагуляционные факторы — также продукт альвеолярных макрофагов.

Одновременно легкие являются нередко ареной острых и хронических иммунопатологических реакций. Различные адгезивные молекулы и цитокины активно взаимодействуют с легочным эндотелием, повреждая его. Хотя большинство цитокинов продуцируются в резидентных макрофагах печени и являются медиаторами системного воспаления, доля участия легких в цитокиновых реакциях значительна. На фоне их нормальных количеств в циркулирующей крови развивается защитная воспалительная реакция. При избытке цитокинов в кровотоке (что довольно часто встречается в генезе неотложных состояний) организм больного реагирует системной воспалительной реакцией, которая становится фактором острого повреждения легких.

В основе развития и прогрессирования многих хронических заболеваний, находящихся в сфере внимания пульмонологов, лежит реализация иммунопатологических реакций (гиперчувствительности **немедленного** и **замедленного типа**) на уровне бронхиального дерева или легочной паренхимы. Как правило, эти заболевания характеризуются циклическим типом течения, частыми обострениями при контакте с этиологическим детерминан^том — ан^тигеном. Причем возникновение и **хронизация так^тих реакций** может быть опосредована аллергенами ингаляцион-

ного или пищевого происхождения или имеет аутоиммунный характер.

Имунопатология аутоиммунного характера может быть обусловлена тем или иным повреждением тканей легких с продукцией антигенов либо возникнуть в результате образования аутоантител или sensibilizированных Т-лимфоцитов к собственным нативным веществам, которые стали по тем или иным причинам иммуночужеродными, что формирует извращенный ответ на тканевые антигены. В первом случае эти реакции рассматриваются как нормальный ответ организма на появление нового антигена, каким является собственная ткань легких, если она подверглась воздействию неблагоприятных агентов и приобрела в связи с этим новые антигенные свойства [35].

Принципиально иной механизм приводит к аутоиммунным реакциям на неизменную ткань организма. Возникающие на этой основе заболевания рассматриваются как истинно аутоиммунные, развившиеся, по-видимому, в результате срыва иммуноtolерантности, извращенной функции Т-супрессоров, либо появления клонов лимфоидных клеток, интенсивно синтезирующих аутоантитела или способствующих аутоsensibilizации остальных лимфоцитов [35]. Прежде всего это такие заболевания, как саркоидоз легких, идиопатический фиброзирующий альвеолит, синдром Гудпасчера и др.

В третьих случаях иммунопатология развивается на уровне бронхиального дерева, что реализуется в такие заболевания, как бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит. При аллергических заболеваниях тромбоцитарная активация происходит под действием тромбоцит-активирующего фактора (ТАФ), выделяемого из IgE-sensibilizированных базофилов, тучных клеток, а также из самих тромбоцитов после контакта с антигеном, что приводит к агрегации тромбоцитов.

Кроме того, тромбоцитарная активация, а следовательно, повышенный выброс серотонина — это первичная детерминанта бронхоспазма и гипертрофии гладкой мускулатуры дыхательных путей при бронхиальной астме. На следующем этапе начинает проявляться действие воспалительных медиаторов, выделяемых тромбоцитами, среди которых ТАФ стоит на первом месте [53]. Выделение ТАФ происходит не только в ответ на IgE-зависимую стимуляцию тромбоцитов, но и при действии неиммунологических стимулов, например, при аспириновой форме астмы. В^{cc}

ти факты показывают, что тромбоциты играют важную роль в механизме возникновения и поддержания бронхоспазма, сопутствующих воспалительных реакций дыхательных путей [42, 43].

Следует отметить установленный нами в недавнее время (Бакт, свидетельствующий о несоответствии, а иногда и разнонаправленном характере системного и «местного», эндобронхиального, иммунного ответа при развитии патологических процессов в легочной паренхиме. Более того, работами наших сотрудников [1] было показано, что иммунологические потенциалы в резистивной и емкостной частях сосудистого русла организма человека существенно отличаются друг от друга. Эти различия нивелируются при развитии активного воспалительного процесса в легочной паренхиме.

Очевидно, что при развитии многих патологических процессов и заболеваний, имеющих значение для терапевтической практики, легкие неизбежно соучаствуют в них, например, при диффузных заболеваниях соединительной ткани (СКВ, системная склеродермия, синдром Шегрена и др.). В некоторых случаях этиология интерстициальных болезней легких остается неизвестной, и они характеризуются альвеолитом, хроническим воспалением интерстиция с гранулемами или без них (саркоидоз, гранулематоз Вегенера) либо легочными васкулитами с легочными геморрагиями (синдром Гудпасчера).

Для этих заболеваний характерно прогрессирующее течение легочной патологии, хотя скорость нарастания дыхательной недостаточности зависит от особенностей заболевания. Так, идиопатический альвеолит характеризуется быстрым прогрессированием расстройств дыхательной и метаболических функций легких, что может привести к смерти в течение 6—12 мес от клинически определяемого начала заболевания. Известен галопирующий вариант заболевания, когда пациент умирает через 3 мес. В то же время при саркоидозе прогрессирование дыхательных расстройств более медленное, и к смерти чаще приводят внелегочные висцеральные проявления заболевания. Примерно 40% летальных исходов именно поражение сердца становится причиной [64].

С другой стороны, любое первичное заболевание легких, учитывая полифункциональное предназначение этого органа, не может не сказаться на гомеостатических расстройствах самого Разного уровня и направленности. Понимание этого положения

представляется чрезвычайно важным в определении стратегии и тактики экстракорпоральной гемокоррекции в пульмонологии клинической целесообразности ее применения.

Стратегической целью экстракорпоральной гемокоррекции в пульмонологической практике считается:

- протезирование одной или нескольких (газообменной или негазообменных) функций легких;
- профилактика и лечение внелегочных (как правило, системных) проявлений пульмонологической патологии;
- терапия системной иммунокомплексной патологии, при которой легкие зачастую вовлекаются в патологический процесс;
- повышение эффективности базисной медикаментозной терапии данного заболевания легких.

Основной принцип реализации эфферентной терапии в пульмонологии — ее синдромальная ориентация при условии полноценно проводимой этиопатогенетической терапии, т.е. терапии, осуществляемой традиционными способами и направленной на разрешение тех синдромальных нарушений, по поводу которых собственно и проводится экстракорпоральная операция. Несоблюдение этого принципа приводит либо к невысокой эффективности такого лечения, либо к отрицательной клинической динамике заболевания, или к парадоксальному «рикошету» по тем или иным эндогенным токсическим маркерам или биологически активным веществам, подлежащим экстракорпоральной элиминации.

Можно выделить несколько основных синдромов, требующих приложения экстракорпоральной гемокоррекции в пульмонологической практике. Прежде всего это синдромы эндотоксикоза, реологических расстройств и иммунных нарушений, метаболического дисбаланса. Достижение того или иного клинико-лабораторного эффекта гемокоррекции осуществляется подбором режимов перфузии, вида экстракорпорального контура, проводимым реинфузионным замещением удаляемого патологического субстрата, комбинированностью перфузионного воздействия, кратностью сеансов гемокоррекции в пределах курса эфферентной терапии.

Наиболее часто основным направлением перфузионного воздействия в практической пульмонологии считают **синдром эндотоксикоза**. Под эндотоксикозом следует понимать такое состоя-

систем жизнеобеспечения организма в их интегральной взаимосвязи, когда в результате прогрессирования основного заболевания или развития его осложнений происходит нарушение комплексного функционирования этих систем. Это проявляется стойкой аутоинтоксикацией продуктами конечного или извращенного метаболизма. Необходимо различать понятия эндотоксикоза и эндотоксемии. *Эндотоксемия* является важной, но всего лишь одной из составляющих синдрома эндотоксикоза, в структуре которого необходимо выделять механизмы накопления, переноса, ингибирования, депонирования и выведения токсинов [14, 15].

Эндотоксикоз нередко доминирует в клинической картине заболевания при тяжелых крупозных пневмониях, особенно при абсцедирующих формах легочного воспаления. Необходимо подчеркнуть, что патогенез этого синдрома и его клинические проявления при острых пневмониях имеют свои особенности.

Во-первых, при остром воспалении легочной паренхимы непосредственно поражается само легкое, которое в силу перечисленных выше его структурно-функциональных особенностей занимает одно из центральных положений в ФУС детоксикации организма.

Во-вторых, наряду с частичной или полной утратой легкими в связи с воспалительной деструкцией своей детоксицирующей функции (которая является филогенетически более древней, чем другие) неминуемо углубляются нарушения и других легочных функций, и прежде всего газообменной. Именно сочетание паренхиматозной дыхательной недостаточности и эндогенной интоксикации смешанного генеза при тяжелых пневмониях определяет клиническую тяжесть заболевания и в известной мере его исход при традиционной терапии.

Проведенными нами исследованиями было установлено, что на начальных этапах развития эндотоксикоза при тяжелых пневмониях основным механизмом его формирования является *продукционно-резорбционный*. Он действует на фоне нестабильности легочно-плевральных барьеров защиты в связи с острым легочным (легочно-плевральным) воспалением, особенно при гнойном воспалении и абсцедировании пневмонического очага и тяжелой тканевой гипоксией. На этом фоне основной механизм формирования эндотоксикоза заключается в повышенной продукции токсических субстанций в области пневмонического

очага за счет ишемии (микротромбоз) и микродеструкции легочной ткани с последующей резорбцией этих субстанций в лимфатическую систему и поступлением в системный кровоток. Период активности продукционно-резорбционного механизма формирования эндотоксикоза соответствует выделяемой нами *стадии «изолированной» токсемии эндотоксикоза*. На данном этапе развития эндотоксикоза не отмечается клинико-лабораторных признаков вовлечения в процесс эндотоксикоза других органов и систем, помимо пораженного легкого. Организм больного на этой стадии в значительной мере справляется с токсемией, которая не выходит за пределы гемического сектора внеклеточного жидкостного пространства.

Следующая стадия *развития эндотоксикоза — напряжения детоксицирующей системы*, при которой эндотоксикоз реализуется на уровне органных проявлений с развитием «органопатий». Они являются следствием как функционального перенапряжения ФУС детоксикации, так и результатом непосредственного и существенного токсического поражения ее компонентов. Эта стадия характеризуется уже неспособностью легочных механизмов детоксикации справиться с возросшей венозной токсемией. В этот период наряду с продукционно-резорбционным все большее значение в развитии эндотоксикоза приобретают *ретенционные механизмы*. Они проявляются вследствие изменения функционирования системы детоксикации в целом и нарушения элиминации и биотрансформации токсинов самими легкими.

Наиболее грозной стадией последовательного развития синдрома эндотоксикоза при острой легочной патологии является *стадия органный несостоятельности*, которая знаменует собой последовательное углубление дисфункции в результате органопатий и развитие несостоятельности органов жизнеобеспечения и жизненно важных функций к поддержанию адаптивного уровня гомеостаза. Все большее значение в формировании этой стадии эндотоксикоза наряду с продукционным и ретенционным механизмами приобретает *циркуляторно-гипоксический механизм*. Организм больного при централизации кровообращения и создании блокады периферической микроциркуляции, несмотря на нарастающий гиперметаболизм и катаболизм, защищает жизненно важные органы и системы не только за счет их измененной васкуляризации, но и в результате снижения их токсической гематогенной нагрузки. Примечательно, что в этом периоде те-

чения эндотоксикоза отмечается резкое снижение интегральной токсичности циркулирующей крови, так как основной плацдарм иммобилизации и действия токсических метаболитов оказывается изолированным от общего кровотока на уровне заблокированной микроциркуляции. В то же время анализ перераспределения ЭТС субстанций в крови на стадии органный несостоятельности показал, что, несмотря на снижение интегральной токсемии микробно-воспалительного происхождения, резко увеличивается количество молекул средней массы в эритроцитарной части гемического сектора, что объясняет прогрессирование непосредственно органный поражения.

Целью эфферентной терапии при тяжелых формах пневмоний является экстракорпоральная детоксикация, которая при этой патологии имеет свои особенности проведения, несмотря на то, что в стадии органный несостоятельности эндотоксикоз как патологический процесс во многом утрачивает клинические черты той нозологической формы, которая его вызвала. Эффективность такого лечения определяется особенностями предперфузионной подготовки, проведения самой детоксицирующей перфузии и последующего закрепления полученного эффекта направленным лечением.

Предперфузионная подготовка у пульмонологического больного с выраженными клинико-лабораторными проявлениями эндотоксикоза преследует две основные цели. Первая — *предперфузионная коррекция нарушений жизненно важных показателей гомеостаза*, которые могут усугубиться в ходе и после проведения ЭГК (анемия, гиповолемия, гипокалиемия, гипопротейнемия, дефицит факторов свертывания крови и т.д.). Она реализуется программами гемокомпонентной трансфузионной и инфузионной терапии с коррекцией гипокалиемии, уровня лабильных белков крови, а также регуляцией плазменного компонента системы гемостаза переливанием криопреципитата и антигемофильной плазмы. Если операция проводится экстренно, по жизненным показаниям в ограниченных временных интервалах, коррекцию этих нарушений необходимо проводить интраперфузионно за счет изменения параметров экстракорпоральной перфузии.

Вторая, не менее важная цель предперфузионной подготовки — *обеспечение максимальной эффективности экстракорпоральной операции за счет «дренажа» насыщенной ЭТС внутренней сре-*

ды. Воздействуя прежде всего на гемический сектор, детоксикационная перфузия оказывает также выраженное воздействие на межклеточное пространство и систему лимфатического дренажа тканей, ибо возрастание ткане-кровяного градиента концентраций ЭТС и балластных веществ вследствие элиминации из кровеносного русла приводит к усилению их поступления в кровь из тканевых депо. Решение этой задачи предперфузионной подготовки — создание «навязанной» высокой токсемии перед самым проведением операции ЭГК.

Она может достигаться различными способами в зависимости от исходного состояния больного. У больных с гиповолемией и гипотензией с неустойчивыми показателями гемодинамики оптимальной методикой предперфузионной подготовки является модифицированная нами методика «выведения токсинов из клеточного сектора», предложенная М.Л. Уманским и сотр. в 1979 году [48]. Она заключается в инфузионно-трансфузионной детоксикации за счет создания осмотического градиента между сосудистым и внесосудистым компонентами.

Классическая методика М.Л. Уманского состоит из 4 этапов. На 1 этапе проводят инфузию изотонических инфузионных растворов, довольно быстро покидающих сосудистое русло и проникающих в межтканевую ткань. Для этой цели используют вливание 5% раствора глюкозы (12—14 мл/кг), изотонического раствора натрия хлорида (8—10 мл/кг), 3% раствора калия хлорида (0,5—1 мл/кг) со скоростью 80-100 капель в минуту. Через 1 ч после завершения первого этапа предперфузионной подготовки вливают гиперосмотические и онкотические инфузионные среды, которые осуществляют дренаж клеточного сектора — 400—600 мл полиглюкина, 150—200 мл 10% раствора альбумина, 150—200 мл 20% раствора маннитола. По авторской методике, через 1 ч после выполнения первых двух этапов проводят медикаментозную стимуляцию диуреза (3-й этап), и после получения мочи в объеме половины объема введенной жидкости начинают 4-й цикл, аналогичный по составу сред первому.

В случае предперфузионной подготовки после завершения двух этапов первого цикла такой программы проводят экстракорпоральную детоксицирующую операцию. Противопоказаниями к этому варианту предперфузионной подготовки являются высокие цифры ЦВД, клинические признаки отека легкого или общей гипергидратации, недостаточность правых отделов серд'

ца. При наличии этих противопоказаний в предперфузионную подготовку может быть включено проведение управляемой гипотензии и микровазоплегии.

Впервые эта методика санирующего воздействия на внеклеточное жидкостное пространство через циркулирующую кровь была предложена П.К. Дьяченко для больных сепсисом в 1976 году [13], а в практике ЭГК была использована И.И. Дерябиным и соавт. [10] при лечении больных с гнойно-септическими осложнениями тяжелой механической травмы. В окончательном варианте методика такого санирующего воздействия через циркулирующую кровь заключается в медикаментозном «раскрытии шлюзов» в зоне микроциркуляции ганглиолитиками или миогенными вазодилататорами (нитроглицерином). Противопоказанием к ее применению следует считать стойкую гиповолемию с артериальной гипотензией и отчетливой нестабильностью центральной гемодинамики.

Важным компонентом окончания предперфузионной подготовки у больных пульмонологического профиля, особенно при тяжелых формах деструктивных пневмоний, является осуществление так называемого «антимикробного удара», когда за 30-50 мин до выполнения экстракорпорального пособия внутривенно больному вводят максимальную суточную дозу антибиотика, к которому чувствителен идентифицированный возбудитель с последующей элиминацией этого антибиотика в экстракорпоральном перфузионном контуре.

Существуют *три основных* наиболее часто употребляемых способа подключения экстракорпорального контура к сосудистой системе больного в данной ситуации: вено-венозный, арте-риовенозный и вено-артериальный. Целесообразность выбора того или иного способа проведения перфузии определяется индивидуально в конкретной клинической ситуации. Тем не менее существуют несколько основных положений, которые должны приниматься во внимание при проведении перфузии у тяжелого пульмонологического больного.

Во-первых, учитывая длительность перфузии и возможность возникновения интраперфузионных осложнений, целесообразно для подсоединения перфузионного контура использовать катетеризацию центральных сосудов.

Во-вторых, выбирая способ подключения, необходимо принимать во внимание исходное гемодинамическое состояние бо-

льного. Наиболее «мягким» гемодинамическим воздействием обладает вено-венозный способ перфузии, когда заполнение экстракорпорального контура кровью происходит одновременно с началом реинфузионной терапии. Учитывая необходимость повторных катетеризации, в таких случаях целесообразно пользоваться одним двухпросветным катетером или катетеризировать нижнюю полую вену по методу Сельдингера из одного сосудистого доступа двумя стандартными катетерами с их дистантной установкой в катетеризованном сосуде. При наличии явлений неустойчивой гемодинамики или инфекционно-токсического поражения миокарда оптимальным вариантом перфузионного контура является вено-артериальный, который при больших экстракорпоральных потоках позволяет улучшить кровоснабжение миокарда и стабилизировать артериальное давление. Наиболее неблагоприятным гемодинамическим эффектом обладает артерио-венозный способ проведения операции. У тяжелых больных он часто приводит к так называемому синдрому «кровотечения в экстракорпоральный контур» со снижением системного артериального давления.

В-третьих, выбор сосудистого доступа определяется градиентом концентрации токсических веществ в артериальной и венозной крови, а также локализацией очага деструкции. При преобладании токсемии в артериальной крови (что часто наблюдается при тяжелых формах инфекционных деструкции легких, когда легкое из фильтра на пути ЭТС превращается в их источник) предпочтительным является артерио-венозный способ проведения операции (при условии стабильности гемодинамики). В случае венозной токсемии и локализации очага деструкции в легочной паренхиме вено-венозная перфузия является оптимальной, так как наряду с детоксицирующим эффектом она позволяет направленно улучшать трофику легочной паренхимы и стабилизировать негазообменные функции легких.

Первый опыт применения экстракорпоральной детоксикации с помощью гемосорбции в лечении острых пневмоний показал реальные возможности такого метода гемоперфузии [26] и его недостатки, которые выражались в возникновении различных осложнений, в том числе и повреждения в процессе перфузии самих легких. Отдельные наблюдения показывают возможности сочетания гемосорбции с мембранной оксигенацией в интенсивной терапии больных с тяжелыми пневмониями [31].

Некоторые клиницисты в случаях затяжных, торпидно текущих пневмоний предлагают использовать курсы УФО аутокрови (3-5 сеансов) либо внутрисосудистого лазерного облучения крови больного.

На основании своего опыта считаем, что из всего многообразия вмешательств ЭГК детоксицирующей направленности, используемых в практике неотложной пульмонологии, предпочтительнее следует отдавать комбинированным перфузиям, моделирующим естественные варианты детоксикационного массообмена, происходящим в легких — элиминации, иммобилизации и биотрансформации токсических субстанций. Это достигается сочетанием *плазмафереза* (удаление), *плазмосорбции* (иммобилизация) и *гемоксигенации* (биотрансформация) в пределах единого экстракорпорального контура. Объем перфузии в каждом конкретном случае определяется индивидуально. Наш опыт свидетельствует о том, что объем плазмообмена при правильно выполненной предперфузионной подготовке должен составлять не менее 80% объема циркулирующей плазмы (ОЦП), плазмосорбции — не менее 70% ОЦП. В качестве массообменных устройств для проведения плазмосорбции лучше всего использовать неспецифические угольные сорбенты (СКН, Актилен или УВГ), а для малопоточной гемоксигенации — стандартные диализаторы.

Проводить *изолированные плазмаферезы* с использованием в качестве трансфузионной плазмозамещающей среды коллоидных или кристаллоидных растворов у больных с большим объемом поражения легочной ткани нецелесообразно, так как возникающая в постперфузионном периоде гипопротейнемия трудно поддается коррекции белковыми донорскими препаратами. В качестве белкового «протеза» при построении трансфузионных программ возмещения плазмпотери лучше использовать свежезамороженную донорскую плазму, реже — препараты альбумина. Свежезамороженная плазма содержит все факторы свертывания, в том числе и антитромбин-III. В то же время донорский сывороточный альбумин, помимо восполнения белковой потери, нормализации коллоидно-осмотического давления, является полноценным эндогенным сорбентом, что усиливает детоксицирующий эффект перфузии [23].

Проведение в рамках детоксицирующей перфузии малопоточной гемоксигенации, помимо обеспечения *депурирующего* эффекта за счет активации окислительно-восстановительных процес-

сов и перевода токсических субстанций в окисленную форму преследует еще одну немаловажную задачу. Она заключается в метаболической поддержке пораженного легкого в результате некоторого повышения парциального напряжения кислорода в крови, поступающей в систему легочной артерии, с улучшением трофики легочной ткани в очаге воспаления. Необходимо подчеркнуть, что рекомендуемое выполнение гемоксигенации в малопоточном режиме работы фракционатора крови (со скоростью перфузии 40—60 мл/мин) никоим образом не преследует цели протезирования газотранспортной функции легкого, так как экстракорпоральные потоки для этого слишком малы.

Следует остановиться на длительности курса экстракорпоральной детоксикации при тяжелых пневмониях и критериях его эффективности. Наш опыт применения экстракорпоральной детоксикации у 87 больных с тяжелыми абсцедирующими пневмониями свидетельствует, что для достижения хорошего клинического эффекта операции ЭГК и детоксикации необходимо проводить через день и не менее трех перфузии на курс эфферентной терапии. Нередко после выполнения первой экстракорпоральной операции намечается парадоксальное, на первый взгляд, постперфузионное нарастание токсемии, что отчетливо коррелирует с ухудшением общеклинического состояния больных — усилением одышки, снижением артериального давления, гипертермическими реакциями.

Этот феномен постперфузионного «рикошета» в специальной литературе определяется как «синдром Бартрина» [38]. Он связан с раздренированием области заблокированных зон периферического кровообращения в результате улучшения реологических свойств крови и вымыванием ЭТС и недоокисленных продуктов метаболизма в циркулирующую кровь. В результате проведения перфузиологической операции происходит значительное повышение кровенаполнения легких с улучшением микроциркуляции в легочной паренхиме, в том числе и в области пневмонических очагов. С одной стороны, это приводит к улучшению доставки иммунокомпетентных клеток и лекарственных препаратов к очагу воспаления, а с другой — способствует поступлению ишемических и микробных токсинов в магистральный кровоток.

Важным является вопрос о *взаимоотношении тактики антибактериальной терапии и экстракорпоральной детоксикации* у бо-

льных с тяжелыми долевыми (крупозными) и абсцедирующими пневмониями. Стендовыми, экспериментальными и клиническими исследованиями, проведенными в Клиническом Центре экстракорпоральной детоксикации Военно-медицинской академии [34], убедительно показано, что по завершении экстракорпоральной детоксикации доза базовых антибактериальных препаратов в крови больного снижается в 2—2,5 раза. Характерно, что экстракорпоральная элиминация антибиотиков происходит в основном не за счет афереза плазмы, а в результате плазмосорбции. Очевидно, что постперфузионное снижение эффективной концентрации антибиотиков в циркулирующей крови обосновывает необходимость их дополнительного введения в предперфузионном периоде.

Хорошо зарекомендовала себя *тактика сочетанного применения «антимикробных ударов» и экстракорпоральных методов очищения крови*, когда перед проведением эфферентной детоксикации больному однократно вводят максимальную суточную дозу антибактериального препарата (в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры) с таким расчетом, что подключение перфузионного контура к сосудистой системе больного осуществляют примерно на высоте повышения концентрации антибиотика в крови [40]. Целью такой комбинации является максимальная антимикробная химиотерапевтическая санация гемического сектора на высоте эндотоксикоза и предупреждение повреждающего действия вероятной транзитной интраперфузионной бактериемии.

Снижение токсической опосредованной ЭГК нагрузки на ФУС детоксикации организма больного при тяжелой пневмонии позволяет повысить эффективность ее функционирования. Критериями «достаточности» экстракорпоральной детоксикации следует считать положительную клиническую, лабораторную и рентгенологическую динамику течения пневмонии. Из клинических критериев необходимо выделить улучшение общего самочувствия больного, повышение мышечного тонуса и двигательной активности, улучшение аппетита и снижение лихорадочной реакции. Надежными лабораторными показателями следует считать снижение уровня острофазовых белков, разрешение Диспротеинемии с нормализацией коэффициента альбумин/глобулины, уменьшение СОЭ, лейкоцитарного индекса интоксикации и уровня молекул средней молекулярной массы (МСМ) как

в плазме, так и на эритроцитах. Особенно важным в лабораторном мониторинге эндотоксикоза в процессе проведения экстракорпоральной детоксикации является восстановление распределения МСМ между плазмой и эритроцитами.

Именно повышение свободной, не связанной с эритроцитами фракции МСМ, является во многом ответственным за формирование токсического органного поражения. В то же время эритроцитарная мембрана является превосходным эндогенным биологическим сорбентом [33, 45], обладающим большим запасом сорбционной емкости. Эффект деплазмирования клеток крови в экстракорпоральном контуре приводит к восстановлению сорбционной активности эритроцитов. Поэтому транзитное повышение содержания МСМ на эритроцитарной мембране (при оценке их по методике М.Я. Малаховой [33]) после экстракорпоральной детоксикации с последующим его снижением необходимо рассматривать как положительный лабораторный показатель благоприятного эффекта детоксикации.

При пневмониях средней тяжести, особенно при их устойчивости к традиционной терапии, возможно применение фотомодификации крови. Наиболее разработаны показания и методика ФМК в варианте аутогемотрансфузии ультрафиолетом облученной крови (АУФОК) с помощью аппаратов «Изоolda» или «Надежда» [2, 46]. Альтернативой может быть *методика внутрисосудистого облучения* (через световод, введенный в крупную вену) с применением аппарата ОВК-3 или ОВК-4. Обычно используют 2-3 сеанса АУФОК (с интервалом 48 ч) при заборе у больного крови в количестве 1,5-2 мл/кг МТ и облучении длинноволновым ультрафиолетом в течение 30 мин.

Это приводит к ускорению рассасывания воспалительных фокусов в легочной паренхиме и снижению проявлений системного воспаления. В основе таких эффектов может быть доказанное удлинение циркуляции антибиотиков, используемых для лечения, подавление внутрисосудистого фибринолиза и, как показали В.А. Яковлев и соавт. [54], восстановление функции клеточных мембран путем ранней стимуляции антиоксидантной защиты. Нельзя исключить и возможность этих методов гемокоррекции благоприятно влиять на кровообращение в микрососудах, в том числе и микрососудах легких.

Немаловажное значение в лечении пневмоний, особенно их затяжных и хронических форм, имеет комплекс лечебных меро-

приятий, направленных на коррекцию *реологических и гемостатических нарушений*. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что во многом именно нарушения реологических свойств и гемокоагуляционного потенциала крови являются ответственными за торпидное течение острых воспалительных процессов в легочной паренхиме и нередко переход острого воспаления в его хроническую форму [47].

Многими исследователями было показано, что такие несчастные, но грозные патологические явления, как тромбоэмболия легочной артерии, острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, являются нередко клиническими проявлениями фатальных нарушений в системе гемореологии и гемостаза. Ухудшение реологических свойств крови и гиперкоагуляция в остром периоде развития пневмонии является адаптационным ответом организма на острое легочное воспаление. Он направлен на ограничение очага воспаления в легочной паренхиме за счет образования сосудистых микротромбозов, что препятствует дальнейшему внутрилегочному прогрессированию инфекционного процесса. Исследованиями по перфузионному радиоизотопному сканированию легких, проведенными в клинике торакальной хирургии Военно-медицинской академии, убедительно показано, что в стадии острого легочного воспаления имеются отчетливые рентгенологические признаки «ампутации» ветвей легочной артерии вокруг пневмонического очага. Физиологически обоснованная и целесообразная реакция системы гемореологии в остром периоде становится патологической при гиперэргическом характере ответа организма. Такая реакция приводит к развитию стойкого блока микроциркуляции вокруг очага легочного воспаления, что делает невозможным проникновение в эту область иммунокомпетентных клеток и антибактериальных химиопрепаратов.

Кроме того, повышение вязкости крови и агрегационных свойств ее клеток существенно сказываются на структуре и функции других органов и систем. Основными следствиями внутрисосудистой агрегации эритроцитов является сдвиг — микроциркуляторный блок [16, 57], увеличение артерио-венозного шунтирования крови [51], тканевая гипоксия [52]. Эти нарушения сопровождаются вначале повышением, а затем снижением периферического сосудистого сопротивления [3] и легочной гипертензией [12, 56], легочно-сердечной недостаточностью, депонированием и секвестрацией эритроцитов, трудно компенсируе-

мой анемией с феноменом «неусвоения» переливаемой крови [39]. Расстройства микроциркуляции, тканевого газообмена и метаболизма в конечном итоге могут приводить к тяжелым изменениям во внутренних органах, вплоть до развития очагов микронекроза и органной несостоятельности [8, 17, 57]. Необходимо заметить, что наиболее часто и значительно при синдроме повышенной вязкости крови и гиперкоагуляции повреждаются легкие [4, 25].

Традиционно используемые в такой ситуации консервативные лечебные мероприятия не всегда достигают своей конечной цели. Так, управляемая гемофилия с почасовым применением гепарина и контролем коагулограммы не позволяет в должной мере воздействовать на гемореологический компонент, а иногда оказывается и несостоятельной ввиду метаболического дефицита антитромбина-Ш. Инфузионная гемореокоррекция с использованием коллоидных кровезаменителей не может носить длительного программного характера ввиду возможности блокады ретикуло-эндотелиальных клеток паренхиматозных органов молекулами синтетического коллоида с последующим развитием вторичного тезауризма и нередко — «коллоидной» нефропатии. Применение же лекарственных средств — дезагрегантов и пластификаторов — в условиях выраженной ЭНИ и клеточной гипоксии не всегда приводит к желаемому эффекту [47], ибо не воздействует на плазменное звено системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). Справиться с этой задачей позволяет проведение целенаправленной ЭГК.

Требованием для выполнения экстракорпорального пособия специфически гемореологического воздействия является необходимость направленного влияния как на плазменную, так и на клеточную составляющую системы РАСК. При этом обязательным условием проведения перфузии следует считать минимальную травму клеток крови в экстракорпоральном контуре, пролонгированный гемореокорректирующий эффект операции и возможность проведения кратных перфузии с небольшим временным интервалом между ними с целью потенцирования достигнутого за сеанс лечебного эффекта.

Всем этим условиям удовлетворяет комбинация курсов плазмообменов экстракорпорально криосорбированной аугоплазмой (КСАП) и тромбоцитафереза. Изучение факторов биологической полноценности и патогенности криосорбированной плазмы в

стендовом эксперименте показало, что криосорбционная обработка аутологичной плазмы приводит к значимому снижению фибриногемии (с $8,67 \pm 2,3$ до $3,27 \pm 1,2$ г/л, $p < 0,01$), вязкости плазмы (с $1,867 \pm 0,05$ до $1,127 \pm 0,06$ сантипуаз, $p < 0,001$), циркулирующих иммунных комплексов (с $146,37 \pm 9,4$ до $56,27 \pm 8,2$ Ед., $p < 0,001$) при недостоверном понижении уровня общего белка и альбумина.

Проведение первой операции — плазмафереза в условиях интраоперационной гемодилуции и системной гепаринизации — приводило к отчетливому снижению вязкости цельной крови и плазмы, уменьшению степени агрегации эритроцитов и выраженности фибриногемии. Выполнение через 1-2 сут повторного плазмотромбоцитафереза с использованием в качестве трансфузионной среды возмещения плазмототери аугоплазмой (забранной при предыдущей операции, обработанной гепарином и замораживанием, а затем сорбированной через Актилен или углеволокнистый гемосорбент — УВГ) позволяло получать выраженный и пролонгированный эффект во всех звеньях системы РАСК без достоверного снижения количества циркулирующего белка. Характерно, что при этом значительно снижалась выраженность клеточной гиперагрегации с нормализацией тромбоцитарной и эритроцитарной агрегатограмм.

Гемореологическую эффективность предложенного варианта экстракорпорального воздействия на циркулирующую кровь удалось подтвердить при помощи методики радиоизотопного перфузионного сканирования легких у больных тяжелыми пневмониями до и после таких реокорректирующих операций. У всех больных было отмечено отчетливое улучшение кровоснабжения «немых» до этого участков легкого, особенно в области очага легочного воспаления. Более того, было установлено, что экстракорпоральная элиминация грубодисперсных фракций белка и гиперактивных клеток приводила не только к улучшению микроциркуляции в легочной паренхиме и расширению площади активного контакта крови с поврежденным легким, но и вызывало его функциональную перестройку, повышая способность легочной ткани к регуляции агрегатного состояния крови. Нормализация перфузии зон, перифокальных легочному воспалению^{Нию}, приводила к улучшению доставки лекарственных препара-т^{Об} и иммунокомпетентных клеток к пневмоническим очагам,

способствуя предупреждению хронизации легочного воспаления.

Важное место методы эфферентной терапии занимают в лечении той категории больных пульмонологического профиля, у которых в основе поражения легких лежит *иммунокомплексная патология*. Несмотря на достаточно разработанные программы изменения и подавления иммунопатологических реакций, манифестирующихся на уровне легких, немаловажной задачей госпитального периода лечения у таких больных является повышение качества жизни и длительность межгоспитальной ремиссии. Существуют несколько основных положений, благодаря которым проведение эфферентной терапии у таких больных может стать неотъемлемым компонентом программы лечения.

Во-первых, проведение иммунокорректирующих перфузии в режиме *экстракорпоральной иммуносупрессии* при выраженном синдроме системной воспалительной реакции и аутоиммунном компоненте заболевания позволяет значительно снизить антигенную нагрузку организма больного за счет элиминации из сосудистого русла и тканевого сектора патологических белков, избытка иммуноглобулинов-агрессоров, циркулирующих иммунных комплексов и аутоантигенов.

Во-вторых, *снижение уровня факторов иммунной агрессии и одновременный эффект деплазмирования клеток в экстракорпоральном контуре* приводит к значительной разгрузке всей иммунной системы организма, прежде всего ее макрофагально-моноцитарного звена с повышением эффективности ее функционирования. Характерно, что этот эффект эфферентной терапии оказывается пролонгированным и может наблюдаться в течение 5—6 мес после ее завершения.

В-третьих, выполнение эфферентной терапии *позволяет значительно снизить дозы базисных иммуносупрессивных препаратов* (прежде всего гормональных и цитостатических лекарственных средств) на фоне значительного повышения чувствительности организма больного к ним. Это положение особенно актуально у пациентов с отчетливой непереносимостью базисных препаратов в терапевтических дозах или с осложнениями активно проводимой гормональной или цитостатической терапии.

Гемокорректирующими операциями выбора иммуносупрессивной направленности при иммунокомплексных формах легочной патологии следует считать *перфузии на основе плазмафере-*

за, цитафереза и их комбинаций. В то же время есть некоторые особенности проведения экстракорпоральной иммуносупрессивной терапии, на которых необходимо остановиться. При проведении иммунокорректирующего плазмафереза у таких пациентов объем эксфузируемой плазмы за один сеанс должен быть не менее 30—40% ОЦП. Удаление меньшего объема плазмы не будет иметь должного клинического эффекта, а превышение указанных значений, как правило, требует применения донорских белковых препаратов, что приводит к дополнительной наработке антител в ответ на чужеродный белок.

В качестве инфузионной среды возмещения плазмотери в результате афереза предпочтение следует отдавать кристаллоидным кровезаменителям как средам, создающим наименьшую антигенную нагрузку (в отличие от многих коллоидных кровезаменителей). Это определяет и кратность сеансов (2—3) и межсеансовый интервал (3—4 дня). Проведение плазмафереза неизбежно приводит к постперфузионному снижению как уровня циркулирующих белков, так и концентрации базисно применяемых иммуносупрессивных препаратов, что без дополнительной медикаментозной иммуносупрессии по окончании перфузии может приводить к повышенной наработке антител по механизму обратной связи.

У пульмонологических больных (саркоидоз, альвеолит) *методом первого выбора считаем сочетанную методику плазмафереза и пульс-терапии* — по окончании иммунокорректирующего плазмафереза внутривенно болюсно вводится до 1,0 г преднизолона (метипреда) с последующим переходом на малые поддерживающие дозы иммуносупрессивных препаратов [Golbus J., 1990]. Другим вариантом такого сочетания может быть увеличение доз базисных иммуносупрессивных препаратов в начале курса эфферентной терапии с последующим постепенным снижением. Дозировки этих лекарственных средств по ходу курса и переходом на поддерживающие дозы при его завершении.

Конкретными *показаниями* к проведению эфферентной терапии при аутоиммунных и иммунокомплексных формах легочной патологии следует считать высокую степень клинической и лабораторной активности процесса, быстроту прогрессирования Рентгенологической симптоматики, отсутствие убедительного эффекта от проводимой базисной терапии, развитие осложне-^{Ний} и базисной терапии (чаще всего ГКС) при ее длительном про-

ведении (остеопороз, кушингоид, цитопеническая реакция) или ее непереносимость. Иногда эфферентная терапия становится этапом для перехода от ГКС к применению метотрексата (в дозе 7,5—15 мг в неделю), что считается наиболее многообещающим вариантом базисной терапии саркоидоза при непереносимости ГКС [59].

При лечении больных с идиопатическим альвеолитом, учитывая частую низкую эффективность кортикостероидной базисной терапии [55, 60], представляется перспективным *курсовое применение иммунокорректирующего плазмафереза в сочетании с пульс-терапией циклофосфамидом в большой дозе*. Несмотря на неблагоприятные стороны такого воздействия (активация вирусной инфекции), прогрессирующее течение заболевания заставляет конкретизировать программу лечения именно в таком плане — ведь альтернативным методом лечения таких пациентов может быть только трансплантация легких [65].

Учитывая особенности течения саркоидоза (нередкую возможность самоизлечения) к эфферентной терапии следует прибегать только при II стадии саркоидоза (внутригрудная лимфаденопатия в сочетании с диссеминацией гранулематозного процесса в легких). Такой подход показан особенно в тех случаях, когда наблюдается генерализованное течение заболевания с различными внутригрудными проявлениями (поражение кожи, органа зрения, сердца, гепатолиенальный синдром), что имеет неблагоприятное прогностическое значение.

Предсказать хроническое течение заболевания и необходимость эфферентной терапии при традиционном лечении саркоидоза позволяют прогрессирующее ухудшение показателей функции внешнего дыхания, развитие болезни в возрасте 40 лет и старше, отсутствие узловой эритемы, изменения костной ткани, некоторые кожные проявления заболевания. Информативны данные компьютерной томографии с высокой разрешающей способностью: выявляется картина «толченого стекла» или «травы стриженного газона» [61].

Критерием эффективности проводимой эфферентной терапии прежде всего являются не лабораторные критерии, а рентгенологическая динамика состояния легочной паренхимы. Как правило, положительного рентгенологического эффекта следует ожидать уже через 1,5—2 нед от начала курса эфферентной тера-

пии. При саркоидозе этот эффект удерживается на протяжении 5-10 мес, особенно у больных саркоидозом легких II стадии.

Наш опыт лечения пульмонологических больных с иммунокомплексным характером поражения легочной ткани позволяет констатировать, что эфферентная терапия у таких пациентов *не может рассматриваться как базисная терапия с полной отменой иммуносупрессивных препаратов*. Изолированное проведение только экстракорпоральной гемокоррекции часто способствует нарастанию клинической и лабораторной активности, характерной для данного заболевания или патологического процесса. Кроме того, экстракорпоральную иммуносупрессию при плазмаферезе иногда целесообразно дополнять **лейкоцит-** или **тромбоцитаферезом** при превышении концентрации этих клеток в крови выше **контрольных** значений. Удаление клеток, непосредственно отвечающих за развитие иммунопатологических реакций, позволяет значительно усилить и пролонгировать иммунокорректирующее действие эфферентной терапии.

Напомним, что в последнее время претерпели эволюцию взгляды на роль и место тромбоцитов в развитии системной и органной иммуновоспалительной реакции [32]. Доказано, что именно этим клеткам во многом принадлежит триггерная роль в развитии местного и системного воспаления, прежде всего за счет реакции «опустошения» и выброса в системный кровоток серотонина, адреналина, норадреналина, медиаторов воспаления. Кроме того, тромбоциты являются «носителями иммунной памяти», а потому будут поддерживать высокую активность иммунопатологического процесса. Удаление не менее 10-20% циркулирующих клеток, выполняемое на таких отечественных фракционаторах крови, как ФК-3,5, РК-0,5, ФКУ-5000, дополненное плазмаферезом, позволяет проводить целенаправленное воздействие как на гуморальный, так и на клеточный иммунитет.

Некоторые исследователи при высокой лабораторной и клинической активности иммунопатологического процесса в легком, гипопроотеинемии и необходимости осуществления длительной и частой экстракорпоральной иммуносупрессии рекомендуют в качестве операций выбора использовать так называемые плазмообмены экстракорпорально модифицированной криосорбцией аутоплазмой [7]. Технологические особенности проведения этого вида перфузиологического пособия подробно описаны ^в первой главе. Необходимо лишь напомнить, что в основе

этой методики лежит способность белковых компонентов крови (к которым относятся и факторы иммунной агрессии — аутоантитела к легочной ткани, циркулирующие иммунные комплексы) преципитироваться под действием низких температур и гепарина. Использование такой экстракорпорально модифицированной аутологичной плазмы, лишенной факторов иммунологической агрессии, в качестве трансфузионной среды возмещения плазмотерии позволяет проводить частые и масштабные иммунокорректирующие перфузии (с интервалом через день и объемом 70—100% ОЦП) при сохранении достаточного уровня циркулирующего белка.

Важное значение эфферентная терапия приобретает в лечении больных хроническими заболеваниями органов дыхания, в патогенезе которых значимое место занимает *аллергический компонент*, особенно IgE-зависимый. Прежде всего это касается таких нозологических форм, как атопический вариант бронхиальной астмы, аллергический альвеолит.

Общими показаниями к проведению эфферентной терапии у больных бронхиальной астмой следует считать ее тяжелое течение, резистентность к фармакологическим средствам, невозможность использования достаточного количества бронхорасширяющих средств, глюкокортикостероидных препаратов из-за их выраженного побочного действия. Приоритетным направлением эфферентной терапии при перечисленных выше заболеваниях является экстракорпоральная десенсибилизация. Хотя предпринимаются попытки использовать в этих случаях специфически ориентированную анти-IgE-плазмоиммунносорбцию [44], в клинических условиях необходимое экстракорпоральное воздействие реализуется, как правило, выполнением «обычных» плазмаферезов на фоне настойчиво проводимой базисной десенсибилизирующей терапии. Доказательством органного воздействия изолированных плазмаферезов являются результаты исследования активности нейронспецифической эстеразы в смывах бронхиального дерева таких пациентов. Доказано отчетливое снижение активности этого маркера активности так называемой диффузной нейроэндокринной системы легких, что характеризует снижение активности воспалительного процесса в ткани легких и бронхов [36, 37].

Изучение эффективности эфферентной терапии у больных бронхиальной астмой показало, что наиболее выраженного и

нического эффекта удается достичь *при дополнении курсового применения плазмаферезов энтеросорбцией* (полифепаном, вауленом) > на фоне которой проводят весь курс экстракорпоральной мокоррекции [53]. Такая комбинация позволяет избежать возможного развития синдрома «рикошета», который характеризуется резким подъемом концентрации общего IgE в сыворотке крови больных и парадоксальным обострением течения основного заболевания. Подчеркнем, что для предотвращения «рикошета» проявлений заболевания *продолжительность энтеросорбции должна вдвое превышать курс эфферентной терапии.*

Поиск оптимального варианта экстракорпорального вмешательства (изолированные плазмаферезы, комбинации плазмафереза с плазмосорбцией, плазмафереза с гемоксигенацией) в таких ситуациях доказал отсутствие клинического преимущества комбинированных перфузии перед изолированными неселективными способами перфузионного воздействия на внутреннюю среду больного с атопическим или инфекционно-аллергическим заболеванием. Методом первого выбора считаем *иммунокорректирующий плазмаферез*. Более редким вариантом является комбинация короткого курса плазмаферезов с лейкоцит- и тромбоцитаферезом на фоне явного лимфоцитоза или тромбоцитоза. Это позволяет усилить и пролонгировать десенсибилизирующий эффект основной операции ЭГК.

Необходимость потенцирования лечебного эффекта плазмафереза лейкоцитаферезом чаще возникает при гормонозависимой форме бронхиальной астмы и невозможности использования в лечении достаточного количества лекарственных средств вследствие их выраженного побочного действия. Необходимо подчеркнуть, что ведущими критериями при определении показаний к лейкоцитаферезу являются клинические критерии. Иногда в качестве операции выбора может быть использована *экстракорпоральная иммунофармакотерапия* (см. ниже) с теми препаратами, которые при обычном назначении дают побочные реакции, например, с ГКС.

Лечебное действие лейкоцитафереза обусловлено удалением достаточного количества пролиферированной популяции антиген-реактивных лимфоцитов, приводящих к истощению их циркулирующего пула. Новые лимфоциты, поступающие в циркуляцию, более чувствительны к используемым больным фармакологическим воздействиям. Восстановление активности бета-адренергической и глюкокортикоидной рецепции приводит к уме-

нышению резистентности к традиционным антиастматическим воздействиям, а также снижению выраженности гормонозависимости. Так, в ряде исследований установлено, что под действием эфферентной терапии уменьшается потребность больных в симпатомиметиках. Частота использования карманных ингаляторов (сальбутамол, астмопент, беротек) в процессе курса эфферентной терапии уменьшалась в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой. В процессе лечения также удалось снизить в 2,5 раза суммарную дозу метилксантинов.

В последние годы возрос интерес к изучению роли тромбоцитов в развитии IgE-зависимых реакций с реализацией полученных данных в клинической практике. *Основными показаниями* к комбинированному применению плазмафереза и тромбоцитафереза у больных бронхиальной астмой считаем:

- атопическую бронхиальную астму нестабильного течения с поливалентной высокой чувствительностью к аллергенам и гиперактивностью тромбоцитов;
- смешанную форму бронхиальной астмы с повышенным уровнем общего сывороточного IgE, положительными аллергоспецифическими реакциями, преобладанием атопического компонента в течение заболевания, повышенной тромбоцитарной активностью;
- аспириновую форму бронхиальной астмы нестабильного течения, часто сопровождающуюся поливалентной лекарственной непереносимостью, трудностями в подборе лекарственной терапии [42, 43].

Длительность курса эфферентной терапии при бронхиальной астме определяется конкретной клинической ситуацией. Наш опыт позволяет утверждать, что проведения *двух плазмаферезов или комбинированных перфузии* (плазмотромбоцит- и плазмолейкоцитафереза) при бронхиальной астме чаще всего *бывает достаточным* для достижения отчетливого, немедленного и длительного клинического эффекта. Проведение третьей операции плазмафереза при уже достигнутом хорошем клиническом результате с иллюзорной целью так называемого «закрепления клинического эффекта» нередко вызывает обострение других заболеваний или появление вирусдетерминированных поражений кожи (герпес).

Несомненный интерес, особенно в настоящее время, представляет *изменение объема базисной медикаментозной терапии у больных брон-*

хиальной астмой при использовании методов эфферентной терапии. Опыт работы свидетельствует, что в результате курса эфферентной терапии у больных бронхиальной астмой удалось уменьшить суммарную дозу препаратов ГКС более чем на 1/3 и отменить постоянный прием таких препаратов у 10—15% больных. Очевидно, что повышение чувствительности больных в постаферезном периоде к применяемым ГКС является одним из важнейших эффектов эфферентной терапии в данной клинической ситуации.

Известно, что механизм действия экзогенных ГКС связан с поступлением их в клетку, где они соединяются с рецепторными белками цитоплазмы клеток-мишеней. Ранее проведенные работы доказывают, что у больных с гормонозависимой формой бронхиальной астмы не выявляется существенного снижения глюкокортикоидных рецепторов и нарушения их сродства к глюкокортикоидам [Прасолова Н.И., 1991]. Возникновение глюкокортикоидной недостаточности возможно при снижении механизмов фиксации и доставки кортизола в клетку, а также при образовании таких метаболитов, которые оказывают иное биологическое действие на клетки-мишени тканей, т.е. при возникновении блокады специфических рецепторов в тканях. Элиминация метаболитов извращенного обмена кортизола в ходе плазмафереза у таких пациентов способна деблокировать специфические глюкокортикоидные рецепторы и резко повысить чувствительность к вводимым гормональным препаратам. Эти данные имеют существенное значение, поскольку доказывают возможность лечения больных с имеющейся резистентностью к препаратам ГКС [53].

Совершенно особый вид экстракорпоральной гемокоррекции может применяться при таком тяжелом осложнении бронхиальной астмы, как астматический статус. При этом состоянии нарастание бронхиальной обструкции с тахипноэ и поверхностным дыханием будет сопровождаться уменьшением звучности и количества сухих хрипов вплоть до их исчезновения и формирования «немного» легкого [29]. Наряду с этим прогрессирует дыхательная недостаточность с декомпенсированным дыхательным ацидозом и гиперкапнией. На фоне выраженного цианоза наступает потеря сознания — гипоксемическая кома, часто с летальным исходом вследствие паралича дыхательного центра.

Жизнеспасающим лечебным пособием в такой ситуации при ^{бе}успешности консервативной терапии может стать *вспомога-*

тельная среднеточная гемоксигенация. Целью ее проведения является коррекция газотранспортной функции крови путем ее непосредственного насыщения кислородом в оксигенаторе [5]. Объем экстракорпорального кровотока через оксигенатор должен составлять не менее 20% объема циркулирующей крови большого в минуту, а длительность заместительной терапии газотранспортной функции легкого — до отчетливого разрешения астматического статуса направленной патогенетической терапией. Подчеркнем, что проведение такого варианта ЭГК требует соответствующего материального обеспечения операции, высокого профессионализма перфузиологической бригады с проведением непрерывного функционального и лабораторного мониторинга по ходу перфузии.

В повседневной пульмонологической практике нередко возникают клинические ситуации, когда требуется не супрессия, а активации системы иммунного контроля и защиты [28]. Это положение прежде всего относится к хроническим формам легочных воспалительных заболеваний, анаболической стадии течения деструктивных пневмоний с выраженным синдромом инфекционно-зависимого иммунодефицита. Такие иммунодефицитные состояния могут возникать не только вследствие особенностей течения основного легочного заболевания, но и иметь артифициальный генез, например, при применении комбинированных, неоправданно агрессивных схем антибактериальной терапии или длительном использовании коллоидных кровезаменителей на основе поливинилпирролидона.

Как показали проведенные исследования по лабораторному мониторингу факторов клеточной и гуморальной иммунной защиты у больных пульмонологического профиля, в основе иммунодефицитного состояния у таких пациентов лежат нарушения регуляции иммунного ответа за счет дефицита цитокинов, и прежде всего — интерлейкина-2. Проводимая таким больным прямая заместительная терапия интерлейкином-2 (ронколейкином) нередко приводит к выраженным побочным реакциям (потрясающие ознобы с гипотензией), требующим применения антипиретиков и вольтарена в обычных терапевтических дозировках, что блокирует каскад цитокиновой реакции и сводит на нет всю клиническую логику применения цитокиновой терапии.

В связи с этим в последние годы все больший интерес клиницистов привлекают вопросы избирательного перфузионного воз-

действия на иммунную систему. Одним из возможных вариантов решения этой проблемы является проведение так называемой *экстракорпоральной иммунофармакотерапии* [11, 24, 27, 49, 63]. Она заключается в получении на клеточном сепараторе крови лечебной дозы аутологичных лимфоцитов, их инкубации с определенным иммуномодулятором (диуцифон, интерлейкин-2 в виде понколейкина, преднизолон и др.) и последующей реинфузии обработанных лимфоцитов.

Л.Ф. Лусс и соавт. [27] отмечают следующие преимущества этого метода. Во-первых, клетки во время обработки препаратом находятся вне контроля факторов, образующихся в организме больного и препятствующих активации клеток *in vivo*. Во-вторых, препарат не вводится непосредственно больному. С одной стороны, это исключает побочные реакции и осложнения, с другой — дает возможность применять его в концентрациях, намного превышающих терапевтические. Кроме того, реинфузия индуцированных *in vitro* клеток-регуляторов обеспечивает доставку медиаторов к физиологически предназначенным клеткам-аццепторам. Метод нашел применение в терапии аллергических заболеваний [27], атопической бронхиальной астмы [24], тяжелого атопического синдрома [41]. Этот же вид иммунотерапии используется в онкологической практике [11, 51]. Имеются даже сообщения о его применении у больных СПИДом [63].

Применение метода экстракорпоральной иммунофармакотерапии у больных пульмонологического профиля (в режиме 2-3 перфузии) способствует быстрой нормализации уровня спонтанной продукции интерлейкина-2, оптимизации хелперно-супрессорного взаимоотношения лимфоцитов на фоне увеличения их абсолютного количества, повышению фагоцитарной активности нейтрофилов крови с ростом показателя завершенности фагоцитоза, позволяет избежать побочных эффектов применения таких иммуномодуляторов.

Именно побочные эффекты и осложнения системной терапии препаратами ГКС послужили толчком к разработке *экстракорпоральной кортикостероидной терапии у больных бронхиальной астмой*. На первом этапе внедрения такого решения для целей Фармакотерапии, по предложению И.С. Гушина и Ю.А. Порошиной, был использован стандартный подход в виде экстракорпоральной иммунофармакотерапии. Для чего выделенная в процессе лейкоцитафереза на клеточном сепараторе лейкоцитная

масса в количестве 1—3 млрд. клеток инкубировалась с преднизолоном и витамином В⁶ [24]. Однако такой подход может быть решаем только при наличии в лечебном учреждении хорошо оснащенной службы эфферентной терапии.

Более простое решение найдено в инкубации с препаратами ГКС аутогенной клеточной массы, получаемой в ходе одного сеанса дискретного центрифужного плазмафереза. В эту клеточную массу в объеме 5—7% ОЦК добавляли используемый препарат ГКС и 2 мл АТФ. В курсе проводили 3—5 таких операций с интервалом в 2—3 дня. Начальную дозу ГКС 60—90 мг преднизолона постепенно снижали с таким расчетом, чтобы достичь 30 мг инъекционного преднизолона с возможностью сразу перейти на 5 мг перорального препарата. Несмотря на простоту метода, его применение давало возможность в короткие сроки достичь поддерживающей дозы и сократить сроки пребывания больного в стационаре.

Показанием к использованию инкубации клеточной массы с ГКС считают:

- прогрессирующее течение заболевания при объеме форсированного выдоха (ОФВ₁) менее 60%;
- частое использование ингаляционных симпатомиметиков и появление их побочных эффектов (возбуждение, сердцебиение, экстрасистолия);
- недостаточный эффект от применения ингаляционных препаратов ГКС.

Наконец, областью применения экстракорпоральной гемокоррекции может быть одна из самых распространенных нозологии в клинической пульмонологии — *хронический гнойный бронхит*. При длительном течении этого заболевания неуклонно прогрессирует дыхательная, а затем и легочно-сердечная недостаточность в связи с развитием эмфиземы легких и легочного сердца [29]. Частые гнойные обострения могут приводить к бронхоэктатической болезни, купирование которой нередко требует хирургического лечения.

Целью эфферентной терапии при хроническом гнойном бронхите является иммунокоррекция, проводимая в варианте *экстракорпорально-эндобронхиальной иммунофармакотерапии*. Основным показанием к такому варианту перфузионного вмешательства является быстрая динамика развития заболевания с частыми гнойными обострениями. Из лабораторных показателей, которые

помогают определиться в выборе тактики ЭГК, необходимо в первую очередь отметить депрессию факторов местной (!) иммунологической защиты трахеобронхиального дерева. Наиболее часто у таких больных отмечается уменьшение количества альвеолярных макрофагов, преобладание Т-супрессоров со значительным снижением отношения CD4/CD8 — Т-хелперы/Т-супрессоры, также снижение фагоцитарной активности.

Сущность экстракорпорально-эндобронхиальной иммунофармакотерапии заключается в получении на фракционаторе крови до 10—15% объема циркулирующих лейкоцитов с последующей инкубацией клеток с одним из иммуностимулирующих препаратов. В качестве хорошо себя зарекомендовавших для этих целей иммуностимуляторов необходимо выделить препарат ИЛ-2 — ронколейкин и иммуномодулятор диуцифон. После инкубации с иммуномодулятором при 37°С аутологичные клетки крови при помощи фибробронхоскопа аппликационно наносят на слизистую пораженных бронхов. Остальная часть полученного стимулированного лейкоцитоконцентрата может подвергаться программному криоконсервированию и храниться вплоть до дня его последующего эндобронхиального применения.

Такая тактика экстракорпоральной иммунокоррекции позволяет в течение достаточно длительного времени повторно селективно воздействовать на хроническое воспаление в трахеобронхиальном дереве. Лечебное действие активированного лейкоцитоконцентрата состоит прежде всего в оптимизации местного иммунологического потенциала слизистой пораженных бронхов. Как показали результаты лечения 34 больных тяжелым хроническим, часто рецидивирующим, гнойным бронхитом, у 27 из них удалось значительно увеличить ремиссию заболевания и снизить частоту гнойных рецидивов. Особенно хороших клинических результатов удавалось добиться у больных с фокальными проявлениями бронхиального воспаления.

Таким образом, накопленный в основном отечественными специалистами опыт убедительно показывает, что пульмонологическая клиника может быть перспективной областью широкого использования методов экстракорпоральной гемокоррекции.

Литература

1. Вельских А.Р., Гуревич К.Я., Тулунов и др. Эфферентные методы в лечении больных инфекционными деструкциями легких и плевры//Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике. Тр. Воен.-мед. акад. — т 23[^] СПб: ВМедА, 1993. - С. 56-62.
2. Бухаловский КН., Токмоцева О.Б., Церингер Т.Е. Немедикаментозные методы в лечении и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких. Л. - 1989. - С. 37-41.
3. Ваньков Д.Е. Изменения реологических свойств крови при травматическом шоке и их роль в развитии нарушений системной гемодинамики//Пат. физиология и эксперим. терапия. — 1974. — Т. 18, №5. — С. 28-33.
4. Винницкая Р.С., Коганова Н.А., Мариосян А.А. Нарушения газообмена и внешнего дыхания при сепсисе//Септические заболевания. — Тбилиси, 1982 — С. 134-137.
5. Воинов В.А., Заприн В.В., Орлов В.И. и др. Экстракорпоральная мембранная оксигенация и гемосорбция в комплексной терапии шокового легкого//Анестезиология и реаниматология. — 1985. — №4. — С. 37-39.
6. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. — СПб: Эскулап, 1997. — 139 с.
7. Гендель Л.Л., Белоцерковский М.В., Гуревич К.Я. и др. Использование получеликативного метода экстракорпоральной гемокоррекции для лечения больных распространенными формами атеросклероза, требующих интенсивной терапии//Анестезиология и реаниматология. — 1994. — №2 — С. 53-56.
8. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Современные представления и обоснование применения методов экстракорпоральной гемокоррекции//Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике/Тр. Воен.-мед. акад., Т. 233. - СПб: ВМедА, 1993. - С. 10-15.
9. Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р., Дубикайтис А.Ю., Гонопольский Е.И. Инфузионная программа для операции экстракорпоральной гемокоррекции//Эфферентная терапия. — 1995. — Т.1, №3. — с.53-55.
10. Дерябин И.И., Трусов А.А., Рожков А.С. и др. Возможности инфузионной терапии в усилении детоксикационного эффекта гемосорбции у пострадавших с гнойно-септическими осложнениями механической травмы//Вестник хирургии. - 1987. - Т. 138, №1. - С. 87-90.
11. Дмитриев А.А., Ольшанский В. О., Акоюн Р.Г. и др. Опыт использования экстракорпоральной коррекции иммунной системы в лечении ЛОР-онкологических больных//Вестник оториноларингологии. — 1990, №5. — С. 8—12.
12. Дудка П.Ф. Агрегационные свойства тромбоцитов при хронической легочно-сердечной недостаточности//Врачебн. дело. — 1979. — №8. — С. 44—45.
13. Дьяченко П.К., Лысак З.А., Иванков С.Н. Клиническая характеристика сепсиса нашего времени//Вестн. хирургии. — 1979. — Т. 123, №12. — С. 7-11.
14. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Вагнер В.К. Воспаление как общебиологическая реакция (на модели острого перитонита). — Л.: Наука, 1989. — 262 с.
15. Ерюхин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. — СПб. Logos, 1995. — 303 с.
16. Козлов В.И. О значении внутрисосудистой агрегации эритроцитов в микроциркуляторной гемодинамике//Морфологические и физиологические основы регуляции и восстановления функций организма. — М., 1970. — С. 55—56.

17. Конычев А.В. Синдром полиорганной недостаточности при сепсисе//Тез. окл- 7-го Всерос. съезда хирургов. — Л., 1989. — С. 57—58.³)8. Корнев Б.М., Коган Е.А., Полова Е.Н. Актуальные проблемы клиники и диагностики интерстициальных болезней легких//Практич. врач. — 1996. — Т. 4, Л₂. - С. 6-9.
19. Костюченко А.Л., Буравцов В.И. Клиническая физиология легких и плевры//Хирургия легких и плевры. — М: Медицина, 1988. — С. 56—86.
20. Костюченко А.Л., Белоцерковский М.В. Критерии эффективности экстракорпоральной детоксикации//Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике/Тр. Воен.-мед. акад. — Т. 223. — СПб: ВМедА, 1993. - С. 21-27.
21. Костюченко А.Л. Диагностика острого эндотоксикоза с позиций клиники-ста//Эндогенные интоксикации/Тез. Междунар. симпози. — СПб, 1994. — С. 73.
22. Костюченко А.Л., Белоцерковский М.В., Соколов А.А. Острый эндотоксикоз//Медицинская лабораторная диагностика. — СПб: Интермедика, 1997. — С. 246—264.
23. Костюченко А.Л., Гуревич К.Я. Терапевтическое использование растворов человеческого сывороточного альбумина: мифы и реальность//Эфферентная терапия. - 1997. - Т. 3, №3. - С. 9-15.
24. Курбачева О.М., Порошина Ю.А., Гуцин И.С. и др. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия с преднизолоном и цианкобаламином atopической кортикоид-зависимой бронхиальной астмы//Пульмонология. — 1992. — №2. — С. 52-57.
25. Лагутин Н.Я. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в системе регулирования агрегатного состояния крови//Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. — М, 1981. — С. 153-168.
26. Левашов Ю.Н., Воинов В.А., Медвединский Б.В. Роль гемосорбции в лечении острых пневмоний и инфекционных деструкций легких//Вестн. хирургии. - 1986. - Т.137, №8. - С. 104-109.
27. Лусс Л.Ф., Прокопенко В.Д., Порошина Ю.А. и др. Экстракорпоральные методы в терапии аллергических заболеваний//Иммунология. — 1992, №4. — С. 53—57.
28. Марчук Г.П., Бербенцова Э.П. Острые пневмонии. Иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. — М, 1989. Наука. — 300 с.
29. Моисеев В.С. Болезни легких. — М.: Университет Дружбы народов, 1987. - 125 с.
30. Николау А.В., Гельд В.Г., Волкова Р.А. Применение плазмафереза в лечении больных хроническим деструктивным туберкулезом//Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике. — Тр. Воен.-мед. акад. _ т. 233. - СПб: ВМедА, 1993. - С. 62-65.
31. Норматович В.А., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. и др. К механизму реализации эффекта аутолимфохимиотерапии немелкоклеточного рака легкого//5-й Национальный конгресс по заболеваниям органов дыхания. — М., 1995. —Т. 1379.
32. Оболенский С.В., Доманская И.А., Беляков Н.А. и др. Гемосорбция в сочетании с мембранной оксигенацией в интенсивной терапии больных с тяжелой двусторонней сливной пневмонией//Вестн. хирургии. — 1984. — Т. 133, №8. — С. 155-156.
33. Оболенский С.В., Малахова М.Я., Еришов А.М. Диагностика стадии эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной Терапии//Вестник хирургии. - 1991. - Т. 146, №3. - С. 95-100.
34. Потанчук В.Б., Вельских А.И. Экспериментальное обоснование применения больших доз антибиотиков перед экстракорпоральной детоксикацией у больных с тяжелыми формами гнойной хирургической инфекции//Эфферентная терапия. - 1997. - Т.3, №1. - С. 57-59.

35. Походзей И.В. Значение нарушений иммунного гомеостаза в развитии бронхолегочных заболеваний//Болезни органов дыхания. — 1989. — Т. 1. — С. 144-156
36. Провоторов В.М., Чесноков Л.Е., Дунаев С.М. Лечение больных острым абсцессами легких интрапульмональными инъекциями антибиотиков и эндобронхиальным введением аутологичных макрофагов//Клинич. медицина. — 1990 №2. - С. 88-91.
37. Провоторов В.М., Ганкович А.А. Сравнительная оценка клинической эффективности стандартного и низкообъемного плазмафереза при лечении больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом//Терапевт. арх. — 1996. — Т. 68 №12. -С. 28-30.
38. Рысса Ю. Интенсивная детоксикация при осложненной желчнокаменной болезни//Детоксикационная терапия при травматической болезни и острых хирургических заболеваниях/Республ. сб. науч. тр. — Л., 1989. — С. 126-133.
39. Рябов Т.А. Критические состояния в хирургии. — М: Мед., 1974. — 319 с.
40. Сизов Д.Н. Экстракорпоральная детоксикация в комплексном лечении острых инфекционных деструкции легких и плевры: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1995. - 22 с.
41. Сумина Е.В. Экстракорпоральная иммунокоррекция в лечении тяжелого атопического синдрома//1-й Всесоюз. конгресс по заболеваниям органов дыхания. - Киев, 1991. - Т. 1036.
42. Татарский А.Р., Эмирова А.С., Бобков Е.В., Чучалин А.С. Применение тромбоцитафереза для лечения бронхиальной астмы//Терапевт, архив. — 1991. — Т. 63, №3. - С. 90-93.
43. Татарский А. Р., Эмирова А.С., Бобков Е.В., Чучалин А.Г. Применение тромбоцитафереза в лечении бронхиальной астмы //1-й Всесоюз. конгресс по заболеваниям органов дыхания/Тез, докл. — Киев, 1991. — Т. 1038.
44. Татарский А.Р., Лебедин Ю.С., Бобков Е.В. и др. Моноклоантител-плазмоиммуносорбция в комплексном лечении больных атопической бронхиальной астмой//Пульмонология. — 1994. — №2. — С. 63—66.
45. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Способ диагностики эндогенной интоксикации//Лабораторное дело. — 1988, №9. — С. 22-24.
46. Токмовецова О.Б. Клинико-иммунологические показания при острой пневмонии и влияние на них экстракорпорального УФО крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л: 1988. — 20 с.
47. Тулунов А. И. Патогенез и коррекция гемореологических нарушений у больных сепсисом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л: ВМедА. — 1991. — 43 с.
48. Уманский М.А., Пинчук Л.Б., Пинчук В.Г. Синдром эндогенной интоксикации. — Киев: Наук, думка, 1979. — 190 с.
49. Файст Э.К., Власов С.В., Еремеев В.Б., Крейнес В.М. Возможности экстракорпоральной глюкокортикоидной терапии бронхиальной астмы//Эфферентная терапия. - 1998, Т. 4. - №3. - С. 53-55.
50. Федорук А.Л., Белоногова Т.С. Лечение больных бронхиальной астмой методами экстракорпоральной детоксикации//Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике. — Тр. Воен.-мед. акад. — Т. 233. — СПб-ВМедА, 1993. - С. 65-68.
51. Храброва О. П. Основные черты микроциркуляции при травматическом шоке//Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1969. — Т. 67, №1. — С. 16-19.
52. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. — №11 Мед., 1975. - 456 с.
53. Шевкунов С.В., Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Абдурахимов С.М. Эфферентные методы в лечении бронхиальной астмы (обзор литературы)//Эфферентная терапия. — 1995. - Т. 1, №4. - С. 19-28.
54. Яковлев В.А., Выприцак В.В., Харитонов М.Л. Некоторые механизмы лечебного действия и обоснование кратности проведения сеансов ультрафиолетового облучения крови в лечении острой пневмонии//Терапевт. арх. — 1994. — Т.66, №3. - С. 39-42.
55. Chang-Yeung M., Muller N. Cryptogenic fibrosing alveolitis//Lancet. — 1997. Vol. 350. - P. 651-656.
56. Demling J., Smith M., Cunther R. et al. Leucocytes, platelets, thromboxane and endotoxin lung injury//Microvasc. Res. — 1980. — Vol. 20, №1. — P. 106.
57. Gelin L.E., Ledefeldt B. Experimental evidenc of the significance of dicturbances in the slow properties of blood//Acta. Chir. Scand. — 1961.—Vol. 122, №4-5. — P. 336-342.
58. Kniseley M.H., Block E.H., Eliot T.S. Sludged blood//Science. — 1947. — Vol. 106, №2758. - P. 431-440.
59. Lower E., Baugham R. Prolong use of methotrexat for sarcoidosis//Arch. Intern. Med. - 1995. - Vol. 155, №9. - P. 846-851.
60. Mapel D., Samet J., Coultas D. Corticosteroids and the treatment of idiopatic pulmonary fibrosis: past, present and future//Chest — 1996. — Vol. 110, №1. — P. 1058-1067.
61. Murdoch J., Muller N. Pulmonary sarcoidosis: changes on follow-up CT examination//Amer. J. Rhentgenol. - 1997. - Vol. 159, №5. - P. 473-477.
62. Newmann L, Rose C, Maler L. Sarcoidosis//New. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 36, №17. -P. 1224-1234.
63. Okarma T.B., Moody D.J., Feency L.A. et al. Autolymphocyte therapy in ARDS//Abstracts of papers to be presented at the International society of blood transfusion/American Association of Blood Banks joint congress. — 1990. — P. 2.
64. Perry A., Vitich F. Causes of death in patients with sarcoidosis: morphological study of 38 autopsies with clinico-pathologic correlations//Arh. Pathol. Lab. Med. — 1995. — Vol. 119, №2.-P. 167-172.
65. Trulock E. Lung transplantation: start of art//Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 155, №9. - P.789-818.

ГЛАВА 5

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Современная концепция заболеваний печени в первую очередь обращает внимание терапевтов на заболевания, связанные с поражением (токсическим или инфекционным) паренхиматозных клеток и изменением функционирования непаренхиматозных клеток печени, а именно резидентных макрофагов — клеток Купфера и эндотелиоцитов. Острые токсические поражения печени гепатотропными ядами находятся в компетенции клинических токсикологов, и место экстракорпоральной детоксикации в их лечении рассмотрено в соответствующем разделе. Затяжные токсические поражения печени в значительной части представлены промышленными интоксикациями при экологических катастрофах. Остальные носят преимущественно ятрогенный характер и связаны с длительным применением медикаментов. Острые инфекционные поражения печени, вирусные или лептоспирозные, обычно являются компетенцией инфекционистов, и экстракорпоральная гемокоррекция рассматривается в этой связи в плане комплексной терапии таких пациентов в условиях клиники инфекционных болезней.

Основную часть заболеваний печени, лечением которых занимаются терапевты, составляют хронические гепатиты. Это группа болезней, вызываемая различными причинами, характеризуется очаговыми гепатоцеллюлярными некрозами различной протяженности и хроническим воспалением, причем в воспалительных инфильтратах преобладают лимфоциты и макрофаги. Понятие «хронический гепатит» детерминировано длительностью заболевания — условно граница составляет 6 мес.

В основу современной классификации этих наиболее частых хронических поражений печени, предложенной Международ-

ным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе в 1994 году (Hepatology, 1994, Vol. 19, N 6]), положена не морфологическая характеристика, а вызывающий их этиологический фактор и особенности патогенеза. Кроме того, учитывается степень активности и стадия хронизации заболевания [22].

Исходя из этого, выделяют 4 вида хронических гепатитов: вирусный, аутоиммунный, лекарственный и криптогенный. Отечественные гепатологи считают, что среди хронических гепатитов необходимо сохранить и пятый вид — алкогольный хронический гепатит [7, 16], и, наверное, можно говорить о смешанном хроническом гепатите, который возникает при сочетаниях инвазии гепатотропных вирусов.

Хронический вирусный гепатит чаще всего вызывается вирусами гепатита В (HBV), С (HCV) и D (HDV), причем последний, как правило, наслаивается на гепатит В. Считают, что патогенез этих заболеваний включает репликацию вируса в печени и вне ее (моноклеарных клетках крови, костного мозга, лимфатических узлов и селезенки), что ведет к «избеганию» иммунного надзора. Мишени гуморального и клеточного иммунного ответа при HBV- и HCV-инфекции различны, а HCV, в отличие от HBV, кроме того, оказывает прямое цитопатическое действие на клетки-мишени.

Наряду со специфическим гуморальным ответом отчетлив неспецифический гуморальный ответ, который проявляется нарастанием уровня сывороточных иммуноглобулинов, появлением антиядерных антител и антител к гладкомышечным клеткам, ревматоидного фактора, а при HCV-инфекции, кроме того, антител 1-го типа к микросомам печени и почек. Поэтому возможны разнообразные внепеченочные системные проявления иммунокомплексного и иммуноклеточного генеза. Иногда наблюдается синдром сывороточной болезни (лихорадка, артриты, сыпь), кожные васкулиты, смешанная криоглобулинемия, фиброзирующий альвеолит, легочный васкулит, гранулематоз легких, узелковый периартрит, поражение системы крови, полинейропатии вплоть до синдрома Гийена—Барре.

В силу различных ятрогенных и социальных обстоятельств проблема диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов¹⁰ выходит на одно из ведущих мест в клинике внутренних болезней. Ее актуальность определяется очень высокой частотой хронизации вирусного поражения печени (до 80% при пораже-

нии HCV), что вызывает необходимость внедрения в широкую клиническую практику эффективных методов выявления антител к гепатотропным вирусам и собственно вирусной РНК.

Клиническая картина ХВГ проявляется повторными эпизодами умеренно выраженной желтухи и рядом неспецифических синдромов, среди которых можно выделить:

- *астено-вегетативный синдром* (слабость, выраженная утомляемость, ипохондрия) со значительным похуданием;
- *боли в области печени* (постоянные, ноющие, усиливающиеся при физической нагрузке), реже чувство тяжести и переполнения в правом подреберье;
- *диспепсический синдром*, чаще постоянная и мучительная тошнота, расстройства стула;
- *синдром холестаза* (желтушность склер, кожный зуд, лабораторные критерии этого синдрома).

Общепризнанным средством этиотропной терапии вирусных гепатитов, в том числе и хронических, становится интерферон- α (ИФНа). Основным критерием успешности лечения служит исчезновение из сыворотки крови больного вирусной РНК, что коррелирует с нормализацией активности индикаторных ферментов. В то же время высокая частота рецидивов даже при многомесячном применении ИФНа вынуждает применять его в комбинации с препаратами противовирусного и иммуномодулирующего действия, например в сочетании с рибавирином и аденин-арабинозид-монофосфатом при резистентности гепатита HCV к ИФНа, либо комбинацией человеческого лейкоцитарного ИФНа с цитокинами в виде Лейкинферона [5].

При нетяжелом течении заболевания по клиническим и лабораторным критериям (уровень билирубина крови ниже 100 мкм/л, активность АлАТ превышает норму менее чем в 5 раз) и дефиците супрессорной активности Т-лимфоцитов при наличии фазы репликации вируса показано проведение 5—7 курсов левамизола [о]-Обнадеживающие результаты получены при применении ИФНа в сочетании с урсодоксихолевой кислотой (600 мг/сут), даже при отсутствии выраженного холестаза. Считают, что положительный эффект такой комбинации обусловлен потенцированием действия ИФНа влиянием Урсо-Фалька, обладающего несомненной иммуномодулирующей активностью.

Экстракорпоральные методы гемокоррекции (обычно в режиме плазмафереза) могут применяться в тех случаях, когда на фоне этиотропной терапии заболевания значительно возрастает выраженность аутоиммунного процесса, особенно при развитии его системных проявлений (васкулитов, гломерулонефрита, волчаночного-подобного синдрома). В случаях формирования иммунодефицитного состояния возможно применение экстракорпоральной иммунофармакоррекции с препаратами ИЛ-2 (ронколейкин).

При хроническом аутоиммунном гепатите изменение функционирования непаренхиматозных клеток результируется в развитие хронического воспаления паренхимы печени, которое имеет иммунный характер и определяет морфологическую характеристику заболевания. Исходя из существующей кооперации паренхиматозных и непаренхиматозных клеток печени, их поражение, несомненно, носит аутоиммунный характер. В целом хронический аутоиммунный гепатит представляет системное заболевание с поражением кожи, слизистых и серозных оболочек (плеврит, перикардит), ряда внутренних органов (гломерулонефрит). Клинико-лабораторные критерии поражения печени при этом реализуются в три синдрома: синдром гепатоцитолита, синдром холестаза и синдром избыточной мезенхимальной реакции и иммунореактивности. Следует отметить, в клинических условиях наиболее четко очерчены три варианта аутоиммунной патологии, так или иначе результирующих в цирроз печени:

- активный аутоиммунный хронический гепатит;
- первичный билиарный цирроз;
- первичный склерозирующий холангит.

Причем цирроз печени рассматривается как необратимая стадия того или иного варианта хронического гепатита.

Аутоиммунный хронический активный гепатит (ХАГ) встречается главным образом у женщин (в 4 раза чаще, чем у мужчин), пик заболевания приходится на возраст 20—40 лет. Основные Жалобы: астенизация, повышенная утомляемость, нарушение аппетита, диспепсические расстройства, лихорадка и артралгии, редко — желтуха, более редко — кожный зуд. Иногда признаком внепеченочного проявления аутоиммунного ХАГ может быть рецидивирующая кожная пурпура или синдром системной красной волчанки. При лабораторной диагностике аутоиммунного ХАГ можно установить значительно выраженный синдром Патоцитолита, что проявляется повышением индикаторных

ферментов (АлАТ, АсАТ) со снижением коэффициента де с ниже 1. Степень повышения уровня сывороточной АлАТ может быть показателем как активности, так и тяжести патоморфологического процесса, хотя и уступает в отношении определения степени тяжести процесса результатам морфологического исследования биоптата печени как показателя хронизации заболевания.

Одновременно регистрируются признаки активной мезенхимальной реакции в виде возрастания тимоловой и формоловой проб сыворотки, диспротеинемии с существенным снижением иммунного показателя диспротеинемии (отношение А/у-глобулины), содержания иммуноглобулинов классов G, и особенно M, и выявления избытка аутоантител. Диагноз опирается на наличие патогенетических признаков — типичных антигенов гистосовместимости (D8, DR3, DR4), гипергаммаглобулинемии, сочетания с другими аутоиммунными болезнями (тиреоидит, неспецифический язвенный колит, синдром Шегрена и др.) и выявлении характерных аутоантител в крови.

Характерно, что 70% пациентов аутоиммунным ХАГ имеют антитела против нуклеарных антигенов, у многих выявляются высокие титры антител против гладкомышечных клеток, в частности — против актина [36]. Высокие титры антител к гладкой мускулатуре, ядерным антигенам и специфическому печеночному липопротеину имеют патогномичное значение [13]. В зависимости от профиля аутоантител различают несколько типов аутоиммунного ХАГ [22], но это подразделение не имеет клинического значения за исключением того, что тип II, возможно, связан с инфекцией вирусом гепатита С [51]. Определенное значение имеет постоянно наблюдающийся дефект супрессоров с преобладанием хелперной активности.

Базисная терапия аутоиммунного ХАГ состоит в назначении традиционных иммуносупрессоров. Важным критерием данного варианта ХАГ является быстрая положительная реакция на кортикостероиды и иммуносупрессивную терапию прежде всего азатиоприном, что не характерно для хронических вирусных гепатитов. С.Д. Подымова (1993) считает, что отсутствие эффекта при применении ГКС может объясняться недостаточными начальными дозами препаратов [13].

Без адекватного и длительного лечения аутоиммунный ХАГ чаще всего приводит к циррозу печени и, в конечном счете, к

печеночно-клеточной недостаточности. При адекватном лечении ХАГ эволюционирует в хронический персистирующий гепатит, который считается его антиподом. Тем не менее, наличие мезенхимальной реакции как проявление хронического воспаления требует активной противовоспалительной терапии, которая, по данным В.Е.Нейко и соавт., [11], с успехом может быть достигнута применением этимизола. В качестве альтернативного препарата для актуальной терапии при умеренной активности может быть использован делагил (хлорохин, хингамин), который оказывает выраженное противовоспалительное действие, иногда в сочетании с относительно коротким курсом преднизолона в умеренных дозах.

Неадекватность иммуносупрессивного лечения аутоиммунного ХАГ при сочетании мезенхимальной реакции и клинических признаков холестаза (персистирующий кожный зуд) и особенно гепатоцитоза (желтуха, гиперферментемия по индикаторным ферментам,) является показанием для курсового применения ЭГК и детоксикации. В таком случае считаем, что методом первого выбора может быть *плазмаферез* в объеме 40—45% ОЦП и *плазмасорбция* в объеме 1 ОЦП. Длительность курса с интервалом в 3 дня составляет 3—4 операции. Опыт применения такого варианта эфферентной терапии у 60 больных свидетельствует о существенном снижении лабораторных критериев активности хронического воспаления печени у всех пациентов и улучшении качества жизни у 85% больных. Ремиссия составила от 5 до 10 мес и была более длительной при проведении поддерживающей терапии препаратами ГКС.

При аутоиммунном хроническом гепатите с изолированной мезенхимальной реакцией использовали в основном иммунокорректирующий плазмаферез в виде курса из 3 сеансов. Эфферентную терапию сочетали с базисным лечением хлороквином (делагилом) в виде ежедневного приема 1—2 таблеток по 250 мг в сут или в виде внутривенного вливания 250—500 мг препарата по завершению сеанса плазмафереза с последующим переходом на поддерживающее лечение таблетированными формами. У 56 пациентов данной категории эфферентная терапия позволила добиться существенного улучшения самочувствия. Снижение лабораторных проявлений мезенхимальной реакции было отмечено у 50 больных (89,2%).

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — аутоиммунная холестатическая болезнь — более редкое аутоиммунное поражение печени. Встречается в основном у женщин (более 90%) и выявляется преимущественно в интервале между 30-ю и 50-ю годами жизни. Главным механизмом развития заболевания считают поражение активированными лимфоцитами эпителия желчных протоков и их прогрессирующую утрату, что ведет к задержке желчных кислот. В отличие от гепатоцитов, эпителий желчных протоков не способен к регенерации, и это составляет основную трудность в остановке патологического процесса направленным лечением.

Основными жалобами клинической стадии ПБЦ являются перманентная усталость и упорный кожный зуд [38] при желтушном окрашивании покровов. Иногда на несколько месяцев и даже лет кожный зуд предшествует желтухе, а в терминальной стадии заболевания при печеночно-клеточной недостаточности исчезает. Гепатомегалия незначительна, а начальными признаками заболевания могут быть неспецифические синдромы в виде болей в области правого подреберья, лихорадки, суставных и мышечных болей, реже — диспепсический синдром, склеродермия. Появление ксантелазм, детерминированных холестазазом и основным аутоиммунным процессом, подтверждает характер патологии. Следует отметить, что доклинические проявления ПБЦ могут определяться как болезнь Шегрена и артрит, фиброзирующий альвеолит, тиреоидит, тубулоинтерстициальный нефрит.

При лабораторном мониторинге выявляют значительно выраженные признаки холестаза, в том числе и ферментные, повышенное содержание IgM в сыворотке крови, обнаруживают антитела против митохондрий. При гистологическом исследовании биоптата печени уже на ранних этапах заболевания выявляют лимфоцитарную инфильтрацию и деструкцию интралобарных желчных ходов с поражением окружающей их паренхимы печени. Течение болезни медленно прогрессирующее и сопровождается нарастанием фиброза, и в конечном итоге развиваются цирроз и печеночно-клеточная недостаточность.

В поздней клинической стадии ПБЦ ни один из противовоспалительных и иммуносупрессивных медикаментов не может обеспечить ремиссию воспалительного процесса. Гидрофильная урсодеооксихолевая кислота (урсофальк 10 мг/кг в 2 приема) P^{ас}

смачивается лишь как компонент актуальной терапии из-за благоприятного влияния на симптоматику (кожный зуд), биохимические и гистологические показатели, а также в связи с малым количеством побочных эффектов. В силу присущего этому лекарственному средству иммуномодулирующего действия изучается его эффективность при ПБЦ в комбинации с ГКС, азатиоприном, метотрексатом или колхицином, угнетающим фиброгенез.

Другие подходы в купировании кожного зуда в связи с холестазазом — ионообменные смолы (холестирамин или холестипол), антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов, рифампицин, налоксон. Хотя получены обнадеживающие данные об использовании препаратов нового класса — антагонистов серотониновых рецепторов 3 типа [48], это может рассматриваться лишь как симптоматическое воздействие. Больным с далеко зашедшим ПБЦ показана трансплантация печени. Пятилетняя выживаемость после успешной пересадки составляет оптимально 70% [44].

Использование плазмафереза с плазмосорбцией у больных с отсутствием реакции на обычные доступные способы купирования кожного зуда дает временный эффект. Иногда в курсе плазмаферезов при явных признаках высокой активности клеточного иммунитета возможно применение лейкоцитафереза. Однако стабильность получаемого лечебного эффекта достигается только при использовании длительной актуальной терапии урсофальком.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) характеризуется хроническим фиброзирующим воспалением как интра-, так и экстрапеченочных желчных путей, что приводит к их сужению и облитерации с развитием билиарного цирроза и печеночной недостаточности [41]. Болезнь проявляется главным образом у молодых людей. Две трети пациентов с ПСХ — мужчины. Аутоиммунный характер заболевания подтверждает тот факт, что более половины больных страдают хроническим язвенным колитом, однако активность патологического процесса в кишечнике на течение ПСХ не влияет.

Усталость, кожный зуд и желтуха являются важнейшими жалобами в клинической стадии ПСХ, но у 1/4 больных на момент постановки диагноза эти симптомы отсутствуют. Лабораторные признаки холестаза в виде нерезкой гипербилирубинемии на начальном этапе заболевания нередко обнаруживают при обследо-

вании пациента по поводу язвенного колита. Повышение уровня IgM отчетливо, но аутоантитела неспецифичны и обнаруживаются в низком титре. Ультразвуковое исследование желчевыводящих путей имеет скрининговый характер. Они позволяют исключить механическую желтуху как проявление желчекаменной болезни и избежать ненужного и даже опасного хирургического вмешательства. Окончательный диагноз ПСХ может быть поставлен с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

Течение болезни переменное, но чаще ПСХ медленно прогрессирует. Эффективное медикаментозное лечение отсутствует. Как и при ПБЦ, урсодеооксишелевая кислота должна рассматриваться как оптимальный вариант актуальной терапии. Успех применения иммунодепрессантов неочевиден. Результаты пересадки печени для больных с данным заболеванием благоприятны — установлено, что в донорской печени заболевание не рецидивирует.

Применение патогенетически ориентированных экстракорпоральных методов лечения при ПСХ *малооправданно*. Лишь в случаях проведения *внутреннего каркасного дренирования внепеченочных желчевыводящих путей* показано курсовое применение плазмообменов на нативную плазму, которое позволяет не только вывести больного из послеоперационной печеночной недостаточности, но и обеспечивает улучшение качества последующей жизни. Примером такого подхода может быть следующее наблюдение.

Больная Г. 32 лет поступила в хирургический стационар для повторного вмешательства в связи со стенозирующим холангитом и холестатическим гепатитом. Больной себя считает с 25 летнего возраста, когда во время беременности была обнаружена гипербилирубинемия, которая практически не поддавалась традиционным методам лечения (в основном желчегонные) и постепенно нарастала. Спустя 4 года после выявления этого симптома заболевания оперирована с подозрением на внутрипротоковый калькулез с наружным дренированием желчевыводящих путей. После кратковременного улучшения и уменьшения выраженности желтухи гипербилирубинемия вновь выросла и стабилизировалась на уровне 130-150 мкм/л сыворотки крови. Эти изменения сопровождалась упорным зудом, слабостью, снижением аппетита, признаками нарушения усвоения пищевого жира.

Исходя из данных ретроградной холангиограммы, было предложено каркасное дренирование внутрипеченочных желчных путей для облегчения внутреннего отведения желчи. Безопасность хирургического вмешательства была обеспечена предоперационной подготовкой в виде курса из 5 плазмообменов, за которые суммарно было удалено около 8 л плазмы бо-

льной с замещением на 85% нативной донорской плазмой. Во время операции наложен У-образный гепатоеюноанастомоз на транспеченочном дренаже с браунновским межкишечным анастомозом. Однако разрешения желтухи не наступило, напротив, она стала постепенно нарастать. Гипербилирубинемия на 6-й день послеоперационного периода достигла предельной величины в 318 мкмоль/л плазмы. Состояние больной в раннем послеоперационном периоде отчетливо ухудшалось, появились признаки печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии. Диурез снижен, несмотря на применение умеренных доз салуретиков.

С целью детоксикации выполнено еще 9 операций плазмообмена с частотой три операции в неделю со средним объемом плазмозамещения 1,7 л за сеанс. Замещение по объему составляло 116—120% по отношению к плазмозамещению и на 85% достигалось применением нативной размороженной плазмы: за курс перелито 20 л донорской плазмы. Отметим нередкое возникновение умеренных трансфузионных реакций. На протяжении этих трех недель состояние больной заметно улучшилось. Концентрация билирубина снизилась до 35 мкмоль/л.

Последующее диспансерное наблюдение за больной на протяжении трех лет определенно свидетельствовало об улучшении качества жизни со стойкой, хотя и неполной бытовой и трудовой реабилитацией. **Хронический лекарственный гепатит (ХЛГ)** рассматривается как длительно протекающее воспалительное заболевание печени, обусловленное отрицательным воздействием медикаментов: с прямым токсическим действием лекарственных средств или их метаболитов, либо связано с идиосинক্রазией к ним. При этом последняя может проявляться метаболическими или иммунологическими нарушениями. Метаболические нарушения характеризуются теми или иными проявлениями дисфункции гепатоцитов. При аутоиммунном варианте ХЛГ воспалительный процесс в печени после отмены препаратов разрешается, хотя задержка разрешения может вести к персистенции процесса и существенной функциональной дисфункции печени.

Развитием хронического активного гепатита может осложняться продолжительное лечение а-метилдофом, изониазидом, нитрофурантоином (фурадонин), парацетамолом, противотуберкулезными препаратами. Метотрексат вызывает развитие фиброза печени почти у половины пациентов, длительно применяющих этот препарат. Клинические проявления ХЛГ определяются особенностями этиологического фактора, длительностью его воздействия и могут быть расшифрованы при лабораторном мониторинге печеночных функций с применением поглотительных выделительных проб.

Базисной терапией ХЛГ являются полифункциональные топротекторы. При наличии выраженного гепатоцитолита оправдано обязательное включение флавоноидных соединений, получаемых из плодов *Silubium marianum* (расторопши пятнистой), а именно силимарина, который входит в состав Карсила Pharmachim, Легалона Madaus, Силегона Biogal, Силимара Вилар, Сирина ЛЕК, Гепифалька Планта и др. Основное активное вещество этих лекарственных средств составляет изомер силибинин который обеспечивает их три биологических эффекта: мембранный, антиоксидантный и метаболический.

Доказано, что силибинин стабилизирует мембраны клеток печени. Как флавоноидное соединение он является «тушителем» свободных радикалов, одновременно блокирует выработку ацетальдегида. Улавливая свободные радикалы и снижая выработку ацетальдегида, силибинин тем самым обеспечивает двойной терапевтический эффект. Метаболическое действие силибинина состоит в стимуляции синтеза белка и ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. Силибинин стимулирует РНК-полимеразу в клеточных ядрах и активирует транскрипцию и скорость синтеза РНК в печени. Вторичным эффектом усиленного синтеза РНК является повышение синтеза ДНК и, следовательно, скорости регенерации гепатоцитов. Следует отметить, что окончательное достижение эффекта силибинина возможно только при длительном, иногда многомесячном применении его препаратов в сочетании с пластическими регуляторами клеточного обмена — калия оротатом, рибоксином.

Применение экстракорпоральной гемокоррекции при ХЛГ показано в случаях торпидного течения заболевания, несмотря на гепатотропную терапию или невозможность прервать применение лекарственных препаратов (деструктивный туберкулез легких). В таких случаях методом первого выбора считается операция плазмообмена с удалением 70—80% ОЦП. При этом эксфузированную плазму замещали с помощью инфузионно-трансфузионной программы, включающей полиионные кристаллоидные растворы и свежезамороженную нативную плазму в соотношении 3:1. Плазму переливали на заключительном этапе операции [12]. Курс составлял 3—4 операции и позволял устойчиво улучшать состояние больного, нормализовать лабораторные показатели цитолитического синдрома. Это позволяло в дальнейшем провести полный курс противотуберкулезной химиотерапии и добиться

необходимого клинического результата. Примерно такой же подход может быть использован при хроническом алкогольном гепатите.

Хронический алкогольный гепатит является основным вариантом так называемой алкогольной болезни печени, начальным проявлением которой может быть стеатоз — «жировая печень», или жировой гепатоз (ЖГ). Факторами риска являются плохое питание, возраст, с которого начинается злоупотребление алкогольными напитками, женский пол, скорость метаболизма этанола в печени, а следовательно, генетически обусловленная чувствительность к этиловому алкоголю, при ежедневном приеме не менее 8 доз алкоголя (1 доза в 10 г этанола содержится в 25 мл водки, 85 мл вина и 230—330 мл пива).

Начальное повреждение печени связывают главным образом с прямым токсическим воздействием этилового алкоголя и его начального метаболита ацетальдегида на гепатоциты. Прямой токсический эффект этанола вовлекает в патологию метаболизма алкогольдегидрогеназу, которая и катализирует окисление этанола с образованием ацетальдегида и определяет развитие метаболических нарушений (ацидоз с нарастанием уровня лактата, гипергликемию, гиперурикемию) и способствует стеатозу. Более тяжелые и длительное токсические повреждения возникают в результате повреждения митохондриальной системы печени с участием цитохрома P450, окисляющей этанол, что ведет не только к нарастанию продукции ацетальдегида, но и продукции свободных кислородных радикалов, которые поддерживают избыточную пероксидацию липидов. Включаются митохондриальные механизмы, которые ведут к ухудшению утилизации кислорода паренхиматозными и непаренхиматозными клетками печени, истощению резервов глутатиона с нарастанием синтеза коллагена.

Определенное значение имеют иммунные нарушения, которые позволяют объяснить продолжающееся повреждение печени после того, как больной прекращает злоупотреблять алкоголем [49]. Возможными мишенями иммунопатологических реакций считают компоненты мембран гепатоцитов, измененные под действием постоянно высоких концентраций ацетальдегида. Следующим этапом повреждения является инфильтрация ткани печени нейтрофильными лейкоцитами, что способствует

переходу алкогольного гепатита в цирроз и развитию печеночно-клеточной недостаточности.

Важную роль в развитии цирроза печени могут играть вирусы гепатита В и С, инфицирование которыми обнаруживают достаточно часто в популяции злоупотребляющих алкоголем. Сочетание алкогольной болезни печени с хронической HBV- или HCV-инфекцией приводит к нарастанию виремии, углублению морфологических признаков поражения печени, нарастанию случаев развития цирроза печени. Вирусное поражение печени у страдающих алкоголизмом при отсутствии морфологических признаков болезни имеет свои особенности. У них после алкогольного эксцесса значительно повышается уровень HCV РНК в результате депрессии клеточного иммунитета и снижения в сыворотке маркера его активации — неоптерина.

Клинические проявления алкогольного гепатита характеризуются ухудшением общего состояния, снижением аппетита, тяжестью и болями в правом подреберье. Одновременно нередко наблюдаются явления вторичного депрессивного синдрома, неврологические расстройства в виде полинейропатии и мозговой атаксии.

Клинико-лабораторный мониторинг у таких пациентов позволяет отчетливо выявить признаки как гепатоцитоза, так и умеренного холестаза. При тяжелом алкогольном гепатите с желтухой и энцефалопатией можно зарегистрировать признаки мезенхимальной реакции. Расстройства антиэндотоксиновой защиты характеризуются повышением уровня антител к гликолипиду А и *E.coli*. Морфологическими критериями алкогольного хронического гепатита является баллонная дистрофия и некроз гепатоцитов, полиморфноклеточная инфильтрация с перивенулярным склерозом, в ряде случаев — холестаза.

Ультразвуковое исследование печени у больных ЖГ позволило выделить 4 степени изменений, коррелирующих с распространенностью поражения гепатоцитов [2]. Этот метод позволяет показать клиническую гетерогенность ЖГ в зависимости от степени его развития, возможность возникновения портальной гипертензии с низкой линейной скоростью кровотока в воротной вене на поздних стадиях и липоматоза поджелудочной железы с развитием инсулинозависимого диабета.

Базисная терапия алкогольного гепатита наиболее эффективна на фоне полного и немедленного отказа от алкоголя л

адекватной нутритивной поддержки. Назначение эссенциальных фосфолипидов в форме Эссенциале или пищевых добавок, содержащих лецитин типа Эпикурона, обосновано при начальных формах алкогольной болезни, что корригирует истощение печеночных фосфолипидов, вызываемое этанолом, активирует липоциты печени, повышает активность коллагеназы. При значительной выраженности ЖГ препаратом выбора может быть бетаина цитрат, который не только активизирует липидный обмен в печени, но обладает желчеобразующим и желчегонным свойством, улучшает процесс пищеварения.

Еще более действенным лекарственным средством являются препараты силибинина со своим мембраностабилизирующим, антиоксидантным и метаболическим действием. У пациентов с данным вариантом поражения печени препараты типа Легалона способствуют также сохранению системы глутатиона, что способствует снижению выраженности эндотоксикоза, характерного для алкогольной болезни. В этом направлении особенно оправдано также применение 8-аденозила- β -метионина — адеметионина или Гептрала «Knoll AG», который, отдавая металльную группу при переметилировании, способствует именно образованию глутатиона — важного клеточного антиоксиданта. Даже на коротком интервале применения внутримышечные инъекции адеметионина с переходом на таблетированные формы не только снижают лабораторные проявления холестаза по уровню билирубина и гепатоцитоза со снижением уровня эндотоксиновых антител, но и приводят к улучшению эмоционального статуса, снижению агрессивности, уменьшению депрессии.

Наконец, имеются данные о иммуномодулирующей активности Легалона. По данным N.Fener и G.Csomos [27], длительная терапия Легалоном привела не только к снижению уровня билирубина, аминотрансфераз и уГТП в сыворотке крови таких больных, но и способствовала снижению повышенного содержания Т-супрессоров (CD8) и возрастанию бластной трансформации лимфоцитов. При выраженной мезенхимальной реакции и тяжелой форме алкогольного гепатита оправдано назначение глюкокортикостероидов (преднизолон или метипред) в дозах 30—40 мг/сут на протяжении 4 нед. В то же время при среднетяжелом алкогольном гепатите ГКС не показаны и с успехом могут быть заменены на этимизол. *Эффективно сочетайте применение*

этимизола и 3—4-сеансового курса иммунокорректирующего плазмафереза.

Пересадка печени возможна на стадии алкогольного цирроза. Показания к ее проведению, по мнению зарубежных исследователей [49], должны включать в себя абстиненцию в течение по крайней мере, 6 мес, отсутствие психических нарушений и внепеченочных проявлений алкогольной болезни, адекватное социально-экономическое положение. При возобновлении злоупотребления алкоголем у таких пациентов алкогольное поражение печени рецидивирует.

Цирроз печени. Прогрессирование любой формы хронического заболевания, несмотря на консервативное лечение, ведет к развитию цирроза печени с присоединением портальной гипертензии и сопутствующих ей осложнений. Причем, исходя из наличия активной и неактивной циррозы, предлагается выделять активный и неактивный циррозы. Характерные для цирроза морфологические изменения реализуются в возникновение асцита. Причиной этого варианта исхода хронического гепатита может быть также снижение онкотического давления плазмы крови за счет снижения продукции печенью лабильных протеинов и повышение активности ангиотензин-ренин-альдостероновой системы на фоне циркуляции эндогенных вазодилаторов. Накопление асцитической жидкости ведет к повышению внутрибрюшного давления с подъемом диафрагмы, что ограничивает дыхательную функцию легких, тем более что у более чем 10% таких больных асцит сопровождается правосторонним плевральным выпотом различной выраженности. При прогрессировании асцита и сохранении системной вазодилатации происходит снижение системного артериального кровотока и может развиться тяжелая нефропатия, так называемый *гепаторенальный синдром*. От 42 до 73% больных циррозом печени погибают в течение 1 года с момента появления клинически значимого асцита.

Основой лечения асцита при болезнях печени считается ограничение потребления воды и поваренной соли и назначение патогенетически оправданных диуретиков. Препаратом первого выбора считается антагонист альдостерона — спиронолактон (Альдактон, Верошпирон), который назначают, начиная со 100 мг/сут, в возрастающих дозах до 400 мг/сут. Действие других калийсберегающих диуретиков, в частности амилорида, менее результативно. При тяжелом асците и появлении периферических отеков

комбинируют антагонисты альдостерона с петлевыми диуретиками например, с фуросемидом. Новый петлевой диуретик — топасемид (Унат), имеющий более длительный период выведения, имеет в данной клинической ситуации преимущества перед фуросемидом, оказывая более выраженное натрийуретическое действие [30].

Целью диуретического воздействия является увеличение диуреза не более чем на 500 мл/сут. Добиваться большего эффекта не следует, так это может привести к снижению ОЦК и волемически обусловленным гемодинамическим расстройствам с нарушением функции почек. Однако постепенно развивается рефрактерность к диуретикам. Асцит считают диуретико-рефрактерным, если для поддержания диуреза доза антагонистов альдостерона достигает 300–400 мг/сут, а фуросемида — 120–160 мг/сут [47].

Применение парацентеза с удалением значительной части асцитической жидкости (до 10 л) не решает проблемы купирования диуретико-рефрактерного асцита. Учитывая значительную гипоальбуминемию и безвозвратную потерю лабильных протеинов в удаляемую асцитическую жидкость, создается опасность значительных нарушений гемодинамики. Приходится использовать заместительную терапию альбумином до 6–8 г донорского альбумина на 1 л удаляемой при парацентезе жидкости, и это считается стандартом безопасности [18].

Несмотря на доказанную успешную альтернативу использования в таких случаях препаратов Декстрана 70 [25] — в наших условиях Полиглокина, Неорондекса, Полиглюсола или препаратов гидроксиэтилированного крахмала (Хэс-стерил Fresenius, рефортан, стабизол Berlin Chemi, инфукол Serum-Werk Bernburg) — следует не забывать об опасности их длительного применения. Речь идет о развитии приобретенного тизауризмоза при частом использовании этого кровезаменителя с блокадой фагоцитарной активности непаренхиматозных клеток печени. Это ятрогенное последствие использования синтетических коллоидов определенно значимо, если учитывать возможность развития у данных пациентов такого тяжелого осложнения асцита, как бактериальный перитонит. Смертность от асцит-перитонита может достигать 40%. Даже при своевременном использовании современных антибактериальных химиотерапевтических средств [26].

Кроме того, следует учитывать, что неоднократная эвакуация асцитической жидкости приводит к критическому снижению

содержания белка в плазме крови, тяжелой трофической недостаточности. Асцитическая жидкость содержит 10—25 г белка / л жидкости, большая часть которого представлена альбумином. Соотношение А/Г существенно выше, чем в плазме крови больного. Поэтому асцитическая жидкость определенно биологически ценный субстрат, что послужило формированию идеи внутривенной реинфузии жидкости, полученной при парацентезе.

Метод *реинфузии асцитической жидкости* применяется в двух вариантах: прямое вливание нативной жидкости [4, 9, 10] или реинфузия ее после экстракорпоральной концентрации с помощью лиофилизации [8] либо ультрафильтрации или каскадной фильтрации [15, 35, 46].

Прямое переливание удаляемой асцитической жидкости (созданием активного контура перитонеальный дренаж — системная вена) выявило возможность развития серьезных токсико-аллергических реакций. Такие реакции особенно часты в тех случаях, когда реинфузия проводится на фоне активного цирроза и асцитическая жидкость содержит значительное количество денатурированного альбумина и слущенного мезотелия, токсических веществ как следствия активности воспалительного процесса в печени.

Это заставляло применять асцитосорбцию (при включении в активный перфузионный контур колонки с угольным сорбентом) или внутриконтурную обработку АЖ светом низкоэнергетического гелий-неонового лазера или озонированием переливаемой жидкости. Борисовым А.Е. и соавт.[3] при использовании такого подхода установлено, что непосредственный эффект курса реинфузии такой АЖ в 49% случаев приводит к тому, что асцит разрешался или становился транзиторным. Но почти в 30% наблюдений терапевтический эффект отсутствовал, асцит сохранялся.

Отсюда возникли два принципиально важных подхода — *обеспечение наибольшей оптимизации состава АЖ не только ее концентрацией, но и существенной модификацией состава с извлечением патологически опасных примесей*. Это было решено нами за счет концентрации АЖ с последующим ее замораживанием для осаждения криопреципитата и последующей сорбции, что обеспечивало регулируемую фракционную реинфузию [17] и создавало возможность переноса такого пособия из хирургической клиники в терапевтическую.

Для этого вся АЖ, забранная при парацентезе с соблюдением асептики, в ближайшее время после заготовки подвергалась

ультрафильтрации с использованием стандартного диализатора ДИП-02—02. Это позволяло уменьшить объем заготовленной жидкости в 3—4 раза с сохранением в ней белка. Полученный концентрат АЖ быстро замораживали в бытовом морозильнике при температуре — 20 °С и хранили в таком виде. Непосредственно перед использованием необходимое количество концентрата размораживали и подвергали сорбции в изолированном перфузионном контуре на сорбенте Актилен.

Показано, что с помощью такой криомодификации АЖ достигали удаления примесей и ЭТС — олигопептидов и молекул средней массы (в 3 раза), билирубина, мочевины в 1,5—2 раза. При этом содержание общего белка в концентрате не менялось (рис. 5.1), а содержание альбумина оставалось практически тем же. Такая модификация АЖ приближает ее по составу к плазме крови и дает возможность использовать ее как кровезаменитель в условиях перфузионной или хирургической операции.

Реинфузию криомодифицированного концентрата АЖ в объеме 2—3 л проводили за 1—2 сеанса в течение 1—2-х дней. Она проходила без существенных реакций и позволяла купировать

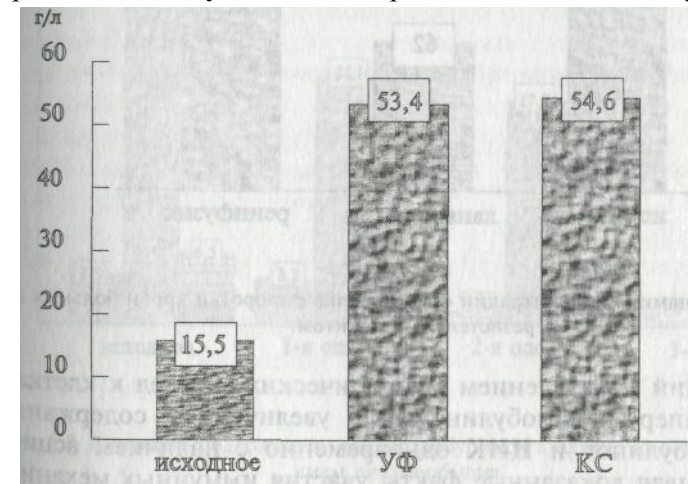


рис. 5.1. Концентрация белка в асцитической жидкости в ходе ее обработки: УФ — ультрафильтрация, КС — криосорбция.

обычное для таких больных снижение концентрации плазменного белка в ответ на лапароцентез (рис. 5.2). Установлено, что после реинфузии концентрата заметно улучшалась функция почек, что проявлялось увеличением темпа диуреза, который иногда превышал объем реинфузированного концентрата АЖ, а также отчетливым снижением азотемии без существенного снижения уровня глобулинов. Это заставило расширить терапию в направлении патогенетического воздействия.

А.С. Логинов и Ю.Е.Блок [6] обоснованно относят как ХАГ, так и завершающие их циррозы к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям. Это подтверждают и данные наших

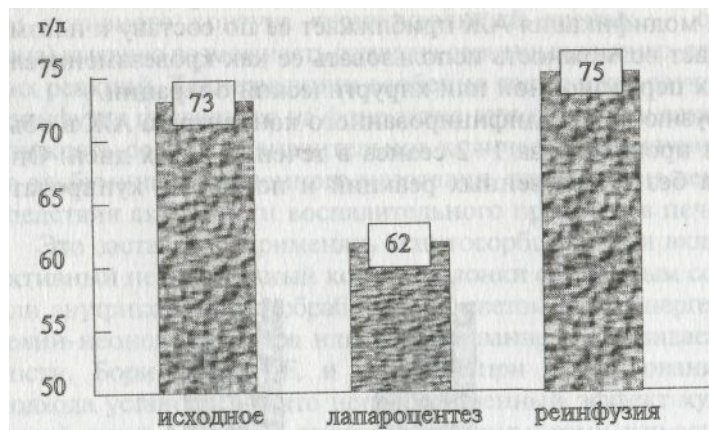


Рис. 5.2. Динамика концентрации общего белка сыворотки крови больных с резистентным асцитом.

исследований с выявлением специфических антител к клеткам печени, гипергаммаглобулинемии с увеличением содержания иммуноглобулинов и ЦИК одновременно с наличием асцита [17]. Учитывая доказанные факты участия иммунных механизмов в формировании цирроза печени и сохранение такой активности даже на фоне напряженного диуретико-резистентного асцита, считали оправданным использование концентрата АЖ для плазмозамещения при проведении операций иммунокорригирующего плазмафереза таким пациентам.

Установлено, что такой вариант гемокорригирующей перфузии не приводит к заметному снижению концентрации плазменного белка и не сказывается на показателях красной крови и содержании тромбоцитов в периферической крови таких пациентов, а также на активности плазменных факторов свертывания. у всех больных наблюдали иммунокорригирующий эффект такого варианта плазмообмена. Характерной чертой было отчетливое замедление СОЭ как интегрального показателя острофазовых реакций. В протеинограмме значимо изменялось соотношение альбуминов и глобулинов. Снижение концентрации у-глобулина сопровождалось сопряженным уменьшением плазменной концентрации иммуноглобулинов всех классов (рис. 5.3).

Одновременно существенно снизился уровень ЦИК. Отмечено также изменение функциональных показателей клеточного иммунитета с активацией супрессорных механизмов. Снижение

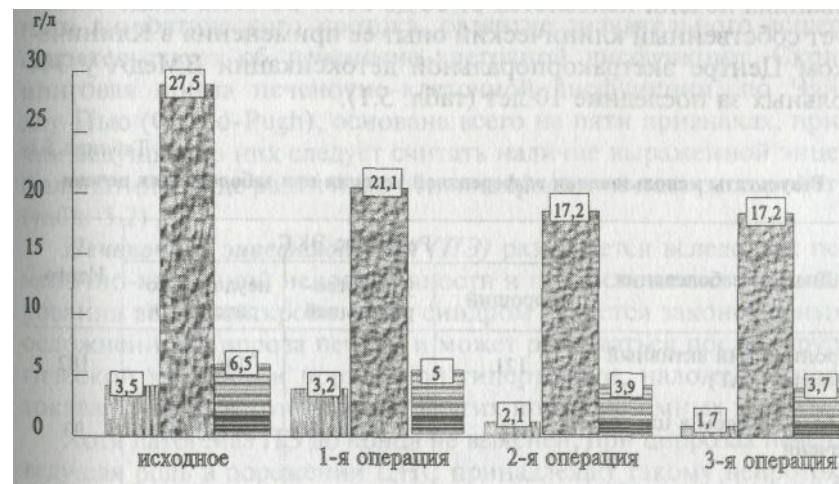


Рис. 5.3. Динамика содержания иммуноглобулинов в плазме крови под влиянием плазмообмена.

избыточного аутоиммунного ответа сказалось и на других показателях активности цирроза, в частности уменьшилась концентрация билирубина в сыворотке крови с нормализацией активности сывороточных аминотрансфераз, особенно АЛАТ.

Противопоказанием для проведения такой операции считали декомпенсированную стадию цирроза печени, а также угрозу рецидива кровотечения из варикозных вен пищевода при неустойчивом гемостазе после недавно перенесенного эпизода кровотечения. Вне эпизода кровотечения варикозное расширение вен пищевода даже IV степени не считали противопоказанием к проведению перфузионной операции ЭГК. Достигнутый эффект экстракорпоральных операций иммунокоррекции поддерживали назначением базисной терапии с длительным применением препаратов ГКС до дозы 30 — 35 мг преднизолона в сутки или этимизола по 0,3 мг в сут, либо делагила по 25 мг/сут. Следует признать, что такое решение, кроме того, позволяет снизить необходимость в хроническом парацентезе при упорно персистирующем асците.

В целом значимая эффективность предлагаемых вариантов экстракорпоральной детоксикации и гемокоррекции при заболеваниях печени колеблется от 66 до 50%. Об этом свидетельствует собственный клинический опыт ее применения в Клиническом Центре экстракорпоральной детоксикации ВМедА у 344 больных за последние 10 лет (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Результаты использования эфферентной терапии при заболеваниях печени

Диагноз заболевания	Результат ЭГК			Итого
	хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный	
Хронический активный гепатит (ХАГ)	121	47 26 12	14(7,7%) 24	182
ХАГ с исходом в цирроз печени	43 27	9	(25,8%) 5	93 44
Механическая желтуха и холестатический гепатит	12203 (59,0%)	94 (27,3%)	(11,4%)	25
Цирроз печени с диуретико-резистентным асцитом			4 (16,0%)	
Всего			47 (13,7%)	344

Альтернативой хроническому парацентезу считается наложение трансюгулярных портосистемных шунтов, перитонеоюгу-

лярных шунтов, например, шунта с клапаном Le Veep в случаях, не поддающихся консервативному лечению. Однако, такая операция не показана при выраженной печеночно-клеточной недостаточности из-за высокой операционной летальности, а также при указании на кровотечение из расширенных вен пищевода в анамнезе. У некоторых больных при асците, рефрактерном к диуретикам, выживаемость в течение 1 года составляет менее 50%, что заставляет обсуждать возможность трансплантации печени. По более поздним данным S. Hillaire и соавт. (1993), выживаемость больных с успешно наложенным шунтом более 67% через 3 года — 55,2%. Тем не менее перитонеовенозное шунтирование должно рассматриваться как вмешательство с высоким хирургическим риском и применяться только при неэффективности современных возможностей неоперативного лечения.

Следует представлять, что за исключением асцитов, возникающих в связи с блокадой лимфатических путей на уровне грудного лимфатического протока, развитие значительного асцита свидетельствует об печеночно-клеточной дисфункции. Скрининговая шкала печеночно-клеточной дисфункции, по Чай-лду-Пью (Child-Pugh), основана всего на пяти признаках, причем ведущим из них следует считать наличие выраженной энцефалопатии в виде различных психоневрологических расстройств (табл. 5.2).

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) развивается вследствие печеночно-клеточной недостаточности и портосистемного шунтирования венозной крови. Этот синдром является закономерным осложнением цирроза печени и может развиваться после хирургической коррекции портальной гипертензии, наложения портокавальных анастомозов или других портосистемных шунтов.

Хотя патогенез ПЭ до конца не выяснен, при циррозах печени ведущая роль в поражении ЦНС принадлежит такому нейротоксину, как аммиак, продукту распада кишечных белков и жизнедеятельности кишечных бактерий, а также токсинам энтеробактерий. Другие патогенные факторы (меркаптаны, производные метионина, жирные кислоты с короткой цепью, фенол) при Циррозах печени имеют меньшее значение. Неионизированный аммиак легко проникает через гематоэнцефалический барьер, Неточные мембраны нейронов и мембраны митохондрий. В митохондриях идет ферментативная реакция, в результате которой

Таблица 5.2
Скрининг печеночно-клеточной недостаточности по Чайлду-Пью

Признаки	Градация		
	А	В	С
Билирубин, мкмоль/л	<35 >35	36-50 34-30	>51 <29
Альбумин, г/л	Отличное	Хорошее	Плохое
Состояние питания	Нет Нет	Легко контролируется	Резистентный
Асцит		Минимальные	
Психоневрологические расстройства			Кома

Примечание. Каждый из приведенных показателей в градации А оценивается в 1 балл; эти же показатели в градации В оценивают в 2 балла, а в градации С — в 3 балла. По суммарным показателям выделяют три уровня ПКН: адапционно допустимая — 5-6 баллов, значительная — 7-9 баллов и предельная ПКН — более 9 баллов.

из иона аммония и а-кетоглутарата образуется глутамат. В связи с оттоком а-кетоглутарата снижаются окисление глюкозы и синтез АТФ, что ведет к энергетическому голоданию мозговых клеток [33]. Кроме того, аммиак способствует проникновению нейротоксических ароматических кислот в ЦНС и оказывает неблагоприятное влияние на постсинаптические структуры мозга [50].

Синдром ПЭ при наличии хронического портосистемного шунтирования может развиваться при наличии умеренной выраженности печеночноклеточной недостаточности, что определяется рядом неблагоприятных условий. К ним следует отнести:

- повышенное потребление белка, особенно животного, с пищей;
- инфекцию, особенно кишечную и внутрибрюшинную, в том числе скрытую, как, например асцит-перитонит;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- запор;
- дегидратацию;
- электролитные расстройства, гипокалиемию и алкалоз.

Хотя ПЭ нередко развивается спонтанно при декомпенсированном циррозе печени, ряд факторов способствует ее развитию. В первую очередь, это электролитные расстройства вследствие диуретической терапии, поносов и рвоты, гиповолемия в результате лапароцентеза и кровотечения, хирургического вмешательства. Следует отметить, что больные циррозом печени очень чувствительны к опиатам, бензодиазипинам и другим седативным средствам. Клинические проявления ПЭ включают в себя ментальные и психические расстройства, нервно-мышечные расстройства и характерные изменения ЭЭГ. Ранние проявления характеризуют эмоциональная лабильность, раздражительность, головная боль, нарушения сна, тремор рук и грубые нарушения почерка, снижение памяти и неудача с пробой на обратный счет от 20. Появление в распоряжении клиницистов портативных приборов (таких как Ammonia Checker) позволяет контролировать уровень аммиака в крови и ликворе по ходу лечения. Купирование энцефалопатии наиболее успешно, если его начинают на первых стадиях этого синдрома при устранении факторов, способствующих его развитию и прогрессированию [18].

Основными направлениями базисной терапии ПЭ различной выраженности, вплоть до метаболической комы, являются:

- ограничение белка в питании, как в энтеральном, так и в парентеральном, особенно стандартных аминокислотных смесей, содержащих ароматические кислоты;
- коррекция электролитных нарушений, прежде всего гипокалиемии;
- деконтаминация кишечника и его освобождение от азотосодержащих веществ и лекарств;
- энтеросорбция (прерывание печеночно-кишечного кругооборота токсических субстанций);
- использование средств, нейтрализующих клеточные эффекты циркулирующих токсических субстанций — глутаминовая кислота (?), аргинин (Гепастерил А, Эукол), орнитин (Орницетил, Гепа-Мерц), обеспечивающих связывание аммиака.

Деконтаминация кишечника достигается применением не всасывающихся антибиотиков — канамицина, тобрамицина, полимиксина Б, а освобождение кишечника — в идеале, применением лактулозы (Дюволак, Ливолак, Порталак). Ее назначают По 30 — 45 мл 2—3 раза в день до достижения послабляющего эффекта (дефекация — 2—3 раза в день). Этот синтетический диса-

харид не всасывается в тонком кишечнике, но в толстой кишке под влиянием лактобактерий разлагается с освобождением ионов водорода, что связывает свободный аммиак и увеличивает его диффузию из крови в кишечник. Закисление кишечного содержимого создает условия для подавления роста бактериоидов, являющихся основными продуцентами аммиака. За счет осмотического эффекта лактулоза почти в 2 раза увеличивает объем кала и уменьшает время транзита по толстой кишке, способствуя выведению бактерий и продуктов их жизнедеятельности. Санирующий эффект лактулозы может быть усилен сочетанием с канамицином. Альтернативой лактулозе могут быть только высокие сифонные клизмы на фоне применения невсасывающихся антибиотиков.

Энтеросорбция с помощью угольных сорбентов (полифепан, ФАС-э, СКТ-6А ВЧ) или Энтероката может быть применена для закрепления полученного терапевтического эффекта после выведения больного из энцефалопатии.

Основу санации внутренней среды составляет применение средств, нейтрализующих аммиак во внутренней среде организма. Средствами первого выбора являются препараты: L-орнитин-Б-аспартата (Гепа-Мерц) и L-орнитетил-а-кето-глутарата (Орнитетил). Их действие на обмен аммиака обусловлено несколькими механизмами, прежде всего образованием из него мочевины [34, 43, 45]:

- орнитин включается в мочевиновый цикл в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина);
- орнитин является стимулятором карбомаил-фосфататсинтазы I (первого фермента синтеза мочевины);
- аспартат также включается в мочевиновый цикл (на этапе синтеза аргинин-сукцината). Кроме того, аспартат становится субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и даже других тканях.

Клинический опыт применения препаратов L-орнитина у больных циррозом печени с порто-печеночной энцефалопатией и гипераммониемией свидетельствует о том, что он является быстродействующим и безопасным средством для ликвидации психомоторных нарушений при снижении гипераммониемии [14]. Это воздействие не исключает других лечебных мероприятий, имеющих не синдромальную, а патогенетическую направлен-

ность, например, купирование портальной гипертензии, стимуляция диуреза и применение экстракорпоральных методов детоксикации. Некоторые исследователи допускают применение наружного лимфодренажа с замещением удаляемой токсичной лимфы детоксицированной асцитической жидкостью с неизменным непосредственным положительным эффектом такого варианта активной детоксикации [3].

У больных с циррозом печени, особенно протекающим с диуретико-резистентным асцитом, возможно и другое угрожающее жизни состояние. Оно чаще всего определяется как *гепаторенальный синдром (ГРС)*, если его рассматривать только как быстро прогрессирующую почечную недостаточность у больных циррозом печени. Хотя острая азотемия у таких больных может представлять и классическую ОПН, связанную с острым тубулярным некрозом, эта форма считается особым видом тяжелой почечной дисфункции.

М. Epstein [24] определяет ГРС как необъяснимую почечную несостоятельность у больного с болезнью печени в отсутствие клинических, лабораторных и анатомических доказательств других известных причин ОПН. Тем самым эта патология отделяется от других расстройств, которые могут быть определены как псевдо ГРС и вызываются токсическими, гематологическими, неопластическими, гемодинамическими причинами или инфекционными процессами. Важность дифференциации последнего синдрома состоит в том, что повреждающее действие таких расстройств может быть купировано, если оно устанавливается достаточно рано и они адекватно лечатся.

ОПН такого типа может развиваться довольно быстро, возникая у больных, у которых за несколько дней до развития ГРС еще сохранялся нормальный уровень креатинина крови. Хотя во многих случаях явной причиной является уменьшение эффективного ОЦК за счет парацентеза, интенсивной диуретической терапии или гастродуоденального кровотечения, имеются случаи, когда ГРС развивается в отсутствие видимой причины. Как правило все больные с ГРС имеют напряженный асцит, далеко зашедшее хроническое заболевание печени и портальную гипертензию. Совершенно очевидно, что ГРС может развиваться и у пациентов с минимально выраженной желтухой и умеренными внешними проявлениями печеночной дисфункции. Среди ятрогенных факторов развития значительной почечной дисфункции

при циррозе печени следует отметить применение нестероидных противовоспалительных средств, особенно препаратов индометацина.

Патогенез ГРС определяется несколькими факторами, роли которых еще нельзя считать окончательно установленными:

- уменьшением эффективного ОЦК при снижении способности к спонтанной реституции;
- внутрипочечным перераспределением кровотока при активации ангиотензин-рениновой системы;
- снижением продукции простагландинов или скорее дисбалансом между вазоконстрикторными и вазодилаторными метаболитами арахидоновой кислоты;
- повышением активности симпатической нервной системы, что ведет к вазоконстрикции почечных микрососудов и уменьшению почечной фильтрации;
- системной эндотоксикемией как следствия неполной инaktivации микробно-токсической информации, поступающей из кишечника, или через портосистемные шунты.

Следует подчеркнуть, что ГРС — функциональное почечное нарушение, возникающее в контексте портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Недавняя согласительная конференция Международного Асцит-клуба [19] определила основные диагностические критерии этого синдрома — пять главных и пять дополнительных.

Главные критерии

1. Хроническая или острая патология печени с явной печеночной недостаточностью и портальной гипертензией.
2. Креатинин сыворотки крови менее 1,5 мг% (130 мкм/л) или 24ч-клиренс креатинина (ССГ24) менее 40 мл/мин.
3. Отсутствие избыточных потерь жидкости (почечных или желудочно-кишечных) — циркуляторного шока, бактериальной инфекции или недавнего использования нефротоксичных лекарственных средств.
4. Нет существенного улучшения почечной функции после отмены диуретиков или быстрой плазмозамещения вливанием 1,5 л солевого кровезаменителя (уменьшение креатинина сыворотки до 1,5 мг% или повышения ССГ24 до 40 мл/мин).

5. Протеинурия меньше 500 мг/сут и нет УЗИ-доказательств обструктивной уропатии или паренхиматозного заболевания почек.

Дополнительные критерии

1. Объем мочеотделения < 500 мл/сут.
2. Натрий мочи > 10 ммоль/л.
3. Осмоляльность мочи > осмоляльности плазмы.
4. Эритроциты в моче < 50 клеток в большом поле.
5. Натрий сыворотки крови < 130 ммоль/л.

Лабораторный скрининг ГРС может быть основан всего на четырех критериях (табл. 5.3).

Таблица 5.3

Дифференциальный диагноз острой азотемии у больных с заболеваниями печени

Критерии	Преренальная азотемия	Гепаторенальный синдром	ОПН
U/PCr	< 30 : 1	> 30 : 1	< 20 : 1
Na мочи, ммоль/л	< 10	< 10	> 30
Осмоляльность мочи	На 100 мОсм/кг	На 100 мОсм/кг	Равна осмоляльности плазмы
Мочевой осадок	> осмоляльности плазмы	> осмоляльности плазмы	Цилиндры, почечный эпителий

При этом следует учитывать возможность ошибок в определении уровня креатинина (ложное снижение) на фоне гипербилирубинемии, особенно при использовании биохимических анализаторов-автоматов [32].

В дополнение этот синдром по темпу развития может быть разделен на два типа: *тип I* (быстро прогрессирующая ОПН в течение 2 нед) и *тип II* (медленное нарастание почечной дисфункции — на протяжении месяцев). Исходя из этих критериев установлено, что ГРС — действительно нередкое осложнение цирроза Печени. Наблюдая большое количество неазотемических больных циррозом печени, Gines A. et al. [31] сообщили о почти 40% возможности развития такого синдрома на протяжении последующих 5 лет у пациентов с асцитом печеночного происхождения.

Только в половине случаев были выявлены такие предрасполагающие факторы, как бактериальная кишечная инфекция или гастро-интестинальное кровотечение.

ГРС — тяжелое осложнение цирроза с медианой выживаемости всего 1,7 нед. Важно, что эти авторы показали, что низкая концентрация иона Na (< 133 мМоль/л), отсутствие гепатомегалии и высокая активность ренина в плазме ($> 3,5$ мкг/л) независимо связаны с высоким риском развития ГРС.

Микроскопически почки больных с ГРС нормальны и могут быть даже пересажены больным, ожидающим пересадки почек [Koppel M.N. et al., 1969]. Действительно, физиологической основой ГРС является интенсивная интратенальная вазоконстрикция, которая обусловлена снижением эффективного ОЦК. Когда развивается портальная гипертензия, артериальное кровообращение становится гипердинамическим с чревной и периферической вазодилатацией. Это снижает эффективный ОЦК из-за задержки натрия и воды через стимуляцию ренин-ангиотен-зин-альдостероновой системы и неосмотическую секрецию антидиуретического гормона.

Позднее, когда в ходе болезни печени развивается асцит и внеклеточная жидкость теряется в полости брюшины, нарастает истощение внутрисосудистого объема жидкости, несмотря на максимальную «жадность» почек к воде и Na. Окончательно истощение объема жидкости становится настолько существенным, что возникает афферентная артериолярная вазоконстрикция. Клубочковая фильтрация драматически снижается и развивается ГРС. Возможно, в это время важную роль играет почечное выделение эндотелина. Если вазоконстрикция сохраняется долго или если по ходу болезни происходят дополнительные патологические события (инфекция, диарея, кровотечение), на вазоконстрикцию накладывается острый тубулярный некроз.

Лечение больных с ГРС должно строиться на доказательном исключении других видов почечных дисфункций и факторов, способствующих развитию данного синдрома. Общие мероприятия включают уменьшение поступления в организм больного натрия, коррекцию расстройств кислотно-основного равновесия, анемии и купирование энцефалопатии. Специальные терапевтические мероприятия традиционно включают реинфузию асцитической жидкости, применение вазодилаторов, использование гемодиализа или гемофильтрации. Реинфузия асцити-

ческой жидкости, особенно модифицированной, в значительной мере решает проблему поддержания эффективного ОЦК у таких больных.

Попытки регионального использования как неспецифических вазодилаторов — ацетилхолина и папаверина, так и специфических — фентоламина, а также стимуляция вазодилаторных бета-адренергических рецепторов изопротеренолом не дали существенного эффекта даже на коротком интервале времени. Прямая стимуляция почечных допаминэргических рецепторов допамином обеспечила только умеренный эффект с небольшим увеличением мочеотделения и экскреции натрия. И только использование перорального аналога P_gE1 по 0,4 мг три раза в день в сочетании с инфузией альбумина, по данным J.Fevery et al. [29], повышало объем мочи в 3—4 раза с уменьшением уровня креатина сыворотки и купированием гипонатриемии.

В соответствии с принципами доказательной медицины гемодиализ неэффективен у больных с ГРС. Единичные публикации о восстановлении почечной функции у таких пациентов скорее относятся к развитию острой почечной патологии на фоне хронических заболеваний печени [39]. Кроме того, следует учитывать гемодинамическую нестабильность, связанную с тяжелой печеночной патологией, в ответ на подключение к аппарату для гемодиализа. Исходя из этого, *предпочтение отдается использованию продолженной артерио-венозной или вено-венозной гемофильтрации*, что позволяет эффективно удалять избыточную тканевую жидкость без проявления гемодинамической нестабильности [23].

Если подвести итоги этой трудной проблемы, то при определении тактики ведения такого больного можно опираться на достаточно простой алгоритм (рис. 5.4).

Считается, что такое решение позволяет поддерживать состояние больных, ожидающих пересадки печени. К сожалению, многие терапевтические меры, предложенные на протяжении последних десятилетий для поддержания функции почек у таких больных, оказались недостаточно эффективными [40]. Радикально проблему ГРС может решить только пересадка печени. Установлено, что ортотопическая пересадка печени, считающаяся в настоящее время реально эффективным методом при поздних стадиях заболевания печени, приводит к реституции почеч-

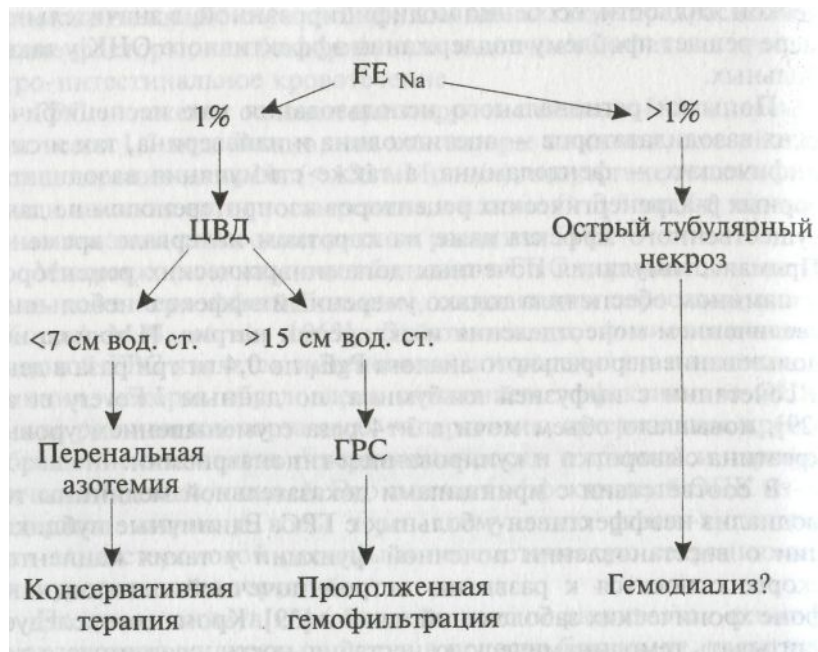


Рис. 5.4. Острая почечная недостаточность

ных функций у больных с ГРС. По данным зарубежных авторов, актуальная выживаемость на протяжении 2 лет не отличается от выживаемости пациентов без признаков этого синдрома [21].

Реально имеются два терапевтических подхода в предупреждении ГРС у пациентов, ожидающих пересадки печени. Первый состоит в длительной инфузии простагландинового препарата терлипрессина до момента трансплантации печени. Это лекарственное средство вызывает чревную и периферическую вазоконстрикцию, но уменьшает активность системы ренин-ангиотензин-альдостерон, что приводит к восстановлению функции почек. Проблема — в доступности лекарства: как только введение его прекращается, ГРС рецидивирует [42]. Другое паллиативное решение — в наложении трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта [20].

Представленные аспекты терапевтической гепатологии не исчерпывают всего объема лечения с применением эфферентных методов так называемых диффузных заболеваний печени.

Особенности тактики в случаях поражения печени при болезнях обмена, среди которых следует упомянуть идиопатический гемохроматоз и болезнь Вильсона—Коновалова, будут рассмотрены в главе 9.

Литература

1. Апросина З.Г., Серов В.В. Хронические вирусные заболевания печени: патогенез, морфогенез, клиническая характеристика // Терапевт. арх. — 1995. — Т. 67, №5. — С. 77-80.
2. Бацков С. С. Клиническая гепатология сегодня: успехи и проблемы // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. — СПб: ВМедА. — 1997. — С. 17-20.
3. Борисов А.Е., Андреева Г.Н., Ибадильин А.С. и др. Реинфузия асцитической жидкости при циррозе печени // Эфферентная терапия. — 1996. — Т. 2, №2. — С. 36-41.
4. Журавлев В.А., Сухоруков В.П., Шишкин Б.А. Реинфузии асцитической жидкости при лечении асцитоз у больных циррозом печени // Сов. медицина. — 1983. — №2. — С. 95-97.
5. Крель Т.Е., Игнатова Т.М., Апросина З. Г. и др. Опыт лечения хронического гепатита С интерфероном-2 β , человеческим лейкоцитарным интерфероном- α и комплексом цитокинов // Клинич. фармакол. терапия. — 1996. — №1. — С. 24—27.
6. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. — М.: Медицина, 1987. — 269 с.
7. Лопаткина Т.Н. Алкогольная болезнь печени // Новый мед. журн. — 1995. — Т. 1, №1. — С. 16-19.
8. Лыткин М. И., Еременко В.П., Катаева Г.А. О возможности реинфузии асцитической жидкости // Вестн. хирургии. — 1972, Т. 127, №7. — С. 71-74.
9. Мансуров Х.Х. О патогенезе и лечении асцита при циррозах печени // Клинич. медицина. — 1981. — №1. — С. 12-15.
10. Моргунов Г.А., Юдаев И.Ю., Прохоров М.Ю. и др. Об использовании повторных массивных внутривенных реинфузии асцитической жидкости в комплексной терапии диуретико-толерантных асцитозов при циррозе печени // Физиология и патология органов пищеварения. — Новосибирск: Наука, СО, 1986. — 135 с.
11. Нейко В.Е., Процюк Е.П., Нейко Е.Л., Гайдаш В.Д. Лечение больных хроническими диффузными заболеваниями печени с применением этимизола. — Киев: Вища школа, 1990. — 109с.
12. Николау А.В., Гельд В.Г., Волкова Р.А. Применение плазмафереза в лечении больных хроническим деструктивным туберкулезом легких // Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике. Труды Воен.- мед. акад. - Т. 233. - СПб: ВМедА, 1993. - С. 62-64.
13. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1993. — 544 с.
14. Подымова С.Д., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия: применение Гепамерца и методы контроля его эффективности // Клинич. Фармакол. терапия. — 1996. — №1. — С. 19-21.

15. Поляченко А.П. Реинфузия концентрата асцитической жидкости, полученного методом ультрафильтрации, больным с циррозом печени и портальной гипертензией: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1987. — 21 с.

16. Серов В.В., Лануй К. (ред). Морфологическая диагностика заболеваний печени. — М.: Мед., 1989. — 335 с.

17. Хохлов А. В., Вельских А. П., Костюченко А.Л. Эфферентные методы влечения циррозом обусловленного резистентного асцита//Эфферентная терапия. - 1996. - Т.2, №1. - С. 36-40.

18. Alderley M., O.Grady J. Hepatic disorders. Features and appropriate management // Drugs. - 1995. - Vol. 49, №1. - P. 83-102.

19. Arroyo V., Gines P., Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis//Hepatology. — 1996. — Vol. 23, №2. - P. 164-176.

20. Brensing K.A, Textor J. Shrunck H et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome//Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 697-698.

21. Conway T.A., Morris C.A., Goldstein R.M. et al. Long term survival and renal function following liver transplantation in patient with and without hepatorenal syndrome//Transplantation. — 1991. — Vol. 52, №4. — P.428-435.

22. Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J.M. et al. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения//Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1995. — Т. 5, №2. — С. 38-45.

23. Epstein M., Perez G.O., Bedoya L.A., Molina R. Continuous arteriovenous ultrafiltration in cirrotic patients with ascit or renal failure//Intern.J. Artif. Organs. — 1986. - Vol. 9, №3. - P. 253-259.

24. Epstein M. Hepatorenal syndrome//Acute Renal Failure/Ed, by J.V.Lazarus & B.M.Brenner. Churchill Livingstone, New York, 1993. — P. 231-245.

25. Fassio E., Terg R., Landeira G. et al. Paracentesis with Dextran 70 vs paracentesis with albumine in cirrhosis with tense ascites: results of randomised study//J. Hepatol. - 1995. - Vol.14, №2. - P.310-316.

26. Felisart J., Rimola A., Arroyo et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhosis with severe infections//Hepatology. — 1985. — Vol. 5, №4. - P. 457-462.

27. Fener J., Csomos G. Alkoholgebeingte Leberkrankungen. Bei Zirrhose jetzt hoehere Uberlebens — Chance//Aitzl. Praxis. — 1990. — H. 42. — S. 16-18.

28. Ferenci P., Dragosics D., Dittrich H. et al. Randomised controlled trial of silimarin treatment in patients with cirrhosis of the liver//J Hepatol. — 1989. — Vol. 9, №1. - P.105-113.

29. Fevery J., Van Custem E., Nevens F. et al. Reversal of hepatorenal syndrome by peroral misoprostol and albumin administration//.!. Hepatol. — 1990. — Vol. 11, №2. -P. 153-158.

30. Gerbes A., Bertheau-Reitha U., Falkner C et al. Advantages of the new look diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites//.!. Hepatol. - 1993. - Vol.12, №5. - P. 353-358.

31. Gines A., Ecorcella, Gines P et al, Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites//Gastroenterology. — 1993. — Vol. 105, №2. - P. 229-236.

32. Halstead A.C., Nanji A.A. Artefactual lowering of serum creatinin in the presence of hyperbilirubinemia//JAMA. - 1984. - Vol. 251, №1. - P.38-41.

33. Haussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organisation and physiological relevance//Biochem. J. — 1990. — Vol. 267, №2. — P. 281-290.

34. Hendricks R., Hellwey H.-R. Therapie von Leberkrankungen mit oral verabreichtem Ornithin-Aspartat//Med. Welt. - 1984. - Vol. 35. - S. 59-6-600.

35. Hwang E.R., Sherman R.A., Mehta S. et al. Dialytic ascitic ultrafiltration in refractory ascites//Amer. J. Gastroent. — 1982. — Vol. 77, №9. — P. 652-654.

36. Johnson P.J., McFarlane I.G., Edelman A.L. The natural course and heterogeneity of autoimmune type chronic active hepatitis//Semin. Liver Dis. — 1991. — Vol.11, №2. - P. 187-196.

37. Jones E., Bergasa N. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate antagonists//Hepatology. -1990. - Vol.11, №1. - P. 84-87.

38. Kaplan M.M. Primary biliary cirrhosis//New Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316, №5. - P. 521-528.

39. Keller F., Wagner K., Lenz T. et al. Hemodialysis in «hepatorenal syndrome»: report on two cases//Gut. - 1985. - Vol. 926, №2. - P.208-214.

40. Laffi G., La Villa G., Gentilini P. Pathogenesis and management of the hepatorenal syndrome//Semin. Liver Dis. — 1997. — Vol. 349. — P. 697-698.

41. LaRusso N.F., Wiesner R.H., Ludwig J., MacCarty R.L. Primary sclerosing cholangitis//New Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 310, №8. — P. 899-903.

42. Le Monte O. Hepatorenal syndrome — outcome after liver transplantation//Nephrol. Dialis. Transplant. - 1998. - Vol.13, №1. - P.20-22.

43. Leweling H. Effects of ornithine aspartat on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with liver cirrhosis//Hepatology. — 1990. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 28.

44. Markus B.H., Dickson E.R., Grambsch P.M. et al. Efficacy of the liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis//New Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320, №9. — P. 1709-1713.

45. Muller-Kengelbach P. Behandlung chronischen Leberschaden mit Ornithin-Aspartat//Therapiewoche. — 1986. — Vol. 36. — P. 3743-3749.

46. Rossaro L., Graziotto A., Bonato C et al. Concentrated ascitic fluid reinfusion after cascade filtration in tense ascites//Dig. Dis. Sci. — 1993. — Vol. 38, №5. — P. 903-908.

47. Runyon B. Refractory ascites//Semin. Liver Dis. — 1993. — Vol. 13, №4. — P. 342-351.

48. Schworer H, Ramadori C. Treatment of pruritus: a new indication for serotonin type 3 antagonists//.!. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 71, №4. — P. 659-662.

49. Sherlock S. Alcoholic liver disease//Lancet. — 1995. — Vol. 343. — P. 227-229.

50. Sherlock S., Dooley J. Hepatic encephalopathy//Diseases of the liver and biliary system. — Blackwell scientific Publications. — 1993. — P.86-101.

51. Vergani D., Viel-Vergani G. Type II autoimmune hepatitis. What is role of the hepatitis C virus?//Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104, №10. — P. 1870-1873.

ГЛАВА 6

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Опыт лечебного применения методов эфферентной терапии в нефрологической практике насчитывает более 20 лет. Речь идет прежде всего о гемокоррекции, носящей патогенетический и синдромальный характер. При этом в данной главе не рассматриваются известные и хорошо разработанные методики диализного лечения, служащие в качестве заместительного механизма при глубоких нарушениях почечных функций.

Основные направления эфферентной терапии — детоксикация, реокоррекция и иммунокоррекция [8] — в полной мере реализуются при заболеваниях почек в силу чрезвычайного разнообразия этиопатогенетических процессов и их клинических проявлений.

Ключевой проблемой современной нефрологии можно считать гломерулонефриты. Основные механизмы их развития и прогрессирования схематично представляются следующим образом [82]. На первых этапах ведущую роль играют гуморальные факторы, индуцируя иммуноопосредованное острое воспаление в клубочках. Далее включаются процессы миграции иммунокомпетентных клеток с их активацией (моноциты, нейтрофилы, тромбоциты, лимфоциты). Это приводит к усиленной продукции ранних цитокинов (ИЛ-1, ФНО), стимулирующих выработку ИЛ-6 и других медиаторов воспаления. Позднее источником цитокинов становятся активированные клетки мезангия клубочков. Особую роль выполняют многочисленные факторы роста, выделяемые клетками в ходе иммунного ответа, что, в частности, приводит к пролиферации мезангия с последующими фиброзными изменениями. Ряд медиаторов (простагландины, лейкотриены и др.) специфически нарушают сосудистую проницаемость, целостность мембран и клубочковую гемодинамику.

Все это создает предпосылки для запуска и реализации немунных механизмов прогрессирования гломерулонефритов, которые в целостном организме практически всегда протекают параллельно с иммунными процессами. Среди них выделяют гемодинамические (системная и внутрпочечная артериальная гипертензия) и метаболические механизмы.

Важнейшим звеном расстройства гемодинамики служит внутр клубочковая гипертензия и гиперфльтрация, что доказано исследованиями последнего десятилетия, проводимыми под руководством Б. Бреннера (США). Итогом нарушений внутрпочечной гемодинамики становится мультифакторное поражение клубочков с запуском процессов нефросклероза. Среди метаболических механизмов наиболее важны гиперлипидемия, рост внутр клеточного кальция, гиперкоагуляция, повышенное содержание в крови глюкозы, мочевой кислоты.

Большинство указанных механизмов в качестве мишени поражает не только гломерулы, но и тубулоинтерстициальный аппарат. Это, в свою очередь, становится самостоятельным звеном дальнейшего усугубления функциональной несостоятельности почек.

Таким образом, особенности патогенеза каждой нозологической формы ложатся в основу построения индивидуальной стратегии эфферентной терапии нефрологических больных.

ПЕРВИЧНЫЕ НЕФРОПАТИИ

Хронический гломерулонефрит (ХГН)

Морфологическая вариабельность ХГН характеризуется целым рядом клинико-лабораторных синдромов, каждый из которых на том или ином этапе развития заболевания может стать объектом приложения методов гемокоррекции.

Нефротический синдром (НС) — клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий массивные отеки, потерю белка с мочой более 3,5 г в сутки, гипо- и диспротеинемию, гиперлипидемию. Как правило, НС отражает тяжелое поражение нефронов

в целом, обширное повреждение базальных мембран, высокую иммунологическую активность, сочетается с артериальной гипертензией, инфекционными осложнениями, ДВС-синдромом, высокой вязкостью крови на фоне гиперлипидемии [72, 89]. Комплексная медикаментозная терапия с использованием цитостатиков, стероидов далеко не всегда приводит к ремиссии основных проявлений НС.

С этих позиций логичным стало широкое применение *плазмафереза* (ПФ) в качестве действенного средства иммуно- и реокоррекции при ХГН с НС [35, 57, 59, 66, 151]. Весьма эффективным он оказался при резистентности НС к медикаментозным средствам базисной терапии [31, 46, 131].

Неоднократно подчеркивалась целесообразность сочетания эфферентных методов и комплекса иммуносупрессоров — циклофосфан, преднизолон, в том числе в виде пульс-терапии [29, 36]. В ряде случаев получен хороший эффект от плазмафереза в качестве монотерапии ХГН [98].

В то же время клиническая практика выявила и ряд недостатков метода — реальную опасность дальнейшего снижения белка крови на фоне эксфузий плазмы, частое развитие «феномена рикошета», не всегда благоприятное воздействие на систему гемостаза [73].

Шагом вперед стала разработка метода криосорбционной модификации аутоплазмы (др. название — криоплазмсорбция — КПС) [14], во многом лишённого побочных эффектов ПФ. Его внедрение в комплексную терапию больных ХГН с НС показало значительные преимущества перед традиционными способами гемокоррекции [6, 44, 52, 92].

Существенным моментом технологии КПС стала реинфузия изъятой плазмы, что практически исключило гипопроотеинемические коллапсы в ходе лечения НС, позволило сохранять приемлемый уровень общего белка и альбуминов в циркуляции. В приведенных работах показано, что КПС лучше элиминирует липиды, фибриноген, мочевую кислоту, в несколько раз более эффективно снижает уровень протеинурии по сравнению с ПФ.

Установлено достоверно более высокое реокорректирующее действие КПС. При этом в ходе плазмообмена криосорбированной аутоплазмой в количестве 2—3,5 объемов циркулирующей плазмы снижалась вязкость крови, улучшались реологические свойства эритроцитов, восстанавливался почечный функциона-

льный резерв [83, 84]. Патогенетическую значимость метода при ХГН подтвердили работы И.А. Кузнецова [44, 45] установившего достоверное снижение ряда цитокинов в крови (ИЛ-1, ФНО) в ходе эфферентной терапии с использованием КПС, что клинически совпадало с ремиссией НС. Показана также высокая степень элиминации фибронектина — белка, участвующего в патогенезе иммуновоспалительных процессов, а также циркулирующих иммунных комплексов при КПС больных ХГН [37, 52]. В.И.Мазуров и соавт.[52], отмечая положительное влияние КПС на внутривисцеральную гемодинамику, гемореологический и иммунокорректирующий эффекты, предлагают рекомендовать данный метод эфферентной терапии в качестве *метода выбора* при ХГН.

Наличие стойких отеков, рефрактерных к стандартной терапии, у больных ХГН с НС в ряде случаев может быть купировано изолированной ультрафильтрацией [52].

Острый нефритический синдром. Активный ХГН с высоким уровнем иммунного воспаления клубочков часто манифестирует как «острый нефритический синдром» (термин предложен Д.Камероном в 1979 г.). Он характеризуется протеинурией, гематурией (чаще — массивной), возникновением или нарастанием артериальной гипертензии, отеков, олигурией, иногда — острой почечной недостаточностью. Возможно также развитие сердечной недостаточности, почечной эклампсии.

Включение в комплекс лечебных мероприятий (в ряде случаев — неотложных) *иммунокорректирующего плазмафереза*, а при наличии гипопроотеинемии — *криоплазмсорбции* потенцирует эффект базисной иммуносупрессии, предупреждает тяжелые ренальные и экстраренальные осложнения [36, 88, 155]. В качестве одного из вариантов допустима *плазмсорбция* (фракционная, непрерывная), в ряде случаев — в комбинации с гемосорбцией и гемодиализом [42].

Синдром артериальной гипертензии (АГ). Часто развивается при различных формах ХГН, отражая, с одной стороны, напряжение прессорных механизмов (гиперволемию, рост содержания натрия, компонентов системы ренин-ангиотензин-альдостерон, других вазопрессоров), с другой стороны — развитие процессов артерио- и нефросклероза. Применение современных групп гипотензивных препаратов — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина-Н и серотониновых рецепторов, антагонистов кальция, диуретиков и

др.. как правило, позволяет стабилизировать гемодинамику на длительное время. Однако в ряде случаев прогрессирующее повреждение эндотелия сосудов, активация тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов с выбросом цитокинов, факторов роста и других биологически активных веществ приводят к миоэндоцелиальной пролиферации с сужением просвета сосудов почек. Клинически это проявляется как синдром злокачественной артериальной гипертензии. Типичные признаки этого синдрома — резистентность к гипотензивной терапии, АД выше 220/130—140 мм рт. ст., ангиопатия, геморрагии, левожелудочковая недостаточность, энцефалопатия, развитие хронической почечной недостаточности [95].

В подобных случаях целями экстракорпоральной гемокоррекции становятся: снижение уровня АД, повышение эффективности гипотензивных препаратов, возможность уменьшения их дозировки, ограничение побочных (в том числе тубулотоксических) действий медикаментов. В ряде работ показаны хорошие клинические результаты *плазмафереза* (2—4 сеанса с интервалом 3—4 дня) при рефрактерной АГ за счет таких возможных механизмов, как деблокирование рецепторного аппарата, улучшение микроциркуляции в сосудах почек, элиминация прессорных аминов, ангиотензина II и других компонентов системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Дополнительно достигался эффект реокоррекции [43]. Снижения выраженности АГ удавалось достичь и в ходе выполнения плазмообменов на кримодифицированную аутоплазму, что сочеталось с осаждением перекисномодифицированных липопротеидов, уменьшением поглощения липопротеидов низкой плотности макрофагами в 7—14 раз [38]. Ю.А.Лопухин и соавт.(1996) считают возможным применять при быстро прогрессирующих формах артериальной гипертензии *плазмообмен аутоплазмой* или *комбинацию плазмафереза с лазерным облучением крови* для снижения АД и увеличения чувствительности больных к лекарственной терапии.

Учитывая роль активированных тромбоцитов в функционально-морфологических изменениях сосудов почек с развитием синдрома злокачественной артериальной гипертензии, представляется перспективным сочетанное применение у больных ХГН с АГ *криоплазмосорбции с тромбоцитаферезом*.

«Нефрогенная» *гиперлипидемия*. За последнее десятилетие гиперлипидемия прочно вошла в ряд доказанных механизмов про-

грессирования гломерулонефритов [81, 82]. Показано повреждающее действие липидных депозитов, включающих липопротеины низкой плотности (ЛПНП), апо-В, апо-Е, на капилляры клубочков. Захват липопротеинов клетками мезангия приводит к их пролиферации, расширению мезангиального матрикса. Усиленная реабсорбция липидов в канальцах вызывает тубулопатию. Активация перекисного окисления липидов способна образовывать мутантные комплексы липопротеинов, служащие в качестве аутоантигена. Результатом является запуск антительной реакции с формированием циркулирующих иммунных комплексов липопротеин —антитело, их фиксацией в тканях почек с местной повреждающей реакцией [61, 136]. Длительное существование гиперлипидемии при нефротическом синдроме достоверно повышает частоту ишемической болезни сердца и коронарного атеросклероза [101]. В то же время медикаментозная терапия нарушений липидного обмена, в том числе с использованием группы статинов [156], далеко не всегда приносила результат, особенно на фоне снижения функции почек [138].

Исходя из основных звеньев патогенеза, комплексная терапия нарушений липидного обмена при гломерулонефритах включает прежде всего эфферентные методы: *плазмаферез* [151]; *криоплазмосорбцию* [6]; *аферез липопротеинов низкой плотности — ЛПНП-аферез* [76, 121]. Более выраженный и длительный эффект отмечался при сочетанном применении методов гемокоррекции и длительного курса липолитических препаратов из группы статинов [52, 53].

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН)

БПГН — относительно редкий вариант поражения почек, но зато отличающийся широким спектром клинико-лабораторных синдромов, короткими сроками формирования терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН).

Выделяется первичный идиопатический БПГН с образованием «полулуний» в 40—70% клубочков, быстрым развитием ХПН. Кроме того, возможно появление синдрома подострой или быстро прогрессирующей ХПН под маской БПГН при це-

лом ряде первичных (острый гломерулонефрит, ХГН) и вторичных нефропатий: люпус-нефрит, синдром Гудпасчера, некротизирующие васкулиты и т.д. [17, 21, 30, 103, 145].

Основными механизмами патогенеза первичного БПГН служат: образование и циркуляция аутоантител к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) с диффузным поражением клубочков и, как правило, без вовлечения легких в патологический процесс; формирование гломерулонефрита с иммунными депозитами, циркулирующей иммунных комплексов, криоглобулинов и продуктов деградации фибриногена. В клинической картине как первичного, так и вторичного вариантов БПГН преобладают «острый нефритический синдром», нефротический синдром, ранняя артериальная гипертензия с исходом в синдром злокачественной АГ.

Полисиндромность, быстрые темпы развития, опасные осложнения ставят БПГН в ряд нефрологических заболеваний с наиболее тяжелым течением и пессимистическим прогнозом. Основу активной терапии, по современным воззрениям, составляет комплексное применение цитостатиков и стероидов (чаще в виде пульс-терапии) в сочетании с эфферентными методами. Первый опыт использования плазмафереза в лечении БПГН при синдроме Гудпасчера принадлежит С. Lockwood et al. [129, 130]. В последующие годы плазмаферез прочно занял место в лечении различных форм БПГН [100, 110, 124, 140, 141], чаще всего в виде эксфузии 2—4 л плазмы ежедневно или через день [16, 55, 116]. При этом наилучший результат экстракорпоральной гемокоррекции достигался у больных БПГН с циркулирующими антителами к ГБМ [30]. Ряд авторов [114, 150] показал, что комбинация иммуносупрессии и плазмафереза в лечении БПГН более эффективна, чем изолированное применение иммунодепрессантов. В результате сочетания базисной и эфферентной терапии удавалось достигать ремиссий БПГН до года и более [108]. Курс интенсивного плазмафереза (до 10 операций) в комбинации с пульс-терапией цитостатиками и преднизалоном позволяют исключить феномен «рикошета» с нарастанием титра антител, достичь длительной ремиссии, в ходе которой сохраняется поддерживающая терапия иммуносупрессорами [56]. Эффективно также использование сверхвысоких доз циклофосфана и стероидов с одновременным курсом криоплазмасорбции всего до 5-7 опе-

раций с частотой 2 раза в неделю [92]. В ряде случаев в комплекс лечебных мероприятий при БПГН включается гемосорбция [70].

ВТОРИЧНЫЕ НЕФРОПАТИЙ

Поражение почек при диффузных заболеваниях соединительной ткани

Волчаночный нефрит. Материалы о поражении почек при системной красной волчанке (СКВ) впервые опубликовали еще в 1903 г. Д. Голловой и Д. Маклеад (цит. по Б.И. Шулуток, 1995 [96]). В настоящее время клинические проявления волчаночного нефрита (ВН) выявляются у 40—80% больных СКВ, а морфологические изменения в почках — у 80—100%. Поражение почек при СКВ длительное время может быть единственным клинико-лабораторным проявлением основного заболевания. Более того, почечная патология оказывает доминирующее влияние на выживаемость больных СКВ [33].

В основе формирования ВН лежит иммунокомплексное поражение почек с наличием иммунных депозитов, содержащих антиген ДНК и антитела к ней. В генезе генерализованного васкулита участвуют также антиэндотелиальные антитела, являющиеся маркером ВН [60]. Морфология ВН представлена выраженной пролиферацией мезангия, эпителиальными полулуниями, грубыми повреждениями базальной мембраны, тубулоинтерстициальным компонентом. Характерны также фибриноидный некроз и гиалиновые микротромбы в просветах капилляров гломерул.

Особенностями клинической картины и течения ВН являются частое развитие НС, артериальной гипертензии, признаки внепочечных органных нарушений, быстрое прогрессирование почечной несостоятельности с вовлечением сердца, легких, нарастанием легочно-сердечной недостаточности.

В ряде случаев и так достаточно тяжелое и прогредиентное течение ВН приобретает черты БПГН, причем морфологические исследования почек на данном этапе у 15-20% больных выявляют картину гломерулонефрита с полулуниями, занимающими

более половины клубочков. И.Е.Тареева и соавт.[80] выделяют быстро прогрессирующий ВН с бурным развитием почечной недостаточности, эпизодами анурии. Именно для этих вариантов ВН предложены наиболее агрессивные схемы медикаментозной терапии, включающие комбинации пульс-терапии, прежде всего циклофосфана в сверхвысоких дозах (до 20 мг/кг массы тела), метилпреднизолона до 3 г в течение трех суток [94, 99]. Внедрение современных схем иммуносупрессии позволило повысить «почечную» пятилетнюю выживаемость пациентов с ВН с 5 до 55% за последние годы [81].

Важное место в лечении ВН занимают эфферентные методы, применяемые прежде всего в качестве иммунокоррекции. Показаниями служат также синдром повышенной вязкости, тромбоцитопеническая пурпура, осложненная криоглобулинемия [78]. Широко применяются: *плазмаферез* в количестве 3—6 операций с удалением за одну процедуру 40—60 мл плазмы [109, 127, 130, 144]; *гемосорбция* [32]. При этом доказана необходимость сочетания тех или иных видов эфферентных методов с медикаментозными средствами базисной иммунодепрессии [126, 128], что приводит к положительным результатам у 60% больных люпус-нефритом. Перспективным направлением можно считать иммуносорбцию, способную селективно элиминировать ЦИК, антитела к ДНК и другие агрессивные субстанции.

Среди *показаний к эфферентной терапии при ВН* выделяют [12]:

- развитие люпус-нефрита с НС;
 - высокая степень активности иммунопатологического процесса, несмотря на проведение базисной медикаментозной терапии;
 - стероидная зависимость с вынужденным постоянным нарастанием дозы кортикостероидов;
 - невозможность лечения цитостатиками и гормонами в связи с побочными эффектами или осложнениями (цитопенический синдром, инфекции, артериальная гипертензия).
- Рекомендуется селективное использование различных эфферентных методов при ВН на фоне курсового лечения циклофосфаном и стероидами:
- *плазмаферез* — при высоком уровне ЦИК, иммуноглобулинов;

- *сочетание плазмафереза с плазмолейкоцитаферезом* — при нормальном или повышенном количестве лимфоцитов периферической крови в сочетании с нарушением функции Т-лимфоцитов;
- *плазмообмен криосорбированной аутоплазмой* — при нефротическом синдроме.

При *подостром течении ВН* плазмаферез (в среднем до 1,2 л за одну операцию) у большинства больных приводит к купированию НС, регрессии мочевого синдрома, снижению дозы иммуносупрессоров. Несколько более эффективно сочетание плазмафереза с плазмолейкоцитаферезом (до 4,5—7,0 • 10⁹). Криоплазмосорбция по сравнению с другими использованными методами превосходит их по степени снижения суточной потери белка, выраженности гипотензивного действия, уменьшения титров антинуклеарного фактора, LE-феномена, сохранности уровня общего белка и альбуминов в крови.

Лимитирующим фактором для успешного применения эфферентных методов при ВН служит сформировавшаяся ХПН [12, 99].

При быстро прогрессирующем ВН, неуклонном развитии нефротического синдрома, злокачественной артериальной гипертензии наиболее эффективна *интенсивная пульс-терапия циклофосфаном и метипредом, синхронизированная по времени введения с плазмаферезом и рассчитанная на срок до года*. В ближайшем будущем возможно появление новых схем и программ интенсивной терапии: синхронизация иммуносорбции и ударных доз циклофосфана, плазмафереза и иммуноглобулина G и др. [78].

Склеродермическая нефропатия. Первое клинико-морфологическое описание острого поражения почек при системной склеродермии (ССД) принадлежит Н. С. Moore, Н. L. Sheehan (1952) [135].

Склеродермическая нефропатия (СН) развивается, как правило, в первые три года с момента начала заболевания. Основными механизмами патогенеза являются тяжелые повреждения сосудистого (прежде всего микроциркуляторного) русла специфическими для ССД антителами к эндотелию, пролиферация гладкомышечных клеток интимы, резкие нарушения гемореологии, микроциркуляции, отложение ЦИК в базальных мембранах клубочков и канальцев [22, 24, 25], активация системы РАА.

Для острой СН характерны: быстрое снижение клубочковой фильтрации в 2—3 раза, развитие синдрома злокачественной артериальной гипертензии с поражением сердца, энцефалопатией, геморрагическими осложнениями, почечная недостаточность. Хроническая СН, составляющая до 90% случаев, имеет клинико-лабораторную картину, соответствующую хроническому гломерулонефриту. Тяжелые поражения почек свойственны такому варианту ССД, как «перекрестный (overlap) синдром»—сочетание ССД с другими заболеваниями соединительной ткани: полимиозит/дерматомиозит, синдром Шарпа, системная красная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит [24], которое наблюдается при подостром течении ССД с преобладанием иммуновоспалительного компонента в картине болезни.

Основу базисной терапии СН составляют антифиброзные средства (D-пеницилламин, диуцифон, мадекассол), цитостатики (циклоспорин-А, циклофосфан, метотрексат). Широко применяются также стероиды, сосудистые средства (вазодилаторы, ангиопротекторы), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, простагландины.

Показаниями для включения эфферентных методов в комплексное лечение СН считают:

- острый характер нефропатии;
- развитие синдрома злокачественной артериальной гипертензии;
- высокая иммунопатологическая активность;
- торпидное течение.

В качестве оптимального сочетания методов рекомендуются *плазмаферез, плазмолейкоцитаферез, гемосорбция, гемофильтрация* [26, 67, 115], что позволяет существенно снизить уровень антиэндотелиальных антител, ЦИК, фибриногена, улучшить гемореологию, отчасти купировать основные клинико-лабораторные синдромы тяжелой склеродермической нефропатии.

Поражение почек при ревматоидном артрите

Вовлечение почек в висцеральные проявления ревматоидного артрита (РА) происходит более чем в половине случаев (Насонова В.А., 1989), 15—20% больных РА погибают от терминальной ХПН.

Основные механизмы патологии почек [96]:

- иммунокомплексное воспаление с отложением ЦИК на гломерулярной базальной мембране и развитием диффузного хронического гломерулонефрита;
 - иммунокомплексный васкулит с преимущественным вовлечением сосудов мелкого калибра с их некротизированием или облитерацией, формированием гломерулита;
 - развитие хронического тубулоинтерстициального нефрита на фоне длительного приема D-пеницилламина, кризотерапии, нестероидных противовоспалительных препаратов.
- Однако наиболее частой формой патологии почек при РА является такое осложнение основного процесса как амилоидоз почек [82].

Характерный для РА васкулит с яркой клинико-лабораторной картиной гломерулита требует активной базисной терапии цитостатиками в сочетании с эфферентными методами, среди которых оптимальным следует считать *комбинацию плазмафереза с плазмолейкоцитаферезом* [67]. Диффузный ХГН, возникающий при РА, морфологически представлен, как правило, мезангиально-пролиферативными формами с малой выраженностью лабораторных критериев (изолированный мочевого синдром) или мембранозной нефропатией с более значительной протеинурией вплоть до нефротического синдрома [87, 97]. В этих случаях *базовая иммуносупрессивная терапия дополняется криоплазмасорбцией*, что чаще всего позволяет купировать основные клинические проявления.

Амилоидоз и хронический тубулоинтерстициальный нефрит в настоящее время не относятся к показаниям для эфферентной терапии, а базисная терапия РА на фоне этих почечных осложнений требует либо отмены при поражении канальцев, либо серьезных изменений при амилоидозе (темпы его развития могут ускоряться за счет приема стероидов и цитостатиков). В то же время клинический опыт в ряде случаев показывает более эффективное восстановление почечных функций при хроническом

тубулоинтерстициальном нефрите за счет включения в терапию таких эфферентных методов, как *криоплазмосорбция*. Возможным механизмом этого становится иммунокорректирующий эффект на уровне базальной мембраны канальцев.

Поражение почек при системных васкулигах

Иммунокомплексные васкулиты

Патология почек при геморрагическом васкулите. *Клиническая картина геморрагического васкулита (болезни Шенляйна—Геноха) с поражением почек наиболее полно описана в 1904 г. W. Osier. В настоящее время почечные нарушения при геморрагическом васкулите (ГВ) составляют в среднем 30—40% случаев [82].*

В основе патогенеза лежит иммунокомплексный процесс с вовлечением почечных капилляров. Наиболее типичным клинико-морфологическим вариантом считается диффузный хронический гломерулонефрит, чаще — мезангиально-пролиферативный, с относительно благоприятным течением, изолированным мочевым синдромом, иногда — макрогематурией. Значительно тяжелее протекает очаговый гломерулит, при котором морфологически выявляются участки фибриноидного некроза, отдельные полулуния, клинические проявления характеризуются острым нефритическим синдромом, нарастанием почечной недостаточности. В ряде случаев может наблюдаться типичная картина быстро прогрессирующего гломерулонефрита с наличием полулуний более чем в 50% клубочков, выраженным нефротическим синдромом, артериальной гипертензией, галопирующей почечной несостоятельностью [22, 96, 111].

При вариантах гломерулита и БПГН (составляющих у взрослых до 20—30%) стандартные назначения ангиопротекторов, стероидов не дают результата. Показаны цитостатики, в том числе в виде пульс-терапии, в сочетании с преднизолоном, антикоагулянтами. Эфферентная терапия должна включать *плазмаферез* [3, 17, 39, 57], а в случаях БПГН — *криоплазмосорбцию* [92]. Используется также селективный *плазмаферез с криогепаринопреципитацией* [54].

Патология почек при узелковом полиартериите. Почечные проявления узелкового полиартериита (УП) встречаются в 60—80% случаев. Наиболее существенными звеньями патогенеза поражения почек при УП являются иммунокомплексные процессы с отложением депозитов ИК и комплемента, нарушение клеточного иммунитета с усилением синтеза антител к ДНК, эндотелиальным клеткам, активацией полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов. В 10% случаев выявляются антитела к цитоплазме нейтрофилов. Характерно поражение преимущественно средних и мелких сосудов по типу некротизирующего артериита, резкие нарушения микроциркуляции.

У 1/3 больных определяется развитие хронического гломерулонефрита, мембранозно-пролиферативного, часто с появлением полулуний. Клиническая картина складывается из изолированного мочевого синдрома, иногда — нефротического синдрома, ранней и стойкой артериальной гипертензии, часто принимающей злокачественное течение сравнительно быстрого формирования почечной недостаточности [96].

Высокая и резистентная гипертензия, как правило, ограничивает использование больших доз стероидов. Широко применяется *циклофосфан*, иногда в виде *пульс-терапии* [69], в комбинации с *плазмаферезом* [75] или *криоплазмосорбцией, антикоагулянтами, ангиопротекторами*.

Патология почек при эссенциальной (смешанной) криоглобулинемии. Заболевание, связанное с циркуляцией иммуноглобулинов М, G, которым свойственна преципитация при температуре ниже 37°C. Поражение почек встречается в 30—55% случаев [104].

Циркулирующие иммунные комплексы, содержащие криоглобулины, осаждаются в капиллярах клубочков с развитием картины хронического гломерулонефрита, преимущественно мезангиально-пролиферативного, с доброкачественным течением. В более тяжелых случаях возникает быстро прогрессирующий гломерулонефрит с полулуниями, сопровождаемый тяжелым нефротическим синдромом, артериальной гипертензией, нарушением функции почек вплоть до острой почечной недостаточности [120]. Данная патология часто ассоциируется с вирусом гепатита В [17, 19, 22].

Патология почек в силу тяжести, полиорганности поражения и темпов прогрессирования во многом определяет исход эс-

сенциальной смешанной криоглобулинемии (ЭСК) и, как правило, требует достаточно агрессивной терапии. Она включает применение цитостатиков (циклофосфан, хлорбутин), вплоть до пульс-терапии в комбинации со стероидами. Иммуносупрессия дополняется плазмаферезом [1, 10, 39, 118, 132, 146], а также селективным удалением криоглобулинов — криоглобулинаферезом [127, 133].

Некротизирующие васкулиты

Патология почек при гранулематозе Вегенера (ВГ). Данное заболевание характеризуется сочетанием некротизирующего ангиита с образованием гранулем и висцеральной триады — поражение ЛОР-органов и верхних дыхательных путей, легких и почек. При этом частота вовлечения почек в патологический процесс достигает 60—80% случаев. Чаще всего первые признаки патологии почек проявляются через 2—5 мес с начала заболевания.

Основное звено патогенеза — действие антител к цитоплазме нейтрофилов, которые определяются только в активной фазе болезни и почти не встречаются в ремиссии. Морфологически поражение почек при ВГ характеризуется картиной хронического гломерулонефрита, чаще мезангиально-пролиферативного. В 20% патология почек приобретает форму быстро прогрессирующего гломерулонефрита с морфологией некротического гломерулита, наличием полулуний. В этом варианте клиническая картина представлена нефротическим синдромом, макрогематурией, умеренной артериальной гипертензией, нарастанием почечной недостаточности [69], максимальными титрами антител к цитоплазме нейтрофилов. Пятилетняя выживаемость данной категории больных составляет 42% [75].

Основу современной терапии ВГ с поражением почек составляют цитостатики в виде пульсов циклофосфана до 1000 мг внутривенно через 10—12 дней, в сочетании с преднизолоном до 60 мг в сутки. Общая длительность иммуносупрессии составляет до 2 лет. *Показаниями к плазмаферезу* является развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита, предпочтительно — до появления развернутой картины ХПН [75, 119].

Патология почек при микроскопическом полиартериите. Микроскопический полиартериит (МПА) — системный некротизирующий васкулит мелких сосудов — практически в 100% приводит к поражению почек, при этом за счет общности патогенеза с

гранулематозом Вегенера имеется достаточно много схожих висцеральных проявлений. К ним можно отнести поражение легких в виде альвеолитов, слизистой оболочки носа и верхних дыхательных путей (но без свойственной ВГ деструкции). Особенностью МПА является отсутствие гранулем, частое присоединение клинической картины геморрагического васкулита, полинейропатии.

Основной точкой приложения патогенетических механизмов служат капилляры микроциркуляторного русла и почечные клубочки. Морфологически у 2/3 больных отмечаются признаки хронического гломерулонефрита. В 1/3 случаев возникает быстро прогрессирующий гломерулонефрит, клинически манифестирующий нарастанием почечной недостаточности, нефротическим синдромом; в то же время артериальная гипертензия не характерна [75]. Высокочувствительным и специфичным маркером МПА являются антинейтрофильные цитоплазматические антитела-АНЦА [5].

Принципы активной терапии с использованием цитостатиков, кортикостероидов соответствуют общим подходам к лечению некротизирующих васкулитов. Эфферентные методы в качестве компонента комплексной терапии прежде всего показаны при БПН в варианте *плазмафереза* или *плазмообмена криосорбированной аутоплазмой* [67].

Миеломная нефропатия

Первое описание *миеломной нефропатии* (МНП) в полной клинической картине множественной миеломы сделано О. Калером в 1889 году. МНП — наиболее часто встречающееся (в 30—50% случаев) и грозное проявление миеломной болезни. Почечная недостаточность занимает лидирующее положение среди причин летальных исходов.

Почки поражаются как в прямой связи с миеломой, так и в зависимости от расстройств метаболизма, инфекционных осложнений, побочных эффектов медикаментов. Среди наиболее частых вариантов — амилоидоз (в 10-15%), гломерулосклероз, специфические тубулоинтерстициальные нарушения за счет плазмоцитарной инфильтрации («миеломная почка»), гиперкальциемия, гиперурикемия, пиелонефрит, интерстициальный нефрит. Воз-

можны также изменения в клубочках с морфологической картиной «гломерулопатии» или даже гломерулонефрита — умеренная мезангиальная пролиферация, расширение мезангиального матрикса, утолщение гломерулярной базальной мембраны.

Клиническая картина МНП складывается из протеинурии, в 15—20% достигающей нефротических величин, но редко сопровождающейся классической картиной нефротического синдрома (как правило, без отеков, гиперлипидемии, гипоальбуминемии); характерны проявления синдрома повышенной вязкости, к которому относятся кровоточивость слизистых оболочек, геморрагическая ретинопатия, нарушения периферического кровотока, синдром Рейно, энцефалопатия. В крови — выраженная гиперпротеинемия за счет парапротеинов, иногда — криоглобулины. Тубулоинтерстициальные нарушения существенно нарушают функции почек вплоть до почечной недостаточности в 40—60% случаев МНП [96, 107, 113].

Лечение МНП представляет собой современные схемы полихимиотерапии с использованием различных цитостатиков, кортикостероидов. *Показаниями для эфферентной терапии*, в частности, плазмафереза (2—3 раза в неделю, с удалением 1 — 1,5 л плазмы за одну операцию) служат: синдром повышенной вязкости, высокий уровень парапротеинов в крови, кровоточивость при нормальном количестве тромбоцитов, наличие мезангиальной пролиферации клубочков с признаками гломерулонефрита [18, 67, 122, 139, 153]. Учитывая патогенетическую роль парапротеинов (белка Бенс-Джонса) в развитии МНП в процессе их реабсорбции на уровне проксимального канальца, высокая гипер- и диспротеинемия может быть поводом для проведения плазмафереза даже без развернутой симптоматики синдрома повышенной вязкости [96, 148].

Еще более выражен синдром гипервискозности при макроглобулинемии Вальденстрема за счет высокого содержания иммуноглобулина М, а также простой или смешанной криоглобулинемии. Клинические проявления принимают опасный характер прежде всего в виде парапротеинемической комы, связанной с нарушением кровообращения в артериолах и капиллярах головного мозга. Возможно также развитие иммунокомплексного гломерулонефрита. В данных условиях *плазмаферез является методом выбора, в том числе по неотложным показаниям* [17].

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (ДНП) объединяет целую группу вариантов поражения почек при сахарном диабете I и II типов. Еще Ричард Брайт отмечал ухудшение прогноза больных сахарным диабетом при появлении протеинурии. В 1936 г. Киммельстил и Уилсон описали специфические изменения клубочков в виде «диабетического гломерулосклероза».

Для сахарного диабета I типа (ИЗСД) наиболее характерны синдром Киммельстила — Уилсона и иммунокомплексный гломерулонефрит (чаще мембранозно-пролиферативный). При II типе (ИНСД) встречается атеросклеротический нефроангиосклероз. Независимо от типа сахарного диабета могут возникать пиелонефрит, папиллярный некроз. Частота ДНП достигает 50—60% при ИЗСД, в меньшей степени она характерна для ИНСД.

Патогенетически значимыми для возникновения ДНП являются такие факторы, как циркуляция большого количества гликопротеидов, модифицированных липидов, наличие ЦИК с преимущественным содержанием IgG [13], при осаждении которых на гломерулярной базальной мембране возможно ее повреждение, появление мезангиальной пролиферации. Эти морфологические маркеры ДНП могут выявляться уже на первом году фиксированного сахарного диабета [96]. Важнейшее место в нарушении почечных функций занимает внутриклубочковая гиперфилтрация и гипертензия, которые приводят к падению почечного функционального резерва, массивным липидным депозитам в почках, усугубляя морфофункциональные механизмы ДНП [28, 93, 123].

Существенное значение в генезе ДНП имеют вазоактивные факторы. Так, нарастание уровня вазоконстрикторов — эндотелина-1, тромбосана А2, а также падение концентрации вазодилатора простаглицлина наряду с нарушением почечной гемодинамики приводят к активации тромбообразования с повреждением почечного фильтра, стимулируют пролиферацию клеток мезангия [91]. Характерны также изменения канальцев с их атрофией, фиброз интерстиция, у 10% больных отмечается папиллярный некроз. Почечные сосуды (приводящая и отводящая артериолы) подвергаются ранней гиалинизации, прослеживается также артерионефросклероз.

Клиническая картина ДНП при I типе сахарного диабета включает возможный нефротический синдром, артериальную гипертензию, присоединение инфекции мочевыводящих путей, быстрое прогрессирование ХПН. При II типе (ИНСД) нефропатии в большей степени свойственна непостоянная протеинурия, раннее нарушение клубочковых и канальцевых функций [96].

Основу профилактики и лечения ДНП составляет комплекс мероприятий по контролю и стабилизации гипергликемии, применение патогенетически эффективных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, ангиопротекторов, блокаторов кальциевых каналов. С учетом возможной нефротоксичности многих сахароснижающих препаратов О.А. Нагибовичем (1998) отмечена нефропротективная роль глюренорма при ДНП у больных ИНСД.

Несмотря на современные возможности методов контроля гликемии, диетотерапии, медикаментозного лечения, консервативный подход, особенно у больных ИЗСД I типа, требует дополнительных усилий по элиминации многочисленных повреждающих факторов. Это, в частности, ЦИК, гликопротеины, липиды, мочевая кислота, компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелины, антитела к инсулину. Необходима также коррекция гемореологических расстройств. С этой целью в комплекс лечения включаются эфферентные методы: *плазмаферез, плазмолейкоцитаферез, гемоксигенация, криоплазмасорбция, энтеросорбция* [13, 67, 75].

Гиперурикемическая нефропатия

Гиперурикемическая нефропатия — ГНП (уратная, подагрическая) развивается при первичной гиперурикемии на почве генетически обусловленного дефицита ряда ферментов пуринового обмена или носит вторичный характер при системных заболеваниях крови, гемолитической анемии, псориазе, саркоидозе, амилоидозе, поликистозе почек, анальгетической нефропатии, проведении полихимиотерапии.

Патогенетически возникновение ГНП связано с увеличением синтеза мочевой кислоты, сниженным ее выведением через почки, отложением уратов в тканях и индуцированием хронического иммуновоспалительного процесса с участием моноцитов,

макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов. Гиперлипидемия с отложением липидных депозитов в клубочках и стенках сосудов почек служит одним из факторов прогрессирования ГНП. Развитие нефропатии может предшествовать формированию классических суставных и полиорганных проявлений подагры. Частота нефропатии при подагре составляет 30—60% [9, 96]. Клинически ГНП протекает в следующих вариантах:

- *острая блокада почечных канальцев* за счет массивной преципитации кристаллов мочевой кислоты, обструкции нефронов, что приводит к развитию острой почечной недостаточности; чаще встречается при вторичных гиперурикемиях;
- *нефролитиаз* возникающий у 20—40% больных подагрой, в основном при гиперпродукции мочевой кислоты;
- *хронический тубулоинтерстициальный нефрит* — отложение кристаллов в области собирательных трубок с поражением интерстиция полиморфной клеточной инфильтрацией, ростом активности фибробластов и последующим склерозом;
- *хронический иммунокомплексный гломерулонефрит* — чаще мезангиально-пролиферативный, иногда — мембранозно-пролиферативный с выраженным тубулоинтерстициальным компонентом, прогрессирующим формированием хронической почечной недостаточности [58].

Основные клинические синдромы — подагрический артрит, гиперлипидемия, которая часто ассоциируется с гипергликемией, артериальная гипертензия, ХПН. На ранних этапах нефропатии появляется микроальбуминурия, считающаяся маркером начального этапа поражения почек [47]. В последующем ГНП свойственен стойкий умеренно выраженный мочевой синдром, гипоизостенурия.

Лечение ГНП включает рациональную диету; группу урикодепрессоров, снижающих синтез пуринов; урикозуретиков, способствующих росту выведения мочевой кислоты почками, а также комбинированные препараты. Эффективным является использование экстракорпоральных методов: *криоплазмасорбция, плазмаферез, энтеросорбция* [51, 67, 77].

Гемолитико-уремический синдром

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) характерен при некоторых острых кишечных инфекциях, брюшном тифе, беременности, травмах. Преимущественно наблюдается у детей до 5—7 лет, реже — у взрослых, проявляется сочетанием острой почечной недостаточности, гемолитической анемии, тромбоцитопении, ДВС-синдрома с микроангиопатией.

К патогенетическим механизмам относятся воздействие бактериальных токсинов, резкое снижение активности простаглицина, повреждение эндотелия сосудов. При морфологических исследованиях почек определяется массивный кортикальный, иногда канальцевый некроз — гистологическая основа острой почечной недостаточности [50].

Тесно примыкает к данной нозологической форме и другое заболевание — *тромботическая тромбоцитопеническая пурпура* (болезнь Мошковиц), описанная в 1925 г, имеющая сходную этиологию, общие патогенетические механизмы и клинические проявления. Для подавляющего большинства больных ГУС и болезнью Мошковиц характерно острое прогрессирующее течение. Объединяет их также и крайне низкая эффективность традиционного медикаментозного лечения — стероиды, антикоагулянты, антиагреганты [106, 134, 137].

Единственным методом, позволяющим добиться успеха в лечении больных обеих категорий, является *интенсивный плазмаферез* или *плазмообмен с восполнением массивными трансфузиями донорской плазмы* [4, 71, 131, 143, 152].

ПИЕЛОНЕФРИТЫ

Острый пиелонефрит

Острый пиелонефрит (ОП)—неспецифическое воспалительное заболевание. Среди этиологических факторов — кишечная палочка, протей, клебсиелла, стафилококк, энтерококк, стрептококк, в том числе в виде ассоциаций.

Важнейшие звенья патогенеза включают нарушение уродинамики со стазом мочи, активизацию флоры, повреждение базальной мембраны канальцев и переход острого воспаления на ткань интерстиция. На фоне сохраняющегося стаза и сниженной резистентности почек возможна генерализация процесса вплоть до сепсиса, полиорганных нарушений. В 10—15% случаев течение ОП осложняется острой почечной недостаточностью [62, 96].

Выраженный эндотоксикоз, возможность ДВС-синдрома, опасность органных осложнений, расстройства гемореологии требуют наряду с активной и адекватной антибактериальной терапией применения методов детоксикации и экстракорпоральной гемокоррекции. Широко используется плазмаферез [2, 41, 48], в том числе в акушерской практике [11, 27, 63]. Кроме того, в ряде случаев острого гнойного пиелонефрита *возможно сочетание плазмафереза, гемосорбции и ксеноспленоперфузии* [7], *плазмафереза и плазмосорбции* [49]. Для достижения максимального детоксикационного и реокорригирующего эффектов при остром пиелонефрите К.Я.Гуревич и соавт. [23] рекомендуют проводить *плазмаферез, плазмосорбцию или плазмообмен с предварительным внутривенным введением суточной дозы антибиотиков*. При этом показанием к началу эфферентной терапии считается отсутствие результата стандартной консервативной терапии ОП в течение 72 ч от начала заболевания. Комплексное лечение позволяет надежно купировать основные клинико-лабораторные симптомы, исключить тяжелые осложнения.

Хронический пиелонефрит

Хронический пиелонефрит (ХП) — хроническое иммунообусловленное воспаление слизистой оболочки мочевыводящих путей и паренхимы почек, при котором инфекция играет роль пускового механизма иммунного ответа. Заболевание развивается на фоне нарушения уродинамики, ослабления местного иммунитета мочевого тракта. Среди этиологически значимых возбудителей — кишечная палочка, протей, клебсиелла, стафилококки, нейссерия, хламидии, уреоплазма, микоплазма, возможно участие вирусов.

Первично повреждая слизистую оболочку мочевых путей, эпителий канальцев, интерстициальную ткань, хроническое воспаление в дальнейшем вовлекает в патологический процесс клубочковый аппарат с ишемией и повреждением капилляров с развитием капиллярно-паренхиматозного блока [96, 97].

В ряде случаев при тяжелых обострениях хронического пиелонефрита возникают клиничко-лабораторные синдромы, медикаментозная терапия которых не всегда эффективна. Это прежде всего общая интоксикация, нарушения гемореологии, возможность генерализации инфекции на фоне иммунодефицита, почечная недостаточность. При этом показана эфферентная терапия с иммунокорригирующим, детоксикационным и реокорригирующим действием — *плазмаферез, его сочетание с плазмо-сорбцией, плазмообмен, энтеросорбция, иногда — УФО крови* [15, 64, 86].

ОТТОРЖЕНИЕ ПОЧЕЧНЫХ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ

Основу реакции отторжения составляет тканевая несовместимость против чужеродных антигенов, свойственных клеткам и тканям трансплантата. Отторжение формируется при достаточном наличии антигенов, способных запустить иммунный ответ у реципиента, а также на фоне высокой реактивности его иммунной системы. Реакция тканевой несовместимости проходит в своем формировании фазы антигенного распознавания, специфической перестройки иммунной системы с выработкой эффекторных механизмов (клеточных по типу ГЗТ и гуморальных — ГНТ) и завершается деструкцией трансплантата.

В зависимости от генеза и клинических проявлений выделяются следующие варианты отторжения почечных аллотрансплантатов:

Сверхострое отторжение

Развивается в первые минуты или часы после формирования анастомозов между сосудами донорской почки и реципиента. Сверхострое отторжение вызвано наличием у реципиента лимфоцитотоксических антител к антигенам донорской почки. Как правило, еще в ходе операции на эндотелии почечных сосудов реализуется реакция с фибриноидным некрозом, массивным тромбообразованием и прекращением кровотока в трансплантате. Реакция завершается удалением пересаженной почки [34].

Ускоренное отторжение

Данный вариант отторжения возникает в первые четыре дня с момента операции и несет в себе черты как гуморальных, так и клеточных механизмов патогенеза. Его клинические проявления включают олигурию, азотемию, гипертермию, артериальную гипертензию, возрастание размеров и плотности трансплантата. Иммуносупрессивная терапия проводится с использованием анти timоцитарного глобулина в течение 2 недель в дозе 3-5 мг/кг в сутки, при неэффективности — ОКТ-3 (препаратом моноклональных антител к антигену СД-3 на человеческих Т-лимфоцитах). Наиболее эффективно снижает уровень антилимфоцитарных антител к ткани трансплантата *интенсивный плазмаферез, который должен комбинироваться с иммуносупрессорами* [90, 112].

Острое отторжение

Этот тип реакции может развиваться на любом этапе после трансплантации почки, но чаще наблюдается в течение первого месяца с момента операции. Патогенетические механизмы острого отторжения включают иммунную реакцию к антигенам комплекса гистосовместимости, которая реализуется в ходе запуска гиперчувствительности замедленного типа. Антигены 1 и 2 классов HLA активируют цитотоксические Т-лимфоциты, макрофаги, Т-хелперы с последующим запуском синтеза целого ряда цитокинов, также участвующих в повреждении тканей трансплантата.

Клиническая картина складывается из олигурии, артериальной гипертензии, задержки жидкости, лихорадки, болевого синдрома. При лабораторных и инструментальных исследованиях обнаруживается уплотнение трансплантата со снижением кровотока в нем, рост уровня креатинина, падение экскреции натрия. Морфологически выявляется картина раличной степени тяжести артериита, лимфомоноцитарной инфильтрации, повреждения тубулоинтерстиция, в ряде случаев — очаговые инфаркты трансплантата.

Лечение острого отторжения, как правило, начинается с пульс-терапии метилпреднизолоном внутривенно до 0,5 г ежедневно или через день, с курсовой дозой до 2—3 г, последующим переходом на пероральный прием преднизолона (при наличии клинического эффекта). Рефрактерность к стероидам требует использования антимоноцитарного глобулина в течение недели или препарата ОКТ-3 до двух недель.

Именно при остром отторжении трансплантата наиболее широко применяются эфферентные методы, прежде всего *плазмаферез* [40, 65, 68, 102, 154]. Применяя плазмаферез до семи операций на курс с заменой от 2,3 до 4,8 л плазмы за сеанс, L.H. Vanowsky et al. [105] добился восстановления функции трансплантата при остром отторжении у 56% больных.

К *показаниям для плазмафереза* относят [90]: *острое отторжение в ранние сроки после пересадки, резистентность к стероидам, острое отторжение в случаях повторных трансплантаций почек, предоперационную подготовку больных с высоким уровнем сенсibilизации к трансплантационным антигенам* (в этом варианте проводят 5—10 сеансов до вмешательства и на 7, 14, 21 и 28-е сутки после него). *Противопоказаниями* считаются геморрагический синдром, тромбоцитопения ниже 50 тыс, развитие инфекционных осложнений.

Кроме плазмафереза, при остром отторжении применялась *плазмифiltrация* — шесть сеансов с обработкой до 5 л плазмы и последующим введением 20 г иммуноглобулина G [117]. С учетом патогенеза обоснованным представляется проведение *плазмолимфоцитафереза* [149].

Хроническое отторжение

Данный вариант служит наиболее частой причиной несостоятельности трансплантата в позднем послеоперационном периоде.

Патогенетически значимыми механизмами являются иммунное воспаление с повреждением эндотелия почечных сосудов монокинами, освобождением факторов роста, синтезом адгезивных молекул, мезангиальной пролиферацией клубочков. Кроме иммунных процессов, активно изучаются нарушения внутрипочечной гемодинамики с возникновением гиперфилтрации в сосудах клубочков, роль артериальной гипертензии, гиперлипидемии, декомпенсированного сахарного диабета, пожилого возраста донора [147].

К мерам профилактики хронического отторжения относятся: тщательный подбор пары донор—реципиент, адекватная иммуносупрессия (что может предупредить острое отторжение), санация очаговой и профилактика раневой инфекции, предупреждение пневмоцистной и мегаловирусной инфекций, рациональное питание, контроль артериальной гипертензии. При наличии активности иммуновоспалительного процесса и прогрессирующего падения функций трансплантата (что может быть подтверждено биопсией) проводят пульс-терапию метилпреднизолоном, при недостаточной дозе циклоспорина А его дозу увеличивают [84].

Комплексная терапия активного хронического отторжения может дополняться эфферентными методами, в частности, *плазмаферезом с иммунокорригирующим действием*. Как при остром, так и при хроническом отторжении патогенетически оправдано использование *плазмообмена*, в том числе *криосорбированной аутоплазмы* [45].

Литература

1. Андреева Н.Е., Николаев А.Ю., Варшавский В.А. и др. Сочетание гломерулонефрита при эссенциальной смешанной криоглобулинемии с IgA-нефропатией. Эффект от лечения плазмаферезом и хлорбутином // Терапевт. арх. — 1984. — Т. 56, №7. - С. 97-99.
2. Астахов Ю.И. Плазмаферез в комплексном лечении пиелонефрита, осложненного уросепсисом и гнойной интоксикацией: Дис... канд. мед наук Барнаул. - 1993. - 137 с.

3. Баркаган З. С., Берестова С.А. Место плазмафереза в комплексной терапии иммунных системных микротромбоваскулитов//Гравитационная хирургия крови. - М., 1983. - С. 84-85.

4. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М. — 1988. — 518 с.

5. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л., Семенкова Е.Н. и др. Иммунологические методы оценки активности некротизирующих васкулитов (гранулематоза Вегенера и микроскопического полиартрита) с поражением почек//Терапевт. арх. — 1996. — Т. 68, №6. - С. 50-52.

6. Белоцерковский М.В. Интенсивная коррекция нарушений липидного обмена методами эфферентной терапии: Дис. д-ра мед. наук. — СПб., 1997.

7. Белявский А.Д., Ушакова Н.Д., Поляк А.М. и др. Иммунодефицит и тактика его коррекции методами эфферентной терапии при остром гнойном пиелонефрите//Мат-лы IV Всесоюз. съезда урологов. М., 1990. — С.353-354.

8. Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Концепция экстракорпоральной гемокоррекции//Эфферентная терапия. — 1997.—Т.3, №4. — С.3—6.

9. Бреннер Б.М., Хистеттер Т.Х. Тубулоинтерстициальные заболевания почек//Внутренние болезни / Под ред. Т.Р.Харрисона. — 1995. — Т.6. — С.346—368.

10. Васильев В.И., Соловьев С.К., Чиклики А.С. и др. Положительное воздействие комбинированной терапии (плазмаферез в сочетании с пульс-терапией) на лечение криоглобулинемического гломерулонефрита и язвенно-некротического васкулита у больной болезнью Шегрена//Терапевт. арх. — 1987. — Т. 59, № 11. — С.54-59.

11. Ветров В.В. Плазмаферез в сочетании с лазерным облучением крови в комплексной терапии острого пиелонефрита беременных//Эфферентная терапия. - 1998. - Т. 4, №2. - С.17-21.

12. Власенко А.Н. Роль и место плазмафереза и лимфоцитоплазмафереза в комплексной терапии диффузных болезней соединительной ткани: Дис... д-ра мед. наук. ВМедА. — СПб. — 1995. — 432 с.

13. Галенок В.А., Жук Е.А. Иммунологические аспекты патогенеза диабетических ангиопатий//Терапевт. арх. — 1998. — Т.70, №10. — С.5-10.

14. Гендель Л.Л., Гуревич К.Я., Дубикайтис А.Ю., Ганопольский Е.И. Инфузионная программа для операции экстракорпоральной гемокоррекции//Эфферентная терапия. -1995.-Т.1, №3.-С. 53-55.

15. Гендель Л.Л., Антонов А.В., Серков В.Ф. и др. Использование эфферентных методов в комплексном лечении больных с острым пиелонефритом//Эфферентная терапия. - 1997.-Т. 3, №3. - С.56-59.

16. Глэссок Р.Д., Бреннер Б.М. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит//Внутренние болезни/Под ред. Т.Р.Харрисона. М, 1995. — Т.6. — С.295-298.

17. Глэссок Р.Д., Бреннер Б.М. Гломерулопатии, связанные с полисистемными заболеваниями//Внутренние болезни/Под ред. Т.Р.Харрисона. М., 1995. — Т.6. - С.316-329.

18. Голенков А.К., Златина А.Р., Кузьмина Э.С. и др. Лечебный плазмаферез при парапротеинемиях//Гравитационная хирургия крови. — М., 1983. — С.44—45.

19. Гордовская Н.Б., Краснова Т.Н., Браун Л.А. и др. Поражение почек при криоглобулинемии//Терапевт. арх. — 1990. — Т.62, №6. — С.113-117.

20. Гордовская Н.Б., Комягин Ю.В., Азарова В.Р., Куликова И.Ю. Криоплазмаферез в лечении нефротического синдрома у больной с криоглобулинемией и НВУ-антигенемией//Терапевт. арх. — 1994.-Т.66, №6. — С.69-70.

21. Городецкий В.М., Рыжко В.В. Плазмаферез в терапии заболеваний, обусловленных иммунной патологией//Терапевт, арх. — 1984. — Т.56, №6. — С.19-23.

22. Гринштейн Ю.И. Клинико-морфологические особенности поражения почек при системных васкулитах//Нефрол. семинар-98. — СПб., 1998. — С.17-22.

23. Гуревич К.Я., Гендель Л.Л., Антонов А.В. и др. Использование эфферентных методов в лечении острого вторичного пиелонефрита//Лечебный плазмаферез / Мат-лы науч.-практич. конф. — СПб., 1997. — С.57-58.

24. Гусева Н.Г., Аникина Н.В., Мульдьяров П.Я., Веникова М.С. Склеродермическая нефропатия: клиника, диагностика и лечение.—М., ВНИИМИ.-1986. — 61с.

25. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. — М: Мед. — 1993.-267С.

26. Гусева Н.Г. Проблемы диагностики и лечения системной склеродермии//Рус. мед. журнал. — 1998. — №8. — С.486-492.

27. Давыдов А.В. Эфферентная терапия в комплексном лечении острого пиелонефрита у беременных. Дис... канд. мед. наук. Барнаул., 1993. — 155 с.

28. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия (патогенез, лечение, профилактика)//Врач. — 1996. — №5. — С. 16-20.

29. Дорофеев С.Б., Тов Н.Л., Мовчан Е.А. и др. Ближайшие результаты применения плазмафереза у больных хроническим гломерулонефритом//Терапевт. арх. - 1991. - Т. 63, №10. - С.119-122.

30. Дядык А.И., Шталева Н.И., Баэрий А.Э. и др. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Обзор//Терапевт. арх. — 1995.-Т.67, №4. — С.64.

31. Еникеева З.М., Белов С.Е., Кузинов А.И. и др. Применение плазмафереза у детей с нефротическим синдромом//Педиатрия. — 1991. — №7. — С.94-96.

32. Иваева Л.А., Карташева В.И., Назаренко П.В. и др. Предварительные результаты изучения эффективности гемосорбции в лечении детей с волчаночным нефритом//Педиатрия. — 1989. — №5. — С.26-31.

33. Иванова М.М. Прогноз заболевания и особенности лечения больных системной красной волчанкой в различных возрастных группах//Терапевт. арх. — 1985.-Т.57, №6. - С. 125-128.

34. Ильинский И.М., Розенталь Р.Л. Патология почечных аллотрансплантатов. — Рига., 1990. — С.54-65.

35. Казакова И.А., Журавлев Д.М. Клинико-патогенетические аспекты лечебного применения плазмафереза у больных нефротическим синдромом//Диагностика и лечение нефропатий в стадии хронической почечной недостаточности/Сб. мат-лов V конф. нефрологов Северо-Запада России.: СПб. 1997. — С.60.

36. Карташева В.И., Донов Г.И., Фоменко Т.М. и др. Синхронизация плазмафереза и пульс-терапии в комплексном лечении высокоактивного гломерулонефрита у детей//Педиатрия. — 1991. — №7. — С.69-74.

37. Клепиков П.В., Цогтдояр Д., Ермоленко В.М. Применение изолированной ультрафильтрации при резистентном к действию диуретиков нефротическом отеке//Терапевт. арх. — 1989.-Т. 61, №6. — С.94-96.

38. Климов А.Н., Белоцерковский М.В., Гуревич К.Я. и др. Курсовое применение плазмообмена экстракорпорально модернизированной аутоплазмой на основе технологии криоплазмсорбции//Эфферентная терапия. — 1995-Т. 1 №3 — С.29-36.

39. Клиническое применение плазмафереза /Под ред. Д.Ненова, В.Нефедова. — Новосибирск., 1991. — 109 с.

40. Коваленко Д.В., Чернобривцев П.А., Лунева А.Г. Плазмаферез в комплексном лечении кризов отторжения пересаженной почки//Урология. — Киев. — 1990. - Вып.24. - С.132-134.
41. Козлов В.А., Синюхин В.И., Котлярова Т.А. и др. Антибактериальная терапия воспалительных урологических заболеваний при применении методов экстракорпоральной детоксикации//Урология и нефрология. — 1987. — №6. — С.22-25.
42. Коновчук В.Н., Актеньев С.А., Ротар В.И. и др. Функциональное состояние почек как критерий дифференциального подхода к лечению тяжелых эндотоксемий//Нефрол. семинар-98. СПб. — 1998. — С. 122-123.
43. Коноплева Л.В. и др. Влияние сочетанного применения гемосорбции и плазмафереза на гемореологические и гемодинамические показатели у больных гипертонической болезнью//Клинич. мед. — 1992. — №1. — С.54—56.
44. Кузнецов И.А., Мазуров В.И., Белоцерковский М.В., Шелухин В.А., Гуревич К.Я. Новый метод эфферентной терапии хронического гломерулонефрита//[Всеросс. съезд нефрологов. — Казань., 1994. — С.205.
45. Кузнецов И.А. Функциональное состояние иммунной системы у больных различными клинико-морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита. Дис... канд. мед. наук. СПб., 1993. — 160 с.
46. Кузнецова О.П., Воробьев П.А., Чистова В.С. и др. Применение плазмафереза при нефротическом синдроме//Терапевт. арх. — 1988. — Т.60, №8. — С.96-98.
47. Лебедева М.В., Балкарова И.М., Лукичева Т.Н. и др. Микроальбуминурия как один из ранних диагностических признаков поражения почек у пациентов с нарушением пуринового обмена//Терапевт. арх. — 1996. — Т.68, №6. — С.40-43.
48. Лопаткин Н.А., Козлов В.А., Данилков А.П. Плазмаферез в комплексной терапии больных острым пиелонефритом и уросепсисом//Урология и нефрология. - 1985., №6. - С.3-9.
49. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. — М. — 1989. - С.96-102, 264-280.
50. Маждраков Г., Попов Н. Болезни почек. София. — 1980. — С.562-564.
51. Мазуров В.И., Крысюк О.Б., Шелухин В.А. и др. Эффективность эфферентной терапии у больных подагрой//Труды Воен.-мед. акад. — СПб: ВМедА, 1993. - Т.233. - С.102-106.
52. Мазуров В.И., Шелухин В.А., Кузнецов В.И. и др. Современные возможности активной терапии нефротического синдрома при хроническом гломерулонефрите//Нефрол. семинар — 1996.-СПб, 1996. — С.179-180.
53. Мазуров В.И., Шелухин В.А., Новик А.А. и др. Перспективы иммуносупрессивной терапии при хроническом гломерулонефрите//Клинич. мед. и патофизиология. - 1996. - №1. - С.13-18.
54. Маргулис Е.Я., Савченко В.Г. Результат 5-летнего применения метода криогепаринопреципитации плазменных белков (селективного плазмафереза) у больных с иммунокомплексной патологией//Терапевт. арх. — 1989. — Т.61, №7. — С.65-69.
55. Милованов Ю. С, Комягин Ю.В., Николаев А.Ю. Плазмаферез в лечении быстро прогрессирующего гломерулонефрита//Терапевт. арх. — 1993. — Т.65, №6. - С.27-30.
56. Милованов Ю.С. Плазмаферез в лечении хронического гломерулонефрита//Терапевт. арх. - 1994. - Т.66, №12. - С.37-39.

57. Москалева Е.С., Игнатова М.С., Корнеева В.А. и др. Плазмаферез в комплексной терапии прогрессирующих форм гломерулонефрита//Терапевт. арх. — 1994. - Т.66, №6. - С.42-45.
58. Мухин И.А., Серое В.В., Максимов Н.А. и др. Некоторые особенности гиперрекемического варианта латентного гломерулонефрита//Терапевт. арх. — 1985. - Т. 57, №6. - С.43-46.
59. Мухин Н.А. Иммунодепрессанты и быстро прогрессирующие иммуновоспалительные заболевания//Клинич. фармакол. и терапия. — 1994. — №4. — С.36-37.
60. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Саложин КВ. и др. Антиэндотелиальные антитела при системной красной волчанке у мужчин: связь с поражением почек и антифосфолипидным синдромом//Терапевт. арх. — 1996. — Т.68, №6. — С.46-49.
61. Неверов Н.И., Сринивас К.В. Нефротическая гиперлипидемия и ее клиническое значение//Терапевт. арх. — 1990. — Т. 62, №6. — С. 150.
62. Непмарк А.И., Неймарк И.И., Калинин А.П. Эфферентная терапия при хирургических и урологических заболеваниях. — Красноярск., 1991. — С.152—156.
63. Неймарк А.И., Давыдов А.В. Использование плазмафереза в комплексном лечении больных пиелонефритом беременных//Акушерство и гинекология — 1993. -№5. -С.18-21.
64. Неймарк А.И., Яковец Я.В., Астахов Ю.М. Плазмаферез в коррекции нарушенной системы гемостаза у больных острым и хроническим пиелонефритом//Эфферентная терапия. — 1996. — Т. 2, №4. — С.45-49.
65. Овчаров А.А., Левицкий Э.Р., Бектимиров Р.А. Плазмаферез при кризе отторжения пересаженной почки//Гравитационная перегрузка крови. — М. — 1983. -С.95-101.
66. Пилотович В. С, Буглова С.Е., Левин В.И. и др. Сравнительная оценка методов активной терапии нефротического синдрома//Эфферентная терапия. — 1996. - Т.2, №2. - С.25-28.
67. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения/Метод, пособие для врачей под ред. Ю.М.Лопухина//Эфферентная терапия. — 1996. — Т.2, №4. - С.3-35.
68. Полозов А.Б., Львович В.Л., Осипова О.В. и др. Возможности применения плазмафереза в нефрологической практике и у реципиентов почечного трансплантата//Нефрол. семинар.-1996. — СПб. — 1996. — С.208-209.
69. Поражение почек при системных заболеваниях/Метод, реком. под ред. И.Е.Тареевой. М. — 1988. — 28 с.
70. Пыриг Л.А., Дранник Г.Н., Таран Е.И. и др. Влияние гемосорбции на клинико-иммунологические показатели при быстро прогрессирующем гломерулонефрите//УШ Междунар. симпози. по гемосорбции/Тезисы докл. — Киев. — 1986. — С.78.
71. Рыжко В.В., Городецкий В.М., Алексанян М.Ж. и др. Проблемы плазмозамещения при проведении лечебного плазмафереза//Терапевт. арх. — 1989 — Т.61 №7. - С.60-65.
72. Рябов СИ. Лечение нефротического синдрома//Нефротический синдром/Под ред. С.И.Рябова. — СПб. — 1992. — С.261-268.
73. Савицкий И.В., Дорофеев СБ., Тов Н.Л., Баркаган Л.З. Влияние лечебного плазмафереза на систему гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом//Клинич. медицина. — 1990. — №6. — С.65-68.

74. Самодумова М.Г., Рытин Л.Л., Попов СМ. Применение криоплазмасорбции в комплексной терапии больных с диабетической нефропатией//Нефрол. семинар 1996. - СПб. - 1996. - С.221.
75. Семенкова Е.Н., Кривошеева О.Г. Современные подходы к лечению системных васкулитов//Клинич. фарм. и терапия. — 1995. — №2. — С.43—46.
76. Смирнов А.В. Экстракорпоральные методы лечения гиперлиппротеидемий//Проблемы хронической почечной недостаточности/Мат-лы IV конф. нефрологов Северо-Запада России. — СПб. — 1995. — С.75-80.
77. Соколов А.А., Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Белоцерковский М.В. Эффективная терапия в комплексном лечении болезней накопления. (Пособие для врачей). — СПб. — 1998. -72с.
78. Соловьев С.К., Насонова В.А. Современные представления об интенсивной терапии системной красной волчанки//Рус. мед. журнал. — 1998. — Т.6, №18. — С.1195-1198.
79. Справочник по нефрологии под ред. И.Е.Тареевой, Н.А.Мухина. — М. — 1986. - С. 64-65.
80. Тареева И.Е., Янушкевич Т.Н., Шилов Е.Н. Быстро прогрессирующий волчаночный нефрит//Терапевт. арх. — 1990. — Т.62, №6. — С.46-49.
81. Тареева И.Е., Шилов Е.Н., Краснова Т.Н. и др. Прогноз больных быстро прогрессирующим волчаночным нефритом при различных методах лечения//Терапевт. арх. — 1994. — Т.66, №6. — С.4-7.
82. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита//Терапевт. арх. - 1988.-Т.60, №6. - С.3-7.
83. Тишко В.В., Шелухин В.А., Зоткин Е.Г., Ващенко В.И. Изучение некоторых показателей реологических свойств крови у больных хроническим гломерулонефритом//Клинич. лабор. диагностика. — СПб. — 1996. — С.205—206.
84. Тишко В.В., Вельских А.Н., Ващенко В.И. и др. Влияние плазмообмена экстракорпорально модифицированной аутоплазмы на гемореологические показатели у больных хроническим гломерулонефритом//Лечебный плазмаферез/Мат-лы науч.-практ. конф. — СПб. — 1997. — С.56.
85. Тишко В.В. Экстракорпоральная реокоррекция в комплексном лечении больных хроническим гломерулонефритом. Дис... канд. мед. наук. ВМедА. — СПб. - 1998. - 151 с.
86. Трусов В.В., Филимонов М.А., Мосеев Д.С. и др. Экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение крови в терапии хронического пиелонефрита//Нефрол. семинар 1996. - СПб. - 1996. - С.244-245.
87. Хамшион Л.З., Чичасова Н.В., Каневская М.З. и др. Гломерулонефрит при ревматоидном артрите//Ревматология. — 1989. — №4. — С.18-23.
88. Цыгин А.Н., Сергеева Т.В. Лечение гломерулонефрита у детей//Рус. мед. журнал. - 1998. - №9. - С.580-585.
89. Чиж: А. С. Нефротический синдром//Нефрология в терапевтической практике. — Минск: Высшая школа. — 1994. — С131—135.
90. Шабанова Л.Н., Кабаков А.Б., Акимова С.Л. Трансплантация почки. СПб. - 1998. - 48 с.
91. Шахманова М.Ш., Шестакова М.В., Чугунова Л.А. и др. Вазоактивные факторы эндотелия сосудов у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с поражением почек//Терапевт. арх. — 1996. — Т.68, №6. — С.43-45.
92. Шелухин В.А., Кузнецов И.А., Белоцерковский М.В. Современные подходы к комплексной терапии быстро прогрессирующим гломерулонефритом//Клиническая морфология в нефрологии / 2-я науч.-практич. Конф. — 1994. — С.141—142.
93. Шестакова М.В., Неверов Н.И., Дедов И.И. Роль внутриклубочковой гипертензии и липидов в развитии диабетической нефропатии//Терапевт. арх. — 1993. - Т.65, №6. - С.61-64.
94. Шилов Е.М. Иммунодепрессивная терапия активных форм нефрита: Дис... д-ра мед. наук в форме науч. доклада. М. — 1994. — 70 с.
95. Шулуцко Б.И., Константинов Ю.В. Синдром злокачественной артериальной гипертензии: истины бесспорные и сомнительные//Терапевт. арх. — 1990. — Т.62, №6. -С.121.
96. Шулуцко Б.И. Болезни печени и почек. — СПб. — 1995. — С.449—455.
97. Шулуцко Б.И. Воспалительные заболевания почек. — СПб. — 1996. — 255 с.
98. Юданова Л.С., Осипова О.В., Волошинова Е.В. и др. Плазмаферез в лечении хронического гломерулонефрита//Терапевт. арх. — 1989. — Т.61, №6. — С.126-127.
99. Янушкевич Т.Н., Клепиков П.В. Применение сверхвысоких доз кортикостероидов при лечении наиболее тяжелых вариантов волчаночного нефрита//Терапевт. арх. - 1990. - Т.62, №6. - С.50-53.
100. Adler S., Bruns F.J., Frally D.S. et al. Rapid progressive glomerulonephritis. Relapse after prolonged remission//Arch. Juter. Med. — 1981. — Vol.141, №7. — P.852-854.
101. Alexander J.H., Schaepeel G.J., Edwards K.D. Increased incidence of coronary heart disease associated with combined elevation of serum triglyceride concentrations in nephrotic syndrome in man//Med. J. Austral. — 1974. — Vol.2, №4. — P. 119-122.
102. Allen N., Slapak M., Lee H. Plasma exchange in renal allograft rejection//Therapeutic Plasma Exchange / Ed.H. Gurland et al. — Berlin etc.: Springer, 1981. — P.175-190.
103. Asaba H., Rekoba S., Bergstrand A. et al. Clinical trial of plasma exchange with a membrane filter in treatment of crescentic glomerulonephritis//Clin. Nephrol. — 1980. — Vol.14, №2. — P.60-65.
104. Balow J.E., Austin H.F., Tsokos G.C. Plasmapheresis therapy in immunological mediated rheumatic and renal diseases//Clin. Immunol. Rev. — 1984. — Vol.3, №2. — P.235-272.
105. Banowsky L.H., Cortese J., Latton J. et al. Plasmapheresis-adjunctive treatment for steroid — resistant rejection in renal transplantation//Virology. — 1984. — №1. — P.14-16.
106. Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M. et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura — hemolytic uremic syndrome//New Engl. J. Med. — 1991. - Vol.325, №4. - P.388-397.
107. Berstein S.P., Humes H.D. Reversible renal insufficiency in multiple myeloma//Arch. Intern. Med. — 1982. — Vol.142, №12. — P.2083-2086.
108. Blumenstein M., Gokel S.M., Samtleben N. et al. Rapid progressive Glomerulonephritis bei einem jungen Mann mit gunstigen Verlauf//Internist. — 1981. — Vol.22, №10. - S.649-652.
109. 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. - Vol.22, №3. - P. 121-126.
110. Bruns F.J., Adler S., Fraley D.S. et al. Long-term follow-up of aggressively treated idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis//Amer. J. Med. — 1989. — Vol.86, №4. — P.400-406.

111. *Cameron J.S.* Henoch-Schonlein purpura//Textbook of Nephrology/Ed. S.G.Massry, R.J.Glassock — Baltimore, Williams and Wilkins. — 1983. — P.6-104.
112. *Cardella C* Plasma exchange and renal transplantation//. Clin. Apheresis. — 1985. - Vol.2, №4. - P.405-409.
113. *Cohen D.J., Sherman W.H., Osserman E.F. et al.* Acute renal failure in patients with multiple myeloma//Amer. J. Med. - 1984. - Vol.76, №2. - P.247-256.
114. *Couser W.G.* Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenic mechanisms and therapy//Amer. J. Kidney Dis. — 1988. — Vol.21, №6. — p.449-464.
115. *Dan P.C., Kahalen M.B., Sageliel R.W.* Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma//Arthr. and Rheumat. — 1981. — Vol.24, №9. — P.1128-1138.
116. *Glockner W.M., Sieberth H.G., Wichmann V.E. et al.* Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled multi-center study//Clin. Nephriol. - 1988. - Vol.29, №1. - P. 1-8.
117. *Fassbinder W., Ernst W., Stutte H.J. et al.* Behandlung der akuten vascularen Transplantatabstobung mit Plasmafiltration//Nieren-U. Hochdruck-krankh. — 1986. -№3. -S.124-133.
118. *Ferri C, Moriconi L., Gremignai G. et al.* Treatment of renal involment in mixed — cryoglobulinemia with prolong plasma exchange//Nephrologie. — 1986. — Vol.43, №2. - P.246-253.
119. *Frasca G.M., Zoumparidis N.G., Borgino L.C. et al.* Plasma exchange treatment in rapidly progressive glomerulonephritis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies//Int. J. Artif. Organs. - 1992. - Vol.16, №2. - P.181-184.
120. *Geltner D., Kolm R. W., Corevic P.D. et al.* The effect if combination therapy (steroids, immunosuppressives and plasmapheresis) on 5 vixed cryoglobulinemia patients with renal, neurologic and vascular involment//Arthritis Rheum. — 1981. — Vol.24, №12. - P.1121-1127.
121. *Grutzmacher P., Vallbracht C, Scheuermann E. et al.* Combined LDL — aphe resis and hemodialysis in a patient with end stage renal disease and accelerated coronary atherosclerosis//ASAIO — Trans. — 1991. — Vol.37, №3. — P.435-436.
122. *Johnson W.J., Kyle R.A., Pineda F.F. et al.* Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy//Arch. In tern. Med. - 1990. - Vol.150, №5. - P.863-869.
123. *Keane W.F., Kasiske E.L., O'Donnel M.D.* Lipids and progressive glomerulo-sclerosis//Amer. J. Nephrol. — 1988. — Vol.8. — P.261—271.
124. *Kincaid-Smith P., Anthony G.E.* Plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis//Amer. J. Med. - 1978. - №65. - P.564-566.
125. *Keller F., Oehlenberg B., KunzendorfV. et al.* Long-term treatment and progno sis of rapidly progressive glomerulonephritis//Clin. Nephrol. — 1989. — Vol.31. — P.190-197.
126. *Leaker B.R., Becker G.J., DowlingJ.P. etal.* Rapid improvement in severe lupus glomerular lesions following intensive plasma exchange associated with immunosup-pression//Clin. Nephrol. — 1986. — Vol.25. — P.236-244.
127. *Lewis E.J.* Plasmapherese. Anwendung bei der Behandlung der schweren lupus-nephritis//Aktuelle Nephrologie. — 1983. — Bd 1. — S.130-131.
128. *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Lan S.P. et al.* Controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis//N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol.326. №21. — P. 1373-1379.
129. *Lockwood CM., Boulton-Jones J.M., Lowenthal R.M. et al.* Recovery from Go odpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis//Brit. med. J. - 1975. - Vol.2. - P.252-254.
130. *Lockwood CM., Rees A.J. et al.* Plasma exchange and immunosuppression in the treatment of fulminant immuno-complex crescentic nephritis//Lancet. — 1977. — Voll, №8002. - P.63-67.
131. *McGinley E., Watkins R., McLay A. et al.* Plasma exchange in the treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis//Nephron. — 1985. — Vol.40, №4. — P.385-390.
132. *McKenzie R. G. et al.* Glomerulonephritis secondary to mixed polyclonal cryoglobulinaemia: response to immunosuppression and plasmapheresis//Austral. N.-L. J. Med. - 1981. - Vol.11, №5. - P.529-533.
133. *McLeod B., Sassetti R.J.* Plasmapheresis with return of cryoglobulinemia//Blo-od. - 1980. - Vol.55, №5. - P.866-870.
134. *Moake J.L.* TTP — desperation, empiricism, progress//New Engl. J. Med. — 1991. — Vol.325, №4. — P.426-428.
135. *Moore H.C., Sheehan H.L.* The Kidney of scleroderma//Lancet. — 1952. — Vol.1. - P.68-70.
136. *Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M. et al.* Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease//Lancet. — 1982. — Vol.2. — P.1309—1311.
137. *Obrador G.T., Ziegler Z.R., Shaddock R.K. et al.* Effectiveness of cryosuperna-tant therapy in refractory and chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpu-ra//Amer. J. Med. - 1993. - Vol.42, №2. - P.217-220.
138. *Olbricht C.J.* Patholophysiology and therapy of lipid abnormalities in renal dise-ase//Klin. Wochenschz. - 1991. - B.69, H.5. - S.455-462.
139. *Ressel J., Fitzharri M., Corringham R. et al.* Plasma exchange vs. peritoneal dia-lysis for removing Bençe-Jones protein//Brit. Med. J. — 1978. — Vol.2. — P.1397.
140. *Riffler G, Chalopin J.M., Zech P. et al.* Treatment of idiopathic glomerulonephri-tis by immunodepression and plasma exchange. A prospective randomised study//Proc. Europ. Dialys. Transplant. Ass. — 1980. — Vol.18. — P.493-502.
141. *Rizzo G.J., Shires D.I., Rifkin S.* Plasmapheresis treatment of rapidly progressive glomerulonephritis//Dialys a. Transplan. — 1981. — Vol.10, №2. — P.126-129.
142. *Roberts A. W., Gillett E.A., Fleming S.J.* Hemolytic uremic sindrome — thrombo-tic thrombocytopenic purpura: outcome with plasma exchange//. Clin. Apheresis. — 1991. — Vol.6, №2. — P.150-154.
143. *Rock G., Shumak K., Kelton J. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma exchange//Transfusi-on. - 1992. - Vol.32, №5. - P.710-714.
144. *Samtleben W., Lysadht M.J., Gurland H.J.* Plasma exchange in lupus nephritis: rationale and clinical expirience//Dialys. Transplant.- 1985. — Vol.14, №4. — P.213-217.
145. *Sanz G.D., Barbolla M.L., Fernander J. et al.* Plasmapheresis in the treatment of extracapillary glomerulonephritis//Med. Clin. (Bare). — 1980. — Vol.74. — P.337-341.
146. *Schifferli J.A., Berclaz R., Ryser J.E. et al.* Neutropenia in patient with essential cryoglobulinemia type I: rapid reversal dy plasmapheresis//Amer. J. Med. — 1989. — Vol.86, №1. - P.138-140.
147. *Schmidt P.* Is chronic renal transplantat rejection a non-immunological pheno-menon?//Lancet. — 1986. — №8508,— P.693.

148. *Soiling K., Soiling J.* Clearance of Bence-Jones proteins during peritoneal dialysis or plasmapheresis in myelomatosis associated with renal failure//Contr. Nephrol. — 1988. - Vol.68, №3. - P.259-262.
149. *Stegmayr B., Svalander C, Persson H.* Reversal of kidney transplant rejection after plasmapheresis//Transplant. Proc. — 1988. — Vol.20, №4. — P.455-456.
150. *Stevens M., Bone J.* Follow-up prednisolone dosage rapidly progressive crescentic glomerulonephritis successfully treated with pulse methylprednisolone or plasma exchange//Proc. EDTA. - 1984. - Vol.21. - P.594-599.
151. *Suzuki K.* Effects of plasmapheresis on familial type 111 hyperlipidemia associated with glomerular lipidosis, nephrotic syndrome and diabetic mellitus//Atherosclerosis. - 1990. - Vol.80, №3. - P.181-189.
152. *Thysell H., Oxelius V.A., Norlin M.* Successful treatment of hemocytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura with fresh frozen plasma and plasma exchange//Acta Med. Scand. - 1982. - Vol.212, №3. - P.285-288.
153. *Valbonesi M.* Cascade filtration in management of paraproteinemic and immune complex disease//Plasma Separation and Plasma Fractionation / Ed. M. Lysaght, H. Gurland. — Basel etc.: Karger. — 1983. — P.245-253.
154. *Vangelista A., Frasca G.M., di Felice A. et al.* Wirkung der Plasmapherese bei Nierentransplantation — eine kontrollierte Studie//Ztschr. Vrol. Nephrol. — 1986. — №6. - S. 311-316.
155. *Walker R.G., Becker G.J., d'Apice A., Kinkaid-Smith P.* Plasma exchange in the treatment of glomerulonephritis and other renal diseases//Aust. N.Z.J. Med. — 1986. — Vol.16. - P.828-838.
156. *Wheeler D.C., Varghese Z., Moorhead J.F.* Hyperlipidemia in nephrotic syndrome//Amer. J. Nephrol. - 1989. - №9. - Suppl.1. - P.78-84.

ГЛАВА 7

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Большая вероятность возникновения трудно купируемых патологических состояний, патогенетически связанных с прогрессированием эндокринных заболеваний, позволяет рассматривать их нередко как показание для ЭГК. В некоторых случаях такие состояния представляют вариант продукционной ЭИ: роль эндогенных токсических субстанций в такой ситуации могут играть активные гормоны. В то же время в генезе эндокринной патологии нередко ведущую роль играют аутоиммунные процессы, такие как избыточное антителообразование и образование иммунных комплексов; Поэтому экстракорпоральная иммунокоррекция может быть включена в программу лечения таких пациентов.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наибольшее разнообразие патологических явлений, в коррекции которых могут быть использованы методы эфферентной терапии, представляют заболевания щитовидной железы, и в первую очередь — тиреотоксикоз.

Тиреотоксикоз — полиэтиологичный клинко-биохимический синдром, являющийся следствием избытка тиреоидных гормонов трийодтиронина — Т₃ и тироксина — Т₄ в крови с избыточным их действием на органы и ткани всего организма с типичным для тиреотоксикоза гиперметаболизмом.

В большинстве случаев тиреотоксикоз является следствием гиперфункции щитовидной железы — гипертиреоза. Наиболее часто он протекает в форме *аутоиммунного тиреотоксического*

зоба (болезнь Пери—Гревса—Базедова), хотя эта патология может рассматриваться и более широко. В окончательной формулировке она должна определяться как диффузный гиперпластический гиперфункциональный зоб, тиреотоксикоз, инфильтративная офтальмопатия. Имеются определенные особенности этой патологии, среди которых можно отметить тот факт, что женщины болеют в 5 раз чаще мужчин. Кроме того, выявлена семейная предрасположенность к тиреотоксическому зобу, что определяется при наличии в системе HLA таких маркеров, как HLA B8 и HLA DR3.

Известно, что организация данного патологического процесса определяется органозависимым клоном Т-хелперов, чувствительным к антигенам клеток щитовидной железы; при дефиците Т-супрессоров, обусловленном наследственным дефектом. Считают, что для таких пациентов характерен генетический дефект в VI хромосоме, что определяет генетически обусловленный дефект функции Т-супрессоров. Эти изменения субпопуляций лимфоцитов обеспечивают стимуляцию В-лимфоцитов к синтезу антител к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ) на поверхности тиреоидных клеток. Антитела занимают его место, активируют функцию и стимулируют гиперплазию щитовидной железы. Такие антитела к рецептору цитоплазматических мембран под общим названием TSI или TR-ab не являются строго специфичными и обнаруживаются также у больных с подострым тиреоидитом. Наряду с антителами типа TSI могут быть обнаружены антитела к другим тиреоидным аутологичным антигенам, например к тиреоглобулину, нуклеарному компоненту, микросомальной фракции. Аутоиммунный характер несут и другие проявления этого заболевания — офтальмопатия и своеобразное поражение кожи и подкожно-жировой клетчатки голеней, называемое претибиальной миксидемой.

Таким образом, патологическое изменение в иммунной системе пациентов ведет к избыточному образованию тиреоидстимулирующих и тиреотропинстимулирующих антител. Щитовидная железа приобретает автономность, выходит из-под гипоталамо-гипофизарного контроля, а синтез ТТГ подавляется избытком тиреоидных гормонов. Клиническая картина тиреотоксикоза по сути дела является клиникой гормонального эндотоксикоза с выраженным гиперметаболизмом. Она характеризуется:

- разбитостью, эмоциональной лабильностью, спонтанными сердцебиениями;
- повышенной утомляемостью, трудностью сосредоточиться, изменением трудовой активности;
- чувством жара, снижением толерантности к теплу, тремором, который особенно четко проявляется при попытках его скрыть;
- снижением массы тела, пищеварительными расстройствами, в частности, диареей;
- выраженной мышечной слабостью, одышкой.

Наконец, для иммунообусловленного тиреотоксикоза характерны выпячивание глазных яблок и широкое раскрытие глазных щелей с редким миганием (симптомы Дальримпля и Штельвага), а также «классические» глазные симптомы — Грефе, Кохера, Мебиуса и Еллинека, которые раньше в сочетании с наличием диффузного зоба являлись основанием для постановки клинического диагноза базедовой болезни.

Классическим методом определения выраженности тиреотоксикоза и связанного с ним гиперметаболизма еще недавно считалось определение общего потребления кислорода на уровне основного обмена. Величина потребления $O_2 \pm 10\%$ должной величины рассматривалась как *эутиреоидное состояние*. Соответственно, при повышении основного обмена до $+ 20\%$ можно было говорить о *тиреотоксикозе умеренной степени*, $20—30\%$ — *значительной степени*, и, наконец, потребление $O_2 > 30\%$ от должной величины должно было рассматриваться как *предельный тиреотоксикоз*. Наличие гиперметаболизма у таких пациентов подтверждают гипохолестеринемия и умеренная гипогликемия.

В настоящее время при установлении тяжести тиреотоксикоза правилом является проведение скрининговых исследований гормонов в крови. Характерным для диффузного тиреотоксического зоба (ДТЗ) считается значительное повышение уровня T_3 и T_4 и снижение уровня ТТГ. Обычно базальный уровень T_3 повышен в большей степени, чем T_4 . В тех же случаях, когда тиреотоксикоз вызван ТТГ-продуцирующей аденомой гипофиза, повышенный уровень T_3 и T_4 будет определяться на фоне повышенного уровня ТТГ. Аутоиммунный характер органного поражения подтверждает реакция Бойдена, в основе которой лежит агглютинация эритроцитов, нагруженных антигенами щитовидной железы, в присутствии сыворотки крови больного. У лиц с ДТЗ в

крови обнаруживаются антитела к рецепторам ТТГ — тиреостимулирующие иммуноглобулины [11].

Основной медикаментозной терапией тиреотоксикоза в настоящее время считаются препараты тиоурацила: тиамазол — Мерказолил, метизол ICN Polfa, тиразол или пропилтиоурацил — Карбимизол, пропицил. Иммунодепрессивное действие тиамазола в сочетании с непосредственным подавлением синтеза тиреоидных гормонов обуславливает признание за этим средством значения препарата первого выбора. Обычная доза тиамазола — 30 мг/сут в течение 4—8 недель до устранения тиреотоксикоза с переходом на поддерживающие дозы в 10—15, иногда 5 мг/сут. При тяжелом тиреотоксикозе можно начать с дозы 40—60 мг препарата. Критерием достижения эффекта является отсутствие клинических проявлений тиреотоксикоза, нормальный уровень T_3 , T_4 и ТТГ в крови и уменьшение захвата ^{131}I на 50%. Длительность поддерживающей терапии тиамазолом, которая может привести к инволюции зоба, составляет 1—2 года (иногда 5—10 лет). При невозможности отменить тиамазол в связи с ухудшением состояния при переводе на поддерживающую дозу препарата больных следует направлять на хирургическое лечение. Однако тиамазол является препаратом, не безразличным для организма больного, и нередко дает различные осложнения от наиболее частых кожных высыпаний до агранулоцитоза у 0,5% больных, принимающих мерказолил более 4—6 мес.

Альтернативой препаратам тиоурацила считается лития карбонат (0,3 г — 3 раза в день), иногда в сочетании с преднизолоном. Этот препарат также не безразличен для больных и может давать органические осложнения как не опасные для жизни (холестаз с желтухой, острые артропатии в первые 4—8 нед терапии), так и угрожающие жизни в виде полиурии, крупного тремора, нарушения А-V-проводимости и сердечных блокад. В случаях нетяжелого тиреотоксикоза в качестве другой альтернативы тиамазолу (мерказолилу) может быть использован неорганический йод (в форме раствора Люголя), который в максимальной дозировке применяют не более 3—4 нед. Начинают с 30—40 капель 3 раза в день, а затем отходят от начальной дозы по 3 капли за неделю.

Показаниями к экстракорпоральной гемокоррекции считаем:

- необходимость быстрого снятия тиреотоксикоза в случаях подготовки больного к хирургической операции в связи с бо-

льшим зобом, доставляющим больному косметические или функциональные неудобства;

- побочные эффекты анти тиреоидных препаратов, затрудняющие достижение необходимой медикаментозной коррекции тиреотоксикоза;
- сопутствующие тиреотоксикозу иммунозависимые органопатологии, среди которых наиболее соответствует этим показаниям эндокринная офтальмопатия.

Операцией первого выбора при тиреотоксикозе является плазмаферез с плазмосорбцией, учитывая патогенетически обоснованную необходимость сочетания в такой комбинированной операции иммунокорректирующей и детоксикационной направленности. Обычно курс в 2—3 операции позволяет достичь эутиреоза. «Чистый» плазмаферез не позволяет добиться устойчивого эутиреоза, и тиреотоксикоз возобновляется через 3 сут после завершения достаточно интенсивного курса гемокоррекции [9].

Альтернативной операцией может быть гемосорбция на угольных адсорбентах, иногда в сочетании с ГБО в терапевтических одностенных барокамерах [7]. Эффективность гемосорбции повышается при придании гемосорбенту повышенных каталитических свойств за счет его предперфузионной обработки 3% раствором перекиси водорода в количестве 10 мл. Для достижения эутиреоза обычно достаточно короткого курса в 2 операции: после каждого сеанса наступала нормализация показателей T_3 и T_4 , тогда как уровень ТТГ сохранялся исходным. Причем купирование тиреотоксикоза начиналось уже на 15—20 минуте после начала сеанса: исчезало беспокойство пациента, снижалась тахикардия и тахипноэ, уменьшался типичный для тяжелого тиреотоксикоза тремор кистей. При кратковременном существовании мерцательной аритмии после сеанса гемосорбции обычно восстанавливался синусовый ритм [9]. Одновременно гемосорбция способствует снижению антиоксидантной активности крови, что должно угнетать окисление йодида в атомарный йод в митохондриях тиреоцитов, а следовательно, снижает и синтез тиреоидных гормонов.

Необходимость в ЭГК особенно ощутили хирурги-эндокринологи и широко применяют ее в тех случаях, когда больной с явным тиреотоксикозом поступает в хирургический стационар по поводу другого заболевания, требующего срочного вмешательства. В этих случаях применение одного сеанса гемосорбции

может стать фактором непосредственной подготовки к такому вмешательству. Плазмообмен с плазмасорбцией может быть использован у беременных пациенток с тяжелым тиреотоксикозом для уменьшения проявления тиреотоксикоза и избежания токсичности средств, обычно применяемых для их купирования [25]. Это позволяет достичь благоприятного родоразрешения, иногда даже без преходящего тиреотоксикоза у младенцев.

Существует еще одна аутоиммунная органопатология, в большинстве случаев патогенетически связанная с поражением щитовидной железы, — *эндокринная офтальмопатия*. Ее развитие может предшествовать, сочетаться или следовать даже за купированием тиреотоксикоза. Около 5% больных с несомненной офтальмопатией не имеют или не имели тиреотоксикоза [32]. Более того, эта патология может быть связана с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото или первичным гипотиреозом. И, напротив, иногда можно встретить пациентов с тиреотоксическим зобом, у которых нет офтальмопатии.

В настоящее время считают, что *эндокринная офтальмопатия*, особенно если она значительно выражена, является *абсолютным показанием для ЭГК*. В основе патологии лежит появление клона цитотоксических лимфоцитов и цитотоксических аутоантител, чувствительных к антигенам глазных мышц и ретробульбарной клетчатки. Эти лимфоциты и антитела инфильтрируют ретробульбарную клетчатку и глазные мышцы, вызывая хроническое иммунное воспаление, венозный стаз в сосудах орбиты с увеличением объема ретробульбарной клетчатки. В дальнейшем поражаются глазодвигательные мышцы.

Высказывается предположение об отечной и миопатической стадиях эндокринной офтальмопатии как стадиях единого патологического процесса с преимущественными нарушениями в ретробульбарной клетчатке или экстраокулярных мышцах орбиты. Это обуславливает развитие проптоза глазных яблок и диплопии. Считают, что цитотоксические антитела образуются и в щитовидной железе.

Начальные проявления офтальмопатии присущи значительному по тяжести тиреотоксикозу и выявляются в форме симптомов Грефе и Кохера на фоне умеренного экзофтальма, который придает лицу больного выражение ужаса. Эти симптомы разрешаются по мере купирования тиреотоксикоза, однако они могут приобретать и самостоятельное течение. Важным диагностиче-

ским тестом является выявление сенсibilизации лимфоцитов к антигенам клетчатки и глазодвигательных мышц в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с этими антигенами.

Опасными для больного следует считать III и IV степени офтальмопатии:

- *III степень* характеризуется выраженным периорбитальным отеком, проптозом, двоением в глазах, нарушением движения глазных яблок, химозом, болями в глазах, слезотечением;
- *IV степень* может рассматриваться как злокачественный экзофтальм с выраженным периорбитальным отеком, не только проптозом, химозом, инъекцией склер, но и появлением язв на роговицах, вторичной глаукомой, вовлечением в патологический процесс зрительного нерва. Предельно нарушаются движения глазных яблок.

Попытки справиться с такими изменениями консервативными мероприятиями (ретробульбарные блокады солюмедролом) обычно уже истощили себя, и *единственной возможностью переломить течение патологического процесса является использование иммунокорректирующей гемокоррекции*. Плазмаферез в чистом виде дает непостоянные результаты [22]. Поэтому зарубежные исследователи предпочитают в таких случаях использовать *плазмообмены* (примерно на 60—70% ОЦП) в сочетании с иммуносупрессией азотиоприном. Это позволяет достичь быстрого эффекта у всех больных [24]. Длительность заболевания оказывает существенное влияние на непосредственный и отдаленный результаты лечения, поэтому плазмообмен при неуклонном прогрессировании офтальмопатии желательнее использовать раньше [21]. При этом удается купировать не только проптоз, но и явления претитбиальной микседемы [23]. Исходя из патогенеза офтальмопатии, по нашему опыту, считаем, что методом выбора является *иммунокорректирующий плазмаферез* или *сочетание плазмафереза и лейкоцитафереза*. Курс эфферентной терапии составляет 3—4 сеанса.

Если признавать ведущее значение иммунопатогенной природы такого заболевания, как *аутоиммунный тиреоидит*, несомненно, оправданно предлагать терапевтам помощь в виде иммунокорректирующих операций, при наличии высокой активности иммунопатологического процесса. Успех курсового применения типичных иммунокорректирующих плазмаферезов возможен только в

тех случаях, когда эфферентная терапия проводится на фоне обоснованной базисной терапии тиреоидита. В проведении плазмосорбции, в отличие от тиреотоксикоза, у таких больных необходимости чаще всего нет.

Опыт применения методов экстракорпоральной гемокоррекции при заболеваниях щитовидной железы в Клиническом Центре экстракорпоральной детоксикации ВМедА за последние 10 лет на фоне рациональной базисной терапии доказывает как ее эффективность, так и экономическую целесообразность, ибо существенно уменьшает длительность стационарного лечения (табл. 7.1).

Таблица 7.1

Результаты применения экстракорпоральной гемокоррекции при эндокринной патологии щитовидной железы

Диагноз	Количество больных	Результат	
		Хороший + улучшение	Неудовлетворительный
Тиреотоксикоз Эндокринная офтальмопатия	76	74 (97,4%)	2
Аутоиммунный зоб	299	269	3
ВСЕГО	114	109	5

Иногда при патологии щитовидной железы приходится встречаться и с необходимостью срочного выполнения экстракорпоральной детоксикации. Угрожающее жизни состояние в связи с патологией продукции и утилизации тканями тиреоидных гормонов, которое при задержке лечения может превратиться в критическое состояние, представлено достаточно редким патологическим явлением, которое носит название тиреотоксического криза.

Тиреотоксический криз (ТТК) — критическое состояние, возникающее у пациентов с тиреотоксикозом, в основе которого лежат значительные расстройства жизненно важных функций и изменения реактивности организма больного на воздействие неблагоприятных внешних факторов, связанные с патологией щитовидной железы.

Этиология и патогенез ТТК до конца не выяснены. Обычно его считают следствием внезапного и чрезмерного повышения

уровня тиреоидных гормонов и их генерализованных эффектов на периферические ткани, с резким возрастанием активности эндогенных катехоламинов и предельным гиперметаболизмом. Спонтанное возникновение ТТК у больного с тиреотоксикозом невозможно без внешнего стрессового воздействия. Как правило, у пациентов с недиагностированным до того или недостаточно купированным тиреотоксикозом он возникает под влиянием провоцирующих моментов. Это психические или механические травмы, обширные термические ожоги, интеркуррентные заболевания (лакунарная ангина, острая пневмония, гастроэнтерит, бытовое отравление, роды и др.). Факторами, способствующими возникновению спонтанного ТТК, являются:

- необоснованное прекращение тиреотоксической терапии;
- анафилактикоидная реакция на лекарственные средства;
- массивная нагрузка йодом (внутривенное введение рентгеноконтрастных веществ при проведении рентгенологического исследования);
- в некоторых случаях провоцирующим фактором может служить незначительное физическое или психическое перенапряжение.

Строгой зависимости между тяжестью заболевания щитовидной железы и опасностью развития кризовой реакции нет. Любой пациент тиреотоксикозом не застрахован от ТТК. Однако наиболее часто эндокринологу приходится встречаться с послеоперационным ТТК. Это осложнение возникает у больных молодого возраста, преимущественно женщин, которые продолжительное время страдали тиреотоксикозом, длительно и не совсем успешно готовились к операции на щитовидной железе. Характерными условиями развития послеоперационного ТТК могут быть — неадекватность анестезии, значительные технические трудности при выделении и резекции щитовидной железы, повреждение возвратного нерва. Частота ТТК, по сводной статистике М.И.Неймарка [12], составила в среднем 3,62% (на 19 000 вмешательств на щитовидной железе). Иногда ТТК может возникнуть у пациентов с тиреотоксикозом и в другой ситуации, например, после экстренных операций по поводу острых заболеваний органов брюшной полости или механической травмы.

На основании своего опыта Черенко М.П. и соавт. (1987) полагают, что ТТК развивается как необычная реакция организма больного на агрессию, когда изменение функциональной актив-

ности такого организма под влиянием гипертиреозидизма делают его крайне чувствительным к различным ноцицептивным влияниям — травме, гипоксии, инфекции, интоксикации. Значение имеет, кроме того, прямой синэргидный эффект тиреоидных гормонов с катехоламинами. Выброс последних в кровь в ответ на агрессию становится важным звеном системной постагрессивной реакции с выходом тканевого обмена из-под регуляторного контроля на организменном, органном и тканевом уровнях. В связи с этим наряду с нарушениями жизненно важных функций, и прежде всего функциональной системы транспорта O₂, возникает катаболический «взрыв» с характерным для него метаболическим ацидозом, гипергликемией, гипокалиемией на фоне разобщения окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания с повышенной теплопродукцией и снижением синтеза макроэргов.

Чаще это патологическое явление развивается остро и характеризуется значительными нарушениями важных функций, выраженность которых позволяет выделять несколько стадий ТТК, что определяет интенсивность лечения и его прогноз:

- стадию функциональной компенсации;
- стадию субкомпенсации при прогрессировании расстройств;
- стадию функциональной декомпенсации и множественной органной дисфункции.

Клиническая картина «классического» ТТК характеризуется:

- *гипертермией* с горячей мокрой кожей;
- *церебральными симптомами* (возбуждение, бред или апатия), а также тремором;
- *кардиальными симптомами* — высокой тахикардией, повышением системного кровяного АД с высоким пульсовым давлением, которое сменяется мерцательной аритмией, нередко резистентной к традиционному лечению, острой сердечной недостаточностью вплоть до отека легких;
- *диспепсическими расстройствами* в виде анорексии, тошноты, рвоты, диареи.

Лихорадка нерегулярного типа — обычное явление после стрессорных реакций на фоне тиреотоксикоза, в том числе и после вмешательства на щитовидной железе, даже по поводу эутиреоидного зоба. Правильную трактовку осложнения затрудняют начальные проявления инфекционно-воспалительной лихорадочной реакции и abortивные формы ТТК.

Ранним проявлением ТТК является гипертермия: у таких больных возникает чувство жара, появляется сухость во рту. Нередко такие пациенты принимают в постели характерную позу с разведенными в стороны руками и ногами. Клинически состояние больного напоминает вентиляционную недостаточность с гиперкапнией. Лихорадочная реакция клинически проявляется покраснением кожных покровов больного (особенно лицо, шея, локти, колени), они становятся горячими и влажными на ощупь. Температура тела начинает повышаться в начале постепенно (что легко выявляется при динамическом исследовании этого показателя) и может достигнуть 40—41 °С.

Для типичного ТТК характерно раннее выявление энцефалопатии, что чаще всего выражается в беспокойстве больного, треморе, беспорядочных движениях. Больные испытывают чувство страха, и их полный ужаса взгляд обращен к персоналу. Маскообразное лицо, широко раскрытые глазные щели и редкое мигание подтверждают усиление явлений тиреотоксикоза. Нередко агравация ощущений и появление множества жалоб — шума в ушах, давящих болей за грудиной, схваткообразных болей в животе, рези при мочеиспускании, боли в крупных суставах («крутит»). При неадекватном и несвоевременном лечении проявления острой церебральной недостаточности будут прогрессировать, переходя в оглушенность, ступор и кому. Реже явления ТТК напоминают эпилепсию, мозговой инсульт или острый инфаркт миокарда.

Обращает внимание тахипноэ до 40—50 дыханий в мин; дыхание шумное, открытым ртом, с участием вспомогательных мышц. Отсутствие значительной артериальной гипоксемии свидетельствует о несоответствии между потребностями в кислороде и возможностями его доставки к тканям. Следующий кардинальный признак нарушения жизненно важных функций в связи с ТТК — расстройства кровообращения, которые захватывают все уровни этой системы и следуют вслед за гипертермией, энцефалопатией и нарушениями внешнего дыхания. Если в стадии компенсации пульс удовлетворительного наполнения с частотой до 130-140 уд/мин, систолическое АД повышено, а диастолическое АД и ЦВД снижены, то при ТТК в стадии функциональной субкомпенсации частота пульса доходит до 160 уд/мин, снижается его наполнение, появляется аритмия. Систолическое АД возвращается к обычному для больного уровню, диастолическое

остаётся на уровне 20—40 мм рт.ст., а низкое до того ЦВД возрастает до 14 см вод.ст.

Возможно сочетание дыхательных и циркуляторных нарушений с диспепсическими расстройствами. Рвота и диарея в сочетании с болями в животе иногда создают синдром ложного «острого живота». Опасным признаком развития тяжёлых форм ТТК считается острая желтуха паренхиматозного типа, снижение диуреза, ацетонурия.

При переходе ТТК в стадию функциональной декомпенсации больные обычно уже находятся в ступоре или в коме. Пульс становится нитевидным, аритмичным, появляются признаки острой сердечной несостоятельности — влажные хрипы в лёгких, болезненность и набухание печени, отеки на ногах, олигурия. Систолическое АД у таких больных находится на граничном уровне в 60—80 мм рт.ст., диастолическое падает до 0, а ЦВД возрастает за 20 см вод. ст. На ЭКГ в таких случаях определяют диффузные гипоксические изменения в миокарде, снижен вольтаж комплекса *QRS*, нередко признаки острой коронарной недостаточности, фиксируются грубые нарушения сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия, мерцательная аритмия).

На высоте ТТК при контроле за центральной гемодинамикой выявляют значительное уменьшение УО сердца по отношению к фону, четкое возрастание коэффициента дыхательных изменений (КДИ) ударного объема, если для контроля за гемодинамикой использовали ИРГТ по Тищенко. Однако за счет предельной тахикардии МОК у взрослого пациента оказывается выше исходного в среднем на 1 л/мин. Одновременно обнаруживают выраженное наполнение малого круга с явлениями посткапиллярной гипертензии и венозного полнокровия лёгких [17]. При исследовании кровообращения бульбарной конъюнктивы отмечают типичные признаки микроциркуляторных расстройств, внутрисосудистую агрегацию эритроцитов на фоне спазма артериол.

Более медленное развитие характерно для ТТК, возникающего на фоне терапии тиреотоксикоза радиоактивным йодом. На фоне лечения пациент становится беспокойным, у него исчезает аппетит, появляются диспепсические расстройства (тошнота, рвота, понос), умеренное повышение температуры тела. Нарастает тахикардия, иногда переходящая в мерцательную тахиа-

ритмию, повышается АД. На фоне быстрого уменьшения зоба возникает нарастающая желтуха в направлении гепатаргии.

Существуют редкие формы спонтанного ТТК, так называемая *апатетическая форма* у пациентов пожилого возраста, при которой лавинообразное нарастание симптомов отсутствует и выпадает период острого делирия. Ухудшение наступает постепенно, умеренно повышается температура тела, прогрессирует адинамия, и больной «вползает» в метаболическую кому.

Лабораторные исследования крови выявляют сверхкомпенсированный метаболический ацидоз, гипергликемию, падение протромбинового индекса до 35—45 %, гиперферментемию по АсАТ, ЛДГ, КФК, значительное повышение концентрации связанного белком йода. Нередко существенно повышена суммарная протеолитическая активность крови как в ответ на нередкую для таких больных коагулопатию, так и за счет выхода лизосомальных ферментов. Из лабораторных данных *патогномоничное значение* в качестве скрининга может иметь определение белковосвязанного йода — БСИ, уровень которого возрастает при кризе до 200—400 мкг/л (1,6—3,2 мкМоль/л) при норме 35—80 мкг/л.

Опасные в отношении развития ТТК больные нуждаются в расширении рутинного периодического интенсивного наблюдения: регулярное (через 2 ч) измерение температуры тела для своевременного выявления прогрессирующей лихорадочной реакции, стандартный мониторинг (ЭКГ, пульсоксиметрия). Одновременно показана опережающая анти тиреоидная и поддерживающая терапия — раствор Люголя по 20 капель, тиамизол — по 10 мг 4 раза в день. Оксигенотерапия через постоянные носоглоточные катетеры на фоне начальных проявлений острой тиреотоксической энцефалопатии в первые 6—10 ч после операции по поводу тиреотоксического зоба должна быть правилом.

Лечение ТТК. Основные лечебные мероприятия при развитии осложнения должны быть направлены на:

- устранение проявлений тиреотоксикоза;
- повышение энергетических и пластических возможностей миокарда как наиболее поражаемого органа жизнеобеспечения;
- снижение интенсивности обмена.

При появлении признаков ТТК интенсивность анти тиреоидной терапии должна быть усилена увеличением дозы раствора

Люголя до 30—40 капель и тиамизола до 20 мг 4—6 раз в день. Иногда через час после приема первой ударной дозы тиамизола внутривенно вводят 5—10 мл стерильного 10% раствора натрия йодида. Одновременно необходимо снизить энергетические траты организма больного, которые включают устранение гипертермической реакции и нормализацию теплопродукции, уменьшение интенсивности обменных процессов.

Обычно применение жаропонижающих средств парентерально (анальгина, ацелизина или лаздола) обеспечивает увеличение теплоотдачи, эффективность которых усиливается за счет наружной лечебной гипотермии. Но чаще салицилаты малоэффективны как антипиретики и, по некоторым данным, уменьшают связывание тиреоидных гормонов белками плазмы, что может повысить концентрацию свободных гормонов в крови. Исходя из представления о преимущественно метаболическом характере лихорадочной реакции при ТТК оправдано сочетанное применение никотинамида и кокарбоксилазы [2].

Уменьшение интенсивности обменных процессов может быть достигнуто введением регуляторных антигипоксантов, например, амтизола до 400—600 мг/сут, дополнительный эффект которого облегчает проведение лечебной гипотермии. Альтернативным препаратом может быть оксibuтират лития 400 мг — 2 раза в первые сутки, антигипоксический эффект которого имеет и патогенетическое, антитиреоидное приложение (соли лития).

Желательно использовать эти препараты в сочетании с бензофуурокаином (до 20 мл 1% раствора), который является прямым антагонистом избытка кининов. Его вводят с интервалом в 4—6 ч. В качестве альтернативы могут быть использованы ингибиторы протеаз. Введение 300—400 тыс КИЕ препаратов апротинина, 40 000 аТрЕ контрикала или 75—90 аПЕ пантрипина в самом начале развитой картины криза обычно приводит к исчезновению головных болей и тревожного настроения больного, чувства жара и гиперемии лица, двигательных реакций, болей в сердце, сердцебиения и тахикардии, повышения систолического АД.

Лечебную гипотермию у таких больных проводят обязательно после погружения пациента в лечебный сон натрия оксibuтиратом мидазоламом (дормикумом, флормидалом) или сибазоном (реланиумом, седуксеном). Хотя начальная доза натрия оксibuтирата обычна — 80—100 мг/кг МТ больного, поддерживающие дозы в начале приходится вводить чаще, чем через 2 ч, учитывая

высокую интенсивность метаболизации оксibuтирата. На фоне лечебного сна пузыри со льдом на надключичные и паховые области, подмышечные впадины в сочетании с обертыванием больных мокрой простыней и обдуванием бытовым вентилятором обеспечивают быстрое снижение температуры тела больного до нормального уровня.

Стабилизация сердечной деятельности достигается за счет препаратов, повышающих пластическое и энергетическое обеспечение миокарда (глюкозокалиевые растворы с инсулином, панангин, рибоксин как пластический регулятор обмена), а также за счет использования мембраностабилизирующего и кардиотонизирующего действия препаратов ГКС (сочетание солумедрола и солукортефа или сополькорта). Для профилактики циркуляторной несостоятельности надпочечникового происхождения приходится вводить внутривенно до 450—600 гидрокортизона сукцината (солукортефа, сополькорта) в первые сутки с момента развития осложнения. Учитывая значительные неощутимые потери воды на высоте гипертермической реакции на первом этапе лечения больного с ТТК, объем инфузионной нагрузки должен достигать 3—4 л в сутки.

Подавление избыточной адренэргической стимуляции на фоне гипердинамического режима гемодинамики может быть достигнуто за счет α -блокаторов: октадина (изобарина) и особенно резерпина (раусевила). В.М.Фрейлих и М.И.Неймарк [17] при высоком систолическом АД и МОК предлагают в программу лечения послеоперационного ТТК включать управляемую гипотензию арфонадом на протяжении 6—48 ч. Ликвидация клинических проявлений ТТК на таком фоне сопровождается нормализацией кровообращения во всех отделах сердечно-сосудистой системы.

Если ведущими проявлениями ТТК в стадии компенсации являются расстройства сердечного ритма, чаще используют бета-блокаторы — пропранолол (анаприлин, Индерал, Обзидан) или та-линолол — Корданум (у больных с бронхоспастическим синдромом), применяя их фракционное или инфузионное введение. Появление в распоряжении реаниматологов короткоживущего бета-блокатора эсмолола (Бревиблок) облегчает достижение начального эффекта с последующим закреплением таблетированными формами бета-блокаторов средней длительности.

В стадии субкомпенсации при снижении УО сердца на фоне сохранения других симптомов ТТК следует использовать сердечные гликозиды в обычных дозах. Для таких пациентов характерна начальная резистентность к сердечным гликозидам, которая после разрешения криза сменяется повышенной чувствительностью к ним. Коррекция микроциркуляторных нарушений достигается использованием реологически активных кровезаменителей (реополиглюкин), препаратов, повышающих пластичность (пентоксифиллин — Трентал, Агапурин) и уменьшающих агрегационную активность клеток крови (дипиридомол, Ибустан, Тиклид, олифен). Особенно интересен в этом отношении отечественный препарат Олифен, обладающий наряду с дезагрегантным мощным антиоксидантным эффектом.

Значительная выраженность эндотоксикоза как проявления ТТК заставляет включать в программу интенсивного лечения методы эфферентной терапии. Решающее значение такого компонента программы купирования ТТК определилось только после введения в практику перфузионных методов активной детоксикации, несмотря на определенные успехи, достигнутые в этом направлении применением инфузионной детоксикации (гемодезом, полидезом, поливисолином) и использованием медикаментозно-форсированного диуреза.

На протяжении двух последних десятилетий появились сообщения об успешном использовании с этой целью *гемосорбции* [12, 27] и *плазмафереза в режиме плазмообмена* [20, 26, 29]. Учитывая непродолжительность гипертироксинемии [8], достаточно проведения одного сеанса плазмафереза, который вызывает отчетливое снижение уровня тиреоидных гормонов в крови [28]. По данным М.К.Флата и Г.Д.Неймарка (1987), замещение только 800—1000 мл плазмы у взрослого больного оказывает выраженный антитиреоидный и иммунокорректирующий эффекты.

Эфферентные методы детоксикации не только устраняют проявления ТТК, уменьшают содержание связанного белком йода в крови, но и отчетливо улучшают сократительные возможности миокарда на фоне развитой картины осложнения. Эффективность эфферентной терапии ТТК обеспечивается не только чисто техническими возможностями ее методов, но и обязательным оперативным врачебным контролем за гемодинамикой, водно-электролитным гомеостазом, а также совершенствованием

энергообеспечения больного с помощью искусственного зондового энтерального, реже — парентерального питания.

Тем не менее даже при использовании всей программы лечебных мероприятий не всегда удается вывести больного из ТТК. Особую трудность представляет лечение пациентов, у которых интенсивная терапия начата поздно, на стадии функциональной декомпенсации и множественных органных дисфункций, что проявляется метаболической комой. Энцефалопатия у больных, как оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы, так и без таких вмешательств, иногда обусловлена декомпенсацией сопутствующего сахарного диабета. Описаны случаи сочетания ТТК и диабетической комы. Сочетание диабета и тиреотоксикоза отмечается довольно часто, а лечение диабетической комы у таких больных представляет особые трудности, особенно когда такая кома развивается на фоне ТТК. Поэтому важны своевременная диагностика расстройств углеводного обмена и выбор основного направления лечения, вплоть до ЭГК.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сахарный диабет

Расстройства функции инсулярного аппарата поджелудочной железы, благодаря которым формируются гормонозависимые нарушения углеводного обмена, считаются другой областью эндокринологии, в которой методы ЭГК нашли свое применение.

Сахарный диабет (СД) как эндокринное заболевание — это по сути дела целая группа болезней, объединяемых по конечному результату — нарушению усвоения глюкозы, которые имеют различные этиопатогенетические механизмы развития. Гетерогенность этиологии, патогенеза, клинической картины заболевания, а следовательно, и терапевтической тактики при различных типах СД в настоящее время не вызывает сомнения. Эти

представления лежат в основе классификации СД, закрепленной предложением комитета экспертов ВОЗ (1987).

Инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД) или СД I типа — это заболевание, протекающее с абсолютной инсулиновой недостаточностью, возникшей вследствие иммунопатологических процессов. Эти процессы развиваются на фоне генетической и конституциональной предрасположенности больных. Для СД I типа характерно начало болезни в детском и юношеском возрасте, выраженность клинической симптоматики, лабильность течения, склонность к кетоацидозу, частое развитие микроангиопатий и связанных с ними органопатологий. Заместительная терапия инсулином в большинстве случаев является единственным способом сохранения жизни больного.

Именно к этому типу СД в наибольшей мере приложима иммуновирусная теория возникновения заболевания. Согласно этой теории, повышенный риск возникновения заболевания ассоциируется с особенностями генов в VI хромосоме человека, которые детерминируют специфические антигены гистосовместимости, определяемые иммунологически в лейкоцитах крови. Они являются частью главной системы гистосовместимости человека (HLA). Установлено, что у лиц с такими антигенами HLA, как B8, B15, DR3, DR4, DW3, DW4, вероятность развития ИЗСД в молодом возрасте повышена. Напротив, наличие таких антигенов HLA, как B7, DR2, DRW2, AI, снижает риск возникновения заболевания.

Генетическая предрасположенность к возникновению СД I типа реализуется под влиянием различных факторов внешней среды, таких как вирусная инфекция, психический и физический стресс, избыточная солнечная инсоляция и др. Особенное значение имеют панкреатропные вирусы (вирусы краснухи, эпидемического паротита, Коксаки B440), которые способны вызывать деструкцию бета-клеток поджелудочной железы. Отсутствие адекватной защитной реакции организма на внедрение вируса объясняют сходством поверхностных вирусных антигенов с антигенами HLA у предрасположенных к ИЗСД пациентов, что ведет к возникновению иммунной толерантности.

Нарушение целостности бета-клеток становится причиной аутоагрессии с появлением антител к островковым клеткам поджелудочной железы, активированных лимфоцитов, иммунного

воспаления — инсулита с лимфоцитарной инфильтрацией островков Лангерганса. Антитела к островковым клеткам появляются во время вирусной инфекции, могут нарастать и затем, примерно через 3 года, исчезают. Кроме такого «классического варианта» ИЗСД или СД Ia типа, существует и 16 тип ИЗСД, который иногда называют отсроченным вариантом. Он часто сочетается с другими аутоиммунными эндокринопатиями (зобом Хашимото, надпочечниковой недостаточностью, витилиго, гипопаратиреозом). Антитела к островковым клеткам выявляются в крови такого больного стабильно годами и появляются задолго до манифестации СД.

Основным критерием *инсулинонезависимого сахарного диабета* (ИНСД), или СД II типа, является зрелый или пожилой возраст пациента при развитии клинически выявляемой болезни. Его характеризуют, как правило, постепенное начало заболевания, стабильное течение, отсутствие кетоацидоза, частое сочетание с холестеринозом и атеросклеротическими поражениями крупных сосудов. Основным патогенетическим фактором, обуславливающим развитие СД II типа, является относительная инсулиновая недостаточность вследствие тканевой иммунорезистентности. Большинство больных с данной формой СД не нуждаются в заместительной инсулинотерапии и требуют лишь строгого диетического лечения или использования таблетированных противодиабетических препаратов.

Несмотря на доказанную роль наследственных факторов (семейных, этнических), обуславливающих возникновение СД II типа, генная детерминанта, определяющая предрасположенность к этому заболеванию, пока не найдена. Owerbach D. et al. (1980) полагают, что генетические маркеры этого типа СД локализируются приблизительно в 11-й и 19-й хромосомах человека, в которых и находятся гены инсулина и инсулиновых рецепторов. Среди факторов, способствующих развитию инсулинорезистентности, наибольшее значение имеет ожирение. Согласно гипотезе В.Н. Дильмана (1984) этот тип СД патогенетически сцеплен с атеросклерозом, гипертонией, ожирением и является отражением инволюционных процессов в организме. Отсюда понятно, почему в развитии относительной инсулинорезистентности имеет значение возрастной фактор. Кроме того, состоятельность такой гипотезы подтверждает факт, что снижение избыточной

массы тела больного в ряде случаев способствует возникновению спонтанной ремиссии СД.

Но такое деление только приблизительно, и неправильно было бы считать, что все больные, получающие инсулин, страдают инсулинозависимым СД, а пациенты, у которых компенсация углеводного обмена достигается диетой и таблетированными препаратами, больны инсулинонезависимым СД. В начальный период СД 16 типа при торпидном течении иммунопатологических процессов сохраняется остаточная функция бета-клеток поджелудочной железы, что позволяет в течение определенного времени обходиться без инсулинотерапии. Напротив, у 20—30% больных с СД II типа через некоторое время может развиваться абсолютная инсулиновая недостаточность, вызывающая необходимость заместительной инсулинотерапии. Поэтому обычно рекомендуемые лабораторные тесты, отражающие в целом продукцию эндогенного инсулина, — определение концентрации С-пептида и иммунореактивного инсулина в сыворотке крови больного — не всегда имеют окончательное значение. Напомним, что, кроме так называемого идиопатического СД, можно встретиться с симптоматическим СД:

- СД при заболеваниях и повреждениях поджелудочной железы;
- СД при эндокринопатиях (синдром Иценко—Кушинга, акромегалия, феохромоцитома, глюкагонома);
- ятрогенный СД, вызванный лекарственными средствами, на пример, так называемый стероидный диабет;
- СД беременных;
- СД, вызванный синтезом аномального инсулина или дефектом инсулиновых рецепторов;
- СД, связанный с недостаточностью питания (трофический СД);
- СД при наследственных заболеваниях и генетических синдромах.

Не вдаваясь в подробности лечения различных форм СД [6], подчеркнем, что перспективным направлением лечения иммунозависимого ИЗСД в ранней стадии развития заболевания, особенно при его остром начале, является использование методов иммунокоррекции с подавлением процессов аутоиммунотерапии и иммунного воспаления, когда еще не произошла деструкция большинства бета-клеток и остаточная продукция инсулина

сохранена. Наиболее эффективным для таких целей иммунодепрессантом в настоящее время считают циклоспорин, меньше — азатиоприн (имуран). С этой точки зрения *оправдано сочетанное с химиотерапией применение иммунокорректирующего плазмафереза, плазмолейкоцитафереза.*

Эфферентная терапия с использованием аферезных методов может найти применение и на более поздних стадиях развития ИЗСД, например, при *диабетической нейропатии*. В генезе этого последствия СД наряду с гемореологическими расстройствами значительное место отводят и иммунопатологическим реакциям, придавая большое значение повреждающему действию ЦИК и расстройствам микроциркуляции, нередко резистентным к обычной терапии (реокорректоры, дезагреганты). Это обуславливает показания к применению в этой ситуации терапевтического ПФ иммунокорректирующей и реокорректирующей направленности [3].

Обычно такой *неистошающий плазмаферез* (30—50% ОЦП за операцию) проводят достаточно часто, с интервалами в 2—3 дня, 3—5 сеансов в курсе. В плазмозамещении сочетают кристаллоиды с реологически активными кровезаменителями (реополиглюкин), что позволяет избежать сердечно-сосудистых осложнений. Клинический эффект отчетливый, нередко с прекращением болей в ногах, локальных мышечных спазмов, ощущений онемения и зябкости стоп, восстановлением чувствительности, и сохраняется он в течение примерно полугода. Уровень ЦИК восстанавливается до исходного уровня на протяжении 4—5 мес, что заставляет больных претендовать на повторения курса эфферентной терапии.

В то же время установлено, что проведение курсов экстракорпоральных перфузии в режиме плазмообмена на криосорбированную аутоплазму (см. главу 8) при лечении холестериноза оказывает отчетливое положительное влияние на стабилизацию углеводного обмена у пациентов с сопутствующим атеросклерозу ИНСД. С известным допущением можно утверждать патогенетическую направленность такой эфферентной терапии, исходя из рассмотренных ранее аспектов патогенеза этого типа СД.

Определенное значение имеют немедикаментозные методы лечения больных с ИНСД, среди которых внимание клиницистов неоднократно обращалось на использование *фотомодификации крови*. Установлено, что ультрафиолетовое облучение и ре-

Результаты применения экстракорпоральной гемокоррекции при резистентном к базисному лечению сахарном диабете

Диагноз	Количество больных	Результат	
		Хороший + улучшение	Неудовлетворительный
ИЗСД	29	1899 (90%)	111
ИНСД	ПО		
Всего	139	117 (84,2%)	22

инфузия облученной аутокрови с использованием экстракорпорального (на аппаратах «Изольда», «Надежда» или др.) или внутрисосудистого облучения (ОВК-3) двукратно с интервалом в 3 дня или даже однократно дает длительный, сохраняющийся на протяжении 20—30 сут, сахароснижающий эффект у пациентов с ИНСД [19]. Считают, что в основе лечебного действия УФО крови в данной клинической ситуации лежат изменения свойств клеточных мембран инсулинозависимых тканей, повышение их чувствительности к действию эндогенного инсулина, снижение активности гормонов контраинсулярного действия, улучшение реологических свойств крови. Происходящие при этом структурные изменения мембран способствуют увеличению чувствительности инсулиновых рецепторов или их числа, снижению тканевой и печеночной инсулинорезистентности с увеличением активности ключевых элементов гликолиза и пентозного цикла, что отчетливо повышает утилизацию глюкозы тканями [14].

Но использование УФОК не показано, если не сказать больше — *противопоказано* — при лечении больных СД I типа. Фотомодификация аутокрови ультрафиолетом у этих пациентов в раннем периоде болезни может способствовать активации аутоиммунных процессов и усугублять деструкцию р-клеток. Позднее в результате исходно повышенного уровня ПОЛ у пациентов ИЗСД клеточные мембраны уже изменены и дополнительная стимуляция ультрафиолетом пероксидации оказывается чрезмерной.

Опыт работы Клинического Центра детоксикации ВМедА претендует на всеохватность проблемы гемокоррекции при различных формах сахарного диабета с резистентным к рутинной терапии течением заболевания и при отсутствии осложнений, требующих специальных решений. Определенно можно сказать, что при инсулинозависимом СД результаты применения методов ЭГК отчетливо хуже (табл. 7.2). Тем не менее нередко завершение курса гемокоррекции оказывало существенное влияние на дальнейшее течение заболевания.

В стадии клинической апробации для быстрого купирования гипергликемий находится *метод непрямого электрохимического окисления*. При использовании инфузий раствора натрия гипохлорита (в концентрации 600 мг/л) в объеме 1/10 ОЦК больного на сеанс для лечения генерализованной инфекции было выявлено отчетливое его гипогликемизирующее действие, вплоть до опасности развития гипогликемического состояния. Скорее всего это связано с воздействием гипохлорита на инсулиновые рецепторы клеток, и потому возникает предложение использовать натрия гипохлорит в программах купирования кетоацидоза и диабетической комы.

Понятно, что если рассматривать предельные проявления кетоацидоза как гомеостатическую несостоятельность, особенно в тех случаях, когда кетоацидотическая кома сопровождается признаками тяжелых дисфункций почек, применение ЭГК может оказаться благоприятным моментом в комплексном лечении больных с такой патологией. Наиболее отработанной методикой считается использование гемодиализа, хотя не исключается, что гемодиализация в такой клинической ситуации может стать методом первого выбора.

Можно предположить, что представленными аспектами роль экстракорпоральной гемокоррекции при комплексном лечении эндокринных заболеваний еще не исчерпана. Иногда специалист по эфферентной терапии принимает участие в лечении больных с острой декомпенсацией сахарного диабета, которая по своей сути представляет классический пример острого эндотоксикоза.

Речь идет прежде всего о декомпенсации СД по типу кетоацидоза. В таких случаях нарушения метаболических процессов,

обусловленных декомпенсацией эндокринопатии, достигают критической степени и могут формировать тяжелые гомеостатические расстройства. Дезорганизация гомеостаза в таких обстоятельствах представляет непосредственную угрозу жизни больного и требует применения экстренных мер. Особенности клинических проявлений диабетического эндотоксикоза могут быть различными, вплоть до энцефалопатии и диабетической кетоацидотической комы. Следует заметить, что корреляционная взаимосвязь глубины гормонально-метаболических расстройств и психоневрологической симптоматики с утратой сознания наблюдается далеко не всегда.

Кетоацидоз чаще всего развивается у больных с инсулинозависимым диабетом I типа и встречается у 3—6% всех госпитализированных больных СД. Провоцирующими факторами декомпенсации СД I типа часто являются:

- ошибки при расчете доз и технике введения инсулина;
- смена препарата;
- резкое прерывание инсулинотерапии по зависящим или не зависящим от больного обстоятельствам;
- увеличение потребности в инсулине при стрессах (травма, перегревание, отравления, инфекционные заболевания, беременность);
- одновременное назначение больших доз кортикостероидов, диуретических средств.

Пусковым механизмом диабетической кетоацидотической комы является абсолютная и относительная инсулиновая недостаточность в связи со снижением поступления экзогенного инсулина, повышенный выброс контраинсулярных гормонов — глюкагона, катехоламинов, соматотропного гормона и ГКС. Это происходит на фоне глубоких нарушений углеводного, жирового и белкового обмена.

Нарушения углеводного обмена обусловлены снижением утилизации глюкозы тканями, особенно так называемыми инсулинозависимыми (ткань печени, скелетных мышц, миокарда, жировая ткань) с развитием гипергликемии. Инсулинонезависимые ткани (почечная и нервная, хрусталик глаза и эритроциты) страдают при этих нарушениях опосредованно. При увеличении концентрации глюкозы крови выше почечного порога (8—10 ммоль/л) она появляется в первичной моче, увеличивая ее осмотичность. Это препятствует реабсорбции воды в канальцах и

приводит к полиурии со значительными потерями воды (до 4—10 л в сут и более) и основных электролитов (как катионов, так и анионов — фосфатов в первую очередь). Формируется дегидратация, которая ведет к усилению обменно-обусловленной ЭНИ и значительной гиповолемии со сгущением крови, повышением ее вязкости, развитием сладжей и РВС в тромбофилической форме.

Гипергликемия приводит к увеличению концентрации так называемого гликозирванного гемоглобина HbA_{1c} до 13—15% общего содержания гемоглобина в крови больных диабетом. В норме его концентрация не превышает 5—6% всего пула гемоглобина. Этот конформированный гемоглобин обладает высоким сродством гемоглобина к O₂, что затрудняет отдачу кислорода в тканях за счет смещения кривой оксигенации гемоглобина влево. Процесс гликозирования гемоглобина является необратимым, и уровень HbA_{1c}, даже после нормализации гликемии, снижается только после естественной гибели эритроцитов с таким гемоглобином. Поэтому на содержание патологического гемоглобина оказывает влияние только длительная нормализация углеводного обмена в организме больного СД. Кроме того, избыточное количество глюкозы ведет к связыванию ее с таким веществом, как 2,3—ДФГ, что затрудняет его участие в диссоциации оксигемоглобина и также ведет к тканевой гипоксии. Наконец, снабжение тканей O₂ еще больше нарушается на фоне гиповолемических расстройств микроциркуляции и нарушений гемореологических показателей, обусловленных сгущением крови.

Высокая концентрация глюкозы крови и создаваемая ею гиперосмотичность внеклеточной жидкости ведет к перераспределению жидкости между пространствами и формированию клеточной дегидратации. Это расстройство водного обмена в организме больного СД играет существенную роль в возникновении нарушений функций ЦНС.

Основные обменные расстройства, ведущие к эндотоксикозу, связаны с нарушениями липидного обмена. Проявлением декомпенсации СД является гиперлипидемия (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия). Одновременно с этим снижение утилизации глюкозы жировой тканью снижает липогенез и усиливает липолиз, что приводит к поступлению в кровь избыточного количества свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина, веществ с известной высокой осмотической активностью.

На фоне избытка СЖК печень усиливает их окисление с образованием ацетоуксусной, р-оксималяной кислот, ацетокетонных тел, концентрация которых во внеклеточной жидкости существенно возрастает с связи с уменьшением возможности их окисления (подавление активности цикла трикарбонных кислот). Кетонемия достигает 850—1030 мкмоль/л крови (50—60 мг%) при нормальном уровне в 150—170 мкмоль/л. Изменяется и соотношение ацетоуксусной и р-оксималяной кислот, которое достигает 1:6—1:12 (норма 1:3). Кетонемия ведет к накоплению избытка H^+ -ионов и недыхательному ацидозу и кетонурии с выделением до 30—50 г кетонных тел в сутки (норма всего 0,5 г).

Токсическое действие кетонных тел проявляется диэнцефально-стволовыми реакциями, характерными для таких пациентов (тошнотой, катаболическими изменениями обмена) при относительной стабильности сердечно-сосудистой системы, гипервентиляцией как компенсаторной реакцией на ацидоз внеклеточной жидкости. Энцефалопатия развивается и достигает максимума лишь через 12-24 ч после развития кетоацидоза, поскольку гематоэнцефалический барьер некоторое время удерживает нормальное содержание бикарбоната в ликворе. Диэнцефальные расстройства и избыточная экскреция H^+ -ионов слизистой оболочкой желудка способствуют развитию острого расширения желудка, усугубляющего дегидратацию и затрудняющего вентиляцию легких и легочный газообмен. Ацидоз противодействует гипергликемическим нарушениям диссоциации оксигемоглобина за счет эффекта Бора, но эта реакция не может снять все нарушения кислородного потока в организме. При прогрессировании ацидоза и истощении буферных оснований, когда рНа становится $< 7,1$, возникают расстройства гемодинамики с угнетением сократительной способности миокарда и периферической вазодилатацией.

Нарушения белкового обмена являются вторичными по отношению к нарушениям углеводного и белкового обмена. В их основе лежат нарушения синтеза лабильных белков и преобладания их тканевого распада над синтезом, особенно в инсулинзависимых тканях. Это усиливает истощение организменных резервов калия — при распаде 2 г тканевых белков во внеклеточное жидкостное пространство выделяется 1 ммоль иона K^+ . Кетоацидотический катаболизм усиливает потерю организмом боль-

ного азота, экскреция которого с мочой может достигать 15—30 г/сут, что соответствует распаду примерно 100—200 г мышечного белка. Но даже и остальные активно функционирующие белки, в частности альбумины, на фоне гипергликемии и кетонемии претерпевают существенную конформацию, теряют способность к выполнению своей транспортной роли и не могут участвовать в процессах ФУС детоксикации.

Клиническая картина кетоацидоза и кетонемической энцефалопатии развивается постепенно, в течение нескольких часов и даже дней на фоне прогрессирующей декомпенсации СД. Вначале наблюдаются симптомы, характерные для всех вариантов декомпенсации СД, — жажда, слабость, полиурия, бледность, тахикардия. В дальнейшем присоединяются признаки, обусловленные дегидратацией и кетоацидозом, — запах ацетона изо рта, сухость кожных покровов, тошнота и рвота, глубокое шумное дыхание типа Куссмауля (характерно для рНа крови $< 7,2$), снижение тонуса глазных яблок. Для кетоацидоза характерны боли в животе с напряжением мышц передней брюшной стенки (так называемый ложный «острый живот»), что стимулирует острые хирургические заболевания и иногда ведет к неоправданным срочным лапаротомиям.

Основными лабораторными показателями являются гипергликемия, глюкозурия, кетонемия, ацетонурия, дисэлектремия, гиперлипидемия, сдвиг КОС крови в сторону метаболического ацидоза, вначале сверхкомпенсированного, а затем декомпенсированного. На основе исследования крови различают следующие степени кетоацидоза:

- умеренную кетонемию с компенсированным метаболическим ацидозом.
- значительную кетонемию с первоначальным значением рНа $> 7,15$ или рНv $> 7,10$.
- предельную кетонемию с первоначальным значением рНа $< 7,15$.

Лабораторные данные, полученные при других формах коматозной декомпенсации СД, имеют некоторые отличия, которые позволяют наряду с клиническими симптомами разделить эти формы (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Лабораторные критерии диабетических ком

Показатели	Кетоацидотическая кома	Гиперосмолярная кома	Лактацидотическая кома
Гликемия	Высокая	Очень высокая	Слегка повышена
Глюкозурия	Высокая	Высокая	Отсутствует
Кетонемия	Высокая	Близка к норме	Близка к норме
Кетонурия	Есть	Нет	Нет
Осмолярность	Повышена умеренно	Повышена значительно	Нормальная
НСО ₂ в плазме	Снижен	Нормальный	Снижен
Лактат в плазме	Нормальный или повышен	Нормальный или повышен	Высокий
P_{aCO_2}	Снижено	Близко к норме	Снижено
pНа	Низкий	Близко к норме	Низкий

Благоприятным фоном для выведения больного из кетоацидотической эндотоксикоза является выявление и быстрое устранение действия факторов, обусловивших декомпенсацию СД, лечение инфекционно-воспалительных заболеваний.

Основные направления в лечении больного с диабетическим кетоацидозом:

- регидратация и устранение дефицита воды;
- инсулинотерапия и нормализация гликемии;
- коррекция метаболического ацидоза;
- коррекция электролитных сдвигов;
- нормализация кислородного потока в организме и улучшение утилизации энергетических субстратов;
- активная детоксикация.

Корректирующие внутреннюю среду лечебные мероприятия должны выполняться относительно определенных допустимых уровней основных физико-химических показателей внутренней среды, которые нередко не соответствуют уровню физиологической нормы. Иногда эти уровни образно обозначаются как «стресс-нормальные» [1], хотя их скорее следует обозначить как «адаптационно допустимые» уровни (АДУ).

Регидратация — определяющий фактор коррекции внутренней среды. По общепринятым данным, у взрослого больного оп-

тимальным считается внутривенная инфузионная нагрузка с введением 6—8 л жидкости за первые 24 ч интенсивного лечения. Дефицит воды может быть рассчитан по модифицированной формуле Rabin, исходя из выраженности гипонатриемии и гликемии:

$$\text{Дефицит } H_2O \text{ (вл)} = \frac{140 \text{ (ммоль / л)} \cdot \text{масса тела (кг)} \cdot 0,6}{\text{Действительный уровень Na} - 2 \cdot \text{глюкоза (ммоль / л)}}$$

Темп регидратации контролируется в зависимости от гемодинамического режима и циркуляторного статуса больного, сохранности функции почек, возраста пациента. При отсутствии анамнестических и клинических данных о наличии сердечной и почечной недостаточности темп инфузий в первые 1,5—2 с может быть не менее 1,5 л/ч; в течение следующих 2-3 ч — по 0,5 л, а затем ежедневно по 250 мл у больного средней МТ (около 70 кг при площади поверхности тела 1,73 м²). Контроль — по ЦВД, темпу диуреза, который должен быть не менее 40 мл/ч. Завершение регидратации желательно перенести на следующий день или у пожилых пациентов разделить на 3 дня: в объемах, равных 40, 30 и 30% исходного дефицита воды + суточные потери. Выбор инфузионных сред определяется патофизиологическими механизмами развития кетоацидоза и уровнем осмолярности плазмы крови. Адаптационно допустимый уровень (АДУ) осмолярности равен 330—340 мосмоль/кг. Если при поступлении больного осмолярность выше 360 мосмоль/кг, можно вводить гипоосмотические растворы, но только до уровня 330 мосмоль/кг. Ниже данного уровня следует переходить на изоосмотические кристаллоидные и коллоидные растворы, так как дальнейшее введение гипоосмотических растворов создает опасность развития отека мозга.

Инсулинотерапия и коррекция гликемии — другое основное направление коррекции внутренней среды. Предпочтительна «стратегия малых доз» простого инсулина — болюсное введение 20 Ед., а затем поддерживающая инфузия со скоростью 8-10 Ед/ч. Для предотвращения сорбции инсулина стенками стеклянного флакона и пластиком инфузионных систем предварительно промывают систему раствором инсулина или добавляют 5—10 г человеческого сывороточного альбумина на 0,4 л инфузионной среды — растворителя инсулина. Скорость снижения гликемии контролируют периодическими исследованиями уровня глюкозы крови. Оптимально она составляет 3,5—5,5 ммоль/(л ■ ч).

Более быстрое снижение гликемии опасно развитием отека-набухания головного мозга из-за повышенной проницаемости мозговых сосудов и взаимообусловленных расстройств транспорта ионов Na^+ и H^+ . АДУ гликемии у таких пациентов равен величине почечного порога и обычно составляет 8—9 ммоль/л. У больных, длительно страдающих ИЗСД, уровень почечного порога может быть выше. Попытки снизить гликемию ниже этого уровня могут вызвать развитие относительной гипогликемии. При достижении АДУ по глюкозе переходят к использованию подкожного введения инсулина на фоне инфузии 5% раствора глюкозы. *Коррекция метаболического ацидоза* является непременным условием эффективности инсулинотерапии — в кислой среде инсулин не действует (!). Корректирующая инфузия должна быть очень осторожной из-за опасности развития неврологических расстройств с углублением нарушений сознания и судорожным синдромом. Причины этих расстройств различны — от высокой проницаемости ГЭБ (с прохождением CO_2 в ликвор и значительным снижением его рН) до гипокальциемии, которая усугубляется быстрым введением концентрированного раствора гидрокарбоната натрия.

АДУ ацидоза для инфузионной коррекции буферизирующими средами при рН 7,25. Выше этого уровня концентрации ионов H^+ дальнейшую коррекцию ацидоза осуществляют за счет методов, направленных на улучшение потока O_2 в организме, нормализацию микроциркуляции. Если используют 5% раствор натрия гидрокарбоната, дозу для вливания рассчитывают по формуле, модифицированной К.Оджильи:

$$\text{Раствор NaHCO}_3 \text{ (мл 5\% раствора)} = \frac{(\text{BE в ммоль / л} + 8) \cdot \text{МТ (кг)}}{2}$$

Выбранная доза должна быть введена дробно. Сочетанное использование рациональной инсулинотерапии приводит к образованию щавелевоуксусной кислоты, реагируя с которой кетоновые тела быстро окисляются в цикле Кребса. Одновременно инсулин, активируя пентозный шунт, стимулирует ресинтез высших жирных кислот из ацетоуксусной и бета-оксимасляной кислот, выключая тем самым последние из ацидотического сдвига. Эффект контролируют повторными исследованиями КОС с таким расчетом, чтобы рН крови во время корректирующих воздействий возрастал не более, чем 0,1 за 2 ч.

Коррекция электролитных нарушений опирается на данные лабораторного мониторинга. Хотя гипокалиемия при кетоацидотическом эндотоксикозе обычна как результат полиурии и перехода катаболического состояния в анаболическое при успехе инсулинотерапии, ее коррекцию необходимо отсрочить примерно на 2 ч от начала интенсивной терапии, так как в условиях клеточной дегидратации K^+ в клетки не поступает. Интенсивная инфузия растворами калия хлорида легко может вызвать передозировку с опасностью расстройств сердечных функций. Поэтому обязателен мониторный контроль для исключения гиперкалиемии. АДУ для концентрации иона K^+ в крови равен 5,1 ммоль/л, поэтому необходим периодический контроль калиемии и темпа калийуреза. На первом этапе выгодно инфузионно использовать большие дозы калия и магния аспарагината (Калий-магниевый аспарагинат Berlin-Chemie) или раствора Панангина (до 100 мл) в разведении 1:5, ибо механизмы поступления K^+ в клетку в таких обстоятельствах не зависят от инсулинообусловленного трансмембранного перехода глюкозы. При сочетании гипофосфатемии и гипокалиемии используют инфузии раствора калия фосфатата, добавляя его к инфузионным средам в дозе 10 ммоль/л при их общей потребности в среднем 40—50 ммоль в сутки. Для восстановления запасов магния могут быть использованы внутривенные введения раствора магния сульфата по 5-7,5 г в течение 3 ч.

Нормализация кислородного потока в организме и улучшение утилизации энергетических субстратов — важный момент ведения пациента с диабетическим кетоацидозом. Наряду с ингаляционной кислородной терапией желательно стремиться к восстановлению соответствия между ОЦК и емкостью сосудистого русла, использовать активные антиагреганты (курантил, тиклид, ибустрин), проводить профилактическую гепаринотерапию, лучше с применением низкомолекулярных гепаринов. В некоторых случаях оправданно применение субстратных и регуляторных антигипоксантов в виде мафусола и лития оксибутирата, а также антиоксидантов-скавенджеров, например, олифена.

Исходя из представления о декомпенсации СД, протекающей по типу кетоацидотического эндотоксикоза, оправданно применение экстракорпоральной детоксикации. Наиболее простое решение найдено в применении *гемосорбции на неселективных угольных адсорбентах*, способствующей разрешению эндогенной интоксикации и облегчающей метаболически опосредованную коррек-

цию гипогликемии [5]. *Особенно эффективно сочетание гемосорбции в 1—1,5 ОЦК и последующего сеанса ГБО в терапевтической барокамере.*

Существует и другой подход к активной детоксикации при кетоацидотической коме в направлении усиления биотрансформации эндогенных токсических субстанций и за этот счет перестройки внутренней среды с восстановлением гомеостаза на фоне традиционной коррекции тяжелого кетоацидоза. Это решается за счет *непрямого электрохимического окисления* с помощью *натрия гипохлорита*, что было предложено в 1991 году Н.М.Федоровским и сотр. При использовании инфузии натрия гипохлорита в концентрации 600 мг/л для лечения генерализованной инфекции выявлено существенное гипогликемизирующее действие такой инфузии, вплоть до опасности развития гипогликемического состояния. Скорее всего это связано с действием гипохлорита на инсулиновые рецепторы клеток. Факт развития гипогликемии при инфузии терапевтических доз натрия гипохлорита в случаях эндотоксикоза другого происхождения может быть использован как отправная точка для коррекции гипергликемии при декомпенсации СД с энцефалопатией. Возникло и было апробировано в клинике предложение использовать гипохлорит в программах купирования кетоацидоза и диабетической комы. Кроме гипогликемизирующего действия, при этом используются такие свойства раствора гипохлорита, получаемого в установках ЭДО-3М и ЭДО-4, как гипосмоляльность по отношению к крови (265-270 мосмоль/л), основная реакция (рН около 7,7), способность ослаблять связь гемоглобина с кислородом и тем самым улучшать тканевую оксигенацию. Желательно использовать гипохлорит в условиях нормоволемии: после начала коррекции уровня глюкозы инсулином и предварительной инфузионной регидратации больного в объеме 35—40 мл/кг МТ больного. Доза внутривенно вводимого раствора со скоростью 2—3 мл в мин не более 1/10 расчетного ОЦК в сутки при концентрации гипохлорита 600 мг/л. Повторные инфузии раствора гипохлорита у больных с кетоацидотической энцефалопатией производят только по показаниям.

Исследования, проведенные Н.А.Шиловой и соавт. [18] у достаточно большой группы больных с кетоацидозом, показали, что такая тактика позволяет временно стабилизировать показатели КОС крови, изменить характер дислипидемии со стойким

уменьшением концентрации общего холестерина и бета-липопротеидов на протяжении 24 ч при кратковременном снижении уровня триглицеридов. Характерной особенностью электрохимической детоксикации оказалось быстрое и устойчивое снижение концентрации гликозироваемого гемоглобина HbA_{1c} — от исходного уровня $18,4 \pm 1,3\%$ до $6,4 \pm 0,3\%$ от всей массы гемоглобина через 12 ч после начала вливания. При этом концентрация эритроцитов в периферической крови больных с диабетической комой оставалась прежней. На этом фоне отмечается нормализация капиллярного рО₂, что подтверждает представление о некоторой нормализации кислородного потока в организме таких пациентов на фоне электрохимической детоксикации.

Если декомпенсация СД протекает по типу *лактатацидоза*, то методом выбора экстракорпоральной эфферентной терапии может считаться *низкопоточный острый гемодиализ* или *перитонеальный диализ*. Гемодиализ позволяет быстро уменьшить выраженность лактатацидемии, а также корректировать перегрузку внутренней среды натрием и водой с помощью ультрафильтрации. Электрохимическая детоксикация в данной клинической ситуации оказывает менее отчетливый эффект. Раннее начало такой активной детоксикационной терапии отчетливо успешнее обычной программы, хотя до последнего времени летальность при диабетической лактатацидотической коме достигала 50% [16].

Наконец, экстракорпоральная гемокоррекция может оказаться полезной при *ведении больных с гиперинсулинизмом*. Исследованиями Ф.В. Баллузека и сотр. показано, что использование при инсулиномах нескольких сеансов гемосорбции через полиакрилонитрильные волокна (ПАН) позволяет добиться элиминации избытка инсулина на фоне специфической химиотерапии и быстро подготовить больного к необходимой операции на поджелудочной железе.

Применение ЭГК в других областях эндокринологии разработано меньше. Первые шаги делаются в отношении привлечения специалистов по эфферентной терапии к обеспечению хирургического лечения больных с гиперкортизолизмом в связи со значительно выраженными проявлениями синдрома Иценко—Кушинга. Представляется, что таким шагом может быть реализация послеоперационной заместительной трансфузионной терапии, основанной на ресурсах пациента. Для этого до опера-

ции адреналэктомии, которая приведет к надпочечниковой недостаточности, выполняют 2—3 лечебных плазмафрезы с заготовкой аутоплазмы, богатой кортизолом. После операции, начиная с момента ее завершения, поддерживают гормональное и белковое обеспечение таких больных за счет систематических трансфузий заготовленной аутоплазмы на протяжении первых 2—3 дней. Это обеспечивает плавный выход из критической для таких пациентов фазы послеоперационного периода с переходом на поддерживающую терапию таблетированными препаратами (кортизолом), как только больной начинает полноценно питаться через рот.

Можно предположить, что представленными направлениями роль ЭГК при лечении эндокринных заболеваний еще не исчерпана. Клинические эндокринологи все больше начинают приходить к представлению о необходимости шире использовать эффективную терапию в комплексном лечении больных с декомпенсированной эндокринной патологией в целях более быстрого достижения положительного эффекта такого лечения.

Литература

1. Бицунов Н.С., Плохой А.Д., Федоровский Н.М. Методы интенсивной терапии кетоацидотической гипергликемической комы. — М.: Б.И., 1989. — 26с.
2. Гилева М.Н., Куссус Х.Н. Патогенез, клиника и диагностика некоторых форм гипертермических реакций у хирургических больных//Тр. Центральн. ин-та усоверш. врачей. — 1991. — Т.246. — С.11-15
3. Горбачева Ф.Е., Алексеева М.Е., Зиновьева О.Е. и др. Клинический опыт при менения плазмафереза в терапии диабетической нейропатии//Терапевт. арх — 1994. - Т.72, №4. - С. 34-35.
4. Долина О.А., Бицунов Н. С, Шилова И.А. Интенсивная терапия при диабетической кетоацидотической коме//Анестезиология и реаниматология. — 1995 — №6. - С. 41-46.
5. Жданов Г.Г., Немирова Г.Я./УАнестезиология и реаниматология. — 1990. — №3. - С. 59-63.
6. Зефирова Г.С. Сахарный диабет//Клиническая эндокринология/Под ред. Н.Т.Старковой. — М: Медицина, 1991. — С.231-262.
7. Корякин А.М., Кучер В. В., Кириенко И.В. Патогенетическое и клиническое обоснование достоинств немедикаментозных приемов послеоперационной подготовки больных диффузным токсическим зобом//Вестн. хирургии. — 1992. — Т. 148, N 5. -С.216-220.
8. Кривицки В.И. Эндокринные нарушения у больных токсическим зобом в послеоперационном периоде//Вестн. хирургии. — 1981. — Т.126, №1. — С. 57—59.
9. Кучер В.В. Пути оптимизации результатов хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — СПб: СПб ГИДУВ, 1993. - 39 с.
10. Макаров В.А. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения тиреотоксического криза. — Автореф. дисс... докт. мед. наук. — Львов: Б.И., 1970. — 45 с.
11. Мкртумова Н.А., Крайнева С.И., Свириденко Н.Ю. и др. Определение анти тел к рецепторам тиреотропного гормона у больных диффузным тиреотоксическим зобом//ДТробл. эндокринологии — 1991. — №3. — С. 12—15.
12. Неймарк М.И. Интенсивная терапия послеоперационного тиреотоксического криза. — Барнаул: Б.И., 1980. — 95 с.
13. Раков А.Л. Сахарный диабет. — СПб: ВМедА. — 54 с.
14. Раков А.Л., Дрыги А.Н., Шаранов Г.Н. и др. Ультрафиолетовое облучение крови в комплексном лечении больных сахарным диабетом//Клинич. медици на. - 1991. - Т.69, №8. - С.95-99.
15. Раков А.Л., Гуревич К.Я., Костюченко А.Л., Святова Л.Е. Методические основы экстракорпоральной гемокоррекции при эндокринной патологии//Актуальные вопросы экстракорпоральной гемокоррекции при эндокринной патологии: Тез. науч.-практич. конф. — СПб., 1993. — С. 52—53.
16. Тверской А.Л. Лактат-ацидоз//Анестезиология и реаниматология. — 1979. - №6. - С. 50-56.
17. Фрейлих В.М., Неймарк М.И. Предоперационная подготовка больных с тяжелой тиреотоксикозом//Хирургия. — №8. — С. 55—58.
18. Шмова Н.А., Бицунов Н.С., Мурдасова И.В. Применение гипохлорита натрия при диабетической кетоацидотической коме//Анестезиология и реаниматология. - 1996. - №4. - С. 81- 83.
19. Яковлев Г.М., Холмогоров В.Е., Кожемякин Л.А. и др. Применение фотомодификации крови в комплексном лечении больных с сахарным диабетом инсулинонезависимого типа//Пробл. эндокринологии. — 1989. — №2. — С. 22—27.
20. Ashkar F.S., Katim R.B., Smoak W.M., Gilson A.J. Thyroid storm treatment with blood exchange and plasmapheresis//JAMA. — 1979. — Vol. 214, №19. — P. 1275-1279.
21. Berlin G., Hjelm H., Liedner G., Tegler L. Plasma exchange in endocrine ophthalmopathy//Clin Apheresis. - 1990. - Vol. 5, №2. - P. 192-196.
22. Dandona P., Marshall N., Bidney S.P. et al. Successful treatment of exophthalmos and pretibial myxedema with plasmapheresis//Brit. Med. J. — 1979. — Vol. 1. — P. 374-376.
23. Dandona P., Marshall N., Bidney S.P. et al. Exophthalmos and pretibial myxedema non responding to plasmapheresis//Brit. Med. J. — 1979. — Vol. 2. — P. 667—668.
24. De Rosa G., Menichella G., Delia P.L. et al. Plasma exchange in Grave's ophthalmopathy//Apheresis/Ed.by Rock G., Wiley-Liss Inc. - New York, 1990. - P. 321-325.
25. Derksen R.H., van de Wiel A., Poortman J. et al. Plasma exchange in the treatment of severe thyrotoxicosis in pregnancy//Eur.J. Obset. Gynecol., - 1984. — Vol. 18, №1. - P. 139-148.
26. Haire W., Newcomer J., Hartman C. Plasmapheresis in the management of thyroid storm//Plasma Ther. - 1981. - Vol. 2, №1. - P. 3-5.
27. Herrmann J., Rudorff K.H., Gockenjan G. et al. Charcoal haemoperfusion in thyroid storm//Lancet. — 1977. — Vol.1, №8005. — P. 248-250.
28. Hersh R.D., Kidding R., Kohrie I. et al. Course of TBE and thyroid hormones during plasmapheresis in thyroid storm//Ann. Endocr. — 1977. — Vol. 38, №1. — P. 25-36.

29. Horn K., Brehm G., Habermann J. et al. Erfolgreiche Behandlung einer thyreotoxischen Krise durch kontinuierliche Plasmapherese am Blutzellseparator//Klin. Wochenschr. - 1976. - Vol. 54. - S. 983-986.

31. McKensie L. Hyperthyreoidism//Endocrinology/Ed.by P.Degroot. — 1989. — Vol.1. - P. 646-682.

32. Pinsard D., Chadenas D., Pierre D. et al. Epuration plasmatiques et hyperthyroidies. Indications actualles//YAnn. Endocr. - 1985. - Vol. 28, №5. - P. 89-98.

33. Volpe R. Immunological aspects of thyroid disease//Triangle. — 1984. — Vol. 23, №3-4. - P. 95-109.

Глава 8

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ

В настоящее время возникла насущная потребность объединить ряд, казалось бы, абсолютно непохожих заболеваний в одну группу с общим названием «тезауризмозы», или «болезни накопления», и сформулировать общие принципы их лечения. Речь идет о гепатоцеребральной дистрофии или гепатолентикулярной дегенерации, гемохроматозе, дислипидемиях, подагре и порфириях. Эти заболевания характеризуются накоплением в тканях избыточного количества отдельных компонентов внутренней среды и метаболитов. Причиной их является врожденная или приобретенная «ошибка» метаболизма. Первоначально избыток вещества удаляется в результате компенсаторного усиления работы органов функциональной системы детоксикации: печени, почек, мононуклеарных фагоцитов. В дальнейшем происходит прорыв защитных барьеров и распространение вещества по всему организму с преимущественным накоплением в тканях, где оно в норме участвует в метаболизме (медь — в подкорковых ядрах головного мозга и роговой оболочке глаза, железо — в железистой ткани и печени и т.д.). В органах, участвующих в метаболизме и выведении продуктов нарушенного обмена, развивается неспецифическое хроническое воспаление, приводящее к прогрессирующему замещению функциональной ткани на рубцовую. По мере профессионирования заболевания к токсическому действию вещества присоединяется аутоиммунная иммунопатологическая реакция, усиливающая метаболическое повреждение. Клиническая картина большинства тезауризмозов отличается большим полиморфизмом. В течении их можно выделить два периода: начальный (доклинический), в ходе которого функциональная си-

стема детоксикации перерабатывает избыток причинного метаболита, и период клинических проявлений, характеризующийся сменой фаз обострения и ремиссии. В фазе обострения клиническая картина определяется воспалительной реакцией в органах накопления и/или выведения, тогда как в фазе ремиссии — недостаточностью функций поврежденных органов. На этапе накопления вещества лечебные мероприятия обычно направлены на сокращение поступления его во внутренние среды организма и/или уменьшение его образования и/или усиление выведения. К сожалению, чаще всего диагностика заболеваний этой группы происходит после их клинической манифестации. Поэтому к началу лечения в организме часто уже успевают накопиться значительные количества тех или иных веществ, играющих роль токсических субстанций. Лечение в этот период гораздо сложнее. Оно должно включать:

- быструю нормализацию содержания причинного вещества в организме (лекарственные средства, ускоряющие выведение, следует применять с большой осторожностью, в постепенно нарастающей дозе, чтобы не усилить повреждение органов выделения);
- базисную терапию, направленную на поддержание этого вещества на низком уровне;
- коррекцию воспалительной реакции и вторичных метаболических нарушений;
- заместительную терапию (при необходимости);

Основной целью и критерием эффективности комплексной терапии служит нормализация содержания причинного метаболита в организме, достижение его отрицательного баланса, ослабление вторичных нарушений гомеостаза.

Составить программу лечения, отвечающую всем этим требованиям, практически невозможно без эфферентной терапии. Она должна занимать одно из ведущих мест в комплексном лечении тетауризмозов. Основным механизмом ее действия является детоксикация — удаление вещества, играющего основную роль в патогенезе заболевания. Не менее важное значение имеет иммунорекция — элиминация аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов, уменьшение сенсibilизации организма.

Далее будут рассмотрены особенности патогенеза отдельных тетауризмозов и место различных вариантов эфферентной терапии в их лечении.

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ

Гепатоцеребральная дистрофия (ГЦД), или болезнь Коновалова—Вильсона — тяжелое прогрессирующее заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение экскреции меди, поступающей в организм с пищей. Это приводит к избыточному накоплению ионов этого металла в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов и головного мозга (в первую очередь, печени и подкорковых узлов). Распространенность заболевания составляет в среднем 3:100000 при частоте гетерозиготного носительства 1:100 [24].

Генетически обусловленный дефект метаболизма меди приводит к эндогенной интоксикации этим элементом, что и лежит в основе патогенеза ГЦД. Первым органом, подвергающимся токсическому воздействию избытка меди, является печень — важное звено, участвующее в депонировании и элиминации этого металла. При прорыве печеночного барьера происходит существенное повышение концентрации меди в кровотоке, что может привести к массивному гемолизу эритроцитов. Короткое время гомеостаз будет поддерживаться выведением избыточных количеств меди почками. В дальнейшем происходит накопление меди в тканях подкорковых ядер и коры головного мозга с развитием характерных неврологических и психических синдромов [24, 36, 45, 50, 78].

В зависимости от индивидуальных особенностей своего развития ГЦД может изначально манифестировать в форме гепатопатии, гепатита, фульминантной печеночной несостоятельности (абдоминальная форма), гемолитической анемии с возможностью развития гемолитических кризов, артропатий, гормональных нарушений или начинаться с неврологических и психических нарушений. Нередки церебральные формы ГЦД — ригидно-аритмо-гиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная, экстрапирамидно-корковая — с постепенным развитием цирроза печени и нарастанием явлений печеночно-клеточной недостаточности [24, 36, 45, 62].

К настоящему времени при ГЦД достаточно достоверными являются следующие гомеостатические сдвиги и органопатии [24, 36, 45, 62, 70, 71, 120]:

1) *Кровь:*

- анемия, тромбоцитопения, лейкопения;
- пониженная концентрация церулоплазмينا и «общей» меди;
- повышенная концентрация «свободной» (нецерулоплазминовой) меди, непрочно связанной с альбуминами и аминокислотами плазмы крови;
- появление асиалового церулоплазмина — функционально неполноценного церулоплазминоподобного белка, обычно характерного для желчи, который конкурирует с церулоплазмином за места связывания. (По механизму обратной связи это блокирует и без того низкий синтез нормального церулоплазмينا в печени.);
- нарушения тиолдисульфидной и аскорбатной составляющих антиоксидантной системы;
- дисбаланс медиаторов с дефицитом серотонина и дофамина и избытком ацетилхолина и гистамина;
- дизэлектrolитемия (гипоцинкемия, гиперкальциемия, гипофосфатемия);
- в ряде случаев в плазме крови выявляют антитела к тканям мозга, печени, почек;
- коагулопатия с повышением проницаемости сосудистой стенки.

2) *Печень:*

- многократное повышение содержания меди в гепатоцитах;
- постепенно формирующийся смешанный нодулярный постнекротический цирроз с атрофией печени;
- портальная гипертензия, спленомегалия, асцит.

3) *Почки:*

- фокальные тубулярные некрозы с внутриклеточным отложением меди, дегенерация проксимальных канальцев с нарушением их функции;
- нерезко выраженная протеинурия, гиперкупрурия, аминокацидурия, гипокальциурия, гиперфосфатурия.

4) *Суставы и кости:*

- артропатии, деформирующий артроз;
- деминерализация костей скелета, остеопороз.

5) *Эндокринная система:*

- гипофункция щитовидной и паращитовидной, а также половых желез;
- нарушения соотношений в продукции рилизинг-гормонов в гипоталамо-гипофизарной системе.

6) *Головной мозг:*

- повышение содержания меди в ткани мозга и ликворе;
- дистрофические изменения, преимущественно в подкорковых образованиях и коре больших полушарий;
- патология ликворной системы.

7) *Глаза:*

- отложение меди в задней пограничной пластинке роговицы глаза (кольцо Кайзера—Флейшера).

Грозным осложнением ГЦД является фульминантная печеночная недостаточность, требующая неотложной патогенетической терапии. В этом случае в печени развиваются каскадоподобные процессы острого перераспределения меди внутри гепатоцитов, приводящие к их некрозу, выходу меди из клеточных депо в кровь с последующим медьиндуцированным гемолизом и резким снижением концентрации гемоглобина (до 50—70 г/л). В клинической картине преобладает смешанная желтуха гемоликтико-паренхиматозного типа. При сравнительно невысоком увеличении активности сывороточных трансаминаз наблюдается резкий подъем уровня билирубина. Признаки острой печеночной недостаточности сочетаются с симптомами острого внутрисосудистого гемолиза [135, 141].

Терапевтические подходы. Нарушения обмена вследствие поражения различных внутренних органов токсичными концентрациями меди, дополняющиеся побочными эффектами медьэлиминирующей фармакологической терапии, сенсбилизацией организма. При этом формируется сложный многофакторный интоксикационный синдром, требующий комплексного лечения [24, 134].

Базисная терапия. Лечение ГЦД должно быть направлено на возможно быстрое выведение избытка меди и начинаться сразу после установления диагноза. Его следует начинать независимо от того, предъявляет больной соответствующие жалобы или не предъявляет, даже если заболевание выявлено при скрининговом обследовании [24].

Средствами выбора служат хелаты — D-пеницилламин (купренил, артамин, бианодил) и триентин [62, 112]. Эти препараты связывают медь и способствуют усиленному выведению ее с мочой. История применения хелатов при этом заболевании насчитывает уже около 40 лет. И хотя их использование дает большинству больных возможность вернуться к нормальной трудовой де-

тельности [85], многие проблемы адекватной базисной терапии еще не решены.

Многолетнее применение D-пенициллина в лечении ГЦД поставило перед клиницистами ряд новых проблем, касающихся побочных эффектов терапии хелатами и методов их коррекции, особенностей клинического эффекта при разных проявлениях заболевания и т.д. Некоторая часть больных, особенно при абдоминальной форме, толерантна к терапии купренилом. У других больных (в среднем около 25%) на фоне лечения быстрее выявляются серьезные осложнения, такие как обострение неврологической симптоматики (экзацербация), диспепсия, гипербилирубинемия, гиперспленизм, гепатоцитоз, нефропатия в форме нефротического синдрома или синдрома Гудпасчера, артропатии, кожные аллергические реакции, тромбоцитопения, агранулоцитоз и др. [134].

С 1961 года в качестве альтернативы базисной терапии хелатами используют цинка сульфат (цинктерал Polfa). Цинк вызывает торможение резорбции меди из пищеварительного тракта с участием металлотинеина — белка, синтезируемого в клетках слизистой оболочки кишечника [45, 89].

Существенную роль в лечении ГЦД играет *диета* [45]. Питание больных должно быть полноценным, с достаточным количеством белков, углеводов, но ограничением жиров. Используются продукты, обладающие липотропным действием, — обезжиренный творог, молоко и кисломолочные продукты, овощи. Из рациона необходимо исключить орехи, мясо ракообразных, грибы, печень, куриные потроха, мозги, треску, бобовые, овсяную крупу, шоколад, какао, виноградные вина.

Безусловно показана *симптоматическая терапия* [45]: аскорбиновая кислота (0,5-1,5 г/сут), ноотропил, аминалон, энцефабол и энербол, пиридоксин (по 150 мг ежедневно); при терапии купренилом, как его антагонист, фосфаден, церебролизин в больших дозах, но только после нормализации концентрации нецерулоплазминовой меди плазмы крови. По показаниям — центральные холинолитики (норакин, циклодол, амедин), для снижения тонуса парасимпатической нервной системы — беллоид, белласпон, грандаксин. Целесообразно назначение ионообменных смол, энтеросорбентов.

Экстракорпоральная гемокоррекция. В последние годы появились работы об эффективности применения методов экстра-

корпоральной гемокоррекции при ГЦД [111]. Так, В.Г. Горелов и соавт. [14] сообщили, что применение *курса детоксикационных плазмаферезов* (ПФ) в комплексном лечении больного ГЦД с далеко зашедшим поражением печени позволило купировать явления печеночной недостаточности и стабилизировать состояние больного. J.S. Kiss et al. [113], а также J. Sarles et al. [129] описывают успешное применение *плазмообмена* при купировании фульминантной печеночной недостаточности. Плазмообмен (ПО) с замещением на свежемороженную плазму в объеме 6-8 л у взрослого пациента способствовал быстрому снижению уровня меди, а вводимый с донорской плазмой церулоплазмин оказывал заместительное действие. Rakela J. et al. эффективно лечили это состояние *гемофильтрацией* в режиме постдилюции [126].

В работе, выполненной В.В. Полещуком под руководством профессора И.А. Ивановой-Смоленской [71], представлены результаты *применения плазмафереза и обработки плазмы с применением ксеногепатоцитов с использованием аппарата «вспомогательная печень»*. Такой подход к ЭГК авторы применили в комплексном лечении 37 больных ГЦД, у которых было невозможно дальнейшее медикаментозное лечение или тяжелые висцеральные проявления не позволяли начать специфическую терапию. После такого варианта ЭГК значительно снизилась частота и выраженность осложнений медьэлиминирующей терапии, чаще удавалось достичь стабилизации состояния, уменьшить выраженность висцеральных и неврологических проявлений заболевания. Эффективность перфузии через аппарат «вспомогательная печень» была гораздо выше, чем при обычном ПФ, даже в режиме плазмообмена, и по эффективности приближалась к пересадке печени. Если после ПФ длительность ремиссии симптомов ГЦД составляла 5—7 дней, усугублялась тромбоцитопения, диспротеинемия и практически не изменялся меднобелковый обмен, то после применения «вспомогательной печени» при практически полном отсутствии осложнений значительно уменьшалась концентрация непрямой меди в плазме крови, возрастал уровень церулоплазмينا, ремиссия продолжалась от 2 мес до 3 лет. По данным авторов, превентивное применение плазмафереза в начале или при возобновлении медьэлиминирующей терапии позволяло практически исключить развитие осложнений и обострения заболевания в этот период.

Наш опыт показывает, что ПФ и ПО не оказывают существенного влияния на концентрацию прямой меди плазмы крови. Кроме того, при ПФ снижается уровень церулоплазмينا и альбумина плазмы, факторов свертывания, что безусловно имеет негативное влияние на дальнейшее течение заболевания (появление отеков, асцита и т.д.). Плазмообмен с замещением объема донорской плазмой позволял купировать явления «вильсоновского» гепатита, при этом уменьшались гиперкинезы и экстрапирамидная симптоматика, улучшалась координация движений. Объем операций и их кратность зависят от концентрации меди в плазме и необходимой скорости ее удаления. При этом после нормализации прямой меди плазмы крови возможно усилить экстракцию ее из тканей путем пред- или интраоперационного внутривенного применения больших доз унитиола (до 100 мл в 5% растворе глюкозы).

Удаление с целью детоксикации вторичных по отношению к меди эндогенных токсических субстанций без влияния на меднобелковый обмен (например, при ПФ или малообъемном ПО) также значимо. Но при отсутствии существенного снижения содержания меди в организме эффект лечения носит кратковременный характер. Эти операции гемокоррекции могут быть показаны с превентивной целью вначале или при возобновлении медьэлиминирующей терапии хелатами, при осложнениях такой терапии, при выявлении антител к тканям мозга или внутренних органов.

Более выраженный, быстрый и долговременный эффект наблюдали при гемодиафильтрации или гемодиализе с использованием высокопоточных диализаторов и нормокалиемического диализата на фоне интраоперационной инфузии унитиола при частичном замещении объема удаляемой внутрисосудистой жидкости донорской плазмой. У таких больных отсутствовали осложнения при одновременном начале базисной и медьэлиминирующей терапии.

Показаниями к экстракорпоральной гемокоррекции можно считать:

- фульминантную печеночную несостоятельность,
- «вильсоновский» гепатит,
- гемолитический криз,
- выраженную печеночно-клеточную недостаточность,
- начало или возобновление медьэлиминирующей терапии,

- висцеральные или неврологические осложнения медьэлиминирующей терапии и/или ее недостаточную эффективность,
- коррекцию вторичных нарушений гомеостаза (гепаторенальный синдром, артропатии).

Целью операций является максимально быстрое снижение концентрации «нецерулоплазминовой» меди и коррекция вторичных гомеостатических нарушений. Операции не должны снижать уровень церулоплазмينا, альбумина и факторов свертывания. Объем и кратность операций зависят от концентрации свободной меди в плазме крови и необходимой скорости ее удаления.

Критериями эффективности лечения являются улучшение общего состояния, уменьшение выраженности висцеральной и неврологической симптоматики (ослабление гиперкинезов и экстрапирамидных симптомов, улучшение координации движений), снижение уровня свободной меди, повышение концентрации церулоплазмينا, нормализация других гомеостатических показателей.

Следует отметить, что при проведении экстракорпоральной гемокоррекции у больных с ГЦД положительная динамика со стороны неврологической симптоматики менее значима по сравнению с динамикой проявлений висцеральной патологии. Очевидно, это можно объяснить особенностями массообмена меди через гематоэнцефалический барьер. В связи с этим можно ожидать выраженное улучшение неврологического и психического статуса при применении ликворосорбции. Первые обнадеживающие результаты, подтверждающие правильность такого подхода, уже получены [59].

Хирургическое лечение. Говоря о лечении ГЦД, нельзя не коснуться альтернативного подхода. Речь идет об ортотопической пересадке печени. Трансплантация донорской печени обеспечивает полную нормализацию метаболизма меди, ликвидирует неврологическую симптоматику, угрожающие жизни проявления гепатопатии, исключает возможность рецидива заболевания, так как структура и функция пересаженной печени не зависят от дефектного генотипа реципиента [16, 134].

ГЕМОХРОМАТОЗ

Гемохроматоз как вариант тезауриоза представляет собой прогрессирующую перегрузку тканей ионами железа с развитием фиброза и недостаточности внутренних органов. Выделяют *первичный, или идиопатический гемохроматоз* — наследственную болезнь, передающуюся по аутосомно-рецессивному типу, при которой отмечается чрезмерное увеличение всасывания железа в кишечнике, и *вторичный* — при алкогольном поражении печени, сидеробластной анемии, талассемии, поздней кожной порфирии, на фоне частых и массивных трансфузий (в том числе у больных на хроническом гемодиализе), а также в результате длительного избыточного приема железосодержащих препаратов [62, 111].

Первичный наследственный гемохроматоз (ПНГ) обнаруживают у 1—2 на 10000 человек [91]. Болеют преимущественно мужчины в возрасте от 40 до 60 лет. Хотя очень часто встречается асимптоматическое течение, особенно в молодом возрасте. Поступление железа в организм через желудочно-кишечный тракт в 4 и более раз превышает его потери. В организме может накапливаться до 20 г и более этого элемента. Накопление железа проявляется вначале повышением его уровня в плазме и увеличением степени насыщения трансферрина, затем прогрессивным ростом уровня ферритина.

Концентрация ферритина в плазме крови достоверно отражает запасы железа в организме и прямопропорциональна тяжести заболевания [58]. Отложение железа отмечается при этом не только в печени, но и в сердце, поджелудочной железе, слюнных железах, коре надпочечников, почках, легких, в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта и в других органах. С развитием диабета и появлением гипергликемии возрастает содержание гликозированного ферритина в плазме крови. Подобная модификация увеличивает период его полураспада в 10—100 раз и сопровождается образованием антител к этому белку с последующим избыточным формированием ЦИК, что резко усугубляет патологический процесс [44].

По мере массивного накопления железа в тканях развивается симптомокомплекс, который определяется степенью поражения печени, органов эндокринной системы, легких, сердца, кожи. Основные проявления ПНГ [38, 62, 91]: пигментация кожи, гиперсидеремия, мелкоузловой цирроз печени, сахарный диабет

II типа. Могут развиваться гипокортицизм, гипогенитализм, гинекомастия, аменорея, гипотиреоз и другие эндокринопатии. Повышается восприимчивость к инфекциям. Реже поражается опорно-двигательный аппарат, что клинически проявляется артропатиями. Важным синдромом, который в разной степени является практически у всех больных ПНГ, является метаболическая кардиомиопатия [88]. Обычно она возникает на поздних стадиях развития заболевания, но может начинаться в молодом возрасте и иметь злокачественное течение. Основные причины смерти: застойная сердечная недостаточность, развивающаяся на фоне цирроза печени, резистентная к обычной терапии, аритмии, гепатоцеллюлярная карцинома [88, 94, 111, 121].

Терапевтические подходы. Лечение больных с ПНГ включает в себя уменьшение запасов железа и заместительную и/или поддерживающую терапию, ограничивающую прогрессирование органических дисфункций [111].

Базисная терапия направлена на уменьшение всасывания железа в кишечнике и на выведение его из организма. Для уменьшения накопления железа рекомендуют *диету* с низким содержанием железа (мясо рыбы, молочные продукты, картофель, огурцы, соя, горошек) и достаточным или даже избыточным содержанием белка [91]. Кроме того, необходимо исключить или максимально уменьшить прием веществ, усиливающих всасывание этого элемента в кишечнике, таких как аскорбиновая и лимонная кислоты, фруктоза, алкоголь и др. [111]. Уменьшают всасывание железа крепкий чай, фосфаты, фитин, щавелевая кислота (содержатся в бобовых и некоторых овощных и зерновых культурах).

К сожалению, пока не существует препаратов, способных реально обеспечить отрицательный баланс железа в организме больного ПНГ. Поэтому методом выбора в базисной терапии до сих пор считается кровопускание [111]. Удаление эритроцитов способствует активации гемопоэза и активному включению сывроточного железа в синтез гемоглобина. Кровопускание в объеме 500 мл способствует удалению 200–250 мг железа [38]. В период обострения такие эксфузии выполняют еженедельно в последующем — раз в 2 нед. Критерием достаточности такого лечения является снижение гемоглобина на 10% или уменьшение концентрации железа сывротки до 14,3—17,9 ммоль/л [91], а также нормализация сатурации трансферрина и уровня ферритина [1, 62].

Более чувствительными показателями адекватности терапии являются такие показатели, как отношение рецептор трансферрина сыворотки/ферритин и концентрация эритропоэтина в плазме. Дальнейший режим эксфузий определяют индивидуально. Эффективность кровопусканий можно повысить введением рекомбинантного эритропоэтина [138]. По нашим наблюдениям, это необходимо в поздней стадии заболевания, когда сахарный диабет и диабетическая нефропатия приводят к хронической почечной недостаточности.

Хелатная терапия дефероксамином (десфералом) менее эффективна, чем кровопускание — за сутки выводится всего около 10—20 мг железа [62] (70—140 мг/нед). При этом дефероксамин связывается с железом в гепатоцитах и активно экскретируется с мочой и желчью [12]. Этот препарат может использоваться в период обострения только в качестве дополнения к гемаферезу при его недостаточной эффективности или в тех случаях, когда анемия, тромбоцитопения или значительная гипопроотеинемия служат препятствием для кровопускания, а также для симптоматической терапии [62].

Симптоматическая терапия. Лечение связанных с ПНГ печеночной и сердечной недостаточности, а также сахарного диабета мало отличается от обычной терапии, проводимой при заболеваниях этих органов. Следует помнить, что антиаритмические препараты при гемохроматозе могут парадоксально усиливать выраженность нарушений ритма, поэтому их следует назначать с осторожностью и **только после нормализации запасов железа** в организме [88]. Проявления эндокринопатий корригируют заместительной терапией.

Экстракорпоральная гемокоррекция. Показаниями к экстракорпоральной гемокоррекции при ПНГ являются:

- противопоказания к базисной терапии (непереносимость дефероксамина, тромбоцитопения, гипопроотеинемия);
- осложнения базисной терапии;
- вторичные метаболические и иммунологические нарушения (атеросклероз, кардиомиопатия, поражения печени, артропатии и т.д.).

Целью операции являются уменьшение тканевых запасов железа и коррекция вторичных гомеостатических нарушений. Перфузионной операцией выбора при ПНГ, безусловно, должен являться *эритроцитаферез* [85]. Это вмешательство, в отличие от

обычного кровопускания, позволяет удалять большие объемы эритроцитов и одновременно избежать постэксфузионной гипопроотеинемии. С помощью эритроцитафереза в зависимости от его переносимости можно или интенсифицировать элиминацию железа, или увеличить интервалы между эксфузиями. Следует помнить, что массивное удаление эритроцитов может приводить к усилению тканевой гипоксии, что особенно нежелательно у пациентов с длительным анамнезом, у которых к этому времени, как правило, развивается ишемическая болезнь сердца и диабетическая ангиопатия. Поэтому с целью замещения объема у этих больных следует применять коллоидные кровозаменители. Целесообразно дополнять эритроцитаферез, если он выполняется на фракционаторах непрерывного типа, оксигенацией возвращаемых эритроцитов.

Противопоказаниями к эритроцитаферезу являются анемия, выраженные нарушения органной перфузии (ИБС, ОАСНК, церебральный атеросклероз и т.д.), ХПН-Н.

При развернутой стадии заболевания считаем целесообразной следующую схему лечения: ежемесячные эритроцитаферезы в объеме 20% объема циркулирующих эритроцитов с замещением коллоидными кровозаменителями до нормализации запасов железа в организме. При возникновении анемии — временный переход на хелатную терапию дефероксамином. В последующем — кровопускания в объеме 500 мл с интервалом в 2 мес (поддержание нулевого баланса железа).

При развитии вторичных метаболических и иммунологических нарушений (сенсбилизация организма, аутоиммунизация, нарушения порфиринового и липидного обмена, атеросклероз и т.д.) необходимо курсовое (3—4 операции) или интермиттирующее (1 операция через 1—2 месяца) применение экстракорпоральной гемокоррекции. При курсовой схеме лечения это может быть ПФ, ПФ с плазмосорбцией, ПО или ПО КСАП (в зависимости от состояния белоксинтетической функции печени), при интермиттирующей — ПО КСАП. Наш опыт лечения больных с гемохроматозом показывает, что ПФ с плазмосорбцией или ПО с замещением на КСАП способствует нормализации печеночных показателей, уменьшению проявлений артропатий, повышению толерантности таких пациентов к физической нагрузке. Хотя влияние на обмен железа при этом минимально, периоди-

ческое проведение коррекции вторичных гомеостатических нарушений позволяет существенно продлить жизнь больных.

При одновременном наличии показаний к эритроцитаферезу последний должен осуществляться после ПО КСАП. Также возможно проведение комбинированных операций ЭЦ + ПО КСАП [92] и ЭЦ + ГО + ПО КСАП. Показания к назначению эритропэтина определяются индивидуально.

Критериями эффективности лечения являются улучшение общего состояния, нормализация печеночных показателей, устойчивая компенсация сахарного диабета, положительная или отсутствие отрицательной динамики при электрокардиографических исследованиях, нормализация концентрации ферритина и железа в плазме крови.

ДИСЛИПИДЕМИИ

Дислипидемия/дислипопротеинемия (ДЛП) — это патологическое состояние обмена веществ, характеризующееся изменениями в содержании липопротеинов в плазме крови, а именно: их повышением, снижением, вплоть до полного отсутствия, или появлением необычных или патологических форм [33]. ДЛП могут быть специфическим проявлением наследственных наруше-

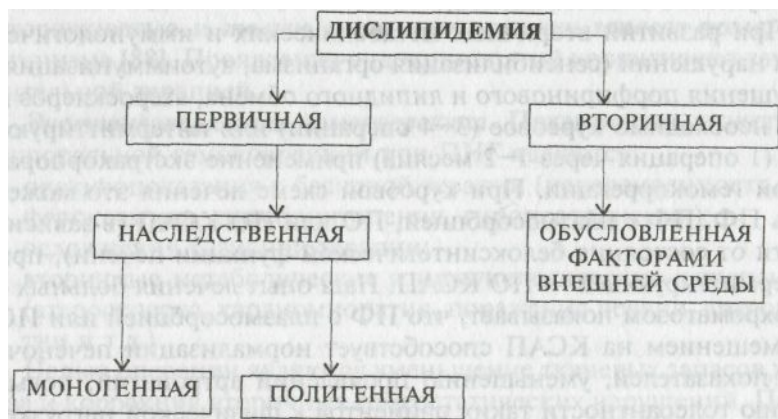


Схема 8.1. Основные формы дислипидемий.

ний в обмене липидов или сопутствующим синдромом при некоторых заболеваниях внутренних органов [33, 62, 137]. Деление форм дислипидемий представлено на схеме 8.1.

Разделение *первичных дислипидемий* по роли наследственного фактора не абсолютное. Скорее можно говорить о прямодетерминированных первичных дислипидемиях и дислипидемиях, при которых наследственный фактор определяет возможность ее развития при соответствующих патогенных факторах внешней среды. Краткая характеристика первичных дислипидемий представлена в таблице 8.1.

Таблица 8.1

Особенности первичных дислипидемий

Тривиальное название	Повышенные в крови показатели	Тип по Фредериксону	Причина	Встречаемость в популяции
Семейная гиперхиломикронемия	ХМ (ТГ) или ХМ и ЛПОНП (ТГ)	I или V	Дефицит липопротеин-липазы (ЛПЛ), дефицит Апо С-II, наличие ингибитора ЛПЛ	1:1000000
Семейная гипертриглицеридемия	ЛПОНП (ТГ) или ХМ и ЛПОНП (ТГ)	IV или V	Усиленное образование и замедленный клиренс ЛПОНП (ТГ), дефицит печеночной липазы	1:500
Семейная гиперхолестеринемия — гомозиготная	ЛПНП (ХС)	ПА	Дефицит ЛПНП-рецепторов Дефекты Апо В-100	1:1000000
— гетерозиготная (СГХС)			То же	1:500
Полигенная гиперхолестеринемия	ЛПНП (ХС) ЛП(а)	НА	’	’
Семейная гиперЛП(а)-емия		—	Усиленное образование ЛП(а)	’

Продолжение табл. 8.1

Тривиальное название	Повышенные в крови показатели	Тип по Фредериксону	Причина	Встречаемость в популяции
Болезнь запасаания эфиров холестерина	ЛПНП ЛПОНП (ХС)	IIA	Дефицит гидролазы эфиров холестерина	
Семейная дисбеталипопротеинемия	ЛПНП (ХС, ТГ)	III	Гомозиготный тип E2/E2, усиленное образование ЛПОНП, нарушение катаболизма ЛПНП	1:5000
Семейная комбинированная гиперлипидемия	ЛПНП (ХС) или ЛПНП, ЛПОНП (ХС, ТГ) или ЛПОНП (ТГ)	IA или IB или IV	Повышенный синтез Апо В-100 и ЛПОНП	1:100--1:300

Примечание: ЛПЛ — липопротеинлипаза, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛППП — липопротеины переходной плотности, ХМ — хиломикроны, ЛП(a) — липопротеины (a), ХС — холестерин, ТГ — триглицериды.

Вторичная дислипидемия (табл. 8.2) наблюдается при сахарном диабете, гипотиреозе, ХПН, нефротическом синдроме, холестазае, ожирении, подагре, алкоголизме, при приеме половых гормонов, некоторых гипотензивных препаратов, иммуносупрессантов и т.д. [3, 33, 62, 81, 137].

Клиническими проявлениями (таб. 8.3) большинства дислипидемий является атеросклероз, манифестирующий коронарной болезнью сердца, облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, дисциркуляторными энцефалопатиями, реже — острым панкреатитом. Патогенез острого панкреатита связан с активацией панкреатической липазы в ответ на повышение триглицеридов и хиломикрон в плазме крови, воздействием ее на паренхиму железы с развитием ее повреждения различной степени тяжести (от отека до некроза).

Таблица 8.2

Особенности вторичных дислипидемий

Заболевание или состояние	Повышение липидов	Изменения липопротеинов				Тип дислипидемии
		ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП	
Гипотиреоз	ХС	N	N	↑	N или ↓	IIA, III
Сахарный диабет	ХСи ТГ	N	↑	↑	↓	IV, III, IV
Подагра	ХСи ТГ	N	↑	N или ↑	↓	IV, IV
Ожирение	ТГ	↑	↑	N или ↑	N или ↓	III, IV
Нефротический синдром	ХСи ТГ	N	↑	↑	↓	IV, IV
ХПН	ТГ	N	↑	N или ↑	↓	IV, IV
Алкоголизм	ТГ	↑	↑	N	↓	IV, V
Холестаз	ХС	N	N	↑	↓	IIA, III

Таблица 8.3

Клинические проявления и основные направления купирования первичных дислипидемий

Тривиальное название	Клинические проявления	Лечение	Критерии компенсации
Семейная гиперхиломикронемия	Гематоспленомегалия, острый панкреатит, эруптивные ксантомы, абдоминальные колики	Диета. При тяжелом панкреатите — плазмообмен	ТГ < 10 ммоль/л
Семейная гипертриглицеридемия	Острый панкреатит, медленно развивающиеся поражения коронарных и периферических сосудов	Диета. Фарм. терапия. При тяжелом панкреатите — плазмообмен	ТГ < 10 ммоль/л

Продолжение табл. 8.3

Тривиальное название	Клинические проявления	Лечение	Критерии компенсации
Семейная гиперхолестеринемия — гомозиготная — гетерозиготная	Ксантома-тоз, липоидная дуга роговицы, ИБС	Диета. Фарм.терапия. Хроническая экстракорпоральная гемокоррекция. Пересадка печени	ХС < 6,5 ЛПНП < 5,0 ммоль/л
Полигенная гиперхолестеринемия	ИБС, ОАСНК, церебральный атеросклероз	Диета. Фарм.терапия. Экстракорпоральная гемокоррекция	То же
Семейная гипер-ЛП(а)-емия	То же	То же	То же
Болезнь запаса эфиров холестерина	То же и гепатоспленомегалия	То же	То же
Семейная дисбеталипопротеинемия	Ксантома-тоз, ИБС, ОАСНК, церебральный атеросклероз	То же	То же
Семейная комбинированная гиперлипидемия	ИБС, ОАСНК, Церебральный атеросклероз, ксантома-тоз	То же	То же и ТГ < 4,6 ммоль/л

Примечание: ОАСНК — облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды.

Атеросклероз является дегенеративным заболеванием сосудов, характеризующимся изменениями внутренней оболочки артерий (включающими накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию) и сопутствующими изменениями средней оболочки (из определения ВОЗ) [137]. Патогенез атеросклероза во многом не отделим от патогенеза дислипидемий и рассматривается в целом ряде фундаментальных работ [4, 18, 30, 32, 33, 34, 46, 49, 64, 83, 137, 142]. Остановимся только на тех моментах патогенеза и звеньях ли-

пидного обмена, которые определяют рациональную патогенетическую терапию:

- в организме существуют 3 пула холестерина: *быстро обменивающийся* пул представлен холестерином липопротеинов плазмы, эритроцитов, печени, кишечника и некоторых внутренних органов и содержит 20—25 чистого ХС. Обновление этого пула происходит в среднем за 30 сут. Количество холестерина в *промежуточном пуле* составляет 10—12 г. К нему относятся ХС периферических тканей, таких как кожа и жировая ткань. *Медленно обменивающийся* пул содержит наибольшее количество ХС (35—37 г) и включает в основном ХС головного и спинного мозга, нервов, скелетных мышц и стенок сосудов. При заболеваниях общее количество ХС в организме многократно увеличивается;
- в плазме крови повышается содержание атерогенных (ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП, ЛП(а), модифицированные липопротеины — перикисно-модифицированные, асанированные, гликозилированные и др., циркулирующие иммунные комплексы липопротеин-антитело) и снижается количество антиатерогенных субстанций (ЛПВП);
- ЛПОНП синтезируются в печени и стенке тонкого кишечника, секретируются в кровь и под действием липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы превращаются сначала в ЛППП, а затем в ЛПНП;
- ЛПНП регулируемо захватываются органами и тканями при участии специальных апо В и апо Е рецепторов (75% рецепторов сосредоточено в печени), а также нерегулируемо поглощаются клетками ретикуло-эндотелиальной системы путем рецептор-опосредованного скэвенджер-захвата, удаляются посредством эндоцитоза или транспортируются через межклеточные эндотелиальные промежутки и участки поврежденного эндотелиального покрова;
- при повышении в крови концентрации ЛПНП и ЛПОНП рецепторный путь их элиминации блокируется по механизму обратной связи, а скэвенджер-путь неконтролируемо активируется;
- в кровотоке липопротеины под влиянием различных факторов могут изменять свои свойства (модифицироваться), на них вырабатываются антитела, образуются иммунные комплексы, которые активно откладываются в сосудистой стенке, захватываются скэвенджер-рецепторами клеток моноцитар-

- но-макрофагальной системы и определяют процессы вторичной иммунокомплексной альтерации;
- в печени содержание холестерина поддерживается за счет его синтеза при участии гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, а также в результате деградации ЛПНП; далее он расходуется на синтез ЛПОНП, ЛПВП, гормонов, желчных кислот; последние с желчью выделяются в просвет кишечника, чтобы потом частично реабсорбироваться;
 - ЛПВП синтезируются в печени, являются акцепторами холестерина из клетки, обладают антиоксидантными свойствами;
 - атеросклеротическое поражение сосудистой стенки представляет собой аутоиммунную реакцию, преимущественно II и IV типа, протекающую с преобладанием пролиферативного компонента. Основными клеточными эффекторами являются моноциты циркулирующей крови, мононуклеарные фагоциты субинтимального слоя, гладкомышечные сосудистые клетки, тромбоциты, нейтрофилы, активированные атерогенными липопротеинами или в результате межклеточных взаимодействий;
 - выраженность реакции воспаления в поврежденном эндотелии прямопропорциональна уровню атерогенных, особенно модифицированных, липопротеинов в плазме крови; снижение их количества уменьшает стимуляцию воспалительного ответа, опосредуемую цитокинами, и выраженность локального повреждения;
 - гиперлипидемия (гиперхолестеринемия) способствует нарушению выработки эндотелием релаксирующих факторов, что приводит к парадоксальной реакции сосудов на ацетилхолин — сокращению гладких мышц, уменьшению перфузии крови (может наблюдаться даже при отсутствии гемодинамически значимых атеросклеротических поражений сосудов);
 - чем выше уровень гиперлипидемии, тем более тяжелы изменения микроциркуляции; повышается содержание холестерина в мембранах эритроцитов, увеличивается их размер, ухудшается деформируемость, возрастает агрегация, уменьшается диффузия кислорода;
 - на фоне атеросклероза отмечается дисбаланс функциональных резервов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системы при снижении тромборезистивных свойств

эндотелия, повышение уровня фибриногена плазмы, тромбофилии, снижение антиоксидантной защиты крови и эндотелия; • чем более «молодой» (больше количества липидов и меньше количества фиброзной ткани) является атеросклеротическая бляшка, тем больше риск развития тромбозов в месте ее локализации.

Терапевтические подходы. Цели лечения зависят от типа дислипидемии и ее тяжести [137]. При лечении дислипидемий, детерминированных гиперхиломикронемией, необходимо снижение уровня триглицеридов, достаточное для предотвращения развития острого панкреатита. Основным направлением лечения гиперлипидемий, характеризующихся высоким уровнем ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП, ЛП(а), является снижение уровня этих атерогенных липопротеинов и в то же время повышение уровня антиатерогенных липопротеинов ЛПВП для уменьшения риска возникновения или прогрессирования сосудистого поражения. При этом планирование степени снижения уровня холестерина будет определяться тем, проводится ли первичная профилактика у пациента без каких-либо клинических проявлений заболевания или же выполняется вторичное вмешательство у больного с установленным диагнозом. Необходимо учитывать также пол, возраст и наличие факторов риска. Зависимость тактики лечения от показателей липидного обмена представлена в таблице 8.4.

Таблица 8.4

Тактика лечения в зависимости от показателей липидного обмена
(Национальная Образовательная программа по холестерину
[НОПХ-NCER], США, 1994)[116]

Категории больных	Уровень ХС ЛПНП, при котором следует начинать лечение (ммоль/л)	«Целевой» уровень ХС ЛПНП (ммоль/л)
<i>Применение диеты</i>		
Без ИБС и менее 2 факторов риска	>4,1	<4,1
Без ИБС + 2 и более фактора риска	> 3,4	< 3,4
С ИБС	> 2,6	< 2,6

Продолжение табл. 8.4

Категории больных	Уровень ХС ЛПНП, при котором следует начинать лечение (ммоль/л)	«Целевой» уровень ХС ЛПНП (ммоль/л)
<i>Применение лекарств</i>		
Без ИБС и менее 2 факторов риска		
- мужчины до 35 лет, женщины до менопаузы	> 5,7	< 4 i
— мужчины после 35 лет, женщины в менопаузе	> 4,9	< 4,1
Без ИБС + 2 и более фактора риска	> 4,1	> 3,4
С ИБС	> 3,4	< 2,6

Критерии оценки лечения гиперлипидемий за последние годы многократно пересматривались [33, 101, 119, 136, 137]. На данный момент их можно обобщающе представить следующим образом (табл. 8.5).

Таблица 8.5

Лабораторные критерии оценки нарушений липидного обмена и риска развития и прогрессирования атеросклероза

Содержание в плазме, ммоль/л	Идеальный уровень	Желательный уровень	Пограничный уровень	Аномальный уровень
Общий холестерин	< 4,0	4,0-5,0	5,0-6,0	> 6,0
Холестерин ЛПНП	< 2,6	2,6-3,4	3,4-4,1	> 4,1
Холестерин ЛПВП	> 1,0	> 1,0	0,9-1,0	< 0,9
Триглицериды ЛПВП-отношение	< 2,0 >	2,0-2,5	2,5-4,5	> 4,5 <
Коэффициент атерогенности	0,33 < 3,0	0,25-0,33	0,17-0,25	0,17
Вероятность развития и прогрессирования атеросклероза	Нет или регресс	3,0-4,0	4,0-5,5	> 5,5
		Малая	Умеренная	Высокая

При отсутствии клинических проявлений заболевания и факторов риска рекомендуется поддерживать концентрацию ХС — ЛПНП не выше 4,1 ммоль/л (общий ХС — не более 6,0 ммоль/л), триглицериды — не выше 4,5 ммоль/л. При наличии 2 и более факторов риска ХС ЛПНП должен быть не выше 3,4—3,5 ммоль/л (общий ХС — не более 5,0 ммоль/л). Если же клинические проявления очевидны, надо стремиться снизить содержание ХС-ЛПНП до 2,6 ммоль/л (общий ХС — до 4,0 ммоль/л). При этом желательно чтобы концентрация триглицеридов находилась в пределах 2,0—2,5 ммоль/л, а содержание ХС-ЛПВП превышало 1,0 ммоль/л. При таких показателях удается приостановить развитие атеросклероза. Однако, чтобы добиться подтвержденной ангиографически частичной регрессии атеросклеротических бляшек, необходимо снизить общий холестерин плазмы до так называемого «идеального уровня» — ниже 4,0 ммоль/л (ХС-ЛПНП — ниже 2,6 ммоль/л), триглицеридов — ниже 2,0 ммоль/л и поддерживать этот уровень не менее 1,5—2 лет.

Факторы риска ИБС

- Мужской пол
- ИБС у близких родственников (инфаркт миокарда или внезапная смерть в возрасте до 55 лет одного из родителей или родных сестер и братьев)
- Курение
- Артериальная гипертензия
- Сахарный диабет
- Заболевания периферических сосудов или сосудов головного мозга
- Ожирение (превышение веса тела более чем на 30% от должного)
- Адинамия
- Стрессовые ситуации

Базисная терапия. Лечение любой дислипотеинемии (кроме гипер-альфа-липопротеинемии) начинается с **диеты** [137]. Она показана всем больным при наличии клинических проявлений дислипидемий, а также при отсутствии последних, если показатели липидного обмена выходят за рамки пограничных (табл. 8.4). В зависимости от степени нарушения липидного обмена разработаны диеты трех ступеней, различающиеся по степени снижения потребления жира, соотношению между насы-

щенными, моно- и полиненасыщенными жирными кислотами, содержанию холестерина в пище [137].

Лекарственная терапия. Существуют две точки зрения на тактику проведения медикаментозной гиполипидемической терапии: первая базируется на необходимости снижения уровня ХС ЛПНП до «целевых» значений — так называемая «агрессивная тактика», вторая — придерживается концепции «умеренного» снижения уровня ХС ЛПНП — на 25%.

Для первой концепции основным показателем, которым следует руководствоваться при лечении, является достижение «целевого» уровня этого ХС ЛПНП [137]. Следует помнить, что «целевые» уровни для больных без ИБС и с ИБС различны. Также они различаются для больных без ИБС, не имеющих и имеющих факторы риска ее развития. Более «жесткие» уровни для указанных категорий пациентов связаны, по-видимому, с тем, что у них повышен риск прогрессирования атеросклеротических поражений даже при нормализации показателей липидного обмена.

Для сторонников второй концепции убедительными являются данные о том, что снижение уровня ХС ЛПНП на 25% вполне достаточно, так как дальнейшее его снижение вплоть до 40% не увеличивает положительного клинического действия.

Липидоснижающие препараты различаются по механизму действия и влиянию на уровень липидов и липопротеинов плазмы крови (табл. 8.6) [30, 33, 34, 46, 49, 62, 67, 101, 127].

Таблица 8.6

Механизмы действия гиполипидемических средств

Группы препаратов	Механизм действия	Влияние на уровень липидов и липопротеинов плазмы крови, %				
		ХС	ТГ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Статины (ловастатин, симvastатин, флувастатин, правастатин, церивастатин, аторвастатин)	Конкурентное подавление активности ГМГ-КоА-редук-тазы, фермента, лимитирующего скорость синтеза холестерина в печени	(↓) 15–30	(↓) 10–25	(↓) 15–25	(↓) 20–40	(↓) 2–12

Продолжение табл. 8.6

Группы препаратов	Механизм действия	Влияние на уровень липидов и липопротеинов плазмы крови, %				
		ХС	ТГ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Секвестранты желчных кислот и холестерина (холестирамин, колестилол)	Сорбция желчных кислот и холестерина в кишечнике усиливает их синтез печенью, при этом в ней происходит активация катаболизма ЛПНП	(↓) 15–30	(–)	(–)	(↓) 2–25	(↑) 10–30
Фибраты (клофибрат, безафибрат, гемфиброзил, этофибрат, Фенофибрат, ципрофибрат)	Повышают активность липопротеинлипазы, тем самым ускоряют катаболизм ЛПОНП и образование из продуктов их деградации ЛПВП	(↓) 5–30	(↓) 20–60	(↓) 15–50	(↓) 5–30	(↑) 10–30
Никотиновая кислота и ее производные (ниацин, ацетиловокс, эндурацин)	Торможение мобилизации незатерифицированных жирных кислот из жировых тканей с последующим уменьшением синтеза триглицеридов, ЛПОНП, ЛП(а)	(↓) 5–25	(↓) 15–50	(↓) 15–45	(↓) 10–25	(↑) 15–30
Антиоксиданты (пробукол)	Ускорение катаболизма холестерина в печени. Защита ЛПНП от перекисной модификации	(↓) 10–20	(–)	(–)	(↓) 10–15	(↓) 20–30

Продолжение табл. 8.6

Группы препаратов	Механизм действия	Влияние на уровень липидов и липопротеинов плазмы крови, %				
		ХС	ТГ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Эссенциальные фосфолипиды (<i>липостабил</i>)	Активация катаболизма ЛПНП и образования ЛПВП, нормализующее влияние на структуру клеточных мембран	(↓)	(↓)	(↓)	(↓)	(↑)
Рыбий жир (ш-3-жирные кислоты (<i>полиен</i>))	Торможение синтеза ТГ в печени, активация окисления жирных кислот в тканях	(—)	(↓)	(↓)	(—)	(—)
Препараты чеснока (<i>алликор, аллисам, каринат Kwai, Revital Ginseng Plus</i>)	Непрямое подавление активности ОМГ-СоА-редуктазы в печени, защита ЛПНП от модификации (в том числе перекисной), прямое антиатеросклеротическое и антипролиферативное действие на атеросклеротические клетки, релаксирующее действие на гладкомышечные клетки сосудов, ингибирование тромбообразования и агрегации тромбоцитов, активация фибринолиза	(↓) 5–15	(↓) 10–20	(↓) 10–25	(↓) 5–20	(↑) 10–20

Примечание: (4-) — уменьшение показателя, (Т) — увеличение показателя, (—) — показатель не изменяется.

Далее кратко охарактеризуем основные группы гиполипидемических средств с четкой формулировкой показаний к приме-

нению, взяв за основу данные второго доклада Комитета экспертов по выявлению, оценке и лечению повышенного холестерина крови у взрослых Национальной образовательной программы по холестерину США [101].

Статины высокоэффективно снижают холестерин ЛПНП, хуже — ХС-ЛПОНП. Они привлекательны для лечения тяжелых форм гиперлипидемий и для максимального снижения уровней ЛПНП при вторичной профилактике.

Значение **секвестрантов желчных кислот** особенно велико у больных с умеренно повышенным холестерином ЛПНП в первичной профилактике и когда лекарственная терапия необходима у молодых взрослых мужчин и женщин до менопаузы. Они также могут использоваться при тяжелых формах гиперхолестеринемии в комбинации с другими средствами.

Фибраты являются средствами, эффективно снижающими триглицериды. У некоторых больных они умеренно снижают уровень холестерина ЛПНП и повышают уровень холестерина ЛПВП. Они обычно не годятся для максимального снижения уровня ЛПНП при проведении вторичной профилактики. Тем не менее эти агенты ценны для лечения очень высоких уровней триглицеридов и больных семейной гиперлипидемией III типа. Они могут также иметь терапевтическое значение при комбинированной гиперлипидемий, у больных диабетом — с повышенными триглицеридами, а также при метаболическом синдроме.

Никотиновая кислота эффективно снижает уровни общего холестерина и триглицеридов и повышает уровень ЛПВП. Существуют свидетельства, что она уменьшает общую смертность в исследованиях по вторичной профилактике. Особенно она ценна для лечения высокого уровня холестерина крови у больных с низким уровнем холестерина ЛПВП и при наличии комбинированной гиперлипидемий.

Пробукол и эссенциальные фосфолипиды являются относительно «слабыми» гиполипидемическими средствами с преимущественным действием на холестерин ЛПНП. Их наиболее привлекательная черта — механизм действия, принципиально отличный от механизма действия других средств. *Пробукол* оказывает мощное антиоксидантное действие, уменьшает окисление ЛПНП и защищает эндотелиальные клетки от окислительного стресса. *Липостабил* по гиполипидемической эффективности сравним с

небольшими дозами никотиновой кислоты. Кроме того, он обладает антиоксидантными и антиагрегантными свойствами, улучшает вязкость крови. Все это позволяет ожидать эффекта в случаях, когда не действуют более активные лекарства, и делает целесообразным комбинирование данных средств с другими гиполипидемическими препаратами [33].

Препараты омега-3-жирных кислот обладают способностью снижать триглицериды и ЛПОНП, благоприятно влияют на тонус сосудов и свертываемость крови, проявляют антиаритмическое действие [34].

Лекарственные средства на основе **чеснока**, влияя на факторы риска атеросклероза, уступают эффектами сильных синтетических гиполипидемических лекарственных средств. Важным их преимуществом является широкий спектр действия, который захватывает все основные факторы риска. Кроме непрямого антиатерогенного эффекта, они обладают прямым антиатерогенным эффектом, связанным с предотвращением атерогенных проявлений на уровне клеток сосудистой стенки. В настоящее время в России и Германии заканчиваются клинические рандомизированные плацебо-контролируемые исследования данных препаратов, целью которых является подтверждение антиатерогенной и/или антиатеросклеротической активности чеснока [67].

В некоторых случаях более эффективной и оправданной является комбинированная лекарственная терапия. Ее следует применять:

- при лечении смешанных гиперлипидемий (11Б тип);
- когда необходимо увеличение дозы препарата, но это вызывает развитие побочных эффектов;
- при недостаточной эффективности монотерапии;
- при необходимости снижения стоимости лечения за счет использования низких доз двух лекарственных средств, а не высоких одного препарата [33].

Симптоматическая терапия. Больные с дислипидемиями нуждаются в назначении индивидуальной дополнительной симптоматической терапии (антиагрегантов, антикоагулянтов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, р-блокаторов и других препаратов), определяемой в соответствии с патогенезом дислипидемий, их клиническими проявлениями и сопутствующими метаболическими нарушениями.

В эпидемиологических исследованиях было установлено, что частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин до менопаузы достоверно ниже, чем у мужчин того же возраста. Многие авторы связывают это с действием эстрогенов, под влиянием которых снижается гиперхолестеринемия, уменьшается проницаемость интимы аорты и ее ветвей для атерогенных липопротеинов. Однако, применение эстрогенов для коррекции липидного обмена ограничено вследствие их побочного действия, в частности, повышения уровня триглицеридов крови, что увеличивает опасность тромбообразования.

В связи с этим ведется экспериментальный поиск модифицированных эстрогенов с ослабленным гормональным действием или лишенных его, но в то же время в силу структурного сходства проявляющих гиполипидемическую активность [75]. Тем не менее у женщин в менопаузе с профилактической целью целесообразно периодическое назначение малых доз эстрогенов (Овестина). В виду частой встречаемости в этот период явлений гипотиреоза показана также его коррекция микродозами L-тироксина [137].

Экстракорпоральная гемокоррекция. Первая попытка использования экстракорпоральных методов терапии при гиперхолестеринемии была предпринята в 1965 году Де Дженнесом с коллегами, которые применили многократный плазмаферез для лечения пациента с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Поскольку процедуры гемокоррекции проводили вручную, этот подход показался в то время слишком трудоемким для рутинной практики, и о нем вскоре забыли. В том же самом году в клиниках появился проточный сепаратор клеток крови, открывший новые перспективы в области использования плазмафереза [цит. по 137].

В течение двух последних десятилетий в зарубежной и отечественной литературе многократно появлялись сообщения об успешных попытках применить методы эфферентной терапии для лечения холестериноза и наследственных форм дислипидемий [100, 131, 132, 137]. Обоснованием к применению эфферентных технологий явился известный факт, что нормализация плазменного уровня холестерина и ЛПНП тормозит прогрессирование атеросклеротического процесса, а иногда приводит к частичной регрессии атеросклеротических бляшек [97, 98, 133, 137]. Оказалось, что с помощью экстракорпоральной гемокор-

рекции можно быстро и достаточно надежно достигать гиполипидемического эффекта и корректировать вторичные гомеостатические нарушения.

Определяя показания к экстракорпоральной гемокоррекции при лечении дислипидемий и их клинических проявлений (главным образом атеросклероза), нужно четко представлять себе цель воздействия, тип дислипидемий, особенности и возможности различных методов экстракорпоральной гемокоррекции, их положительные и отрицательные стороны, механизм действия. Подбирать оптимальную лечебную тактику нужно с учетом соотношения стоимость/эффективность [25].

Целью комплексного лечения дислипидемий и экстракорпоральной гемокоррекции, в частности, может являться [33]:

- первичная профилактика атеросклероза и других клинических проявлений дислипидемий (в частности, при семейных формах гиперлипидемии, когда лечение начинается в детском возрасте);
- вторичная профилактика атеросклероза — задержка дальнейшего развития атеросклеротических поражений (если лечение начато у взрослых больных, то уменьшение воспалительных явлений в бляшках снижает опасность возникновения тромбов на их поверхности);
- частичная или значительная регрессия атеросклеротических поражений сосудов и связанных с ними дисфункций;
- коррекция вторичных нарушений гомеостаза.

Эффективные методы, которые применяются на сегодняшний день для лечения дислипидемий и связанного с ними атеросклероза, принято делить по отношению к удаляемым с их помощью компонентам крови на селективные, полуселективные (условно-селективные), неселективные [17, 81, 97, 125] и вспомогательные (табл. 8.7).

К неселективной операции гемокоррекции относится *гемосорбция на неспецифических угольных сорбентах*. Ее применение при дислипидемиях и атеросклерозе впервые начали разрабатывать в нашей стране в НИИ Физико-химической медицины под руководством академика Ю.М. Лопухина [48, 49]. Опыт лечения 580 больных показал, что эта перфузионная операция хотя и обладает не столь выраженным делипидизирующим действием, но имеет мощный реокорректирующий эффект, проявляющийся улучшением микроциркуляции, исчезновением сладж-синдро-

ма, уменьшением ишемических расстройств. Основным недостатком гемокоррекции является ее травматическое воздействие на форменные элементы крови [79].

Таблица 8.7

Методы экстракорпоральной детоксикации, применяющиеся при лечении дислипидемий

Неселективные	Условно селективные	Селективные	Вспомогательные
Гемосорбция	Каскадная плазмофильтрация	Аффинная сорбция	УФО крови
Плазмаферез	Термофильтрация	ЛПНП	Лазерное облучение крови
Неселективная плазмасорбция	Кислотная гепариновая преципитация (HELP) Криопреципитация Криоплазмасорбция	Иммуносорбция ЛПНП и ЛП(а)	Малопоточная оксигенация Ультрафильтрация Тромбоцитферез Эритроцитферез Плазмолимофицитферез

Плазмаферез впервые был использован для лечения пациентов с семейной гиперхолестеринемией в 1974 г. в больнице Хаммерсмита в Лондоне (Thompson G.R. et al.) и впоследствии был взят на вооружение в клиниках всего мира [137]. Первоначально в качестве замещающей жидкости пациентам вводили свежемороженную плазму, но затем вместо нее стали применять белковую фракцию плазмы (4 % раствор альбумина), что позволило, с одной стороны, свести к минимуму аллергические реакции у реципиентов, а с другой — максимально быстро уменьшить у таких пациентов уровень холестерина плазмы крови. Было установлено, что в случае гомозиготной семейной гиперхолестеринемии замена 3-4 л плазмы, повторяющаяся еженедельно или дважды в месяц в течение 5—10 лет, приводит к улучшению состояния больных, вызывает рассасывание ксантом и останавливает или замедляет скорость образования атероматозных бляшек [142].

Плазмаферез (плазмообмен) хорошо переносится больными и в значительной степени лишен побочных эффектов гемосорбции. Однако эта операция не обладает избирательностью. В

результате ее снижается содержание не только холестерина ЛПНП, но также ЛПВП, альбуминов и других нужных организму белков [52, 81]. Это полезно только в некоторых ситуациях, в частности при первичном билиарном циррозе печени, когда избыток холестерина в плазме возникает не только за счет ЛПНП, но также за счет ЛП-Х, или при лечении V или I типа дислипидемий, осложнившихся острым панкреатитом [127]. Производная от ПФ не-селективная плазмосорбция также не нашла широкого применения в силу своего недостаточного делипидизирующего действия [10, 35].

Условно-селективными методами, применяемыми для эффективного лечения дислипидемий и их клинических проявлений, являются каскадная фильтрация и варианты методов, основанных на гепариновой преципитации. *Каскадный плазмаферез* (плазмаферез с двойной фильтрацией) впервые был применен при лечении гомозиготной гиперхолестеринемии в 1982 г. [107]. При проведении каскадного плазмафереза сначала производят отделение плазмы крови от форменных элементов с помощью не-селективного плазмофильтра или центрифужного сепаратора плазмы крови. Затем плазма крови перфузируется через селективный плазмофильтр, на котором происходит отделение глобулиновой фракции от мелкодисперсных фракций плазмы крови. Одновременно с глобулинами удаляются липопротеины (преимущественно ЛПОНП и ЛПНП), а также фибриноген, циркулирующие иммунные комплексы и многие другие крупномолекулярные компоненты плазмы. Метод каскадной фильтрации показал достаточно высокую клинико-лабораторную эффективность в ходе клинических испытаний при лечении больных наследственными гиперхолестеринемиями. Он является более селективным методом удаления факторов атерогенности, чем неселективный ПФ. В то же время этот метод признается недостаточно корректным для проведения длительного лечения больных гиперхолестеринемиями, поскольку при повторном и тем более многократном удалении глобулиновой фракции происходит существенное снижение факторов гуморального иммунитета [128]. Кроме того, в плазме все же уменьшаются концентрации ЛПВП и альбумина. Это приводит к необходимости периодического трансфузионного возмещения потерь альбумина, хотя и в меньшей степени, чем при обычном ПФ. Основная проблема, возникающая при каскадной плазмофильтрации, заключается в частич-

ной закупорке пор второго фильтра компонентами плазмы [137]. Возможно, со временем благодаря совершенствованию технологий удастся повысить селективность и эффективность данной операции за счет использования вращающихся мембранных фильтров с однородными порами.

Гепариновая преципитация липопротеинов основана на отделении от плазмы преципитата, образующегося при взаимодействии сильного полианиона гепарина с положительно заряженными хвостами белков апопротеинов ЛПНП и ЛПОНП. Для повышения количества положительно заряженных центров на поверхности липопротеинов (соответственно, их более эффективного осаждения) приводят рН плазмы к 5,12 (кислотная гепариновая преципитация -- HELP system-Heparin-mediated Extracorporeal LDL/fibrinogen Precipitation) [102, 133] либо снижают температуру эксфузированной плазмы до 4—6°C (криопреципитация) [54, 77].

Как и при проведении каскадной плазмофильтрации, на первом этапе экстракорпоральной операции производится отделение плазмы от форменных элементов. Затем в плазму крови добавляют гепарин, далее снижают рН добавлением буфера или (в зависимости от метода преципитации) ее охлаждают. Преципитат удаляют с помощью микрофильтрации или центрифугирования обработанной плазмы. Физиологические параметры крови восстанавливают нагреванием ее до 37°C или в ходе диализа (концентрация ионов водорода) на стандартном диализаторе. При использовании избыточной гепаринизации несвязавшийся гепарин элиминируется ионообменным сорбентом прямо в контуре. После такой обработки фильтрат плазмы смешивается с форменными элементами и реинфузируется пациенту.

Состав преципитата, который получается как при криопреципитации, так и при кислотной преципитации исследован достаточно подробно. Основу его составляет комплекс полианиона гепарина и фибронектина. При обработке фибронектин изменяет свою конформацию, его активные центры разворачиваются и становятся доступными. Он становится своеобразным «эндогенным сорбентом», который достаточно высокоаффинно связывает липопротеины (преимущественно низкой плотности и «модифицированные») и ряд других компонентов: фибриноген, фибрин, продукты деградации фибриногена-фибрина, коллаген, ДНК, активатор плазминогена тканевого типа, фактор Хагемана, компоненты комплемента, бактерии, вирусы, грибы, циркулирующие

иммунные комплексы, фрагменты тканевого детрита, клеточные мембраны и некоторые олигопептиды [8, 77]. В стадии разработки находится еще одна полуселективная технология — *термофильтрация липопротеинов* [122].

Наконец, почти 100% селективностью *обладают перфузии через сорбционные колонки с гепарин-целлюлозой или декстрансульфат-целлюлозой*, работающие по принципу *аффинной хроматографии* («Liposorber» Kaneka, Япония, «DALI», Fresenius, Германия) [103, 131, 132] и *иммуносорбенты* с ковалентно связанными моно или поликлональными антителами против человеческих ЛПНП и ЛП(а) («Имунолипосорбер», «Liporак», «Покард» Россия, «LDL-Therasorb», Baxter [52, 97]. Со времени первого применения [Lupien P.-H. et al., 1976, Stoffel W. et al., 1981] подобных устройств они значительно видоизменились. В настоящее время выпускаются как одноразовые, так и многоразовые аффинные колонки [35, 97, 98, 123].

Так, например, каждая колонка с декстрансульфат-целлюлозой объемом 400 мл связывает около 7,5 г холестерина ЛПНП и практически не удерживает ЛПВП [143]. После регенерации, консервации и стерилизации она может использоваться многократно. Оптимальным является применение системы автоматической регенерации, которая содержит две колонки. Обе они могут использоваться несколько раз в течение процедуры. При этом процессы синхронизированы так, что элюция связанных ЛПНП с одной колонки происходит одновременно с перфузией плазмы через другую колонку [114]. Отрицательным явлением, которое иногда встречается при использовании колонок с гепарин-целлюлозой и декстрансульфат-целлюлозой, являются анафилактикоидные реакции, связанные с избыточной продукцией брадикинина, которые провоцируются отрицательно заряженной поверхностью сорбента [140]. Риск развития таких реакций значительно снижается при предваряющем перфузию применении антагонистов брадикинина (нафамостата мезилат, бензофуурокаин и др.). Применение аффинных колонок противопоказано в тех случаях, когда больной получает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эти препараты блокируют киназу-2-фермент, разрушающий брадикинин). Побочные реакции описаны также при одновременном приеме сульфаниламидных препаратов.

Колонки с *иммуносорбентами* являются наиболее дорогими. Поэтому для снижения их стоимости уменьшают объем сорбента и сокращают время работы до 5—10 мин, одновременно увеличивая число регенерационных циклов. В отличие от колонок с декстран сульфатом, они более эффективно удаляют ЛП(а) [35, 124]. Колонки с иммуносорбентом рассчитаны в среднем на 500—700 рабочих циклов, что примерно соответствует годовому курсу лечения больных с гомозиготной формой наследственной гиперхолестеринемии [97]. Наиболее частыми осложнениями таких операций являются ознобы (с частотой не более 1,5%) и артериальные гипотензии (до 0,5%).

До последнего времени все аффинные и иммуносорбционные колонки предназначались для плазмасорбции. При этом для обеспечения эффективной работы колонки была необходима плазма, практически свободная от лейкоцитов и тромбоцитов. В настоящее время фирма Fresenius начала выпуск одноразовых колонок «DALI» (Direct Adsorption of Lipids) с аффинным сорбентом для гемосорбции, эффективно удаляющих ЛП(а), ЛПНП, ЛПОНП при хорошей биосовместимости [98].

Достоинство селективных экстракорпоральных методов — их минимальное воздействие на компонентный состав крови. Это свойство является одновременно и их недостатком при лечении полифакторных дислипидемий и связанного с ними атеросклероза. В этих случаях часто более оправданно применение условно-селективных и/или комбинированных методов, обладающих, кроме делипидизирующего, еще и иммунокорректирующим и реокорректирующим эффектами [17, 124]. Данное заключение имеет определенную долю условности. В частности, уже показано, что после перфузии через аффинные колонки (LDL adsorption) у пациентов с ОАЧК существенно снижается содержание интерлейкинов (IL-1бета, IL-6), ФНО-а в плазме крови и адгезивных молекул (LFA-1а, LFA-1бета, CD2, VLA-4, VLA-5, CD-44) на поверхности моноклеарных клеток [139]. Это свидетельствует о наличии и у этой селективной операции иммуно-регуляторного эффекта.

В качестве вспомогательных при лечении вторичных проявлений дислипидемий рассматриваются методы *фотогемотерапии*. Считают, что облученная ультрафиолетовым светом в дозе 1~2 мл/кг МТ кровь облегчает оксигенацию циркулирующей

крови, оказывает бактерицидное воздействие, благоприятно влияет на утилизацию кислорода и обменные процессы в тканях, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет, модулирует пролиферативные процессы в организме [58, 69].

В последние годы для лечения больных с клиническими проявлениями атеросклероза широко используются различные варианты внутрисосудистого лазерного облучения крови (ЛОК). Наиболее изучено действие низкоэнергетического гелий-неонового лазера с длиной волны 632 нм и выходной мощностью 2—5 мВт. Установлено, что курсовое ЛОК приводит к нормализации реологических свойств крови, обеспечивает отчетливый и воспроизводимый гиполипидемический эффект, антиангинальное действие, антиаритмический эффект и стимуляцию антиоксидантных свойств крови. Наряду с повышением противоишемической резистентности всего организма, и особенно уже ишемизированных сосудистых регионов, происходит восстановление агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов, снижается интенсивность перекисной модификации липидов и клеточных воспалительных реакций [13]. В настоящее время лазерное облучение крови применяется как самостоятельный вариант эфферентной терапии и как компонент при проведении комбинированных операций экстракорпоральной гемокоррекции. Анализ данных широкого ретроспективного контролируемого исследования, выполненного на базе Госпиталя для лечения инвалидов войн (Санкт-Петербург), по изучению непосредственной эффективности курсов внутрисосудистого лазерного облучения на установке «Шатл-1» у 520 больных атеросклерозом с различными клиническими проявлениями показал допустимость и необходимость сочетания лазерной фототерапии с антиагрегантами для достижения наибольшего гемокорректирующего эффекта (М.В. Белоцерковский и соавт.). На основании стандарта JСР были определены показания к лазерной фототерапии: стабильная стенокардия II—III класса, ишемическое поражение нижних конечностей II—III степени по Fontane, церебральная энцефалопатия II степени. Фототерапия не показана при церебральной энцефалопатии и ишемических изменениях в нижних конечностях III степени и, возможно, при нестабильной стенокардии. Для достижения наибольшего эффекта следует со-

четать лазерную фототерапию с применением антиагрегантов (олифен, тиклид и др.).

Имеются данные об использовании для лечения осложнений атеросклероза и сопутствующих расстройств цитаферезов и *изолированной ультрафильтрации*. Так, с целью улучшения микроциркуляции описано проведение *тромбоцитафереза* [20], для коррекции синдрома гипервязкости и снижения гематокрита применялся *эритроцитаферез* [47], для уменьшения явлений рефрактерной сердечной недостаточности — *изолированная ультрафильтрация* [22]. И.И. Топчий (1996) в своей работе показывает прямую зависимость между тяжестью ишемической болезни сердца, количеством переполненных липидами моноцитов, нарушением соотношений инозитидов и повышением концентрации лейкотриена В₄. Нормализация этих показателей, по его данным, сопровождается клиническим улучшением состояния и возможна только в результате курса *лейкоцитоплазмаферезов* [87].

Для усиления эффективности неселективных или полуселективных методов экстракорпоральной гемокоррекции либо нивелирования их нежелательных действий в ряде случаев целесообразно применять *комбинированные* (выполняются одновременно в общем экстракорпоральном контуре) или *сочетанные* (выполняются в разное время) *операции*. Возможные варианты таких операций и их преимущества представлены в таблице 8.8.

Одна из этих комбинаций — *плазмообмен на криосорбированную аутоплазму* (ПО КСАП) разработана в Клиническом Центре экстракорпоральной детоксикации ВМедА. Метод объединяет в себе компоненты и положительные эффекты криоафереза (гравитационный аналог криопреципитации) и неселективной плазмосорбции и может использоваться в качестве основной операции условно селективной направленности [11].

Курс ПО КСАП строится следующим образом. Вводной операцией является обычный ПФ. Плазма, полученная при его выполнении, в объеме 35-40% расчетного ОЦП немедленно замораживается при температуре -20 °С с добавлением гепарина 10000 Ед./л. Замещение объема на первой операции осуществляется коллоидными и кристаллоидными растворами в соотношении 1:2, на последующих операциях — криосорбированной аутоплазмой и кристаллоидными растворами (коллоидные растворы в этом случае применяются по особым показаниям). Из

коллоидных плазмозаменителей на основе желатины, декстранов гидроксиэтилированного крахмала препаратом первого выбора является *гелофузин*. Объем замещения должен на 200—250 мл реально превышать объем эксфузии. При этом должен учитываться непосредственный волемический коэффициент вводимых сред. Так, например, для кристаллоидных растворов он равен 0,25. Поэтому, чтобы обеспечить прибавку в 200—250 мл, необходимо ввести 800—1000 мл таких растворов.

Таблица 8.8

Операции, комбинируемые или сочетаемые с основным (неселективным или полуселективным) методом экстракорпоральной гемокоррекции

Вид операции	Преимущества комбинации или сочетания
Эритроцитаферез	Потенцирование реокорректирующего эффекта при синдроме гипервязкости и высоком гематокрите (> 45%)
Тромбоцитаферез	Потенцирование реокорректирующего и иммунокорректирующего эффекта при тромбоцитозе
Лейкоцитаферез	Потенцирование иммунокорректирующего эффекта при абсолютном лимфоцитозе (> 3 · 10 ⁹ /л)
Изолированная ультрафильтрация	Дополнительный дегидратационный эффект при рефрактерной сердечной недостаточности
Гемоксигенация	Потенцирование реокорректирующего и детоксикационного эффекта
Лазерное облучение крови	Потенцирование реокорректирующего и детоксикационного эффекта
Гемоксигенация и лазерное облучение крови	Потенцирование реокорректирующего и детоксикационного эффекта
Криоаферез и плазмосорбция (плазмообмен криосорбированной аутоплазмой)	Потенцирование детоксиационного, иммунокорректирующего и реокорректирующего эффекта

Перед следующей операцией плазма размораживается при температуре +4 °С. Сгусток гепаринового криопреципитата осаждают центрифугированием (1000 об./мин — 5 мин.). Надосадочная плазма перфузируется через неселективный углеродный сорбент (лучше УВГ) при соотношении сорбент:сорбат — 1:10—1:20 и реинфузируется больному в ходе операции. Операции гемокоррекции повторяют через 2—3 дня. Плазма, полученная в ходе каждо-

го последующего ПФ, обрабатывается аналогичным образом. На каждой последующей операции объем эксфузируемой плазмы увеличивается на 25—30%, в зависимости от способности больного восстанавливать уровень общего белка, и к 3—4-й операции приближается к расчетному ОЦП. Последний можно определить по формуле:

$$\text{ОЦП (в л)} = \text{тощая масса тела (кг)} - 0,07 \cdot (1 - \text{Ht л/л}).$$

У больных со стабильной стенокардией напряжения IV функционального класса, прогрессирующей стенокардией напряжения, в ближайшем постинфарктном периоде, при II стадии недостаточности кровообращения, при нестабильной гемодинамике, а также в возрасте старше 55 лет необходимо уменьшать объемы эксфузии (первая операция — 30—35 % ОЦП, последующие операции — прибавка 10—15 % ОЦП) и использовать в конце операции антигипоксанты (милдронат 5 мл 10% раствора).

Комбинированный метод плазмообмена криосорбированной аутоплазмой позволяет повысить эффективность коррекции компонентного состава плазмы крови больных атеросклерозом. Более значимо, чем при курсовом применении ПФ, снижается концентрация холестерина, триглицеридов, р-липопротеинов, фибриногена, циркулирующих иммунных комплексов и т.д. при практически полном сохранении ее биологической полноценности. После курса операций (4—5 сеансов) в сочетании с традиционной медикаментозной терапией удается снизить функциональный класс стенокардии и стадию ишемии нижних конечностей на одну градацию, уменьшить дозы нитратов, стабилизировать артериальную гипертензию, практически нормализовать коэффициент атерогенности.

По данным СВ. Власова и соавт., ПО КСАП способствует восстановлению эндотелиальной дисфункции, которое проявляется увеличением эндотелийзависимой вазодилатации и стабилизацией артериального давления [9].

При курсовом применении ПО КАСП у отдельных больных отмечается увеличение числа эпизодов безболевого ишемии в послеоперационном периоде, вероятно, вследствие отсроченной «рикошетной» гиперкоагуляции [51]. В это время необходимо профилактическое назначение средств, нормализующих показатели свертывающей системы крови (солудексид, препараты низкомолекулярного гепарина и т.д.).

Выбор операции. При ранней диагностике наследственного характера дислипидемии и неэффективности или плохой переносимости лекарственной терапии методы экстракорпоральной гемокоррекции могут быть применены с профилактической целью. Чаще всего к этому следует прибегать при гомозиготных дислипидемиях II типа, при которых требуется систематическое проведение операций в высоком темпе (один раз в 1—2 нед). Предпочтение в таких ситуациях следует отдать *селективным операциям*, оказывающим минимальное воздействие на другие компоненты крови. Проведение эфферентного лечения в таком режиме позволяет предотвратить развитие клинических проявлений дислипидемии.

Вторичная профилактика касается в основном лечения атеросклероза и сопутствующих нарушений гомеостаза. Оптимальными являются *полуселективные методы*, обладающие, кроме делипидизирующего, иммунокорректирующим и реокорректирующим эффектами. При гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии методом выбора может быть *хроническая HELP-терапия*. Если не требуется интенсивная делипидизация, возможно применение *каскадной плазмафльтрации* или *ПО КСАП*. Целесообразно *дополнение* операций *фотогемотерапией*. По современным представлениям, операции могут проводиться в курсовом (2 раза в год по 4—5 операций) или интермиттирующем (по показаниям 1 раз в 2 нед, ежемесячно или 1 раз в 2 мес) режимах.

Для коррекции вторичных нарушений, основными из которых являются нарушения микроциркуляции и перфузии тканей, возможно проведение сеансов *фотогемотерапии* и/или курсов *малообъемного плазмафереза* [53]. Обычно такое лечение проводится у ослабленных, пожилых пациентов с тяжелым течением ишемической болезни сердца.

Не следует забывать, что экстракорпоральное пособие носит паллиативную роль и обязательно должно сочетаться с постоянным приемом делипидизирующих препаратов. Регрессия атеросклеротических поражений возможна, если удастся поддерживать идеальный уровень липидов плазмы крови в течение 1,5—2 лет. Частичное или полное исчезновение липидов (делипидизация), постепенное исчезновение пенистых клеток, уменьшение и исчезновение некротических масс в сердцевине бляшки и даже ее уплощение описаны в литературе при сочетании курса HELP и адекватной лекарственной терапии [137, 142].

При выборе метода экстракорпорального воздействия обязательно должен учитываться тип дислипидемии. Так, уровень триглицеридов и ЛПОНП существенно снижается при каскадном плазмаферезе и плазмообмене, менее значимо — при HELP-терапии и практически не изменяется при других экстракорпоральных операциях. Если отсутствует базисная терапия липидснижающими препаратами (фибраты, препараты никотиновой кислоты), показатели триглицеридов и ЛПОНП возвращаются к исходным вскоре после операции. Поэтому применение методов экстракорпоральной гемокоррекции при изолированном повышении уровня триглицеридов и ЛПОНП нецелесообразно. Быстрое снижение уровня триглицеридов с помощью плазмообмена оправданно и целесообразно, когда гипертриглицеридемия обусловила развитие острого панкреатита, например при семейной гипертриглицеридемии. Следует иметь в виду, что при смешанной гиперлипидемии (тип 11b или IV) из-за повышения уровня триглицеридов может ухудшаться замерзание плазмы и образование криопреципитата. Это существенно снижает эффективность удаления холестерина и ЛПНП в ходе плазмообмена КСАП. В этом случае лечение следует начинать с назначения фибратов или препаратов никотиновой кислоты и лишь после снижения уровня триглицеридов до 5,0-5,5 ммоль/л приступать к проведению экстракорпоральной гемокоррекции данным методом. Если медикаментозная терапия неэффективна, можно начать курс операций с проведения 1—2 плазмаферезов, а затем перейти к ПО КСАП.

Критерием эффективности лечения является положительная клиническая динамика (улучшение общего самочувствия, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение дозы нитратов, стабилизация артериальной гипертензии), снижение уровня холестерина ниже 5,2 ммоль/л, триглицеридов — ниже 2,3 ммоль/л, нормализация коэффициента атерогенности, положительная динамика при инструментальных исследованиях (ЭКГ, холтеровское мониторирование, ангиография и т.д.).

Хирургические методы лечения. В настоящее время для коррекции гиперлипидемии (главным образом семейной наследственной гиперхолестеринемии) применяют частичное илеошунтирование (операция Бухвальда), портокавальное шунтирование и трансплантацию печени.

Смысл частичного илеошунтирования, предложенного Бухвальдом в 1964 г., заключается в выключении большей части подвздошной кишки. В результате содержимое тонкого кишечника минует участки, где происходит реабсорбция солей желчных кислот. Происходит более чем четырехкратное усиление экскреции желчных кислот, несмотря на повышение скорости их синтеза. Это приводит к возрастанию потребности в холестерине со стороны клеток печени, которая обеспечивается за счет ЛПНП. Побочными эффектами такой реконструкции пищеварительного тракта является диарея и нарушение всасывания витамина В₁₂.

Портокавальное шунтирование впервые применили для лечения пациентки с гомозиготной СГХС в 1973 г. В среднем концентрация холестерина уменьшалась на 34%. Хотя ни у одного из пациентов не наблюдалось снижения ХС ниже 12 ммоль/л, у 8 из 12 больных, перенесших операцию, произошло рассасывание ксантом. Портокавальный шунт способен противодействовать повышенному синтезу ЛПНП, но считается устаревшим методом лечения гиперхолестеринемии и в настоящее время вытесняется пересадкой печени. Основной его недостаток — невоспроизводимость эффекта вследствие возможного тромбоза шунта [137].

Первая трансплантация печени и сердца пациентке с гомозиготной СГХС была произведена в 1984 г. За последние годы операция получила широкое признание. Пересаженная печень отлично осуществляет рецепторный захват ЛПНП и последующий их катаболизм. На сегодняшний день это самый эффективный метод лечения семейной гомозиготной гиперхолестеринемии [137].

НАРУШЕНИЯ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Наиболее часто встречающимися нарушениями пуринового обмена является *гиперурикемия* и *гиперурикозурия*. Гиперурикозурия, как правило, вторична по отношению к гиперурикемии и является следствием удаления почками избыточного количества уратов, находящихся в плазме крови. Их распространенность, по данным разных авторов, составляет от 5 до 24%. С большей частотой они выявляются у мужчин и в постклимактерическом периоде — у женщин.

Гиперурикемию делят на *первичную* (нет предшествующей предрасполагающей патологии) и *вторичную* (развивается как осложнение существовавшего патологического состояния), а также на *гиперпродукционную* (метаболическую), при которой усилен синтез пуринов, *гипоэкскреционную* (почечную), при которой снижена почечная элиминация уратов, и *смешанную*.

Развитие первичной гиперпродукционной гиперурикемии (ГУ) может быть обусловлено различными ферментными дефектами: недостатком глутаминазы, дефицитом специфического фермента — гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы, гипопродукцией уриказы, повышением активности фосфорибозил-пирофосфат-синтетазы, гиперактивностью ксантиноксидазы. Высокий уровень мочевой кислоты отмечается также при некоторых наследственных заболеваниях — синдроме Леша—Нихана, гликогенозе I типа (болезнь Гирке). Большое значение в развитии проявлений болезни играют также факторы окружающей среды, и прежде всего физическая активность и характер питания.

Вторичная гиперпродукционная ГУ развивается при всех заболеваниях, сопровождающихся усиленным обменом или деградацией нуклеопротеидов. Она также характерна для состояний, связанных с тканевой гипоксией и уменьшением уровня АТФ в тканях, интенсивным курением, хронической дыхательной недостаточностью, алкоголизмом (табл. 8.9).

Первичная гипоэкскреционная ГУ обусловлена специфическими почечными наследственными дефектами уратного транспорта. Она наблюдается при семейных случаях уратной нефропатии или ювенильной подагре. Заболевание обычно дебютирует в молодом возрасте симптомами суставной подагры, на фоне которой обнаруживается резко сниженный клиренс МК и низкая фракционная экскреция.

Вторичная гипоэкскреционная ГУ наблюдается при различных заболеваниях и состояниях почек, сопровождающихся уменьшением функционирующей почечной массы, снижением клубочковой фильтрации и/или нарушением канальцевого транспорта Уратов (табл. 8.9). Это происходит при ХПН, дегидратации при несахарном диабете и неадекватном приеме мочегонных препаратов, при голодании, диабетическом кетоацидозе, острой алкогольной интоксикации, а также при длительном применении салицилатов даже в низких дозах этамбутола и никотиновой кислоты [42, 62].

Таблица 8 9

Основные причины вторичной гиперурикемии

Гиперпродукционная	Гипоэксекреционная	Смешанная
Гемопатии (острый лейкоз, миелофиброз, полицитемия, гемолитическая анемия, миеломная болезнь, гемоглобинопатии, инфекционный мононуклеоз)	ХПН Поликистоз Двусторонний гидронефроз <i>i</i> объема внеклеточной жидкости Ацидоз Т концентрации органических кислот (молочная, ацетоуксусная и т.д.) в плазме крови	Состояния, сопровождающиеся тканевой гипоксией Гломерулонефрит
Обширные деструктивные процессы Радиотерапия Химиотерапия с применением цитостатиков Псориаз Саркоидоз Боррелиоз	Натрийуретические препараты Циклоспорин Противодиабетические сульфаниламидные препараты Пиразинамид Салицилаты Никотиновая кислота	

Смешанная гиперурикемия обычно развивается при далеко зашедшем процессе, когда мочевая кислота накапливается и вследствие повышенного синтеза, и в результате сниженной экскреции поврежденными почками.

Прежде, чем рассматривать особенности патогенеза нарушений пуринового обмена, выделим основные моменты физиологии и патологии обмена МК (современные взгляды по этой проблеме были наиболее полно представлены в работе Л.А. Никитиной [66]):

- мочевая кислота является конечным продуктом катаболизма пуриновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), макроэргических соединений (АТФ, АДФ, ГДФ, ГМФ) и некоторых витаминов;
- в организме человека она образуется во всех тканях, главным образом — в печени;
- мочевая кислота относится к слабым кетокислотам. Во внеклеточной жидкости она находится преимущественно в диссоциированном состоянии с преобладанием мононатриевого урата;
- растворимость мочекислых соединений возрастает с повышением рН среды и снижается при его уменьшении, а также если концентрация уратов превышает 0,66 ммоль/л. Это

играет решающую роль в образовании кристаллов уратов в тканях при нарушениях пуринового обмена;

- в сутки в норме в среднем образуется и выделяется около 750 мг (примерно 10 мг/кг МТ). При этом 75—80 % ее экскретируется почками, остальная часть выводится в основном через кишечник, где она расщепляется под действием бактериального уриколиза до CO₂ и NH₃. При дисбактериозе выведение МК через кишечник резко уменьшается;
- современная схема выделения МК с мочой включает 4 этапа: 1) 100% фильтрация уратов плазмы крови через гломерулярную мембрану; 2) пресекреторная реабсорбция 98—99% уратов в начальном сегменте проксимального канальца; 3) массивная секреция (40—50% от концентрации в плазме крови) уратов в среднем и частично — в начальном сегменте проксимального канальца; 4) постсекреторная реабсорбция 78—92% поступивших уратов в конечном отрезке проксимального канальца;
- МК конкурирует с органическими кислотами за секрецию из крови в просвет канальца;
- уровень урикемии у мужчин в среднем на 0,06 ммоль/л выше, чем у женщин, и увеличивается с возрастом. После 50 лет половые различия в содержании МК сглаживаются;
- у здорового человека обменный фонд мочевой кислоты в организме составляет около 1—1,2 г. При нарушениях пуринового обмена он может увеличиваться до 15—35 г.

При избыточной продукции мочевой кислоты почки соответственно увеличивают выведение уратов с мочой (компенсаторная гиперурикозурия), сохраняя нормоурикемию до тех пор, пока вследствие специфического уратного повреждения почки начинают терять эту способность, что в конечном итоге приводит к гиперурикемии. Повреждение почек постепенно прогрессирует до развития хронической почечной недостаточности.

Клинически гиперурикемия может манифестировать *подагрой* с тофусами и подагрическим артритом, гиперурикозурия — *подагрической нефропатией* и *уролитиазом*. Эти заболевания часто являются стадийным проявлением одного и того же патологического процесса.

В основе классификации подагры лежат различные типы гиперурикемии. По этиологии она подразделяется на первичную и

вторичную, а по патогенезу — на метаболическую (гиперпродукционную) и почечную (гипоэкскреционную)[116]. Клинико-лабораторные особенности различных типов подагры представлены в табл. 8.10.

Полная эволюция подагры проходит четыре стадии: бессимптомная гиперурикемия, острый подагрический артрит, межкритический период и хронические подагрические отложения уратов в суставах. Нефролитиаз может развиваться в любой стадии развития подагры, кроме первой. Среди суставных вариантов подагры по течению заболевания выделяют: острый подагрический артрит, интермиттирующий артрит и хронический артрит с образованием параартикулярных тофусов [64, 116].

Бессимптомная гиперурикемия — это прероморбидное состояние. Причем такая гиперурикемия может отмечаться у пациентов в течение всей жизни и не проявляться никакими клиническими симптомами. С другой стороны, подобного рода тезауризмоз является серьезным предрасполагающим фактором к развитию как суставной формы подагры, так и мочекишечного уролитиаза [116].

Типичное течение подагры характеризуется периодическим развитием чрезвычайно острых артритов с типичной симптоматикой «мучительных суставных атак». Более чем у 30—40% пациентов артрит впервые поражает плюснефаланговый сустав I пальца стопы. *При прогрессировании заболевания* в процесс постепенно вовлекаются все новые суставы. *В хронической стадии* функциональные поражения суставов вне суставной атаки сохраняются и связаны как с деформацией суставных поверхностей, так и с отложением кристаллов мочевой кислоты в параартикулярные ткани с образованием тофусов. Достаточно типичным является образование тофусов на ушных раковинах и межсухожильных промежутках. Кроме того, кристаллы мочевой кислоты часто откладываются в почках и коже [42, 62].

Диагностическая значимость различных симптомов подагры может быть формализована (табл. 8.11).

Таблица 8.10

Клинико-лабораторные особенности типов подагры

Показатель	В норме	Первичная подагра			Первичная гипоксремическая подагра	Вторичная гиперпродукционная подагра	Вторичная гипоксремическая подагра
		Стадии (чешской нефропатии)					
		I стадия	II стадия	III стадия			
МК плазмы крови, ммоль/л	0,14-0,36 (ж.) 0,20-0,42 (м.)	N	↑ (до 0,54)	↑↑ (> 0,54)	↑	↑↑ (> 0,54)	↑
Суточная экскреция МК, мг/сут	250-800 (1,5—4,8 ммоль/л)	↑	↑, N или ↓	↓	↓↓ (< 300 мг/сут или < 1,8 ммоль/сут)	↑↑	↓
Клиренс МК, мл/мин	8-12	↑ (> 12)	↑, N или ↓ (> 6)	↓ (< = 6)	↓↓ (3—3,5)	↑↑	↓
Фракционная экскреция МК, %	5-10	↑ (> 10)	↑ или N	N или ↓	↓	↑↑↑ (до 100)	N
Риск precipitation уратов в конечной моче	Низкий	Высокий	Высокий	Низкий	Низкий	Высокий	Низкий

Таблица 8.]

Диагностические критерии подагры по К.П. Крякунову [40]

Симптомы	Количество баллов
Острый артрит плюснефалангового сустава большого пальца стопы	4
Подагрические узлы (тофусы) — «подагрические печати» — на хрящах ушных раковин (и никогда на мочке уха), тыльная поверхность пальцев, область ахилловых сухожилий, локтевых суставов; иногда — у крыльев носа	4
В анамнезе не менее 2 атак с сильной болью, покраснением и опуханием сустава, с полной ремиссией через 1—2 нед	2
Мочекаменная болезнь	1
Гиперурикемия: более 0,36 ммоль/л у женщин, более 0,42 ммоль/л у мужчин	3
Симптом «след пробойника» или крупные кисты на рентгенограмме костей скелета стоп и кистей	2
Обилие кристаллов солей мочевой кислоты в моче	1

Примечание: оценка: 8 баллов и более — определено подагра, 5—7 баллов — скорее всего подагра, 4 балла и менее — подагры нет.

Мочевая кислота, образующаяся в избытке вследствие нарушения пуринового обмена, здоровыми почками эффективно удаляется из организма [61, 64, 84]. При значительной гиперурикемии кристаллы уратов, проникая в ткани суставов, каналы и межклеточную ткань почки, вызывают там повреждения, в ответ на которые развивается клеточная воспалительная реакция. Устремившиеся к поврежденной ткани полимононуклеарные фагоциты реализуют свою функцию, фагоцитируя кристаллы МК и «обломки» тканей [7, ПО]. В результате взаимодействия фагоцитов, в первую очередь — макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, вырабатываются антитела, которые при соединении с тканевыми антигенами образуют иммунные комплексы, запускающие целый каскад иммунновоспалительных реакций [80, 95].

Таким образом, дисбаланс в метаболизме пуринов у больных подагрой сопровождается изменениями в системе иммунитета, в частности, в результате неполноценности клеточного генома с нарушениями на уровне ДНК в Т-лимфоцитах [76], выявлением высоких титров антител к ДНК ткани почки [80]. Учитывая, что

полноценный путь метаболизма пуринов необходим для поддержания нормальных реакций гуморального и клеточного иммунитета, ряд авторов приходят к заключению, что нарушения в иммунном ответе у больных подагрой могут иметь как первичный, так и вторичный характер. Первичное поражение иммунной системы развивается в результате нарушения пуринового обмена в иммунокомпетентных клетках, а вторичные нарушения иммунного статуса — вследствие длительного воздействия гиперурикемии и/или хронического аутоиммунного воспаления [80].

Гиперурикемия ведет к повышению содержания мочевой кислоты в синовиальной жидкости, выпадению ее в виде игольчатых кристаллов с последующим проникновением в хрящ и синовиальную оболочку. Через дефекты хряща мочевая кислота проникает до субхондральной кости, где также образуются тофусы, и происходит деструкция костного вещества (рентгенологический симптом «пробойника»). Одновременно в синовиальной оболочке возникает синовит с гиперемией, пролиферацией синовиоцитов и лимфоидной инфильтрацией [65]. Следует отметить, что развитие острого подагрического артрита возникает не в самый момент резкого повышения содержания мочевой кислоты в крови, а чаще в момент снижения ее после предшествовавшего повышения [116].

Поражение различных внутренних органов той или иной степени выраженности при хроническом течении подагры было обнаружено более чем у 2/3 обследованных пациентов [64]. Наиболее часто поражаются почки. Частота поражения почек при подагре велика и составляет, по данным разных авторов, от 30 до 65% [41, 80]. Клинически это может проявляться *мочекислой нефропатией* и *уратным нефролитиазом*.

Различают острую и хроническую мочекислую нефропатию [61]. *Острая мочекислая нефропатия* характеризуется преципитацией кристаллов мочевой кислоты, в основном в собирательных трубочках. Она обычно скоротечна, имеет тенденцию к повторению, индуцируется интеркуррентными заболеваниями, значительной физической нагрузкой, тепловыми процедурами, употреблением пищи, богатой пуринами, особенно в сочетании с алкоголем. Наиболее типичным ее проявлением является эпизодическое появление бурой мочи, иногда сопровождающееся повышением АД. Крайней степенью выраженности острой мочекислой нефропатии является ОПН, которая часто требует проведения гемо-

диализа. Этот вид поражения почек более характерен для вторичных нарушений обмена мочевой кислоты, однако есть возможность ее развития при первичной подагре с предельной гиперурикозурией [5].

Хроническая подагрическая нефропатия может проявляться в форме хронической гиперурикозурической персистирующей обструктивной тубулярной нефропатии [61], хронического интерстициального нефрита и хронического гломерулонефрита [80]. В течении хронической подагрической нефропатии можно выделить 3 стадии (см. табл. 8.10). *I стадия* — *гиперурикозурическая* — характеризуется гиперурикозурией при часто нормальном или слегка повышенном уровне мочевой кислоты в плазме крови. Поражение почек проявляется микроальбуминурией и повышением активности N-ацетил-D-глюкозаминидазы (НАГ). // *стадии* — *гиперурикемической* — свойственна гиперурикемия при нормальной, незначительно повышенной или сниженной суточной экскреции мочевой кислоты. Повреждение почек проявляется никтурией, снижением относительной плотности мочи, нарушением осморегулирующей функции, увеличением протеинурии. Эта стадия является отражением состояния, когда почки вследствие своего повреждения не способны компенсировать повышенную уратную нагрузку. *III стадия* — *азотемическая* — проявляется значительной гиперурикемией, низкой суточной экскрецией МК, повышением концентрации креатинина плазмы крови, снижением клубочковой фильтрации, развитием ХПН.

Тубулоинтерстициальные поражения превалируют в большинстве случаев на ранних этапах заболевания [41, 95 103], *клубочковые* — в терминальной фазе заболевания, где наблюдается выраженный гломеруло- и ангиосклероз [7].

Хроническая почечная недостаточность отличается медленным прогрессированием, особенно при исходном уровне креатинина крови, не превышающем 440 мкмоль/л (ХПН-ПА), при адекватном контроле гиперурикемии. Терминальная уремия возникает у 4% пациентов. Она развивается позже, чем у пациентов с терминальной ХПН, обусловленной другой патологией. При лечении гемодиализом сохраняются типичные подагрические артриты. Обострения часто совпадают с интенсификацией гемодиализа и значительной дегидратацией [61].

Уролитиаз обнаруживают у 10-22 % больных первичной подагрой. У ряда пациентов почечно-каменная болезнь развивает-

ся до первого приступа подагрического артрита. Факторы, предрасполагающие к развитию почечно-каменной болезни при подагре, включают стойкое закисление мочи, повышенную экскрецию мочевой кислоты с мочой и снижение темпа диуреза.

У значительной части пациентов хроническое поражение почек при подагре и гиперурикемии характеризуется латентным течением и постепенным развитием почечной недостаточности. В основе его лежит хронический воспалительный процесс с поражением клубочкового аппарата, а также интерстиция почек [41, 64].

Среди механизмов повреждающего действия мочевой кислоты на почки в настоящее время обсуждаются: прямой нефротоксический эффект, взаимодействие кристаллов урата натрия с полиморфноядерными лейкоцитами, приводящее к развитию воспалительной реакции.

Одним из клинически важных вариантов поражения почек при подагре может быть *гломерулонефрит*. Он характеризуется преобладанием гематурии и неуклонным прогрессированием в сторону ХПН. Существенной особенностью подагрического гломерулонефрита являются эпизоды обратимого ухудшения функции почек, обусловленные преходящей мочекислотой блокадой части почечных канальцев, развивающиеся в условиях дегидратации и снижения диуреза. Типичным проявлением гломерулонефрита при подагре является снижение способности почек к осмотическому концентрированию мочи, выявляемое примерно у 1/3 больных с еще сохраненной азотовыделительной функцией почек. Часто одновременно с развитием гломерулонефрита происходит поражение сосудов на уровне микроциркуляторного русла (в том числе в почках). Причина — активация кристаллами мочевой кислоты комплемента, лейкоцитов и тромбоцитов с последующим повреждением эндотелия сосудов [96].

Особый интерес представляют поражения почек при так называемой «*бессимптомной*» *гиперурикемии*. При этом развивается латентное поражение почек, в основе которого лежат тяжелые морфологические изменения почечной ткани у лиц молодого возраста еще с умеренной гиперурикемией и нормальным артериальным давлением. Морфологические изменения при этом сводятся к гломерулосклерозу, утолщению канальцевой базальной мембраны, атрофии канальцев, склерозу интерстиция и со-

судов. В патогенезе этих поражений ведущая роль отводится тубулярной обструкции [100, 102].

Среди пациентов с хроническим гломерулонефритом имеется группа лиц со стойкой гиперурикемией и/или гиперурикозурией. Особенностью клинических проявлений такого гломерулонефрита у пациентов является преимущественная распространенность этого состояния среди мужчин, выраженная макрогематурия, снижение концентрационной функции почек вплоть до изостенурии, развивающейся часто задолго до азотемии, а также возможность присоединения подагрического артрита через несколько лет после обнаружения стойкого мочевого синдрома. Отличительной особенностью клеточного иммунитета у подобных пациентов является высокая (до 80%) частота сенсибилизации к антигенам эпителия щеточной каемки почечных канальцев с одновременным обнаружением в крови антител в высоком титре к этим антигенам. Включение иммунных механизмов приводит к поражению клубочкового аппарата почки, что ряд исследователей объясняют перекрестно-реагирующими свойствами клубочкового и канальцевого антигена на фоне аутоиммунного процесса [95, ПО]. С этой точки зрения можно рассматривать гиперурикемию и гиперурикозурию как возможный этиопатогенетический фактор в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита [62].

Кроме гиперурикемии и нарушений в системе иммунитета, важная роль в генезе подагрической нефропатии отводится липидам [109]. Гиперлипидемия рассматривается как один из факторов прогрессирования подагрического нефрита и проявление нефротического синдрома. Частота и степень бета-липопротеинемии и триглицеридемии, нарастающие по мере прогрессирования почечной недостаточности, служат тому подтверждением. Ли-попротеины откладываются в клубочках и сосудах почек. Все это ведет к склерозу клубочков и сморщиванию почек с развитием артериальной гипертензии и нарастанием почечной недостаточности [65]. Считают, что развитие гиперлипопротеинемии способствует прогрессированию системного атеросклеротического поражения.

Хотя связь подагры и атеросклероза известна давно, однако роль подагры как независимого фактора риска атеросклероза до сих пор обсуждается [104, 116]. По некоторым данным, распространенность атеросклероза у больных подагрой в 10 раз выше,

чем в общей популяции [42, 64]. Кроме нарушений липидного обмена, подагра характеризуется типичными изменениями системы регуляции агрегатного состояния крови, которые характерны и для больных атеросклерозом [65].

Ю.А.Пытель и сотр. [72] установили, что возможна связь гиперурикемии с гипергликемией. При гиперурикемии в организме может накапливаться аллоксан — продукт окисления и распада МК. Доказано, что этот метаболит может вызывать некроз базофильных инсулоцитов панкреатических островков без отчетливого поражения эндокринной части железы.

Таким образом, патогенез подагры характеризуется замыканием ряда «порочных» кругов:

- развитие первичной гиперурикемии приводит к токсическому поражению почек как основному фактору прогрессирования подагры, вплоть до развития ХПН, причем экскреция мочевой кислоты снижается ниже нормальных величин уже на самых ранних стадиях гиперурикемической нефропатии;
- мочевая кислота и ее производные, накапливаясь в тканях, инициируют развитие иммунопатологической воспалительной реакции с нарушениями активности моноцитарно-макрофагальной системы и сегменто-ядерных лейкоцитов. Нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, отягощая друг друга, приводят к развитию аутоиммунного процесса;
- у значительной части пациентов с подагрой наряду с нарушением обмена мочевой кислоты отмечают нарушения углеводного и липидного обмена с быстро прогрессирующим и торпидным течением атеросклеротического поражения сосудов и сахарного диабета II типа. Эти нарушения оказывают взаимотягоящающее действие [42].

Основной причиной смерти больных подагрой является уремия, а также сердечная недостаточность, инфаркты и инсульты, связанные с нефрогенной артериальной гипертензией и атеросклерозом [42, 64].

Терапевтические подходы. Лечение подагры базируется на сочетании трех основных компонентов: диеты, базисной терапии и симптоматической терапии, которые направлены, в первую очередь, на купирование суставного синдрома и уменьшение гиперурикемии.

Диета. Антиподагрическая диета (диета №6 по А.А. Покровскому) предусматривает резкое ограничение потребления продуктов, богатых пуринами (мозги, печень, почки, язык, икра, сельдь, рыбные консервы, бобовые, грибы, цветная капуста, шпинат, арахис, кофе, чай, какао, шоколад, дрожжи), а в некоторых случаях — и щавелевой кислотой, уменьшение количества потребляемых белков и липидов, разгрузочные (молочные, овощные или фруктовые) дни 2 раза в неделю. Целесообразно назначение щелочных минеральных вод.

Базисная терапия. При определении программы медикаментозной терапии подагры препаратами, нормализующими обмен и выделение пуринов, необходимо соблюдение нескольких условий:

- учет типа расстройства пуринового обмена; за редким исключением, начинать медикаментозное лечение следует только в межприступный период;
- поддержание высокого суточного диуреза (более 2 л) и использование средств, подщелачивающих мочу;
- лечение должно быть настойчивым (не допускаются перерывы вы более 2—3 дней) и длительным (годами) при соблюдении строгого пищевого и активного двигательного режима.

Имеются несколько специальных препаратов, которые принципиально можно разделить на две большие группы. Первую группу препаратов базисной терапии составляют средства, блокирующие синтез мочевой кислоты, — *урикодепрессоры*, вторую группу составляют препараты, усиливающие выведение мочевой кислоты, — *урикозуретики* [15, 31].

Ингибитор синтеза мочевой кислоты — аллопуринол (милурит Egis, аллоцим Sawai, зилорик Wellcome, пуринол Ludwig Merckle, урозин Boehringer Mannheim, санфипурол Sanofi-Wintor) — обладает специфической способностью ингибировать фермент ксантинооксидазу, обеспечивающий превращение гипоксантина в ксантин и затем ксантина в мочевую кислоту. Он эффективен в лечении всех типов гиперурикемии, однако, в наибольшей степени:

- у больных подагрой с очевидной гиперпродукцией мочевой кислоты, нефролитиазом, почечной недостаточностью, тофусами и при ранее отмеченной неэффективности урикозуретиков;

- у больных уролитиазом любого генеза при суточной экскреции мочевой кислоты выше 600 мг/сут, а также у больных мочекислотной нефропатией или при высоком риске ее развития [116].

Начальная доза аллопуринола при легких формах первичной подагры — 200—300 мг в сутки — при тяжелых формах может достигать 400—600 мг в 2-3 приема. Снижение уровня мочевой кислоты в крови до нормы (0,32 ммоль/л) достигается обычно за 2—3 недели, это определяет переход на поддерживающие дозы препарата (100-200 мг/сут). Пациентам с гиперурикемией различного происхождения с нарушениями парциальных функций почек доза аллопуринола должна быть уменьшена на 25—30%. В таких случаях оправданно сочетание аллопуринола с урикоэлиминаторами — в виде алломарона, таблетка которого содержит 100 мг аллопуринола и 20 мг бензобромарона.

Применение урикодепрессоров и, в первую очередь, аллопуринола достаточно эффективно. Однако его побочные эффекты и токсическое действие проявляются у 5—20% пациентов [64, 116]. Следует учитывать, что примерно у 1/4 больных подагрой в той или иной степени нарушаются функции печени, что требует особой осторожности при назначении аллопуринола. Трудности в достижении купирования расстройств пуринового обмена продиктовали необходимость поиска новых методов их коррекции. В этой связи интересен опыт применения антагонистов пурина. Однако, как отмечает О.В. Синяченко (1990), этот метод лечения имеет четкие показания и противопоказания и не может широко применяться у больных подагрой [80].

Урикозуретики снижают плазменное содержание мочевой кислоты путем усиления ее почечной экскреции. Это достигается путем частичного подавления реабсорбции мочевой кислоты в проксимальном канальце или через иные механизмы [66]. К группе урикозуретических препаратов относятся пробенецид, этебенецид (этамид), ацетилсалициловая кислота в больших дозах, сульфипиразон, кетазон, бензбромарон и др.[64, 66, 116]. Показаниями для их изолированного назначения могут служить:

- отсутствие выраженной подагрической нефропатии;
- смешанный тип подагры при суточной экскреции уратов менее 3,5 ммоль (< 600 мг)/сут;
- непереносимость аллопуринола.

Препаратом первого выбора считают пробенецид Weimar Pharma (бенемид). Начальная доза — 0,5 г 2 раза в день, которая затем повышается до эффективной, обычно составляющей 1,5—2 г в сут и на таком уровне сохраняется до достижения нормализации урикемии. Поддерживающая доза — 0,5 г 1-2 раза в день. В больших дозах повышает экскрецию мочевой кислоты, блокируя канальцевую реадсорбцию, в малых дозах только блокирует канальцевую секрецию. Действие препарата блокируется салицилатами. Со своей стороны пробенецид нарушает почечную экскрецию пенициллинов и индометацина, метаболизм гепарина, что должно быть учтено при применении этого урикоэлиминатора на фоне применения антикоагулянтов. Менее эффективен этебенецид (этаמיד), который также тормозит реадсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах. Обычная доза этамида для взрослых: по 0,35 г 4 раза в день, курс — 10—12 дней; после недельного перерыва курс может быть повторен. При острых приступах подагры этаמיד практически неэффективен, анальгезирующего действия не оказывает, а применение НПВП затруднено.

Сульфинпиразон (антуран Ciba) является производным пирозолидона (бутадiona). Существенного анальгетического и противовоспалительного действия он также не оказывает, но является активным антиагрегантом, что позволяет использовать его в восстановительном периоде после инфаркта миокарда. Суточная доза антурана — 400—600 мг в 2-3 приема после еды. Хорошо всасывается, продолжительность действия одной дозы 8—12 ч. По достижению эффекта переходят на поддерживающую дозу препарата — 100 мг 2-3 раза в день. Другое производное пирозолидона — кетазон (кебузон Lechia) — напротив, обладает выраженным противовоспалительным действием. Это позволяет использовать его во время острого приступа подагры в инъекционной форме (20% раствор 5 мл) по 1-2 г в сутки в течение 2 дней, затем по 3—4 драже (по 0,25 мг) до исчезновения признаков артрита, с переходом на 1 драже как поддерживающую дозу. При малом объеме выделяемой мочи и почечных конкрементах любого типа данные урикозурические средства *противопоказаны*.

Перспективным урикозурическим средством считают бензбромарон (дезурик Labaz, а также нормулат, хипурик), который не только интенсивно подавляет реадсорбцию уратов, но в некоторой степени блокирует и синтез пуринов. Кроме того, под влиянием бензбромарона усиливается экскреция пуринов через

кишечник. Показанием для его назначения является как первичная подагра, так и латентная и вторичная гиперурикемии. Препараты бензбромарона назначают постепенно, начиная с 50 мг в день; если при лабораторном мониторинге не будет достигнуто отчетливого снижения урикемии, переходят на среднюю дозу 100 мг (1 таблетка дезурика или нормулата). При острых приступах подагры иногда сразу проводят короткий курс высоких доз — 150—200 мг в день в течение 3 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу препарата. При усилении болей в пораженных суставах на фоне бензбромарона показаны НПВП. Желудочно-кишечные расстройства (понос) — достаточно редкое осложнение, но оно может быть уменьшено за счет использования микронизированной формы (хипурик), эквивалентная таблетка которого содержит 80 мг бензбромарона.

Урикозуретики эффективны у 70—80% пациентов. Примерно у 9% провоцируют образование конкрементов в почках. Эффективность урикозуретиков снижается при отчетливых нарушениях почечной функции. При снижении клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина ниже 30 мл/мин они становятся полностью неэффективными [116].

Увеличить выведение мочевой кислоты можно с помощью энтеросорбентов. Как считал W. Kolff (1976), с помощью угля, принятого *per os*, возможно удаление из организма не только креатинина, но и мочевой кислоты. По данным С. Giordano и соавт. [19], назначение коксового угля в дозе 20—50 г в сутки существенно снижало концентрацию мочевой кислоты в крови. Аналогичные данные получены М. Maxwell и соавт. (1972). Как отмечает Б.Г. Лукичев и соавт. [93], в ходе энтеросорбции с использованием углеродного сорбента СКН уже на 10-й день определялось статистически значимое снижение концентрации триглицеридов крови у почечных больных, а к 30-му дню при сохранении тенденции к снижению триглицеридов наблюдалось снижение общего холестерина сыворотки крови. Те же авторы предлагают в качестве теста для определения показаний к ЭС при нефропатии пробное назначение таких препаратов сроком на 10 дней. Если по истечении указанного периода регистрируется снижение или стабилизация креатинина крови, липидов и других характеризующих патологию веществ, то лечение надлежит продолжить. Следует отметить, что для достижения отчетли-

вого положительного клинико-лабораторного эффекта ЭС следует проводить настойчиво и длительно — не менее месяца.

Симптоматическая терапия подагры включает купирование суставных подагрических атак, профилактику и лечение уролитиаза и коррекцию сопутствующих метаболических нарушений.

Наиболее сильным средством, купирующим острый подагрический артрит, является колхицин, механизм действия которого состоит в подавлении миграции нейтрофилов и фагоцитоза ими кристаллов мочевой кислоты. Однако в ряде случаев при проведении терапии подагры колхицином развиваются осложнения, связанные с его токсичностью. При этом приходится быстро снижать и/или отменять прием препарата. Установлено, что у 25—40% пациентов прием колхицина не эффективен. К симптоматическим средствам купирования подагрических атак относят нестероидные противовоспалительные препараты пиразолонового (бутадион, реопирин, кетазон, фенилбутазон и др.) и индольного (индометацин) ряда. Однако и они обладают определенными побочными эффектами и ограниченной эффективностью [57, 64]. Иногда острую суставную атаку удается купировать только при местном, внутрисуставном, или даже системном применении ГКС [64].

Целая группа гранулированных пероральных препаратов применяется для растворения конкрементов, содержащих мочевую кислоту, или предотвращения их образования (Уралит-У, Блемарен, Солуран, Солимок). Основу этих препаратов составляют соли лимонной кислоты, обеспечивающие ослабление кислой реакции мочи и предотвращающие тем самым выпадение уратов в виде кристаллов. Некоторые из этих препаратов могут быть использованы для подщелачивания мочи при применении цитостатиков и лечении поздней кожной порфирии. В случаях со стойкой кислой реакцией мочи (рН менее 5,5) и наличием конкрементов, состоящих из смеси оксалатов и уратов, предпочтительно использовать Магурлит и Оксалит С. Для достижения максимального эффекта желательно, чтобы реакция мочи находилась в пределах рН 6,0-6,4. Превышение этого уровня способствует образованию фосфатных или практически нерастворимых уратно-оксалатных конкрементов [72].

Побочные эффекты медикаментозной терапии. Все чаще появляются сведения о наличии противопоказаний к длительному приему урикодепрессорных и урикозурических средств, а также

НПВП у больных подагрическим нефритом. Так, длительное применение аллопуринола способно *вызывать гепатотоксический и нефротоксический эффекты*, что заставляет снижать дозу препарата или вовсе отменять его, вести поиск иных лекарственных средств, способных воздействовать на пуриновый обмен. Установлено, что применение этамида и его аналогов из группы урикозурических препаратов противопоказано при уролитиазе, а также при прогрессировании ХПН [114]. Длительное применение препаратов этой группы при подагрической нефропатии также представляется нежелательным из-за реального *повышения риска образования конкрементов в почках*.

НПВП, применяемые для лечения артритов и артралгий у больных подагрой, зачастую способствуют не *только повышению концентрации мочевой кислоты в крови*, но и *прогрессированию тубулоинтерстициального нефрита* — одного из наиболее распространенных вариантов подагрической нефропатии. *Прогрессирование мочевого синдрома, артериальной гипертензии, уролитиаза* отмечают как при нерегулярном приеме урикозурических, урикодепрессорных средств, уроантисептиков, цитратных смесей, гипотензивных и мочегонных препаратов, так и при регулярном применении этих лекарств в комплексной терапии подагры с подагрической нефропатией [80].

Следовательно, длительное лечение больных общепринятыми антиподагрическими препаратами на фоне отчетливой положительной динамики со стороны суставов и уменьшения подкожных тофусов не предотвращает ухудшения функций почек. Более того, при наличии признаков сформировавшейся нефропатии дополнительное медикаментозное повреждение интерстиция и канальцев способно существенно ускорить развитие ХПН. Необходимость поиска новых методов лечения особо остро возникает у больных с плохой переносимостью традиционных препаратов или при развитии резистентности к ним.

Экстракорпоральная гемокоррекция. Первая попытка применения экстракорпоральной гемокоррекции при лечении больных подагрой в форме гемосорбции была предпринята в конце 80-х годов А.А. Матулисом и соавт. [56]. Однако этот метод был не лишен недостатков, зачастую плохо переносился такими больными и нередко имел осложнения. Нами в течение длительного времени исследуется эффективность использования аферезной технологии в комплексном лечении подагры.

Исходя из результатов исследований и клинического опыта считаем показанным дополнение традиционной терапии подагры курсовым применением экстракорпоральной гемокоррекции в следующих случаях:

- при развитии резистентности к препаратам, купирующим суставную подагрическую атаку, или к препаратам базисной терапии подагры;
- при непереносимости или плохой переносимости препаратов базисной терапии подагры, или препаратов, купирующих суставную атаку;
- при неуклонно прогрессирующем течении подагры;
- при наличии прогрессирования подагрической нефропатии;
- при выраженных иммунологических нарушениях.

Первоначально операцией выбора являлся *неселективный плазмаферез*. По окончании курса лечения все больные, получившие ПФ, отмечали положительную клиническую динамику в виде улучшения самочувствия, отсутствия артралгий, увеличения подвижности суставов. Неселективный ПФ достоверно снижал содержание ЦИК в плазме крови больных с подагрической нефропатией. Выявлена тенденция к нормализации концентрации сиаловых кислот, фибриногена, к снижению ниже нормы содержания тромбоцитов в общем анализе крови и относительной плотности мочи. Однако у 1/3 больных отмечена плохая переносимость операции. Недостатком являлось частое развитие феномена «рикошета», проявлявшегося клинически резким усилением суставного синдрома при одновременном повышении в крови концентрации мочевой кислоты и различных медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе и определяющих клиническую картину подагры. Это заставляло прекращать лечение и возвращаться к обычной медикаментозной терапии.

Более эффективной и рациональной *является условно-селективная операция ПО криосорбированной аутоплазмы (КСАП)*. В основе модификации аутоплазмы лежит методика криообработки плазмы, представленная выше. Установлено, что в обработанной аутоплазме уровень мочевой кислоты снижался в среднем на 90%, МСМ — на 78%, ЦИК — на 78%, фибриногена — на 64%, креатинина — на 61%, триглицеридов — на 56%, бета-липоп-ротеинов — на 48%, мочевины — на 38%, холестерина — на 37%, IgG — на 36%, IgA — на 28%, при незначительной элиминации общего белка (на 14%) и альбуминов (на 15%).

При курсовом применении такая методика гемокоррекции обладает более выраженным детоксикационным, иммунокорригирующим, реокорригирующим и делипидизирующим действием и большей селективностью к факторам патогенности, чем неселективный ПФ. Кроме удаления мочевой кислоты во время экстракорпоральной операции, существенно возрастает ее экскреция почками.

У всех 173 больных была получена клиничко-лабораторная ремиссия, выражавшаяся в купировании артралгий, исчезновении симптомов артрита, повышении функциональной способности суставов, улучшении самочувствия, нормализации лабораторных и функциональных показателей. Переносимость операций в курсе была хорошей, частота феномена «урикемического рикошета» значительно снизилась, эффект был более выраженным, ремиссия более длительной. Кроме того, урежались приступы стенокардии при наличии сопутствующей ИБС, снижалась артериальная гипертензия, повышалась чувствительность к базисной терапии, значительно уменьшалась частота ее побочных эффектов.

Особо следует отметить стабильность показателей функций почек (секреторно-эксреторная активность канальцевого аппарата на изотопной ренографии, повышение размахов относительной плотности мочи в пробе Зимницкого, клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции) у 26 больных с диагностированной подагрической нефропатией как непосредственно после курса операций, так и через полгода после нее. Наиболее заметно это проявлялось при сравнении группы больных, получавших комплексное лечение с применением курса плазмообменов КСАП, и обычной фармакологической терапии.

Однако, данную методику нельзя считать оптимальной. Снижение концентрации мочевой кислоты — основного этиопатогенетического фактора подагры — происходит медленно и значимо лишь к концу курса.

Оптимизировать лечение, сделать его более рациональным позволяет комбинация плазмосорбции с плазмообменом КСАП. Курс гемокоррекции в этом случае состоит из 2 операций плазмафереза с плазмосорбцией и 2—3 операций ПО КСАП. Объем эксфузии при плазмаферезе составляет 35—40% ОЦП, объем плазмосорбции — 1 ОЦП. Замещение объема и обработка полученной плазмы производятся так же, как при ПО КСАП. Эксфу-

зируемая в ходе первых двух операций плазма реинфузируется больному на 3-й операции. При использовании такой схемы лечения значительно (в 1,6 раза) повышается эффективность удаления мочевой кислоты. Положительный эффект и длительная ремиссия достигается у 72% больных с гиперурикемией более 500 мкмоль/л, наиболее резистентных к проводимой терапии. При неэффективности терапии необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности назначения урикодепрессоров параллельно с проведением эфферентной терапии. [82]. Критерием достаточности курсового применения операций является нормализация уровня мочевой кислоты.

При наличии резистентности к препаратам базисной или симптоматической терапии в сочетании с артритом лечение следует начинать с внутрисуставного введения глюкокортикоидов и проведения курса экстракорпоральной гемокоррекции, одновременно, если это возможно, применяя аллопуринол. Важно отметить, что достигаемая методами эфферентной терапии эффективная элиминация из крови больных подагрой мочевой кислоты и других патогенетических значимых веществ позволяет снизить дозу урикозурических препаратов, длительность курса лечения, а также приостановить прогрессирование подагрической нефропатии.

ПОРФИРИИ

Порфирии — группа нарушений обмена веществ, связанных с наследственными или приобретенными аномалиями биосинтеза гема [60]. Большинство из них наследуются по аутосомно-доминантному типу, за исключением редкой врожденной порфирии рецессивного типа [26, 41, 60]. В соответствии с типом ткани, в котором преимущественно выражен аномальный метаболизм порфиринов, *истинные порфирии* классически подразделяются на *эритропоэтические* и *печеночные* [41]. По своему клиническому проявлению они могут быть *перемежающимися* и *хроническими* [26, 60]. Развернутая клиническая симптоматика заболевания может быть спровоцирована приемом лекарств, гормональными факторами и приемом алкоголя.

Симптоматические (вторичные) порфирии могут наблюдаться при экзотоксикозах, особенно при отравлении свинцом и другими тяжелыми металлами, некоторых видах анемий, у больных на хроническом гемодиализе, при ряде заболеваний печени [62].

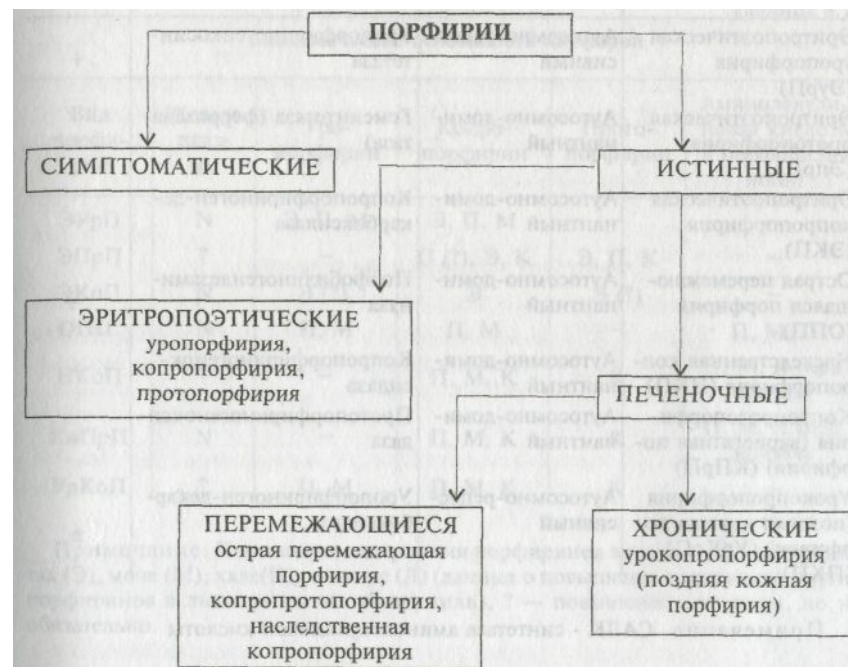


Схема 8.2. Основные формы порфирии.

Каждая форма (схема 8.2) порфирии характеризуется особенностями гиперпродукции, накопления и экскреции промежуточных продуктов синтеза гема. Эти особенности отражают метаболическую экспрессию дефицита отдельных ферментов его биосинтеза (табл. 8.12).

Таблица 8.12

Общая характеристика генетически детерминированных порфирий

Вид порфирий	тип наследования	Характер ферментного дефицита	Активность САЛК
Эритропоэтическая уropорфирия (ЭурП)	Аутосомно-рецессивный	Уропорфириногенкоксинтетазы	+
Эритропоэтическая протопорфирия (ЭпрП)	Аутосомно-доминантный	Гемсинтетазы (феррохелатазы)	+
Эритропоэтическая копропорфирия (ЭКП)	Аутосомно-доминантный	Копропорфириногендекарбоксилазы	—
Острая перемежающаяся порфирия (ОПП)	Аутосомно-доминантный	Порфобилиногендезаминазы	+
Наследственная копропорфирия (НКП)	Аутосомно-доминантный	Копропорфириногенкоксидазы	—
Копропротопорфирия (вариегатная порфирия) (КПрП)	Аутосомно-доминантный	Протопорфириногеноксидазы	+
Урокопропорфирия (поздняя кожная порфирия) (УрКоП) (ПКП)	Аутосомно-рецессивный	Уропорфириногендекарбоксилазы	+-

Примечание. САЛК - синтетазы аминоревулиновой кислоты

Особенности патогенеза. Главным звеном патогенеза истинных порфирий является накопление в организме тех или иных порфиринов и их производных. В зависимости от локализации дефекта источником порфиринов может быть либо печень либо костный мозг. В первом случае порфирины поступают в плазму крови, во втором — циркулируют в организме в составе эритроцитов и выделяются в плазму крови только при разрушении последних (табл. 8.13).

В плазме крови порфирины связываются гемопексином, альбумином или α-липопротеинами, модифицируются (окисляются и т.д.), приобретая патогенные свойства, и откладываются в коже, обуславливая фотосенсибилизацию [43]. При острых порфириях монопирылы — аминоревулиновая кислота и порфобилиноген, а возможно, и другие метаболиты, накапливаясь в

нервной системе, оказывают на нее токсическое действие с развитием демиелинизации нервов и аксональной нейропатии. В качестве причины неврологических нарушений рассматривают также вторичный дефицит гема в нервной ткани [43, 60].

Таблица 8.13

Биохимические особенности порфирий

Вид порфирии	Железо плазмы	Уропорфирин	Копропорфирин	Протопорфирин	Аминоревулиновая кислота и порфобилиноген
ЭурП	N	Э, П, М	Э, П, М	—	—
ЭпрП	↑	—	П (?), Э, К	Э, П, К	—
ЭКоП	N	Э (?)	Э	Э (?)	—
ОПП	N	П, М	П, М	—	П, М, Л
НКП	↑	—	П, М, К	К	П, М, Л (при кризах)
КПрП	N	—	П, М, К	К	П, М, Л (при кризах)
УрКоП	↑	П, М	П, М, К	К	—

Примечание. Повышение содержания порфиринов в плазме (П), эритроцитах (Э), моче (М), кале (К), ликворе (Л) (данных о повышении содержания других порфиринов в ликворе мы не обнаружили), ? — повышение возможно, но не обязательно.

Порфирины и их производные выделяются преимущественно через почки (аминоревулиновая кислота, порфобилиноген, уропорфириноген, изомеры копропорфириногена П) и через печень с желчью (копропорфирин, протопорфирин), оказывая на эти органы повреждающее действие. При этом возможно развитие *нефропатии* (острая перемежающаяся порфирия, копропротопорфирия) или *гепатопатии* (эритропоэтическая протопорфирия, поздняя кожная порфирия), с развитием *порфиринового гепатита и цирроза печени* [43]. Поражению печени, кроме аккумуляции порфиринов, способствуют также эстрогениндукцированный холестаз, алкоголь, вирусный гепатит и другие гепатотропные вирусные инфекции, экзогенное перенасыщение железом организма больного (в 3—4 раза выше нормы), часто сопутствующие основному заболеванию [21].

Таблица 8.15

Висцеральные проявления и принципы лечения порфирий

Вид порфирий	Гемолитическая анемия	Гипохромная анемия	Поражение внутренних органов	Лечение
ЭУрП	+++			Флеботомия, спленэктомия
ЭПрП	+	+	Печеночная недостаточность	Каротин, защитные кремы
ЭКоП		-	-	Защитные кремы
ОПП			ОПН (?)	Симптоматическое, препараты тема, глюкоза, АМФ, витамины, эфферентная терапия
НКоП		+	Печеночно-клеточная недостаточность (?)	То же и защитные кремы
КоПрП		-	ОПН (?)	То же
УрКоП (ПКП)	+	+	Печеночно-клеточная недостаточность и цирроз печени	Делагил, рибоксин, флеботомия, комплексоны, эфферентная терапия

Примечание: ? — развитие поражения вероятно, но необязательно.

Профилактика обострений порфирий заключается в исключении известных потенциально порфириногенных причин (в основном лекарственные средства, химические препараты, стрессы, хронические очаги инфекции, голодание). Один из самых полных перечней лекарств, небезопасных при порфириях, приводит М.Р. Мур [60].

Базисная терапия. С целью уменьшения синтеза порфиринов предложены препараты гема (пангематин, аргинат гема, нормосанг), по механизму обратной связи уменьшающие активность синтетазы аминолевулиновой кислоты (по 4 мг/кг каждые 12 ч в течение 3-6 сут) [27, 43, 60, 62]. Эти препараты не эффективны при выраженной демиелинизации у парализованных больных, а также при быстром развитии неврологических симптомов. Лучшие результаты от их применения получают в первые 10—20 дней от дебюта клинической картины заболевания [37].

Обмен порфиринов тесно связан с металло-лигандным гомеостазом. Так, цинк при порфириях является токсичным элементом и тормозит активность дегидратазы аминолевулиновой кислоты [43]. Расстройства обмена основных электролитов (гипомагниемия, гипонатриемия) играют не последнюю роль в тяжести состояния при острых приступах печеночных порфирий [37, 58].

Однако характер этого взаимодействия на уровне внутренней среды, и особенно его влияние на клинические проявления порфирий, изучен недостаточно. Клинические особенности порфирий суммированы в табл. 8.14

Таблица 8.14

Клиническая характеристика порфирий

Вид порфирий	Полиневрит	Психические нарушения	Боли в животе	ТАД	Фотодерматит	Ранимость кожи	Образование кожных рубцов
ЭУрП	-	-	-	-	+++	+++	+++
ЭПрП	—	-	-	—	++	-	-
ЭКоП	-	-	-	-	++	-	-
ОПП	+++	++	+++	++		-	-
НКоП	+	±	++	+	+++	+	++
КоПрП	++	++	++	++	++	+	++
УрКоП (ПКП)							

Терапевтические подходы. Этиологически ориентированных методов лечения, эффективно и стойко корригирующих нарушенный метаболизм порфиринов, пока не найдено. Поэтому основу терапии составляют патогенетические лечебные мероприятия, которые облегчают течение заболевания и частично предотвращают развитие тяжелых необратимых изменений внутренних органов (табл. 8.15). Они включают устранение неблагоприятных факторов, провоцирующих обострение, и выведение избыточного количества порфиринов и метаболитов, накапливающихся в результате развития взаимосвязанных обменных расстройств [43].

Имеются данные об эффективном купировании острых приступов печеночных порфирий внутривенным введением больших количеств глюкозы (не менее 500 г/сут — 20 г/час в течение 48 ч), ингибирующих активность печеночной синтетазы аминоклевулиновой кислоты [43, 62]. Частично корригировать нарушенный метаболизм порфиринов можно с помощью витаминотерапии (В1, В₂, фолиевая кислота, В6, В₁₂, В₁₅, РР), а также АТФ, аденозин-5-монофосфата (аденил), неотона и других антигипоксантов (цитохром, рибоксин) и т.д. [29, 43, 62].

Новым подходом к лечению порфирий считается применение производных протопорфирина, которые действуют, угнетая печеночную гемоксигеназу и тем самым снижая скорость деградации печеночного гема. Это на длительный период подавляет перепроизводство предшественников порфиринов.

Для выведения из организма избыточного количества порфиринов используют ЭС (углеродные энтеросорбенты и холестирамин). При значительной адсорбции порфиринов в тонком кишечнике значительно уменьшается их поступление в большой круг кровообращения через сосуды брыжейки и воротную вену [27, 43]. Благоприятные результаты получают при лечении методом продолженного буферирования крови инфузией растворов натрия гидрокарбоната, в основу которого положена нейтрализация накапливающихся в организме слабых порфиринов [43].

В лечении больных с порфириями все более широкое применение находят синтетические противомаларийные препараты, производные хлорохина (делагил Egis, плаквенил Sanofi-Wintrop и др.), которые образуют комплексы с уро- и копропорфиринами и энергично выводятся с мочой. Чтобы свести к минимуму побочные эффекты делагила (своеобразная реакция обострения), целесообразно применять его по схеме с медленным увеличением дозы в комбинации с рибоксином [28, 43].

Для выведения избытка железа и порфиринов (при эритропоэтических порфириях) как у нас в стране, так и за рубежом применяются систематические флеботомии. *Кровопускания* способствуют снижению уровня железа в плазме крови таких больных и уменьшению образования уро- и копропорфиринов. Однако, это чаще всего не приводит к длительной ремиссии, способствует анемизации и системной гипоксии [43, 62, 111]. D.O. Kasprisin et al. [111] при поздней кожной порфирий рекомендуют удалять по 300—500 мл крови каждые 3 нед до сниже-

ния экскреции уропорфирина в моче (менее 500—600 мг/день) или до падения уровня гемоглобина крови ниже ПО г/л.

Для элиминации из организма пациентов с порфирией некоторых металлов (железо, цинк), блокирующих ферментные системы, участвующие в порфириновом обмене, иногда применяют комплексоны (десферал, пентацин и др.) [43, 62]. Наибольший эффект от кровопусканий и использования десферала отмечается у больных с резким повышением концентрации сывороточного железа.

Симптоматическая терапия. К симптоматической терапии относятся средства, защищающие кожу от солнечных лучей или уменьшающие фотодинамический эффект ф-каротин, никотиновая кислота, наружные фотозащитные кремы), противовоспалительные и антигистаминные средства, а также гепатопротекторы и т.д. [43, 62].

При острых порфириях роль симптоматической терапии еще более возрастает. Для купирования отдельных синдромов применяют наркотические анальгетики, противорвотные, гипотензивные, слабительные средства, транквилизаторы, седативные (*безусловно исключить барбитураты!*), противосудорожные и антихолинэстеразные препараты, безопасные при данном заболевании [27, 60]. При тяжелой дыхательной недостаточности вентиляционного типа показана ИВЛ. Очень важным фактором лечения острых приступов порфирий является парентеральное питание или даже гипералиментация (> 2,5—3 тыс'ккал/сут) [37], а также коррекция сопутствующих электролитных нарушений [60].

Экстракорпоральная гемокоррекция. В отечественной и иностранной литературе встречаются лишь единичные публикации об использовании экстракорпоральной гемокоррекции при различных типах порфирий. Так, P. Disler et al., S. Miyauchi et al., D.O. Kasprisin et al. сообщают об успешном курсовом применении *плазмообменов* при поздней кожной порфирий [100, 111, 118]. R.W. Carson et al. изучали выведение порфиринов при *гемодиализе* у больных с данным заболеванием и показали, что они эффективно удаляются только при использовании высокопроницаемых диализаторов [99]. S. Seubert et al. показали, что их концентрация в гемофильтрате, полученном при *гемофильтрации*, соответствует концентрации в плазме крови [130]. J. Horak et al. оценивали эффективность *гемосорбции* с использованием покрытых нейтральных смол Amberlit XAD-2 при различных пе-

чечных порфириях (ОПП, КПрП, ПКП) и доказали ее высокую эффективность (уровень порфиринов в ходе операции снижался в среднем на 22%, на 25% уменьшалась экскреция порфиринов с мочой) [108, 115]. В то же время К.Е. McColl et al. не добились существенного снижения уропорфирина в плазме крови при применении гемосорбции на активированных углях [117].

А.И. Бутрову и соавт. удалось добиться быстрой ремиссии и восстановления нарушенных функций ЦНС при острой перемежающейся порфирии, сопровождающейся тетраплегией и острой дыхательной недостаточностью с помощью комплексной интенсивной терапии, включающей дискретный плазмаферез [6].

Опыт лечения 13 больных острой перемежающейся порфирией методом *дискретного плазмафереза* представлен Л.И. Идельсоном и соавт. [27]. За операцию удаляли до 1,5 л плазмы с частичной заменой на белковые препараты. Курс лечения составлял от 2 до 8 плазмаферезов. Критерием достаточности являлось стойкое снижение порфобилиногена в моче. У 11 из 13 больных удалось добиться длительной ремиссии. Рецидивов заболевания в течение последующих 0,5—3 лет зарегистрировано не было. Одна больная через 3 года после лечения смогла родить здорового ребенка. При крайне тяжелом течении курс плазмафереза дополняли инфузиями нормосанга (3 мг / (кг • сут)), что давало более выраженный и быстрый эффект. Двое больных умерли в первые сутки после поступления в состоянии глубокой мозговой комы от паралича дыхательной мускулатуры. Авторы считают, что плазмаферез показан и при поздней кожной порфирии, если отсутствует эффект от комбинации делагила с рибоксином [28].

Наш опыт лечения поздней кожной порфирии подтверждает данные об эффективности *плазмафереза* при этой патологии. Эффект более выражен, а ремиссия более продолжительна при *сочетании экстракорпоральной гемокоррекции с базисной терапией и энтеросорбцией*. Эффективность операций можно повысить предоперационным парентеральным введением делагила.

Захария Е.А. и соавт. при неэффективности базисной терапии при острой перемежающейся порфирии применяли *плазмаферез и спленоплазмодерфузии с помощью донорской селезенки*. Они обнаружили, что последний вариант гемокоррекции обладал более выраженным действием. Быстро наблюдались улучшение самочувствия, уменьшение болей, сонливости, тахикардии, стаби-

лизация АД при снижении концентрации порфиринов как в плазме крови, так и в моче [23].

Показания для экстракорпоральной гемокоррекции при порфириях в настоящее время можно сформулировать следующим образом:

- острые приступы перемежающихся порфирии;
- II—III стадия поздней кожной порфирии;
- неуклонно прогрессирующее течение поздней кожной порфирии;
- неэффективность базисной терапии;
- наличие висцеральных проявлений порфирии (нефропатия, ОПН, гепатопатия, порфириновый гепатит, печеночная недостаточность, печеночно-клеточная недостаточность и т.д.).

Операцией выбора, по нашему мнению, является *плазмаферез* с удалением не менее 40% ОЦП с замещением объема кристаллоидными растворами и белковыми препаратами. Курс составляет от 3 до 8 операций. Интенсифицировать лечение можно путем использования плазмообменов, плазмообменов криосорбированной аутоплазмой или дополнительной к ПФ плазмодерфузией в объеме 1 ОЦП. При поздней кожной порфирии потенцирования эффекта ПФ можно добиться путем предоперационного внутривенного введения делагила. Эффект более значителен, а ремиссия более продолжительна при сочетании экстракорпоральной гемокоррекции с базисной терапией и энтеросорбцией.

Критерием эффективности лечения и его достаточности является улучшение клинических показателей, снижение концентрации порфиринов в жидких средах организма.

Хирургическое лечение. К хирургическому лечению относится спленэктомия у больных врожденной эритропоэтической порфирией. Она позволяет удлинить жизнь эритроцитов, повысить уровень гемоглобина. Кроме того, в единицу времени из разрушенных эритроцитов освобождается меньшее количество уропорфирина [26, 43].

В заключение хотелось бы остановиться на одной важной особенности применения экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении болезней накопления. **Недопустимо необоснованно снижать объемы операции!** Это приводит к уменьшению эффективности лечения, укорочению длительности периодов ремиссии. **Вынужденное снижение объемов операций должно компенсироваться увеличением их кратности!**

Литература

1. Андреева А.П., Левина А.А., Сеттарова Д.А., Цибульская М.М., Токарев Ю.Я., Сухарева Г.В. Метаболизм железа при наследственном гемохроматозе//Врачеб. дело. — 1989, №4. — С. 65-69.
2. Аронов Д. М. Современные методы лечения атеросклероза//Терапевт. арх — 1997. - Т. 69, №11. - С. 75-81.
3. Барац И. С. Дислиппротеидемия и гиперурикемия при подагре и мочекаменной болезни//Терапевт. арх. — 1982. — Т. 54, №10. — С. 52-54.
4. Баркаган З.С., Еремин Г.Ф. Тромборезистентность сосудистой стенки, атерогенез и гуморальные факторы тромбогенности//Арх. патологии — 1981 — Т. 53, №9. - С. 71-78.
5. Белоцерковский М.В. Возможности применения плазмафереза у больных поздними стадиями облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Л., 1991. — 18 с.
6. Бутров А.В., Идельсон Л.И., Борисов Б.А. и др. Интенсивный плазмаферез в терапии бульбарных нарушений и дыхательной недостаточности при острой перемежающейся порфирии//Анестезиология и реаниматология. — 1989. — №3 — С. 76.
7. Василенко И.В., Синяченко О.В., Дядык И.А. и др. Морфологические критерии диагностики подагрической нефропатии//Сов. медицина. — 1986 №11 — С. 63-66.
8. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Савенко Т.А. и др. Циркулирующие комплексы плазменного фибронектина фибронектин—фибрин при некоторых заболеваниях человека//Терапевт. арх. — 1994. — Т. 66, №2. - С. 63-66.
9. Власов С.В., Власова И.В., Кравченко А.И., Крейнс В.М. Эффективность метода экстракорпоральной криоплазмасорбции в восстановлении эндотелиальной вазодилатации//Эфферентная терапия. — 1998. — Т. 4, №3. — С. 27—30.
10. Гаврилов О.К., Фомичев В.И., Лексмахер С. С. Применение плазмасорбции для лечения гиперхолестеринемии у больных стенокардией//Кардиология — 1991. -Т. 31, №1. -С. 34-36.
11. Гендель Л.Л., Гуревич К.Я., Дубикайтис А.Ю., Гананольский Е.И. Инфузионная программа для операций экстракорпоральной гемокоррекции//Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1, №3. — С. 53-55.
12. Гершко Х., Линк Док., Пинсон А. Принципы терапии хелатами железа//Гематология и трансфузиология. — 1990. — Т. 35, №3. — С. 13—15.
13. Горбатенкова Е.А., Владимиров Ю.А., Парамонов Н.В., Азизова О.А. Красный свет гелий-неонового лазера реактивирует супероксидсмутазу//Бюлл. эксп. мед. и биол. — 1989. — №3. — С. 302-305.
14. Горелов В.Г., Вахарловский В.Г., Разевиг Н.Д., Воробьев А.И. Успешное лечение большого гепатолентикулярной дегенерацией с терминальной стадией поражения печени//Гематология и трансфузиология. — 1991. — Т. 36 №4 — С. 36-37.
15. Горленко А.Г. Подагра. — Киев, Здоровья, 1982. — 71 с.
16. Готье С.В., Ерамишанцев А.К., Цирульникова О.М. и др. Ортопедическая трансплантация печени при болезни Вильсона-Коновалова//Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1995. — Т. 5, №2. — С. 89—92.
17. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Экстракорпоральная гемокоррекция в клинической медицине/Центр эфферентной терапии. — СПб: Б.И., 1991. — 26 с.
18. Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г. Атеросклероз и процесс перекисного окисления липидов//Вестн. АМН СССР. - 1989. - №3,- С. 10 -18.
19. Джиордано К. Сорбенты и их клиническое применение: Пер.с англ. Киев, «Выща школа», 1989. — 400 с.
20. Добашина А.Н., Смирнов В.В., Гаврилова А.О. и др. Применение плазма- и тромбоцитафереза у больных со стенокардией//Кардиология. — 1986. — Т. 26, №10. - С. 45-49.
21. Досс М.О. Дефицит ферментов в эритроцитах при порфириях человека//Гематология и трансфузиология. — 1992. — Т. 37, №11-12. — С. 10-15.
22. Заруба А.Ю., Куценко А.И., Кухарчук В.В. Влияние изолированной ультрафильтрации на содержание гормонов в плазме крови больных с рефрактерной к терапии сердечной недостаточностью//Кардиология. — 1989. — Т. 29, №9. — С. 46-49.
23. Захария Е. А., Романишин Я. Я., Заставная Я. А. и др. Диагностика и лечение больных острой перемежающейся порфирией//Врачеб. дело. — 1991. — №12. - С. 83-85.
24. Яванова-Смоленская Я.А., Мжельская Т.Я. Изменения внутренних органов в преневрологической стадии гепатоцеребральной дистрофии//Терапевт. арх. — 1990. - Т. 62, №10. - С. 79-84.
25. Мелева А.Я. Основы превентивной терапии заболеваний, обусловленных атеросклерозом//Практикующий врач. — 1995. — Т. 4, №7. — СЮ—12.
26. Мдельсон Л.Я. Патогенез, клиника и лечение порфирий//Терапевт. арх. — 1987. - Т. 59, №6. - С. 143-150.
27. Ядельсон Л.Я., Азиз Г.А., Васильев С.А., Гончарова Я.Б. Эффективность комплексной терапии нормосангом и плазмаферезом при острой перемежающейся порфирии//Гематология и трансфузиология. — 1992. - Т. 57, №11-12. — С. 15-17.
28. Ядельсон Л.Я., Азиз Г.А., Васильев С.А., Гончарова Н.Б. Результат лечения больных урокопропорфирией (поздней кожной порфирией) по схеме делагил—рибоксин//Гематология и трансфузиология. — 1992. — Т. 57, №11 — 12. — С. 17-20.
29. Каражанова Л.К., Уалиева Т.М. О диагностике и лечении острой перемежающейся порфирии//Клинич. медицина. — 1991. — №9. — С. 82.
30. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. — Томск: СТТ, 1998. — 656 с.
31. Кинев КГ. Подагра//Пер.с болг. А.Н.Иванова. — М.: Медицина, 1980. — 124 с.
32. Климов А.Я. Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модифицированных липопротеидов//Вестн. АМН СССР. — 1989. — №11. — С. 30-36.
33. Климов А.Я., Никульчева Я.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб.: Питер Пресс, 1995. - 304 с.
34. Климов А.Н., Янкуличева Я.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — СПб: Питер Ком, 1999. — 512 с.
35. Коновалов Г.А., Осипов С.Г., Кушенбаева А.Е. и др. Влияние плазмафереза, плазмасорбции и иммуносорбции липопротеидов низкой плотности на состояние гуморального иммунитета у больных наследственной гиперхолестеринемией//Терапевт. арх. — 1990. — Т. 62. — №1. — С. 39-42.
36. Коновалов Я.В. Гепатоцеребральная дистрофия. — М.: Медгиз, 1960.

37. Костржевская Е., Грегора А., Таржинска-Носал С. Организация и результаты исследования острых печеночных порфирий в Польше//Гематология и трансфузиология. - 1992. - Т. 57, №11-12. - С. 3-4.

38. Кривошее А.Б. Клинические особенности течения гемохроматоза//Терапевт. арх. — 1991. — №7. — С. 71-74.

39. Кривошее А.Б., Сличенко И.И., Кривошеева И.А., Хромое Е.Б. Использование лечебного плазмафереза в комплексной терапии больной с идиопатическим гемохроматозом//Анестезиология и реаниматология. — 1998. — №4. — С. 50-52.

40. Кривошее Б.И. Нарушения обмена порфиринов при поздней кожной порфирии//Вестн. дерматологии и венерологии. — 1989. — №8. — С. 67-71.

41. Крысюк О.Б. Изменения функциональной активности моноцитов и нейтрофилов у больных подагрической нефропатией при иммунокорректирующей и эфферентной терапии: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — СПб., 1993. — 23 с.

42. Крякунов КН. Диагностика и лечение подагры//СПб. врач. ведом. сти. - 1993. - №2. - С. 21-28.

43. Кузнецов Н.П., Панков Б.С., Чубарова А.С. и др. Порфирий. — М. Медицина, 1981. - 192 с.

44. Левина А. А., Андреева А. П., Цибульская М. М. и др. Взаимосвязь между циркулирующими иммунными комплексами и ферритином сыворотки при гиперсидерозах различной этиологии//Гематология и трансфузиология. — 1991. — Т. 56, №3. - С. 22-25.

45. Лекарь Г.Г., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. — Л. Медицина, 1984. — 208 с.

46. Литоецкий Б.М., Константинов В. О. Холестерин крови и сердце человека: Клиническая патофизиология и лечение. — СПб: Наука, 1993. — 128 с.

47. Литманович К.Ю., Фрегатова Л.М., Каргин В.Д., Егорова Л.В. Некоторые итоги применения плазма- и эритроцитафереза у больных тромбооблитерирующими заболеваниями артерий конечностей//Вестн. хирургии. — 1989. — №8 — С. 120-124.

48. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине (теоретические и клинические аспекты экстракорпоральных методов лечения). — М.: Медицина, 1989. — 352 с.

49. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. — М: Медицина, 1983. — 352 с.

50. Макарова В.А., Шеховцова Л.Ф. Психометрическое исследование интеллекта у больных гепатоцеребральной дистрофией//Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1989. — №3. — С. 22-26.

51. Макеева Т.Н., Гуревич К.Я., Константинов В. О. и др. Место плазмообмена экстракорпорально модифицированной аутоплазмой в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца//Эфферентная терапия. — 1996. — Т. 2, №3. - С. 24-28.

52. Мальшиев П.П. Сравнение влияния медикаментозной терапии и ее комбинации с аферезом липидов плазмы крови на состояние коронарного русла у больных с высокой гиперхолестеринемией и ИБС: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1996. - 24 с.

53. Мальгина С.В., Заруба А.Ю., Куценко А.И. и др. Применение плазмафереза в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией//Терапевт. арх. — 1991. - Т. 63, №10. - С. 131-133.

54. Маргулис Е.Я., Савченко В.Г. Результаты пятилетнего применения метода криогепаринопреципитации плазменных белков (селективного плазмафереза) у

больных с иммунокомплексной патологией//Терапевт. арх. — 1989. — Т. 61, №7. - С. 65-69.

55. Мартынов А.М., Шахов Ю.А., Арутюнов Г.П. Лечение атеросклероза: на основании исследований и клинические вопросы//Клинич. фармакол. и терапия. - 1997. - Т. 6, №2. - С. 1-4.

56. Матулис А.А., Барейкене И.П., Веналис А.И. Сорбционные методы коррекции гиперурикемии в комплексном лечении подагры//Терапевт. арх. — 1987. — Т. 59, №12. - С. 17-19.

57. Матулис А.А., Тарейтене И.П., Веналис А.И. Комплексное лечение подагры//Терапевт. арх. - 1987. - Т. 59, №12. - С. 17-19.

58. Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных: Сб. науч. тр./Под ред. И.Е. Ганелиной, К.А. Самойловой. — Л.: Наука, 1986, - 264 с.

59. Михайлова И.Г. Применение ликворосорбции для лечения последствий травм и заболеваний центральной нервной системы//Докл. на 3-ем заседании Санкт-Петербургского отделения Международной ассоциации специалистов по эфферентным и физико-химическим методам лечения в медицине, Санкт-Петербург, 21 марта 1995 г./Эфферентная терапия. — 1995. — Т.1, №2. — С. 74-75.

60. Мур М.Р. Диагностика и лечение острых порфирий//Гематология и трансфузиология. - 1992. - Т. 57, №11-12. - С. 33-40.

61. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. и др. Уратная нефропатия — от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа//Нефрология. - 1997. - Т.1. №3. - С. 7-10.

62. Нарушения обмена веществ//Внутренние болезни. Книга 8. Пер. с англ./Под ред. Е.Браунвальда, К.Дж.Иссельбахера, Р.Г.Петерсдорфа и др. — М.: Медицина. — 1996. — С. 132-250.

63. Насонова В.А. Диагностика и лечение подагры//Терапевт. арх. -- 1987. — Т. 59. №4. - С. 3-7.

64. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. — М.: Медицина, 1989. - 591 с.

65. Ненашева Т.М. Суставно-висцеральные поражения при подагре//Казанский мед. журнал. - 1992. - №5. - С. 352-355.

66. Никитина Л.А. Физиология и патология обмена мочевой кислоты//Нефрологический семинар '97. - СПб: ГНА, 1997. - С. 71-82.

67. Орехов АН. Прямое и не прямое воздействие чеснока на атеросклероз//Ангиология и сосудистая хирургия. — 1996. — №4. — С. 126-141.

68. Пастухова Н.К., Жемков В.Ф. Влияние лазерного и светодиодного облучения крови на показатели липидного обмена и гемостаза у больных с различными клиническими формами атеросклероза//Эфферентная терапия. — 1998. — Т. 4, №4. - С. 42-46.

69. Петухов Е.Б., Корнеев А.А., Малютин И.Г., Кошкин В.М. Снижение активности перекисного окисления липидов и агрегации тромбоцитов у больных с хронической артериальной недостаточностью конечностей при инфузии УФ-облученной крови//Вестн. хирургии. — 1989. — №5. — С. 34-37.

70. Полещук В.В. Комплексное лечение гепатоцеребральной дистрофии с использованием аппарата «Вспомогательная печень»: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1993. — 27 с.

71. Пучкова Л.В. Биосинтез церулоплазмينا у здоровых людей, больных болезнью Вильсона-Коновалова и у экспериментальных животных: Автореф. дисс... д-ра биол. наук. — Л., 1991. — 40 с.

72. *Пытель Ю.А., Золотарев И.И.* Уратный нефролитиаз. — М: Медицина, 1995. — 176 с.
73. *Ремезова О.В.* Современные данные о патогенезе атеросклероза, его профилактике и лечении. Сообщение 1. Роль липопротеидов и их модификации в атерогенезе//Эфферентная терапия. — 1998. — Т. 4, №3. — С. 3—8.
74. *Ремезова О.В.* Современные данные о патогенезе атеросклероза, его профилактике и лечении. Сообщение 2. Метаболические и другие нарушения артериальной стенки и печени, способствующие развитию атеросклероза//Эфферентная терапия. — 1998. — Т. 4, №4. — С. 15-20.
75. *Рыженков В.Е., Прокопьев А.А., Каменева И.Ю. и др.* Гиполипидемическая активность рацемического 18-метил-Д-гомо-В-нор-9-изоэстрола//Хим.-фармац. журн. — 1991. — №8. — С.47-50.
76. *Савицкий С.Н., Сура В.В., Чехова В.В. и др.* Нарушение процессов репарации у больных подагрической нефропатией//Терапевт. арх. — 1986. — Т. 58, №8. — С. 33-35.
77. *Савченко В.Г., Маргулис Е.Я., Васильев С.А. и др.* Влияние метода экстракорпоральной гепаринопреципитации плазменных белков (селективного плазмафереза) на концентрацию иммунных комплексов в крови//Терапевт. арх. — 1985. — Т. 57, №7. — С. 102-106.
78. *Саенко Е. Л., Скоробогатько О. В., Ярополов А.И.* Взаимосвязь между строением и защитным действием препаратов нормального и патологического церулоплазмينا при медьиндуцированном лизисе эритроцитов//Биохимия. — 1991. №5. — С. 820-827.
79. *Сидоренко Л.Н., Казаков Ю. И.* Гемосорбция в лечении больных тромбооблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей//Клин. хирургия. — 1984. - №7. — С. 31-34.
80. *Синяченко О.В.* Подагрическая нефропатия: диагностика, вопросы патогенеза, лечения: Автореф. дис... д.ра мед.наук. — М., 1989. — 32 с.
81. *Смирнов А.В.* Липидный метаболизм//Лечение хронической почечной недостаточности/Под ред. СИ. Рябова. — СПб: 1997. — С. 368-387.
82. *Соколов А.А., Костюченко А.Л., Вельских А.Н., Орешикина И.И.* Оптимизация эфферентной терапии при коррекции гиперурикемии при лечении подагры//Нефрол. семинар '99. — СПб: ТНА, 1999, — С. 125-126.
83. *Тертное В.В., Качарова А.Г., Саядян Х.С.* Холестеринсодержащие циркулирующие иммунные комплексы как компонент сыворотки крови больных ИБС, обуславливающий ее атерогенность//Кардиология. — 1989. — Т.29, №8. — С. 35 -38.
84. *Тиле П. (Thiele P.), Шредер Х.-Е. (Schreder Н.-Е.)* Эпидемиология и патогенез нарушений пуринового обмена//Терапевт. арх. — 1987. — Т.59, №4. — С. 14-18.
85. *Тимербаева С.Л.* Эффективность длительной патогенетической терапии при гепато-церебральной дистрофии (Клинико-катамнест. исслед.): Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1991. — 29 с.
86. *Токарев Ю. И., Левина А. А.* Конференция по метаболизму железам/Гематология и трансфузиология. — 1989. — Т. 54, №12. — С. 50-53.
87. *Топчий И.И.* Фосфоинозитиды и эйкозаноиды у больных со стенокардией и результаты применения лейкоцитафереза//Кардиология. — 1996. — Т. 36, №9. -С. 27-31.
88. *Шарандак А. П.* Оценка изменений функционального состояния миокарда у больных наследственным гемохроматозом под влиянием лечения: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1990. — 19 с.
89. *Шлепер М., Кодо М., Кучинская—Зардзевялый А., Члонковская А.* Лечение болезни Вильсона препаратом Цинктерал//Новости фармации и медицины. — 1991. - №1. -С. 22-26.
90. *Шпилея Л.С., Логинов Ю.Е.* Влияние эфферентной терапии на психометрические показатели у больных атеросклерозом с инициальными проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии//Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в клинической практике. — СПб: ВМедА. — 1992. — С. 47—51.
91. *Шулутко Б.И.* Болезни печени и почек. — СПб: СГМИ, 1993. — С. 135-139.
92. *Щербинина СП.* Применение плазмафереза и аутологичной плазмы при наследственном гемохроматозе//Мат. науч.-практ. конф. «Лечебный плазмаферез». - СПб., 1997. - С. 68-69.
93. Энтеросорбция/Под ред. Н.А.Белякова. — Л.: ЦСТ. — 1991. — 336 с.
94. *Adams PS., Speechely M., Kertesz A.E.* Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis//Gastroenterology. — 1991. — Vol.101. — P. 368-372.
95. *Andres G.A., McCluskey R.T.* Tubular and interstitial nephritis associated with antibodies to renal basement membranes//Kidney Int. — 1975. — Vol.13. — P. 480-491.
96. *Boogaerts M.A., Hammerschmidt D.E., Roelant C. et al.* Mechanisms of vascular damage in gout and oxalosis: crystal induced granulocyte-mediated endothelial injury//Thrombos. Haemost. — 1983. — Vol. 50. — P. 576-580.
97. *Borberg H., Gaezkowski A., Hombach V. et al.* Treatment of familial hypercholesterolemia by means of specific immunoadsorption//J. Clin. Apheresis, 1988. — №4. - P. 59-65.
98. *Bosch T., Schmidt B., Kleophas W. et al.* Clinical efficacy and biocompatibility of the first LDL-adsorber compatible with human whole blood/XXII Congress European Society for Artificial Organs, Berlin, oktober 19—21//International journal of artificial organs. - 1995. - Vol.18, №8. - P.417.
99. *Carson R. W., Dunningan E.J., DuBose T.D.Jr. et al.* Removal of plasma porphyrins with high-flux hemodialysis in popyhria cutanea tarda associated with end-stage renal disease//. Amer. Soc. Nephrol. - 1992. - Vol. 2, №9. - P.1445-1450.
100. *Disler P., Day R., Burman N. et al.* Treatment of hemodialysis—related porphyria cutanea tarda with plasma exchange//Am.J.Med. — 1980. — Vol. 64. — P. 807-207.
101. Expert Panel on Detection, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults/Summari of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel LI)/J.A.M.A. — 1993. — Vol. 269. — P. 3015-3023.
102. *Fuchs C, Windisch M., Wieland H. et al.* Selektive continuous extracorporeal elimination of low density lipoproteins from plasma by heparin precipitation without cations//Plasma Separation and Plasma Fractionation. — Basel: Karger, 1983. — P. 271-280.
103. *Gordon B.R., Kelsey S.C., Bilheimer D. etal.* Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose: Liposorber study group report//Am.J.Cardiology, 1992. — Vol. 70, №15. - P. 1010-1016.

104. *Hansen O.E.* Hyperuricaemia, goat and atherosclerosis//Am. Heart J. — 1966. - Vol. 72. - P. 570-572.
105. *Hefter H. et al.* Does orthotopic liver transplantation heal Wilson's disease? Clinical follow — up of two liver—transplanted patients//Acta Neurol.Scand. — 1991. — Vol. 84, №3. - P. 192-196.
106. Hemochromatosis: Proc. of First intern. conf./Ed. by L.R.Weintraub et al.//Annals of the New York acad. of sciences, 1988. — Vol. 526. - 370 p.
107. *Homma Y, Mikami Y, Tamachi H. et al.* Comparison of selectivity of LDL removal by double filtration and dextran-sulfate cellulose column plasmapheresis in heterozygous familial hypercholesterolemia//Metabolism. — 1987. — Vol. 36. — P. 419-425.
108. *Horak J., Martasek P., Mertl L. et al.* Resin hemoperfusion in hepatic porphyrias//Artif. Organs. — 1985. — Vol.9, №2. - P. 169-172.
109. *Jacobelli S., Arteaga A., Bidegain F.* Cholesterol Distribution among lipoprotein fractions in patients with gout and normal controls.//Rheumatol. — 1986. — Vol. 13, №4. — P. 774-777.
110. *Jokoyama #., Kida H., Asamoto T. et al.* Gouty kidney associated with membranous nephropathy: participation of renal tubular epithelial antigen.//Nephron. — 1986. — Vol. 44, №4. — P. 361-364.
111. *Kasprisin D.O., Strauss R.G., Gilcher R.O. et al.* Management of Metabolic and Miscellaneous Disorders//Clinic. Apheresis. — 1993. — №8. — P. 231-241.
112. *Kiechel S.G. et al.* Treatment of Wilson's disease: penicillamine or trien [letter]//Acta Neurol.Scand. - 1992. - Vol. 85, №2. - P. 154-157.
113. *Kiss J.E., Berman D., van Thiel D.* Effective copper removal by plasma exchange in fulminant Wilson's disease//Transfusion. — 1992. — Vol.32, №3 [Suppl].
114. *Mabuchi H., Michishita I., Takeda M. et al.* A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis)//Atherosclerosis. — 1987. — Vol. 68, P. 19-26.
115. *Martasek P., Kordac V., Vacek J. et al.* Recovery from a severe attack of acute intermittent porphyria during coated-resin hemoperfusion//Intern. J. Artif. Organs. — 1986. - Vol. 9, №2. - P. 117-118.
116. *McCarty D.J.* Arthritis and allied conditions. — Philadelphia, London. — 1989. - 2045 p.
117. *McCull K.E., Simpson K, Laiwah A.Y. et al.* Hemodialysis-related porphyria cutanea tarda — treatment failure with charcoal hemoperfusion//Photo-Dermatology. - 1986. - Vol. 3, №3. - P. 169-173.
118. *Miyauchi S., Shiraiishi S., Miki Y.* Small volume plasmapheresis in the management of porphyria cutanea tarda//Arch.Dermatol. — 1983. — Vol. 119. — P. 752-755.
119. *National Cholesterol Education Program: Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II)*//Circulation. — 1994. — Vol. 89. — P. 1333-1445.
120. *Nazer H., Ede R.J., Mowata A.R., Williams R.* Wilson's disease clinical presentation and use of prognostic index//Gut. - 1986. - Vol.27, №11. - P. 1377-1381.
121. *Nichols G.M., Bacon B.R.* Hereditary hemochromatosis: pathogenesis and clinical features of a common disease//Am. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 89. — P. 851-862.
122. *Nomura H., Malchesky P.S.* The effect of extracorporeal cholesterol removal on the progression of atherosclerosis//ASAIO-Trans. — 1989. — Vol.35, №3. — P. 346-348.
123. *Olbricht C.J., Schulzeck P.* LDL—cholesterol apheresis by dextran sulfate cellulose absorption. Long—term experience in patients with familial hypercholesterolemia//A SAIO-Trans. - 1991. — Vol. 37, №3. - P. 492-493.
124. *Pardemann G., Koch B., Lerche D. et al.* Comparison of three different LDL—apheresis methods by hemorheological criteria/XXII Congress European Society for Artificial Organs, Berlin, oktober 19-21//International journal of artificial organs. - 1995. - Vol. 18, №8. - P. 418.
125. *Pokrovsky S.* LDL-Apheresis. State of the Art 1995/XXII Congress European Society for Artificial Organs, Berlin, oktober 19-21//International journal of artificial organs. - 1995. - Vol. 18, №8. - P. 419.
126. *Rakela J., Kurtz S.B., McCarthy J.T. et al.* Fulminant Wilson's disease treated with postdilution hemofiltration and orthotopic liver transplantation//Gastroenterology. - 1986. - Vol. 90, №6. - P. 2004-2007.
127. *Richter W.O., Brehm G., Schwandt P.* Type V hyperlipoproteinemia and plasmapheresis//Ann.Intern.Med. — 1987. — Vol. 106. — P. 779.
128. *Sakata S., Kamatki T.* Dynamics of plasma LP and lipids during double-filtration plasmapheresis//Sci. J. Med., 1987. - Vol. 26, №2. — P. 176-179.
129. *Sarles J. et al.* Plasma exchange for fulminant Wilson's disease [letter]//Eur.J.Pediatr. - 1992. - Vol. 151, №4. - P. 310.
130. *Seubert S., Seubert A., Rumpf K.W., Kiffe H. A.* Porphyria cutanea tarda-like distribution pattern of porphyrins in plasma, hemodialysate, hemofiltrate, and urine of patients on chronic hemodialysis//Invest. Dermatology. — 1985. — Vol 85 №2 — P. 107-109.
131. *Schiel R., Bambauer R., Muller U.A.* Four years' treatment efficacy of patients with severe hyperlipidemia. Lipid lowering drugs versus LDL-apheresis//International journal of artificial organs. — 1995. — Vol. 18, №12. — P. 786-793.
132. *Schulzeck P., Olbricht C.J., Koch K.M.* Long-term experience with extracorporeal low—density cholesterol removal by dextran sulfate cellulose adsorption//Clin. Investigations. — 1992. — Vol. 70, №2. — P. 99-104.
133. *Seidel D., Bosch Th., Haas A. et al.* H.E.L.P. Report 1994 (10 years of clinical experience). — Munich. — 1994. — 63 p.
134. *Sternlieb I.* Wilson's disease: transplantation when all else has failed//Hepatology. — 1988. Vol.8, Suppl.4. — P. 975-976.
135. *Stremmel W.* Diagnostic characteristics of acute hepatic failure in fulminant Wilson's disease//Z.Gastroenterol. — 1992. — Vol. 30, №2. — P. 162.
136. Study Group, European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis Society//Eur.Heart J. - 1987. - Vol. 8. - P. 77-88.
137. *Thompson G.R.* Handbook of Hyperlipidemia. — London: MSD Co 1989 — 236 p.
138. *Trostensen K, Egeberg K, Romslo I. et al.* Variations in serum erythropoietin and transferrin receptor during phlebotomy therapy of hereditary hemochromatosis: a case report//Eur.J.Haematol. — 1991. — Vol. 47, №3. — P. 219-222.
139. *Uno H, Ueki Y, Murashima J. et al.* Removal of LDL from plasma by adsorption reduces adhesion molecules on mononuclear cells in patients with arteriosclerosis obliterans//Atherosclerosis — 1995. — Vol.116, №1. — P. 93-102.
140. *Vienken J.* Biocompatibility: what role does the haemodialysis membrane play //EDTNA - ERCA Journal. 1995. - Vol. 20, Suppl. - P. 11-33.

141. *Walia B.N. et al.* Fulminant hepatic failure and acute intravascular haemolysis as presenting manifestations of Wilson's disease in young children//J. Gastroenterol. Hepatol. - 1992. - Vol. 7, №4. - P. 370-373.

142. *Wenke K., Thiery J., Arndtz N. et al.* Treatment of hypercholesterolemia and prevention of coronary artery disease after heart transplantation by combination of low-dose simvastatine and HELP-LDL-apheresis//Transplantation Proc, 1992. — Vol. 24, №6. - P. 2674-2676.

143. *Yokoyama S., Hayashi R., Satani M., Yamamoto A.* Selektive removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolaemia//Arteriosclerosis. - 1985. - Vol. 5. - P. 613-622.

Глава 9

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В ТЕРАПИИ (вместо заключения)

Рассмотренные аспекты использования методов экстракорпоральной гемокоррекции в клинике внутренних болезней не охватывают всей проблемы. Несомненно, имеются еще и другие сферы внимания, которые получили свое освещение в литературе, но не были столь широкими в нашей работе. Так, не прекращаются попытки применения этих методов в *неотложной кардиологии*, в частности, при лечении ишемической болезни сердца, в том числе в программах лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ). Применение иммунокорригирующего плазмафереза при синдроме Дресслера, аутоиммунная природа которого общепризнана, получило достаточно широкое признание. Однако в настоящее время внимание кардиореаниматологов смещается в сторону раннего использования эфферентной терапии, еще на фоне кардиогенного шока в связи с ОИМ.

Исходя из представления об особенностях лимфодренажа здорового и поврежденного миокарда, существует гипотеза о развитии на фоне **ОИМ** так называемого синдрома лимфатического «заболачивания», что формирует устойчивый очаг эндогенной интоксикации и усугубляет течение заболевания в связи с накоплением факторов депрессии миокарда. Исходя из этого, предложен метод региональной лимфостимуляции микробным ферментом терридеказой, который вводят в дозе 10 ПЕ ретро-стернально из подмышечного доступа [1]. Это воздействие дополняют экстракорпоральной гемокоррекцией с целью быстрого купирования нарастающей ЭИ. Выполняют гемосорбцию по вено-артериальному контуру (сорбент СКН, объем перфузии 1,5—2 ОЦК, скорость — 100—120 мл/мин) с низкопоточной мем-

бранной оксигенацией через стандартный диализатор. Отмечены быстрое клиническое улучшение гемодинамического статуса и нормализация ритма сердца, увеличение системного транспорта кислорода, купирование метаболического ацидоза. Более чем 2/3 больных уже к концу операции ЭГК удавалось снять с инотропной поддержки и вывести из кардиогенного шока в последующем.

Еще большие возможности предоставляет эфферентная терапия в гематологии. Это может иметь значение при лечении пациентов с истинной полицитемией и вторичным эритроцитозом, а также специфическими цитопатиями с предельным лейкоцитозом и тромбоцитозом. Хотя цитаферез оказывается фактором острого снижения избыточного содержания клеточного компонента крови, он играет вспомогательную роль для снижения проявлений синдрома повышенной вязкости крови на фоне химиотерапии миелопролиферативных расстройств. При полицитемии это достигается использованием радиоактивного фосфора (^{32}P), а также таких средств, как бусульфан (Милеран GlaxoWellcome), хлорамбуцил (Лейкеран Glaxo Wellcome), препараты гидроксимочевины [10]. Эффект этих средств достигается более быстро, если показатель гематокрита с помощью последовательных сеансов эритроцитафереза снижается до 0,42-0,45 л/л крови. При вторичном эритроцитозе допустимо и более глубокое снижение показателя гематокрита (Ht). Для определения необходимого объема удаления эритроцитарной массы используют формулу

U.Kaboth et al. [16]:

Терапевтический эффект цитафереза наиболее отчетлив в тех случаях, когда имеются органические дисфункции (неврологические или легочные), при уровне лейкоцитов более $100 \cdot 10^9$ /л с высоким содержанием бластов или при тромбоцитозе, превышающем $100 \cdot 10^{10}$ /л. Как правило, все больные с высоким содержанием клеток белой крови с функциональными нарушениями, когда симптомы сосудистого стаза не могут иметь другой природы, должны рассматриваться как кандидаты на проведение цитафереза [24]. Для истощения пула циркулирующих бластов рекомендовано использовать такой седиментирующий эритроци-

ты агент, как гидроксипропилированный крахмал, что облегчает возврат эритроцитов пациенту [22].

У многих пациентов с *апластической анемией* выявляют ингибиторную активность сыворотки в отношении предшественников эритроцитов, и у некоторых гематологическая патология сочетается с несомненной иммунопатологией в виде СКВ или криоглобулинемии [11]. Это может стать показанием для проведения экстракорпоральной иммунокоррекции. Лечение таких пациентов проводят, применяя *плазмаферез или лимфоцитаферез в сочетании с медикаментозной иммуносупрессией* [5, 8, 21, 26]. Однако в целом эфферентная терапия не является методом первого выбора. Ее проводят прежде всего у пациентов, у которых стойкая медикаментозная иммуносупрессия оказалась нестойкой. Оптимально использование высокообъемных плазмообменов, иногда многократных. В качестве альтернативного метода может быть предложен иммунокорректирующий плазмаферез в комбинации с лейкоцитаферезом.

Аутоиммунная гемолитическая анемия-еще одно заболевание, в лечении которого с успехом может быть использована ЭГК. Это заболевание характеризуется присутствием в циркулирующей крови аутоантител, которые могут связываться с эритроцитами, что укорачивает их время жизни. Заболевание наиболее часто носит идиопатический характер, но в некоторых случаях может быть патогенетически связано с инфекцией, лимфолиферативными расстройствами или коллагенозами. Аутоантитела, которые вызывают это поражение, могут быть подразделены на антитела, *реагирующие при низких температурах* (холодовые агглютинины), обычно IgM, и те, которые *реагируют при температуре тела* (тепловые агглютинины). Последние представлены обычно IgG. В большинстве случаев у взрослых спонтанных ремиссий анемии не бывает, и данная патология не может быть разрешена без направленного лечения [23].

Базисная терапия при анемиях с тепловыми антителами-гемолизинами основана на применении препаратов ГКС, других иммуносупрессантов. В этой ситуации благоприятное влияние иногда оказывают препараты IgG и, наконец, спленэктомия. Эти подходы менее эффективны при наличии Холодовых антител. Отсюда необходимость применения альтернативных лечебных мероприятий [18]. Так как IgM преимущественно накапливаются в сосудистом русле и слабо связаны с клетками, их удаление в

ходе плазмафереза весьма эффективно разрешает проявления болезни.

Благоприятные результаты достигаются *проведением интенсивного плазмообмена* (3–4 раза в неделю) в объеме 1 — 1,5 ОЦП больного с замещением преимущественно на 5% раствор альбумина. У больных с Холодовыми антителами с успехом может быть использован плазмообмен с замещением на экстракорпорально модифицированную аутоплазму (замораживание, размораживание и сорбция). При проведении плазмафереза следует обратить внимание на профилактику охлаждения крови в экстракорпоральном перфузионном контуре. При гемолитических анемиях с тепловыми антителами плазмообмены могут применяться в случаях предельной выраженности аутоиммунного гемолиза, а также при органических дисфункциях, вызванных этой патологией [17].

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) возникает при избыточном образовании антител к тромбоцитам. Антитела обычно представлены IgG и направлены против гликопротеина мембраны тромбоцитов. По сути ИТП является аналогом аутоиммунной анемии, с которой она может иногда сосуществовать (в рамках так называемого синдрома Эванса). Она может сопутствовать и другим заболеваниям, которые характеризуются высокой активностью В-лимфоцитов, например, при ВИЧ-инфекции. Хотя все клинические проявления патологии могут рассматриваться как геморрагический диатез (кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки), у пациентов с ИТП редко возникают жизнеопасные кровотечения при предельной тромбоцитопении, в отличие от тромбоцитопений в связи с супрессией костномозгового кроветворения. Тем не менее у 1—2% таких больных возникают кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза или в головной мозг.

Базисная терапия ИТП состоит в последовательном применении иммуносупрессивных мероприятий. В настоящее время методом первого выбора считают использование высоких доз иммуноглобулинов для внутривенного введения, особенно у детей. У взрослых пациентов наилучший ответ зарегистрирован при введении 1 г иммуноглобулина/кг МТ больного 2 дня подряд [21]. Начальный этап лечения у взрослых больных в нашей стране, как правило, состоит в применении ГКС — обычная доза 1 мг преднизолона или его аналога на 1 кг МТ больного в сутки на протяжении 1—1,5 мес. У тех пациентов, кто не отвечает адекват-

но на ГКС, используют спленэктомию, если позволяет состояние больного. Следующий этап — использование курса плазмообменов [9, 27], что может дать длительно устойчивую ремиссию [19].

При проведении *плазмообменов* у пациентов с ИТП может возникать ряд проблем, первая из которых — это обеспечение безопасности постоянного сосудистого доступа для подключения перфузионного контура. Иногда в премедикацию для выполнения вмешательства по постановке центрального венозного катетера приходится вводить переливание тромбоцитарной массы. Учитывая низкую переносимость плазмообмена за счет комбинации растворов ЧСА с кристаллоидами, в трансфузионную программу обязательно введение переливания 2—3 доз свежемороженой плазмы. Темп плазмообменов — не менее 3 раз в неделю на протяжении 2 нед (обычно 6 сеансов).

Эти предосторожности в последние годы отодвинули показания к применению иммунокорректирующего плазмообмена на второй план, хотя имеются работы и о сочетании массивного плазмообмена с внутривенным введением больших доз иммуноглобулинов [15]. У пациентов с ВИЧ-ассоциированной ИТП иммуносупрессивные мероприятия более опасны, чем у пациентов без инфицирования ВИЧ. В качестве метода первого выбора в настоящее время считается *иммуносорбция на сорбентах с иммобилизованным стафилококковым протеином А*, что позволяет элиминировать антитела класса IgG и (или) содержащие их иммунокомплексы. Так, использование колонки «ProSORba» с протеином А в перфузионном контуре сепаратора крови (объем плазмперфузии 2 л) с кратностью 2—3 в неделю (до 6 сеансов в курсе) позволяло получать ремиссию на протяжении более 2 мес [25].

В последние годы появились интересные сообщения об использовании при лечении больных метода *стемафереза*, который представляет собой получение кроветворных стволовых клеток из периферической крови [4]. После стемафереза и эксфузии стволовых клеток проводится агрессивная лучевая и/или химиотерапия. Заготовленные стволовые клетки используются для восстановления подавленного кроветворения. Обнадешивающие результаты такой терапии получены при лечении онкогематологических заболеваний и ревматоидного артрита.

Представленные данные и наш, пока скромный, опыт применения ЭГК гемокоррекции в гематологии позволяют надеяться на расширение популярности эфферентных методов в широкой клинической практике по мере совершенствования аппаратного обеспечения и более широкого внедрения в практику прогрессивных технологий, таких как иммуносорбция и стемаферез.

Литература

1. Минченко И.Б., Заборов А.М., Оболенский С.В., Семиголовский Н.Ю. Применение терридеказы с целью регионарной детоксикации в комплексе интенсивной терапии острым инфарктом миокарда//Мат. докл. 5—го Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов. Т 2.- Вестн. интенсивной терапии. М. — 1996. — С. 65.
2. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика//Клинич. медицина. — 1989. — №1. — С. 5—13.
3. Насонов Е.Л., Алакберова З.С., Калаишников Л.А. и др. Антифосфолипидный синдром (синдром Huges): 10 лет изучения в России//Клинич. медицина. — 1998. - №2. - С. 4-11.
4. Сведенное Е.п., Коаляев А.А., Рахматуллаев А. Получение костного мозга для клинических целей. — Ташкент: Изд.-полигр. Об-ние им. Ибн Сины, 1993. — 111с.
5. Abdou N.I. Plasma exchange in the treatment of aplastic anemia//Therapeutic Apheresis and Plasma Perfusion/Ed. By Tindall RSA. — New York: Alan R. Liss Inc, 1982. - P. 337-346.
6. Alarcon-Segovia D., Prez-Vazquez M.E., Villa A.R. et al. Preliminary clasification criteria for the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients//Medicine (Baltimore). — 1989. — Vol.68, №2. - P. 366-374.
7. Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. The «primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features//Medicine (Baltimore). — 1989. — Vol.68, №3. - P. 366-374.
8. Berlin G. Lieden G. Long term remission of pure red cell aplasia following plasma exchanges//Scand. J. Haematol.- 1986. - Vol. 36, №1. - P.121- 122.
9. Branda R.F., Tate D.Y., McCullough J.J. et al. Plasma exchange in treatment of fulminant idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura//Lancet. — 1978. - Vol. 1. - P. 688-691.
10. Conley C.L. Polycytemia vera//JAMA. - 1990. - Vol.263, №25. - P. 2481-2483.
11. Fitchen J.J., Cline M.J., Saxon A. et al. Serum inhibitors of hematopoiesis in a patient with aplastic anemia and systemic lupus erythematosus//Am. J. Med. — 1979. — Vol. 6, №4. - P. 537-542.
12. Huges G.R.V., Charavi A.E., Harris A. E. The anticardiolipin syndrome//. Rheum. - 1986. - Vol. 13, №3. - P. 486-489.
13. Huges G.R.V. The antiphospholipid syndrome: ten years on//Lancet. — Vol. 324. - P. 341-344.
14. Hunt D.J., Khamashta M.A. Management of the Huges syndrome//Clin. Exper. Rheum. - 1996. - Vol.14, №1. - P. 115-117.
15. Jungi N.W., Nydegger U.E. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin infusion: antagonistic effects on mononuclear phagocyte functions with potential implication for therapy//Apheresis/Ed. by G. Rock. — New York: Alan R.Liss. — 1990. - P.429-433.
16. Kaboth U., Rumpf K. W., Lipp T. et al. Treatment of polycytemia vera by large-volume erythrocytapheresis//Klin. Wochenschrift. — 1990. — Vol. 68, №1. — P. 18-25.
17. Keyserlingk H. von, Meyer-Sabellek W., Arntz R., Haller H. Plasma exchange treatment of autoimmune hemolytic anemia of warm antibody type with renal failure//Vox Sang. - 1987. - Vol. 52, N 2. - P. 298-300.
18. Kutti J., Wadevik H., Sqfai-Kutti S. et al. Successful treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia by plasmapheresis//Scand. J. Haematol. — 1984. - Vol. 32, №2. - P. 149- 152.
19. Marder V.J., Nusbacher J., Anderson F.W. et al. One-year follow-up of plasma exchange therapy in 14 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura//Transfusion. - 1981. - Vol. 21, №3. - P. 291-298.
20. Мартин Т.Д. (Martin T.D.) Вопросы применения вводимого внутривенно иммуноглобулина//Терапевт. арх. — 1996. — Т. 68, №10. — С. 83—88.
21. Messner H.A., Fauser A.A., Curtis J.E. et al. Control antibody-mediated pure red cell aplasia after plasmapheresis//New Engl. J. Med. — 1981. - Vol. 304, №11. — P. 1334- 1338.
22. Moxey-Mims M.M., Luban NLC, Bock G.H. et al. Relief of respiratory distress with leukapheresis in a child with chronic myelocytic leukemia//J. Clin. Apheresis. — 1988. - Vol. 4, №1. - P. 47-49.
23. Packman C.H., Leddy J.P. Acquired hemolytic anemia//Hemathology/Ed. by WJ.Williams et al. - New York: McGraw-Hill, 1990. - P. 666-680.
24. Radovic M., Bailint B., Milenkovic L. et al. Therapeutic leukapheresis//Transfus. Sci. - 1991. - Vol 12, №2. - P. 193-196.
25. Snyder H. W., Cochran S.K., Bailint J.P. et al. Experience with protein A-immunoadsorption in treatment resistant immune thrombocytopenic purpura//Blood. — 1991. - Vol. 79, №12. - P. 2237-2245.
26. Young N.S., Klein H. G., Griffith P. et al. Therapeutic plasma exchange and lymphocytes depletion in aplastic anemia and pure red cell aplasia//Plasmapheresis/Ed by Y.Nose, P.S. Malchesky, J.W. Smith. — New York: Raven Press, 1983. — P. 339-347.
27. Ziton R., Bergeret S., Thierry S. et al. Interet des echanges plasmatiques dans le traitement ds purpuras thrombocytopeniques immuno-allergiques aigus//Nouv. Presse. Med. - 1981. - Vol.10. - P. 683-686.