

РГБ ОД

29 ЯНВ 2002

На правах рукописи

Данцигер Дмитрий Григорьевич

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА
У БОЛЬНЫХ РА И СКВ**

14.00.36. – аллергология-иммунология

14.00.05. – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Новосибирск - 2001

Работа выполнена в 1-ой муниципальной клинической больнице г. Новокузнецка.

Научный руководитель:

член.-корр. РАМН, профессор

В. А. Козлов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

В. С. Ширинский

доктор медицинских наук, профессор

А. Д. Куимов

Ведущая организация:

Российский государственный медицинский университет МЗ РФ

Защита состоится « ____ » _____ 2002 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.001.01. ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН по адресу: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН

Автореферат разослан _____ 2001 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат биологических наук

О. Т. Кудаева

Р 408.1.2001
Р 41,5 - 580,

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Экспериментальное изучение болезней соединительной ткани было начато в 30-х годах нашего столетия. Основываясь на морфологическом единстве этой группы Klempezer (1942) предложил термин «коллагенозы» /Насонов Е. Л. 1996/. Однако, начальные предположения о главенствующей роли химических изменений коллагена не подтвердились, поскольку было установлено, что они касаются и других компонентов соединительной ткани: гликозаминогликанов, протеогликанов, структурных гликопротеинов и пр. Согласно современной классификации /Decker J. L. 1983/, процессы, в основе которых имеется поражение соединительной ткани и суставный синдром объединены в обширную группу диффузных поражений соединительной ткани, среди которых особое место принадлежит ревматоидному артриту (РА) и системной красной волчанке (СКВ).

Интенсивное развитие иммунологии позволило в последние годы существенно расширить представление об этих заболеваниях. Не случайно многие авторы при клинической оценке РА и СКВ стали использовать термин «иммунное воспаление» /Стерлинг Д. Вест. 1999, Насонов Е. Л. 1996, Ridgway W. M. et al 1994/.

РА поражает от 0,5% до 1% населения. На 100 случаев РА приходится 25 случаев системной красной волчанки (СКВ). Несмотря на определенные успехи в лечении этих заболеваний, частота инвалидизации и смертности при РА и СКВ остается высокой и по мнению ряда авторов продолжает увеличиваться /Benedeck T. 1987, Насонов Е. Л. 1996/.

Так, по данным Института ревматологии РАМН более 18% всех инвалидов потеряли трудоспособность в связи с ревматическими заболеваниями, преимущественно хронической суставной патологией /Насонов Е. Л. 1996, Насонова В.А. 1986, Kelley's textbook of Rheumatology 2001/. Клинические исходы РА и СКВ во многом зависят от своевременности, комплексности и патогенетической направленности выбранного лечения. Однако, чрезвычайное разнообразие клинических проявлений, многокомпонентность патогенеза, основой которого является развитие клеточного и гуморального иммунного ответа на различные клеточные и внеклеточные аутоантигены, создают значительные трудности в лечении РА и СКВ. Возлагавшиеся надежды на иммуносупрессивную терапию, в полной мере не оправдались /Kelley's textbook of Rheumatology 2001/. Так при использовании базисной терапии ремиссия достигается у 18% больных, а при лечении другими противовоспалительными препаратами у 13%. Кроме того, вовлечение в процесс жизненно важных органов создает дополнительные трудности фармакотерапии.

Поиск новых эффективных методов терапии привел к внедрению в клиническую практику лечебного плазмафереза (ЛПА), получившего распространение в последнее десятилетие. В отличие от традиционных методов, ЛПА позволяет воздействовать на патологический агент в экстракорпоральных условиях. Удаление больших объемов плазмы способствует выведению из кровеносного русла макроглобулинов, антител, иммунных комплексов, медиаторов воспаления и других патологических компонентов. Проведение ЛПА способствует улучшению микроциркуляции, устранению блокады макрофагальной системы,

что позволяет существенно повысить чувствительность к лекарственным препаратам и активизировать собственные защитные факторы организма. При нарастании иммунного ответа, параллельно с ухудшением клинической картины и развитием рефрактерности к лечению, ЛПА может уменьшить интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа и способствовать клиническому эффекту. Все это свидетельствует о том, что в клинической ревматологии появилось новое вмешательство, позволяющее существенно расширить возможности терапевтического воздействия на иммунопатологический процесс.

Вместе с тем, мнения различных исследователей, касающиеся эффективности ЛПА при РА и СКВ неоднозначны, нуждаются в доработке методы заместительной терапии, нет единой позиции относительно безопасности применения ЛПА. Все вышеуказанное определяет актуальность темы настоящего исследования.

Цель исследования -изучить клиническую эффективность и безопасность ЛПА у больных РА и СКВ, его влияние на гемодинамику, микроциркуляцию и иммунный статус и разработать на этой основе показания к использованию вмешательства.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническую эффективность применения ЛПА у больных РА и СКВ в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях.
2. Оценить влияние ЛПА на характеристики центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляторного русла у больных РА и СКВ.
3. Изучить действие ЛПА на лабораторные показатели иммунного статуса и активности заболевания в этих группах больных.
4. Изучить частоту и серьезность побочных эффектов применения ЛПА у больных РА и СКВ.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях установлены размеры клинического эффекта применения ЛПА у больных РА и СКВ. Показано, что при этих заболеваниях использование курса ЛПА на фоне современной терапии приводит к развитию значимого клинического эффекта. Установлено, что клинический эффект от использования ЛПА ассоциируется со снижением содержания в сыворотке периферической крови некоторых белков острой фазы, γ -глобулинов, уменьшением СОЭ.

Впервые показано, что клинический эффект от применения ЛПА сопряжен с увеличением активности зрелых нейтрофилов ПК, характеризующимся повышением накопления в них биоокислителей, цитохромоксидазы, гликогена и липидов. Установлена взаимосвязь клинического эффекта от применения ЛПА с изменением соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов с фенотипом индукторов/хелперов и киллеров/супрессоров, уменьшением содержания циркулирующих иммунных комплексов, титров ревматоидного фактора и антител к ДНК у больных РА и СКВ, соответственно.

Впервые выявлено, что у больных РА и СКВ после применения курса ЛПА происходит улучшение параметров микроциркуляции, показателей центральной и периферической гемодинамики, что позволило определить качественный и количественный состав заместительной терапии.

В результате исследования гемодинамических вариантов ответа организма на ЛПА, определена лечебная тактика, снижающая количество гипо и гиперволевических (циркуляторных) осложнений.

Научно-практическая значимость работы. Практическое значение проведенной работы заключается в подтверждении клинического эффекта ЛПА при РА и СКВ и определении его размера и клинической значимости. Предложенные способы контроля гемодинамики, микроциркуляции, критерии оценки эффективности существенно уменьшают эмпиричность подхода к методу и делают его более контролируемым и безопасным. Практическое значение имеют также данные о непродолжительности эффекта ЛПА на фоне современной терапии РА и СКВ, что требует проведения повторных курсов ЛПА, в частности при люпус-нефрите, высокой активности процесса и системных проявлениях РА.

Выявленные иммунологические механизмы действия ЛПА, вероятно позволят в будущем сделать эту процедуру более селективной в отношении аутоиммунного ответа.

Использование ЛПА в лечении РА и СКВ является относительно безопасным вмешательством, поскольку при его проведении преобладает частота несерьезных (локальных) побочных реакций.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение истинного ЛПА у больных РА на фоне современной медикаментозной терапии приводит к достоверно большему снижению выраженности воспаления в суставах (характеризующимся частотой клинически значимых ACR20 и ACR50 ответов), чем использование ложного ЛПА. Более выраженного клинического эффекта при использовании ЛПА у больных РА достичь не удается - как в группе истинного, так и ложного ЛПА частота ACR70 ответа не отличалась. Продолжительность клинического эффекта у больных РА составляла 3 месяца, что диктует необходимость применения в случаях высокой активности и системных проявления РА повторных курсов.
2. Частота клинически значимого уменьшения клинико-лабораторного индекса активности ECLAM у больных СКВ при использовании на фоне традиционной терапии истинного ЛПА была достоверно выше, чем при применении ложного ЛПА. По прошествии 3 месяцев после начала исследования, статистически значимых различий в активности заболевания, оцениваемой по шкале ECLAM, между группами истинного и ложного ЛПА не было выявлено.
3. Использование ЛПА у больных РА и СКВ приводит к однотипным изменениям в показателях иммунного статуса, красного ростка кроветворения, острофазовых белков, активности зрелых нейтрофилов, параметров микроциркуляции, центральной и периферической гемодинамики. Эти изменения встречаются только в группе пациентов, которые подвергаются истинному ЛПА.
4. ЛПА – относительно безопасное вмешательство, поскольку в структуре побочных реакций, встречающихся при его использовании, преобладают несерьезные. Гемодинамические варианты ответа больного на ЛПА

определяют лечебную тактику, снижающую частоту гипо и гиперво-
лемических (циркуляторных) осложнений.

Реализация результатов работы. Метод ЛПА внедрен в практику территориального медицинского объединения №1 г. Новокузнецка, на базе которого открыто отделение гравитационной хирургии крови, городской клинической больницы №29 г. Новокузнецка, Центра Охраны здоровья шахтеров г. Ленинск-Кузнецка. Методу «обучают на циклах усовершенствования врачей ГИДУВа г. Новокузнецка.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на: конференции «Экспериментальная и клиническая иммунология на Востоке страны», сентябрь 1988 г., г. Красноярск; первом всесоюзном съезде иммунологов, 1989 г., г. Сочи; всероссийской конференции «Интенсивная медицинская помощь: проблемы и решения», декабрь 2001 г., г. Ленинск-Кузнецк. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ.

Объем и структура работы. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 7 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов и выводов. Материал изложен на 63 страницах машинописного текста, включающего 26 таблиц. Список литературы насчитывает 219 источников, в том числе 106 зарубежных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика больных

Под нашим наблюдением находилось 122 больных в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст 43,5 г.). Из них с ревматоидным артритом (РА) 84 человека, системной красной волчанкой (СКВ) 38 человек. Диагноз РА и СКВ был поставлен на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г и 1982г, соответственно.

В круг нашего исследования включались пациенты с высокой степенью активности заболевания, резистентные к традиционной терапии и имеющие осложнения лечения, препятствующие дальнейшей фармакотерапии. Активность устанавливалась на основании клинических, лабораторных, иммунологических и функциональных методов исследования.

Методы исследования

Обследование больных проводилось по единой программе и включало сбор анамнеза жизни и болезни, данные функциональных методов с оценкой тяжести состояния, функции суставного аппарата, кожных покровов, внутренних органов. Исследовался общий анализ мочи, крови, протейнограмма, ионограмма, билирубин, трансаминазы, кислотнощелочное состояние, креатинин и мочевины крови, СРП, фибриноген, сывороточное железо крови.

Оценку содержания Т и В-лимфоцитов осуществляли в соответствии с рекомендациями В. П. Лозового с соавторами, 1986 год. Забор крови осуществля-

ли пункцией локтевой вены, кровь помещали в стерильные пробирки с 1-2 каплями гепарина. Выделение мононуклеаров (МНК) проводили в градиенте плотности фиколл-верографин, плотностью 1,082 г/см³.

Розеткообразование включало следующие процедуры для разных видов розеткообразующих клеток:

- рЕ-РОК – смешивание МНК и эритроцитов барана, центрифугирование 5 мин при 1 000 оборотов в мин, инкубация при комнатной температуре в течение 5 минут
- Е-РОК – смешивание МНК и эритроцитов барана, осаждение, осаждение, инкубация при комнатной температуре 15 минут и при 4°C в течение 16-18 часов
- вЕ-РОК – смешивание МНК и эритроцитов барана, осаждение, инкубация при комнатной температуре 1,5 часа и при 4°C 16-18 часов
- аЕ-РОК – смешивание МНК с 0,05 мл аутологичной сыворотки, инкубация при 4°C 30 минут, добавление аутоэритроцитов, осаждение, инкубация при 4°C 2 часа

Подсчет розеткообразующих клеток осуществляли сразу после окончания инкубации. В каждом поле зрения подсчитывали количество лимфоцитов, лимфоцитов с 1-2 эритроцитами («нерозетки») и количество лимфоцитов с 3 и более присоединившимися эритроцитами («розетки»).

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) исследовали методом осаждения с 3% раствором полиэтиленгликоля (молекулярная масса 6000) с последующим фотометрированием на спектрофотометре СФ-26.

Титры IgM ревматоидного фактора определялись методом латекс-агглютинации. Содержание антител к денатурированной ДНК определялось иммуноферментным методом и выражалось в единицах оптической плотности.

Цитохимические методы оценки зрелых нейтрофилов

Исходным материалом для проведения цитохимических исследований служила лейкозвесь, полученная после 40-60 минут инкубации при комнатной температуре клеток ПК в пробирках с содержанием 1-2 капель гепарина и 2-3 мл 10% раствора желатины. Подробно методы определения содержания щелочной фосфатазы, цитохромоксидазы, пероксидазы, липидов и гликогена в зрелых нейтрофилах ПК описаны в руководстве З. А. Бутенко и соавт., 1971 год, и мы ограничимся лишь основополагающими сведениями. Так, определение ЩФ проводилось методом азотсочетания по Кэплогу (1955). Высушенные на воздухе мазки крови фиксировали в течение 30 секунд в растворе формальдегида и абсолютного метанола. Затем промывали мазки проточной водой и инкубировали в субстратной смеси в течение 10 минут. В последующем после промывания проточной водой докрашивали водным гематоксилином Майера. Определение цитохромоксидазы с помощью G-нади-реакции проводилось по методу Г. И. Роскина и Л. Б. Левинсона (1957 год). Суть метода заключается в нанесении на свежеприготовленные нефиксированные мазки крови на 6 минут при 37°C инкубационной смеси, включающей растворы альфа-нафтола и диэтил-п-фенилендиамина и последующем промывании мазков в проточной воде.

Определение пероксидазы проводилось по методу Сато и Селкия (1928 год). После фиксации мазков крови в абсолютном этиловом спирте их погружа-

ли в 0, 5% раствор сульфата меди, промывали и переносили мазки в инкубационную смесь, состоящую из насыщенного раствора бензидина, к которому были добавлены 4 капли перекиси водорода. Докраска ядер осуществлялась 1% сапонином.

Выявление гликогена осуществлялось с помощью PAS-реакции по МакМанусу (1946 год). Последовательные этапы проведения метода включали фиксацию мазков, обработку 1% раствором перйодной кислоты, промывания, помещения мазков в реактив Шиффа, промывание мазков в трех сменах сернистой воды и докрашивание ядер гематоксилина Карацци. Тщательное промывание мазков в проточной воде.

Выявление липидов осуществлялось суданом черным В по Байлифу и Кимброу. После фиксации мазков крови их помещали на 5 секунд в смесь формальдегида и этилового спирта, окрашивают в насыщенном растворе судана В в 70-градусном этиловом спирте. Докрашивали ядра азуром 2, промывали и высушивали. Во всех случаях после микроскопирования регистрацию результатов осуществляли по методу Кэтлоу (1955 год) и выражали в условных единицах.

Из функциональных методов обследования, позволяющих оценить состояние гемодинамики и микроциркуляции использовались измерение артериального давления (АД), центрального венозного давления (ЦВД), центральная и ретикулярная реография, эхокардиография, рентгенокардиометрия, флюоресцентная ангиография сосудов глазного дна (ФАГД), объемная реограмма легких.

Исследования проводились перед началом лечения, в конце курса и через три месяца после ЛПА.

Дизайн исследования

Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование. В качестве плацебо использовали «ложный» плазмаферез. При этом проводились все этапы истинной процедуры (забор крови, центрифугирование, реинфузия) за исключением плазмозэкстракции.

Базисная терапия и критерии оценки эффективности лечения соответствовали группе истинного ЛПА. Распределение больных на группы проводилось методом случайной выборки. В случае отсутствия эффекта в группе П, пациенты после соответствующего обследования переводились в I группу, для проведения ЛПА в полном объеме. Критерии оценки эффективности лечения в обеих группах были строго унифицированы.

Лечебный плазмаферез, аппаратура, техника, особенности заместительной терапии, фармакотерапия

Перед началом ЛПА производилось измерение ЦВД, введение 5 тыс. ЕД гепарина (с целью исключения тромбирования кровепроводящих магистралей, иглы или катетера) и капельное введение 350,0 – 400,0 гемодеза. Для проведения ЛПА использовались стандартные пластиковые контейнеры «Гемакон» – 500/300 и «Гемакон» – 500. Однократная эксфузия крови составляла 1100-1200 мл крови и проводилась с помощью роликового насоса аппарата для гемосорб-

ции УАГ-01, при объемной скорости кровотока 90-150 мл/мин. В перерывах между реинфузией продолжалось введение плазмозкспандеров: полиглюкина, реополиглюкина. Сепарация крови проводилась на рефрижераторной центрифуге «РС»-6, при температуре +8°C, со скоростью вращения ротора 2000 об/мин и временем центрифугирования 15 мин. После удаления плазмы и делюции ее физ. р-ром, кровь струйно реинфузировалась пациенту. Количество таких манипуляций соответствовало избранной индивидуальной программе пациента. Перерывы между сеансами составляли 2-3 дня, курс лечения 3-6 сеансов. Общий объем плазмозксфузии за сеанс составлял от 1500 до 2000 мл плазмы, за курс 6000-9000 мл, что соответствует 2-2,5 объемам циркулирующей плазмы (ОЦП).

В ходе проведения ЛПА и после его окончания мы сохраняли начатую ранее базисную терапию (препаратами золота, Д-пенициламином, хинолиновыми или цитостатиками). Доза нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатических иммунодепрессантов как правило оставалось неизменной только во время курса ЛПА и уменьшалось до минимальной поддерживающей после его завершения. Что касается симптоматических (неспецифических) препаратов, то их удавалось отменить после одного или двух сеансов ЛПА, в виду его быстрого анальгизирующего эффекта.

Критерии оценки эффективности и методы контроля ЛПА

Объективная оценка выраженности суставного синдрома у больных РА включала следующее:

- Суставной индекс по Ричи в баллах
- Длительность утренней скованности в минутах
- Время прохождения 30 метров в секундах
- Динамометрия правой и левой кисти
- Функциональный тест Ли
- Для оценки степени ответа на ЛПА мы использовали критерии 20%, 50% и 70% улучшения по ACR (American College of Rheumatology)

Для оценки эффективности применения ЛПА у больных СКВ использовали Европейские согласованные критерии активности СКВ (ECLAM), которые включали в себя клинические симптомы заболевания и лабораторные показатели, выраженные в баллах.

Статистическая обработка материала

Комплексная математическая обработка данных проводилась в вычислительном центре Омского государственного университета и в вычислительном центре 1-ой городской клинической больницы г. Новокузнецка.

Рассчитывали средние арифметические показатели, среднее квадратическое отклонение, среднюю ошибку, критерии достоверности по Стьюденту. Для изучения связей между различными явлениями использовался корреляционный анализ.

Для определения размера эффекта ЛПА использовали рекомендации Г. Дж. Мак Куэй и Р. Г. Мур, 1997 год.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая эффективность применения ЛПА у больных РА.

В соответствии с дизайном исследования больные РА были рандомизованы к выполнению истинного и ложного плазмафереза.

Активность воспалительного процесса и степень выраженности суставного синдрома представлены в таблице 1.

Таблица 1

Активность воспалительного процесса и степень выраженности суставного синдрома в рандомизированных к истинному и ложному ЛПА в подгруппах больных РА

Характеристика суставного синдрома и активность воспаления	Группы сравнения	
	Истинный ЛПА (n=40)	Ложный ЛПА (n=44)
Индекс Ричи	29±3,2	28,3±2,8
Функциональный тест	18,3±1,4	19,4±1,8
Сила сжатия пр. кисти	20,1±1,3	22,0±1,8
Сила сжатия л. кисти	16,2±1,5	15,3±0,8
Время прохождения 30м	45±7	51,4±6
Продолжительность утренней скованности	2,5±0,1	2,1±0,2
Термограмма пр. коленного сустава	3,4±0,2	3,1±0,1
Термограмма л. коленного сустава	2,9±0,1	3,5±0,1
Активность 1 ст	3	1
Активность 2-3 ст	37	43

Как следует из таблицы, активность воспаления и объективные характеристики выраженности суставного синдрома в группах сравнения были сопоставимы.

Группы сравнения также не отличались по использованию модифицирующих болезнь препаратов (МБП) и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (Таблица 2).

Таблица 2

Использование МБП и НПВС в группах сравнения больных РА

Препараты	Группы сравнения	
	Истинный ЛПА	Ложный ЛПА
Метотрексат	24	28
Сульфасалазин	15	16
Антималярики	1	0
НПВС	40	44

Клиническая эффективность применения курса ЛПА у больных РА (ACR20 ответ) представлена в таблице 3.

Таблица 3

Клиническая эффективность применения курса ЛПА (ACR20 ответ)
у больных РА

Статистический показатель	Больные РА	
	Истинный ЛПА	Ложный ЛПА
Число больных	40	44
Число больных с незарегистрированным ACR20 ответом	10	24
Риск неэффективности	0,25	0,54
Снижение абсолютного риска	0,29	
Снижение относительного риска	58%	
ЧБНЛ	3,44	

Примечание. В этой и последующих аналогичных таблицах ЧБНЛ – число больных, которых необходимо пролечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода.

Как следует из таблицы, ACR20 ответ у больных РА, получивших курс ЛПА, клинически значим, поскольку снижение относительного риска превышает 50%, а ЧБНЛ составляет 3,44.

В таблице 4 представлены результаты клинической эффективности (ACR50) у больных РА, получивших курс ЛПА.

Таблица 4

Клиническая эффективность применения курса ЛПА (ACR50 ответ)
у больных РА

Статистический показатель	Больные РА	
	Истинный ЛПА	Ложный ЛПА
Число больных	40	44
Число больных с незарегистрированным ACR50 ответом	20	35
Риск неэффективности	0,5	0,79
Снижение абсолютного риска	0,29	
Снижение относительного риска	42%	
ЧБНЛ	3,44	

Как следует из таблицы, ACR50 ответ при использовании ЛПА встречается реже, чем ACR20 ответ, однако, его также следует признать клинически значимым.

Далее нами было показано, что применение истинного ЛПА не влияет на частоту ACR70 ответа у больных РА по сравнению с ложным ЛПА.

Таким образом, показано, что истинное ЛПА приводит к ACR20 и ACR50 ответам значительно чаще, чем ложное ЛПА, и к ACR70 ответу – с одинаковой частотой. Хотя клинически более значимым является ACR70 ответ, и ACR20, и ACR50 ответы были рекомендованы FDA для оценки эффективности терапии ревматоидного артрита.

Представлялось целесообразным изучить продолжительность клинического эффекта ЛПА у больных РА. Было установлено, что частота АСР20 ответа через три месяца после завершения ЛПА уменьшилась как в опытной, так и в контрольной группе, однако это уменьшение было больше выражено в группе ложного ЛПА. При этом СОР составило 10%, что свидетельствовало об отсутствии клинически значимого эффекта в группе больных с истинным ЛПА.

Патогенетические механизмы клинической эффективности ЛПА у больных РА.

В таблице 5 представлена динамика лабораторных показателей в сравниваемых подгруппах больных РА, леченных истинным и ложным ЛПА.

Таблица 5

Динамика лабораторных показателей у больных РА в сравниваемых подгруппах

Лабораторные показатели	Истинный ЛПА		Ложный ЛПА	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СОЭ мм/ч	43,8±4,4	23,8±2,9*	45±3,4	41,7±4,2
Лейкоциты 10 ⁹ /л	7,2±0,52	5,8±0,4	76±0,4	7,3±0,7
Фибриноген г/л	5,0±0,9	3,6±0,9	3,4±0,6	5,2±1,1
Белок крови г/л	74,04±2,29	60±1,4*	70±1,8	74,4±3,2
Альбумины	54,06±2,3	56,6±1,4	55±1,3	54,2±3,1
α-глобулин %	10,2±0,98	9,9±0,83	1,4±1,0	10,2±1,2
γ-глобулин %	18,85±1,22	14,8±1,7*	24±1,5	18,7±1,4
C-реактивный протеин (+)	2,5±0,06	1,5±0,03*	2,7±1,2	2,6±0,02

Примечание. В этой и в последующих аналогичных таблицах достоверность различия между показателями до и после лечения *($p < 0,05$).

Как следует из таблицы, в группе пациентов с РА после курса истинного ЛПА отмечалось достоверное снижение уровня СРП, γ-глобулина, общего белка крови и СОЭ. В группе сравнения изменений лабораторных показателей в динамике лечения ЛПА не отмечалось. Контроль динамики СОЭ проводился с учетом механизмов воздействия ЛПА на изменения в соотношении белкового спектра, коллоидной устойчивости белков, вязкости плазмы и уровня гематокрита крови. В тех случаях, когда с целью заместительной терапии использовались плазмозекспандеры не включающие донорский белок (полиглюкин, реополиглюкин, гемодез и др.) выявлялось ускорение СОЭ после первой и второй процедур ЛПА. Стабилизация и замедление СОЭ отмечалось после третьей и последующих процедур с исходом донормальных и субнормальных цифр к десятому дню после окончания курса ЛПА. Однако в 13 случаях заместительная терапия проводилась с использованием белковых препаратов (свежезамороженная плазма, альбумин). Замедление СОЭ отмечалось уже после первой, второй процедур и достигало окончательного уровня к последнему сеансу ЛПА. Вместе с тем при сравнительной оценке способов заместительной терапии выявлена бо-

лее выраженная динамика СОЭ к 10-му дню после окончания ЛПА. в случаях безбелкового замещения.

В таблице 6 представлены данные об изменении лабораторных показателей иммунного статуса в динамике лечения ЛПА.

Таблица 6

Показатели иммунного статуса больных РА после курса истинного и ложного ЛПА

Показатели иммунного статуса	Истинный ЛПА		Ложный ЛПА	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Е-РОК	383,6±29,9	228,4±24,9*	380±20	400,5±1,9
Ранние Е-РОК	255,3±3,1	239,5±2,6	240±8	252±9
Восстановленные Е-РОК	187,1±7,9	129,8±6,9*	190±10	195±8
Активные Е-РОК	90,9±9	80,9±7,3	87±6,7	94±8
ЕАС-РОК	230±15	222,9±7	210±16	228±11
Ранние Е-РОК/ Восстановленные Е-РОК	1,36±0,2	1,85±0,3*	1,26±0,3	1,29±0,1
РФ	1:320	1:80*	1:320	1:320
ЦИК	26±2	14,3±1,2*	27,1±2,1	26,3±1,9

Примечание. * - $p < 0,05$

Как следует из таблицы, в группе больных РА, где использовался истинный ЛПА после курса лечения отмечалось статистически значимое снижение содержания Т-лимфоцитов, восстановленных Е-РОК, вследствие чего повышался иммунорегуляторный индекс. Отмечено также достоверное снижение титров РА и ЦИК. В группе сравнения достоверных изменений показателей иммунного статуса после курса ложного ЛПА не зарегистрировано.

В таблице 7 представлены данные об изменении цитохимических показателей зрелых нейтрофилов периферической крови до и после курса ЛПА. Функциональную активность нейтрофилов оценивали по изменениям содержания таких ферментов, как пероксидаза, цитохромоксидаза, щелочная фосфатаза, способности накапливать свободные соединения кислорода, а также концентрация в клетках гликогена и липидов.

Таблица 7

Цитохимические показатели зрелых нейтрофилов периферической крови больных РА в динамике лечения ЛПА.

Цитохимические показатели нейтрофилов	Истинный ЛПА		Ложный ЛПА	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
НСТ-тест (%)	27,9±3,2	52,2±4,7*	29,1±4	26±4
Щелочная фосфатаза	52,5±1,6	51,3±1,9	49,4±2,1	48±1,9

Пероксидаза	261,2±3,5	264,1±4,8	250,1±6,3	244±3,8
Цитохром-оксидаза	321,3±5,1	359±4,3*	310±10	322±9
Липиды	230,5±3,9	262,1±4,3*	210±4	219±3,4
Гликоген	229,5±4,7	259,3±4,9*	240±4,3	235±4,3

Примечание. * - $p < 0,05$

Из таблицы следует, что в процессе проведения истинного ЛПА у больных РА отмечается активизация внутриклеточного метаболизма зрелых нейтрофилов, о чем свидетельствует статистически значимое повышение активности цитохромоксидазы, концентрации липидов, гликогена, НСТ-редукции. В группе больных РА, получавших ложный ЛПА, изменений внутриклеточного метаболизма в динамике лечения не было установлено.

Можно предположить, что усиления активности нейтрофилов способствует повышению эндогенного клиренса иммунных комплексов.

Одним из звеньев патогенеза РА является нарушение в микроциркуляторном русле. В таблице 8 представлены результаты влияния ЛПА на микроциркуляторное русло.

Таблица 8

Влияние ЛПА на состояние микроциркуляторного русла у больных РА.

Показатели	Истинный ЛПА		Ложный ЛПА	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
РС (рука-сетчатка) сек	8,2±0,6	4,7±0,1*	8,4±0,5	8,3±0,3
РА (рука-артерия) сек	9,9±0,3	5,8±0,2*	7,9±0,2	8,3±0,3
РВ (рука-вена) сек	16,7±1,2	9,3±1,1*	15,4±1	15,3±1
АВ (артерио-вен.фаза) сек	28,5±2,3	18,8±1,9*	30±3,3	29±3,4
КА (калибр артерии)	6,27±0,9	6,3±0,9	6,8±1,1	5,8±0,8
КВ (калибр вены)	11,27±0,7	11,3±0,9	2,3±0,8	2,2±0,5

Время начала свечения сетчатки после внутривенного введения флюоресцеина достоверно сократилось после курса ЛПА, в то же время статистически достоверно уменьшились временные интервалы появления контраста в артерии и вене после лечения. Кроме того, имело место уменьшение показателей артериовенозной фазы. В 2-х случаях артерио-венозная фаза, на момент окончания курса ЛПА оставалась неизменной и в одном случае – незначительно удлинилась, с 23 сек. до 26 сек. При этом у всех 3-х пациентов отмечалось сокращение артериальной и венозной фаз. Измерение калибра артериальных и венозных сосудов в процессе ЛПА существенной динамики не выявило. По общему состоянию ангиографической картины сетчатки после курса истинного ЛПА в 6-ти случаях отмечено восстановление микроциркуляции ранее ишемизированных зон. В 2-х случаях исходно выявленных пролифератов, с выпотом флюоресцеина на сетчатку, после лечения – значительно уменьшилась гиперфлюоресценция в этих зонах, как по площади, так и по интенсивности.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об улучшении, а в ряде случаев и нормализации состояния микроциркуляторного русла при РА под воздействием истинного ЛПА.

Подводя итоги этого раздела работы, следует отметить, что использование ЛПА в лечении РА оказывает клинический эффект: возникновение АСР20 и АСР50 ответа встречается значительно чаще при применении истинного, чем ложного ЛПА, причем продолжительность АСР20 ответа составляет 3 месяца. Клинический эффект истинного ЛПА ассоциируется с положительной динамикой ряда показателей крови: СОЭ, СРП, общего белка, γ -глобулинов. Отмечено также снижение содержания титров РФ, ЦИК и Т-лимфоцитов с фенотипов киллеров/супрессоров. Важно отметить, что в динамике применения истинного ЛПА отмечается повышение активности ряда ферментов нейтрофилов. В тоже время отмечена отрицательная динамика показателей, характеризующих анемический синдром, восстановление которых происходит через 2 недели после курса ЛПА. Клинический эффект ЛПА ассоциируется также с улучшением состояния микроциркуляторного русла.

Клиническая эффективность ЛПА у больных СКВ

СКВ клинически и патогенетически во многом отличается от РА, в первую очередь тем, что это – Th2 –зависимое заболевание, характеризующееся разнообразными системными клиническими проявлениями, обусловленными преимущественным участием в патогенезе антител разной специфичности и иммунных комплексов разного состава. Оценка истинных клинических исходов при использовании ЛПА не должна ограничиваться характеристикой суставных проявлений, которая при СКВ имеет свои особенности, а включать также другие признаки болезни и лабораторные показатели. В качестве критериев эффективности применения ЛПА при СКВ нами использовались Европейские согласованные критерии активности СКВ (ECLAM), предложенные в 1992 году. К достоинствами этих критериев следует отнести оценку состояния пораженных органов и основных лабораторных изменений при СКВ в баллах, позволяющую интегрально и количественно измерить размер эффекта ЛПА.

Дизайн исследования: рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование эффективности ЛПА у больных СКВ.

Больные СКВ были случайным образом рандомизированны к использованию истинного и ложного ЛПА. В таблице 9 представлена активность процесса по ECLAM и фармакотерапия в сравниваемых подгруппах больных СКВ до начала вмешательства.

Таблица 9

Активность СКВ и фармакотерапия у больных, получавших истинный и ложный ЛПА до начала лечения.

Препараты	Больные СКВ	
	Истинный ЛПА (n=21)	Ложный ЛПА (n=17)
Аминохинолиновые	4	5
Цитостатики	7	6

Глюкокортикоиды 10-30 мг/сут	8	6
ГКС более 30 мг/сут	10	8
НПВС	15	10
Критерии активности ECLAM, баллы $M \pm m$	$9 \pm 0,8$ ДИ 7-13	$10 \pm 1,2$ ДИ 7-14

Из таблицы следует, что сравниваемые подгруппы не отличались по активности процесса и фармакотерапии.

Необходимость отметить, что за эффективность применения ЛПА принимали количество баллов, превышающих ошибку метода оценки активности СКВ, которую высчитывали по формуле: ошибка метода = $m/M \cdot 100$. В нашем случае эта ошибка составила 2 балла, т. е. у пациентов, у которых после завершения курса ЛПА активность СКВ снизилась на 2 и более баллов, расценивались как лица с клиническим эффектом от вмешательства. В таблице 10 представлены статистические показатели, характеризующие размер клинического эффекта у больных СКВ при использовании курса ЛПА.

Таблица 10

Клиническая эффективность ЛПА у больных СКВ

Статистический показатель	Больные СКВ	
	Истинный ЛПА	Ложный ЛПА
Число больных	21	17
Число больных с незарегистрированным эффектом	4	10
Риск неэффективности	0,19	0,58
Снижение абсолютного риска	0,39	
Снижение относительного риска	67%	
ЧБНЛ	2,56	

Как следует из таблицы, размер клинического эффекта после ЛПА у больных СКВ достаточно высок, о чем свидетельствует снижение относительного риска на 68% и ЧБНЛ 2,56.

Насколько продолжителен клинический эффект 1 курса ЛПА?

В таблице 11 представлен размер эффекта применения ЛПА у больных СКВ после 3 месяцев наблюдения.

Таблица 11

Клиническая эффективность ЛПА у больных СКВ через три месяца после вмешательства.

Статистический показатель	Больные СКВ	
	Истинный ЛПА	Ложный ЛПА
Число больных	19	17
Число больных с незарегистрированным эффектом	14	14
Риск неэффективности	0,73	0,82

Снижение абсолютного риска	0,09
Снижение относительного риска	1%
ЧБНЛ	11,1

Как следует из таблицы, к третьему месяцу наблюдения после курса ЛПА эффект от лечения больных снижается (СОР-1%, ЧБНЛ – 11,1), что согласуется с данными литературы.

Патогенетические механизмы клинической эффективности ЛПА у больных СКВ.

В таблице 12 представлены данные об изменении некоторых лабораторных показателей у больных СКВ после курса ЛПА.

Из таблицы следует, что после курса истинного ЛПА достоверно снижались СОЭ, содержание фибриногена, общего белка крови и γ -глобулинов. В группе больных СКВ, получавших ложный ЛПА, изменений показателей крови не установлено. Следует подчеркнуть, что независимо от нозологической принадлежности заболевания (РА или СКВ) после курса истинного ЛПА в периферической крови выявлялись сходные изменения.

Таблица 12

Динамика лабораторных показателей у больных СКВ в сравниваемых подгруппах.

Лабораторные показатели	Истинный ЛПА		Ложный ЛПА	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СОЭ мм/ч	45±6	26±4*	55±8	50±7
Лейкоциты 10 ⁹ /л	3,4±0,3	3,8±0,4	3,2±0,1	3,5±0,1
Фибриноген г/л	7,8±0,2	4,3±0,2*	8,4±0,3	7,4±0,3
Белок крови г/л	72±3,4	58,1±2,1*	70±4,1	68±3,5
Альбумины	53,1±2,3	54,2±2,8	55±3,2	53±3,4
α -глобулин %	10,8±1,5	9,4±1,2	9,8±1,3	8,5±1,1
γ -глобулин %	23,4±2,8	17,3±1,9*	24,8±2,8	22,3±1,9

Изменения показателей иммунного статуса после курса ЛПА у больных СКВ представлены в таблице 13.

Из таблицы следует, что после курса истинного ЛПА у больных СКВ достоверно снижается содержание Т-лимфоцитов периферической крови, лимфоцитов с фенотипом индукторов/хелперов, содержание антител к ДНК и содержание циркулирующих иммунных комплексов. В группе пациентов, получавших ложный ЛПА, изменения показателей иммунного статуса не выявлены.

Таблица 13

Показатели иммунного статуса больных СКВ после курса истинного и ложного ЛПА.

Показатели иммунного статуса	Истинный ЛПА		Ложный ЛПА	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Е-РОК	390±23,6	252±21,1*	384±21,3	370±19,3
Ранние Е-РОК	194±17,3	120±5,1*	188±6,1	170±4,5
Восстановленные Е-РОК	132±4,5	140±4,3	130±4,3	138±5
Активные Е-РОК	85,4±9	77,5±7,1	87±6,7	94±8
ЕАС-РОК	230±7,4	260±3,4	215±7,8	232±4,3
Ранние Е-РОК/ Восстановленные Е-РОК	1,4±0,01	0,85±0,01*	1,4±0,02	1,23±0,01
Антитела к ДНК	32±2,5	19±1,3*	35±1,9	34±1,8
ЦИК	30,4±2,3	14,3±0,5*	29,1±2,1	28,3±1,9

В таблице 14 представлены данные об изменении цитохимических показателей зрелых нейтрофилов периферической крови у больных СКВ после курса ЛПА.

Таблица 14

Цитохимические показатели зрелых нейтрофилов периферической крови больных СКВ в динамике лечения ЛПА.

Цитохимические показатели нейтрофилов	Истинный ЛПА		Ложный ЛПА	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
НСТ-тест (%)	29,3±3,4	48±3,1*	27,3±3,1	26,3±2,8
Щелочная фосфатаза	54,3±2,1	51,2±1,2	56,3±1,4	54,1±1,3
Пероксидаза	261,2±7,8	236±10	238,3±5,3	240±4,4
Цитохром-оксидазы	313±6,4	375±7,1*	318±7	322±4,6
Липиды	215±4,4	279±3,2*	230±5,6	223±4,7
Гликоген	215±4,6	255±3,2*	218±4,8	223±3,4

Из таблицы видно, что при проведении истинного ЛПА, в отличие от ложного, ряд цитохимических показателей нейтрофилов претерпевает динамику: увеличивается накопление свободных соединений кислорода, содержание цитохромоксидазы, липидов и гликогена.

Таблица 15

Влияние ЛПА на состояние микроциркуляторного русла у больных СКВ.

Показатели	Истинный ЛПА		Ложный ЛПА	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
РС (рука-сетчатка) сек	8,4±0,4	3,6±0,2*	8,1±0,3	7,9±0,1

РА (рука-артерия) сек	9,6±0,2	5,6±0,3*	9,1±0,1	8,4±0,11
РВ (рука-вена) сек	17,7±1,4	7,3±1,1*	15,4±1,3	16,7±1,6
АВ (артерио-вен.фаза) сек	28,5±2,3	16,4±1,4*	24,1±2,1	23,1±1,8
КА (калибр артерии)	6,3±0,8	6,4±0,7	7,0±0,7	6,4±0,5
КВ (калибр вены)	11,5±0,6	12,3±0,5	12±0,8	11,4±0,6

Отмечается достоверное сокращение времени начала свечения сетчатки после курса ЛПА, уменьшение временных интервалов появления контраста в артерии и вене после лечения, уменьшение показателей артериовенозной фазы. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об улучшении, а в ряде случаев и нормализации состояния микроциркуляторного русла при СКВ под воздействием истинного ЛПА.

Влияние истинного ЛПА на функцию почек у больных с люпус-нефритом.

Влияние ЛПА на функцию почек мы оценивали в группе пациентов, у которых аутоиммунный процесс привел к их поражению. Развитие нефрита при СКВ имело место в 16 случаях.

Для оценки влияния ЛПА на концентрационную и выделительную функцию почек анализ лабораторных параметров проведен в зависимости наличия или отсутствия ХПН. В соответствии с исходным состоянием выделены 2 подгруппы больных: А – нефрит без ХПН – 10 человек, Б – нефрит с ХПН – 6 человек. В тех случаях, когда нефрит сопровождался ХПН, статистически достоверной динамики по лабораторным показателям получено не было (Таблица 16). Лабораторные показатели функции почек улучшились после курса ЛПА в подгруппе пациентов без ХПН, что проявлялось в статистически значимом увеличении клубочковой фильтрации и суточного диуреза и в уменьшении мочевого синдрома.

Таблица 16

Динамика лабораторных показателей функции почек у больных люпус-нефритом после курса истинного ЛПА.

Показатели	До лечения		После ЛПА	
	А	Б	А	Б
Суточная протеинурия г/л	0,75±0,02	1,28±0,18	0,15±0,01*	1,01±0,11
Эритроцитурия тыс/мл	22,5±2,35	21,85±2,08	5,25±1,6*	18,09±1,98
Креатинин крови ммоль/л	0,11±0,01	0,27±0,01	0,10±0,01	0,24±0,01
Мочевина крови	7,92±0,09	18,3±0,3	6,5±0,1	16,3±0,25
Клубочковая фильтрация мл/мин	86,92±6,3	39,3±5,3	109,28±6,8*	44,91±5,9
Удельный вес мочи	1017±0,95	1005,4±1,7	1021,5±1,2	1007,2±1,4
Суточный диурез	920,0±65,5	1143,2±78,3	1350,0±72,35*	1280,0±68,5

Наиболее яркая динамика нами отмечена в 8 случаях волчаночного нефрита, когда подавление активности основного процесса, сопровождалось полной нормализацией функции почек.

Таким образом, результаты изучения клинико-лабораторной эффективности ЛПА у больных СКВ свидетельствуют о развитии после курса ЛПА клинически значимого эффекта, который, однако не является стойким, и по истечении 3-х месяцев различия между группами сравнения нивелируются. Важно отметить, что у пациентов с люпус-нефритом после курса ЛПА отмечается достоверное улучшение ряда показателей функции почек, в особенности у лиц без признаков ХПН.

Клиническая эффективность ЛПА ассоциируется с уменьшением содержания после лечения γ -глобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, антител к ДНК, снижением СОЭ. Также уменьшается содержание Т-лимфоцитов с фенотипом индукторов/хелперов. Клинический эффект, возможно, обусловлен увеличением активности зрелых нейтрофилов и улучшением показателей микроциркуляции.

Особенности гемодинамики под влиянием истинного ЛПА

В соответствии с исходным типом гемодинамики были выделены 3 подгруппы больных РА и СКВ: А – с гиперкинетическим (10 человек), Б – с эукинетическим (12 человек), В – с гипокинетическим типом (7 человек).

При анализе показателей центральной гемодинамики у больных с гиперкинетическим типом гемодинамики зарегистрирована тенденция к повышению ОПСС на 26,19%. Вместе с тем отмечалась тенденция к снижению частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления. У пациентов в подгруппе В, т. е. с исходно низким сердечным индексом, после ЛПА выявлено достоверное снижение ОПСС на 30,61%. При этом не обнаружено существенных изменений ЧСС и среднего артериального давления. Параметры центральной гемодинамики у больных с эукинетическим типом (ОПСС, ЧСС, среднее АД) достоверно не изменились.

При сравнении в изучаемых группах изменений внутрисердечной гемодинамики в ответ на ЛПА в подгруппе А, т. е. у больных с высоким исходным СИ, после курса лечения произошло достоверное его снижение при одновременном повышении показателей сократимости миокарда (ФВ, Усф). В подгруппе Б при СИ сохранившемся без существенной динамики, после ЛПА, все изучаемые показатели, отражающие сократительную способность сердечной мышцы достоверно не изменились. В подгруппе больных с исходным гипокинетическим типом кровообращения – СИ достоверно увеличился, в то же время ФВ и Усф статистически достоверно увеличились.

Выявлен параллелизм между изменениями показателей центральной и периферической гемодинамики. Таким образом, включение ЛПА в комплексную терапию улучшает функциональное состояние сердечной мышцы. Величина и направленность изменений показателей насосной и сократительной функций сердца зависит от исходного типа гемодинамики и исходной сократительной способности левого желудочка.

Для оценки влияния ЛПА на легочной кровоток важно было изучить регрессивные признаки, которые характеризуют изменения объемного кровотока в легких, поскольку расстройство кровообращения в малом круге нередко обуславливает развитие фатальных осложнений у больных (отек легких, респираторный дистресс-синдром, тромбоэмболию легочной артерии).

Было установлено, что показатели реопульмонограмм до начала и после завершения курса ЛПА у больных РА и СКВ существенно не варьировали в количественном отношении. Статистически достоверные изменения произошли только в подгруппе В и касались временных и скоростных показателей.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о стабильности гемодинамических показателей малого круга кровообращения при гиперкинетическом и зукинетическом вариантах. Изменения зафиксированные в группе с низким СИ могут свидетельствовать о включении емкостных резервов сосудистого русла в кровообращение, т. е. об улучшении кровенаполнения легких, но не о гиперволемии, т. к. не получено достоверного увеличения РИ.

При анализе величин реоэнцефалографии в динамике ЛПА у больных РА и СКВ также не обнаружено существенных отличий. Таким образом, после ЛПА по изучаемым показателям центрального и мозгового кровотока существенных изменений не выявлено. Это может свидетельствовать об адекватно выбранной нами программе плазмозаместительной терапии.

Безопасность ЛПА.

Осложнения при проведении ЛПА, по результатам наших исследований, можно разделить на две группы (табл. 17).

Первая группа – это осложнения, связанные с обеспечением сосудистого доступа.

Вторая группа, осложнения, связанные непосредственно с проведением ЛПА. Гиповолемические реакции были зарегистрированы в 9 случаях из 702 сеансов ЛПА и проявлялись в виде тошноты, холодного пота, тахикардии, падения артериального и центрального венозного давления.

Таблица 17

Осложнения при проведении истинного ЛПА

Осложнения, связанные с сосудистым доступом	Осложнения, связанные с проведением ЛПА
1. Тромбофлебит периферических вен – 2	1. Гиповолемические реакции относительно общего количества сеансов – 9
2. Гемоторокс при катетеризации п/ключ. вены – 1	2. Кратковременное повышение АД, головная боль, (относительно общего количества сеансов) – 7
3. Пневмоторокс при катетеризации п/ключ. вены – 1	3. Цитратная интоксикация (относительно общего количества сеансов) (гипокальцеemia) – 1
4. Травматиз. артер. при катетеризации п/ключ. вены – 2	4. Аллергические реакции на плазмозаместители: (относительно общего количества сеансов: а) крапивница - 2, б)
5. Бактериальное загрязнение катетера – 2	
6. Тромбофлебит п/ключ. вены – 1	

7. Шок на анестезию - 1	шок - 1 тяж. 5. Инфекционные осложнения, связанные с иммуно-депрессией (относительно количества больных) - 2
-------------------------	---

В 6-ти случаях гиповолемические состояния возникали в момент эксфузии крови и в 3-х случаях через 3-4 часа после окончания сеанса ЛПА. Струйное введение плазмозамещающих растворов позволили купировать реакции в течении 7-15 минут. Следует отметить, что эти осложнения в основном встречались на начальном этапе нашей практики и являлись следствием недостаточной оценки исходной гемодинамики.

В таблице 18 суммированы данные о развитии побочных реакций при истинном и ложном ЛПА.

Таблица 18

Побочные реакции на истинный и ложный ЛПА у больных РА и СКВ

Статистический показатель	Больные СКВ и РА	
	Ложный ЛПА	Истинный ЛПА
Число больных	348	354
Число побочных эффектов	10	20
Риск побочных эффектов	0,028	0,056
Относительный риск	0,5	
СОР	0,5%	
САР	0,028	
ЧБНЛ	35,7	

Из таблицы следует, что ЛПА является относительно безопасной процедурой, поскольку СОР составляет 0,5% или для того, чтобы возникла одна побочная реакция необходимо провести 35,7 истинных ЛПА.

РЕЗЮМЕ

Применение ЛПА в лечении РА и СКВ до сего времени вызывает множество споров, поскольку нет уверенности в том, что это вмешательство эффективно и безопасно. В результате наших исследований получены данные о том, что использование ЛПА при РА и СКВ - эффективная процедура. Однако продолжительность эффекта невелика. Достоверность полученных результатов была обеспечена рандомизацией и плацебо-контролем. Было установлено, что наибольший эффект от использования ЛПА достигается у больных РА с высокой активностью процесса, системными проявлениями. У больных СКВ эффективность демонстрируется снижением выраженности основных клинических и лабораторных признаков болезни, улучшением функции почек у пациентов с люпус-нефритом. Клинический эффект от использования ЛПА у больных РА и СКВ видимо реализуется по сходным механизмам. Было показано, что у больных РА и СКВ, получавших только истинный ЛПА, наблюдается снижение СОЭ, острофазовых белков, γ -глобулинов, ЦИК, антител к ДНК и Fc-фрагменту IgG, усиление

активности зрелых нейтрофилов. Отмечено также улучшение показателей состояния микроциркуляторного русла, центральной и периферической гемодинамики. ЛПА – относительно безопасная процедура. Небольшое количество зарегистрированных побочных реакций относятся к категории несерьезных, локальных, и в процессе проведения ЛПА могут быть достаточно легко купированы.

ВЫВОДЫ

1. Использование истинного ЛПА у больных РА на фоне приема модифицирующих болезнь препаратов приводит к развитию клинически значимого эффекта, характеризующегося снижением выраженности суставного синдрома; эффект ЛПА непродолжителен, что обуславливает проведение повторных курсов, особенно у лиц с высокой активностью процесса и системными проявлениями.
2. У больных СКВ использование курса истинного ЛПА вызывает положительную динамику основных клинико-лабораторных признаков активности болезни, сохраняющуюся в течении трех месяцев, что свидетельствует об эффективности вмешательства и необходимости проведения повторных курсов; использование ЛПА у больных люпус-нефритом приводит к улучшению показателей функции почек.
3. Применение курса истинного ЛПА у больных РА и СКВ ассоциируется с однотипными изменениями гуморального и клеточного иммунитета, показателей воспаления: снижением СОЭ, острофазовых белков, γ-глобулинов, иммунных комплексов, антител к ДНК, ревматоидного фактора, увеличением активности ряда ферментов нейтрофилов.
4. Клинический эффект от использования ЛПА у больных РА и СКВ связан с улучшением состояния микроциркуляторного русла.
5. Показатели состояния центральной и периферической гемодинамики у больных РА и СКВ в конце курса ЛПА претерпевают положительную динамику, отражающую улучшение функционального состояния сердечной мышцы.
6. Лечебный плазмаферез является относительно безопасной процедурой, поскольку в ряде случаев приводит к развитию побочных реакций, поддающихся коррекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ЛПА может быть использован в комплексной терапии больных РА и СКВ при высокой активности воспалительного процесса; ЛПА показан при системных проявлениях РА и люпус-нефрите.
2. Клинический эффект от применения ЛПА непродолжителен и по истечении 3 месяцев требуется повторные курсы лечения.
3. ЛПА – достаточно безопасная процедура и его проведение не требует специального мониторинга.

4. В качестве косвенных критериев оценки эффективности использования ЛПА целесообразно мониторирование показателей содержания ЦИК, РФ, антител к ДНК, С-реактивного протеина.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Данцигер Д.Г., Радев А.Ф., Беглов Е.Г. К вопросу об использовании плазмафереза без замещения белковыми препаратами // Медицинская наука – тезисы докладов научно-практической конференции 26-27 апреля 1988 г. ГИДУВ, г. Новокузнецк, стр. 247-248.
2. Данцигер Д.Г., Радев А.Ф., Беглов Е.Г. Роль массивного плазмафереза в развитии железодефицитной анемии // Там же, стр. 248-249.
3. Денисенко Б.А., Данцигер Д.Г., Гичева Т.А., Сырнева Л.Г., Бульвахер Е.А. Использование массивного плазмафереза в комплексной терапии иммунозависимых заболеваниях // Экспериментальная и клиническая иммунология на Востоке страны. Тезисы докладов научной конференции. –Красноярск, 1988. - С. 32-33.
4. Борисова А.М., Сянюкова Е.В., Смирнов В.В., Денисенко Б.А., Данцигер Д.Г., Суржикова Г.С. Клиническая эффективность различных режимов прерывистого плазмафереза у больных ревматоидным артритом (по данным двух клиник) // Тер. Архив.- 1989.- №6.- с. 82-85.
5. Данцигер Д.Г., Денисенко Б.А., Суржикова Г.С., Сырнева Л.Г. Использование массивного плазмафереза в комплексной терапии иммунозависимых заболеваний // Первый Всесоюзный съезд иммунологов. Тезисы докладов.- Сочи, 1989. - С. 299.
6. Данцигер Д.Г., Радев А.Ф., Беглов Е.Г., Суржикова Г.С., Данцигер О.В., Неонова Л.И. Лечебный плазмаферез: аутогемореинфузии или плазмозэкстракции? (Рандомизированное исследование с двойным слепым контролем) // Медицинская наука - практике. Тезисы докладов научно-практической конференции. – Новокузнецк, 1990. - С. 65-66.
7. Данцигер Д.Г., Россошанский А.Ю, Колбаско А.В. Влияние массивного плазмафереза на состояние микроциркуляции, исследованной методом флюоресцентной ангиографии // Там же, С. 67-69.
8. Данцигер Д.Г., Григорьев В.А., Перетятко Т.А. Выбор метода контроля гемодинамики малого круга кровообращения при проведении лечебного плазмафереза // Там же, С.71-73.
9. Малаховский Ю.Е., Макарец Б.Г., Данцигер Д.Г., Добролюбов Е.Е., Коротенко В.А, Ериков А.Л. О лечебных возможностях плазмафереза при гломерулонефрите // Тер. Архив.- 1991.- №6.-С. 118-122.
10. Данцигер Д. Г. Эффективность прерывистого плазмафереза у больных ревматоидным артритом // Материалы Всероссийской конференции «Интенсивная медицинская помощь – проблемы и решения». Ленинск-Кузнецкий, 2001. – С. 305.
11. Данцигер Д. Г. Возможности плазмафереза при гломерулонефрите // Там же, С.28.