



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.021>
УДК 615.382:616-08-039.35



Якубцевич Р.Э.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Современные аспекты применения терапевтического плазмафереза в интенсивной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.02.2024

Принята: 12.03.2024

Контакты: jackruslan@tut.by

Резюме

Эффективное лечение пациентов отделений интенсивной терапии тесно связано с необходимостью экстракорпорального очищения крови. Одной из таких методик является плазмаферез. Среди большого выбора его разновидностей (центрифужный плазмаферез, плазмофильтрация, каскадный плазмаферез и другие) сегодня непросто разобраться и принять решение в сложной ситуации о правильном назначении того или иного метода детоксикации, определиться с показаниями, основанными на доказательной медицине, и прогнозировать негативные последствия от очищения крови. В представленной лекции изложены современные подходы к показаниям и противопоказаниям, механизму действия плазмафереза, техническим особенностям и осложнениям различных видов плазмафереза при разнообразных критических состояниях в интенсивной терапии.

Ключевые слова: экстракорпоральное очищение крови, плазмаферез, плазмофильтрация, интенсивная терапия, критическое состояние

Yakubtsevich R.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The Modern of Aspects of the Use of Therapeutic Plasmapheresis in Intensive Care

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.02.2024

Accepted: 12.03.2024

Contacts: jackruslan@tut.by

Abstract

Effective treatment of the patients in intensive care units is related to the need for extracorporeal blood purification. One such technique is plasmapheresis. Among the wide variety of its types (centrifugal plasmapheresis, plasmafiltration, cascade plasmapheresis and others) today it is not easy to understand and make a decision in a difficult situation

about the correct prescription of one or another detoxification method, determine the indications based on evidence-based medicine and predict the negative consequences of blood purification. The presented lecture outlines modern approaches to indications and contraindications, the mechanism of action of plasmapheresis, technical features and complications of various types of plasmapheresis for various critical conditions in intensive care.

Keywords: extracorporeal blood purification, plasmapheresis, plasmafiltration, intensive care, critical condition

■ ВВЕДЕНИЕ

Патофизиологические механизмы терапевтического воздействия плазмафереза (ПФ) довольно многообразны. Они складываются из нескольких составляющих: эффекта элиминации патологических агентов, так называемого деплазмирования клеточных элементов, деблокирования макрофагальной системы и дренирующего эффекта. Следует отметить, что ПФ как самый универсальный метод экстракорпоральной детоксикации позволяет элиминировать абсолютно все вещества, присутствующие в плазме, независимо от их природы, молекулярного веса и величины электрического заряда их молекул. К одному из главных механизмов терапевтического воздействия ПФ относится деплазмирование клеточных элементов, в результате которого вместе с плазмой элиминируются патологические элементы, которые адсорбированы на поверхности клеток. Это, в свою очередь, ведет к значимому изменению характера жизни «восстановленных» клеток, происходит их усиленная пролиферация, и оптимизируются межклеточные взаимодействия с другими клетками и регулирующими системами организма. На фоне проведения ПФ деблокируется и макрофагальная система, в основном за счет фагоцитирующих мононуклеаров, что ведет к восстановлению чувствительности рецепторов, связывающих многочисленные лекарственные препараты, а это создает условия для повышения чувствительности организма к последующей медикаментозной терапии. Также одним из важных механизмов воздействия ПФ является его дренирующее действие, заключающееся в усиленном поступлении плазмы, которая содержит токсические продукты, из тканей в кровь.

На основании многочисленных работ установлено, что плазмаферез рекомендуют для элиминации субстанций с молекулярным весом $>15\,000$ дальтон. Эти вещества труднее удалить с помощью традиционных методов ЗПТ: гемодиализа, гемофильтрации, гемосорбции. К таким субстанциям относятся: иммунные комплексы (молекулярная масса >300 кДа), иммуноглобулины (от $70\,000$ до $350\,000$ Да); криоглобулины; эндотоксины, липопротеиды и пр.

Следует отметить, что при проведении ПФ элиминируются и вещества, оказывающие биорегуляторные эффекты. Их концентрация, как правило, повышена при ряде острых и хронических заболеваний, сопровождающихся эндотоксикозом. Причем хорошо известно, что избыток регуляторных веществ ведет к снижению, а позже и подавлению чувствительности системы детоксикации и нейроэндокринной регуляции. При снижении концентрации этих продуктов ниже критического уровня на фоне проведения плазмафереза и происходит так называемый деблокирующий эффект в системе детоксикации.



Еще одним важным эффектом ПФ является его позитивное воздействие на реологические свойства крови ввиду того, что происходит удаление плазмы с частью форменных элементов крови, факторов свертывания, грубодисперсных белков, значимо определяющих уровень вязкости плазмы. ПФ переводит активированные тромбоциты в неактивные формы, что способствует нормализации тромбоцитарного звена гемостаза.

Иммунокорригирующие эффекты плазмафереза доказаны многочисленными исследованиями, и их реализация может быть основана на обмене пула лейкоцитов и поступлении иммуноглобулинов из тканей в системный кровоток. При ПФ элиминируется большое количество антител и продуктов их взаимодействия с антигенами (комплекс антиген – антитело), которые накапливаются в избыточном количестве, усугубляя иммунодефицит. При этом нормализация иммунного ответа может сохраняться в течение нескольких месяцев и даже лет после курса плазмафереза. Показано воздействие ПФ на изменение соотношения цитокинсекретирующих клеток Th1/Th2 типа. После ПФ отмечено увеличение Th-клеток, синтезирующих интерферон- γ , и уменьшение пула клеток CD4, экспрессирующих интерлейкин IL-4 и IL-10. В ряде исследований было доказано, что ПФ обладает иммуномодулирующим эффектом за счет сдвига баланса Т-клеток в сторону Th2-типа, что усиливает гуморальный иммунитет и выработку собственных антител, подавляет выработку IL-2 и γ -глобулина при аутоиммунных заболеваниях.

Однако нужно понимать, что плазмаферез не является селективным методом экстракорпорального очищения крови, в связи с чем вместе с патологическими субстратами плазмы удаляются и нормальные компоненты: факторы свертывания (V, VII, VIII, IX, X, фактор Виллебранда), различные антитела, что может привести к ложноотрицательным лабораторным тестам, многие гормоны.

Таким образом, следует отметить, что применение ПФ может сопровождаться разнонаправленными и многочисленными специфическими и неспецифическими эффектами воздействия на организм. Механизмы воздействия ПФ могут существенно изменяться в зависимости от исходного состояния пациента, интенсивности применения и вида ПФ, плазмозамещающей терапии и сопутствующего базисного лечения.

■ КРАТКИЙ ОБЗОР ОСНОВНЫХ МЕТОДИК ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Существуют различные виды плазмафереза, которые отличаются методом обработки крови.

Гравитационный

Его принцип основан на разделении крови на плазму и клеточные элементы путем ускоренного осаждения последних. Существует несколько его разновидностей:

- ручной (неаппаратный) – проводится путем естественного осаждения клеточных элементов;
- аппаратный – разделение крови достигается быстрым вращением определенного ее объема. При этом компоненты крови располагаются по отношению к центру вращения в соответствии со своей плотностью: эритроциты – дальше всего, плазма крови – ближе всего, между эритроцитами и плазмой крови находятся тромбоциты, лимфоциты и гранулоциты.

Существует два метода гравитационного аппаратного афереза: дискретный и непрерывно-поточный:

- при дискретном гравитационном плазмаферезе кровь пациента набирают само-теком в стерильный пластиковый контейнер в объеме 400–450 мл и центрифугируют. После разделения на компоненты плазма удаляется, а эритроциты разводятся стерильными инфузионными растворами и возвращаются пациенту;
- при непрерывно-поточном плазмаферезе эксфузия крови, ее разделение и возвращение неудаляемых компонентов крови пациенту происходят одновременно. Данный метод реализуется на современных высокопроизводительных аппаратах (сепараторах крови). Разделение крови происходит в плоской, прямоугольной в сечении камере, имеющей форму разорванного кольца, вращающейся во время работы сепаратора.

Безусловно, для процесса разделения крови в центрифуге создается высокая скорость вращения ротора, которая достигает нескольких тысяч оборотов в минуту.

Мембранный плазмаферез (плазмофильтрация)

Для проведения данной процедуры используется оборудование с плазмофил-трами, поры которых способны отфильтровывать плазму, не затрагивая форменные элементы крови. В клинической медицине большую популярность получили капил-лярные плазмофилтры, поры которых расположены в большом количестве капил-ляров, заключенных в корпус.

Эти плазмофилтры являются «сухими», что позволяет сократить время подго-товки к процедуре, поскольку возможно прямое подключение филтра без предва-рительного заполнения артериального контура. Благодаря размерам пор филтра происходит качественное удаление белковых компонентов, таких как иммуноглобу-лины, липопротеины, и других крупных молекул с молекулярной массой до 2 милли-онов дальтонов.

Не менее популярными филтрами являются трековые плазмофилтры, основ-ным элементом которых является трековая мембрана – делительный модуль, кон-структивно представляющий собой многокамерное устройство с чередующимися плоскими щелевыми камерами крови и плазмы, разделенными между собой. Тре-ковые мембраны производят исключительно плоскими, они абсолютно совместимы с кровью и представляют собой тонкую полимерную пленку из полиэтилентереф-тата толщиной 10 мкм с порами диаметром около 0,5 мкм. Наличие в мембране пор такого диаметра позволяет проходить без препятствий через нее всем компонентам жидкой части крови и задерживать на ней все форменные элементы [1].

Каскадный плазмаферез

Каскадная фильтрация плазмы – один из современных методов афереза, осно-ванный на двойной фильтрации плазмы пациента (Double filtration plasmapheresis (DFPP)). DFPP – высокотехнологичный метод экстракорпоральной обработки плаз-мы, который позволяет выборочно удалять из плазмы пациента целый ряд аутоанти-тел, вирусов, иммунных комплексов, холестерина и т. д., являющихся причиной ряда заболеваний, без использования донорской плазмы или замещающих растворов. Причем обстоятельство определяет безопасность процедуры, связанную с отсут-ствием необходимости плазмозамещения.



Методика включает применение двух фильтров – сепаратор плазмы и сепаратор компонентов плазмы. После перфузии крови через первый фильтр получают чистую плазму, после последующей перфузии через второй фильтр – плазму, не содержащую клеточные элементы, очищенную от макромолекул, которые далее удаляются.

Во время каждого сеанса обрабатывается весь ОЦП, и она же возвращается пациенту. Таким образом, во время курса лечения происходит многократная практически полная фильтрация плазмы. Данная схема лечения является эффективной по всем категориям заболеваний, требующих проведения плазмообмена (по данным ASFA).

В зависимости от целей лечения выбирают фильтры с разным размером отверстий – 10, 20, 30 нм.

Преимуществами каскадного плазмафереза являются:

- селективное удаление патогенных компонентов плазмы в зависимости от молекулярного размера;
- компоненты, такие как аутоальбумин, факторы свертывания крови, возвращаются в кровоток пациента;
- уменьшение объема или полное исключение применения плазмозамещающих растворов;
- безопасность плазмообмена (за счет снижения риска трансфузиологических инфекций) [2].

Криоплазмаферез

При данном виде плазмафереза собранная кровь подвергается заморозке при низких температурах, а далее нагреву и центрифугированию. Осевшая часть (осадок) не применяется, ввиду содержания именно в ней большого числа патологических веществ, требующих утилизации. Часть плазмы, не содержащая осадок, подлежит реинфузии для возмещения белков и факторов свертывания.

Седиментационный плазмаферез, или метод отстаивания

Относится к самым дешевым и редко применяется. Кровь в этом случае не подвергается аппаратной обработке, а лишь отстаивается определенное количество времени в стерильных емкостях. Через некоторое время плазму, содержащую осадок, утилизируют, а прозрачную ее часть реинфузируют пациенту. Этот способ не позволяет очищать большие объемы, поэтому и спектр применения невелик.

Далее мы остановимся на особенностях плазмафереза, связанного с удалением плазмы и ее возмещением, как наиболее широко распространенного в Республике Беларусь [3].

■ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Показания

Плазмаферез применяется при большом числе различных заболеваний. Условия его применения предполагают наличие токсичного вещества в плазме, которое можно отфильтровать. Американское общество афереза (ASFA) сгруппировало заболевания, при которых можно проводить плазмаферез, в четыре категории [4].

Показания I категории – состояния, при которых плазмаферез относится к первой линии терапии, то есть его эффективность доказана:

- острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия Гийена – Барре;
- заболевание базальной мембраны клубочков, или синдром Гудпасчера (пациент без диализа или с диффузным альвеолярным кровоизлиянием);
- хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия;
- фокально-сегментарный гломерулосклероз (рецидивирующий в трансплантированной почке);
- гипервискозный синдром при моноклональных гаммапатиях;
- трансплантация печени: десенсибилизация;
- миастения гравис;
- энцефалит с антителами к рецептору N-метил-D-аспартата;
- хронические приобретенные демиелинизирующие полиневропатии (опосредованные IgA/IgG/IgM);
- трансплантация почки: десенсибилизация, живой донор;
- тромботическая микроангиопатия (аутоантитела к фактору H и тиклопидин);
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- болезнь Вильсона, фульминантное течение;
- катастрофический АФС;
- острая печеночная недостаточность.

Показания II категории – к этой категории относят заболевания и состояния, при которых эффективность плазмафереза окончательно не доказана или доказательства его эффективности ограничены, и он применяется как терапия второй линии, то есть при недостаточной эффективности стандартной терапии:

- острый диссеминированный энцефаломиелит, рефрактерный к стероидам;
- трансплантация сердца: десенсибилизация;
- трансплантация почки (антитело-опосредованное отторжение);
- аутоиммунная гемолитическая анемия, тяжелое течение (холодная);
- тиреотоксический криз;
- криоглобулинемия, тяжелое течение;
- энцефалопатия Хашимото (стероид-обусловленная энцефалопатия, связанная с аутоиммунным тиреоидитом);
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, АВО-несовместимых;
- миастенический синдром Ламберта – Итона;
- рассеянный склероз (острая атака, рецидив);
- миеломная нефропатия;
- оптикомиелит;
- острые отравления, например, грибами;
- детские аутоиммунные психические расстройства, связанные со *Streptococcus* (PANDAS);
- болезнь накопления фитановой кислоты (болезнь Рефсума);
- системная красная волчанка, тяжелое течение;
- эритропоэтическая протопорфирия с поражением печени;
- полиартериит, связанный с гепатитом В;
- семейная гиперхолестеринемия (гомо- или гетерозиготная);



- гиперлиппротеинемия (идеально – липидная сорбция);
- заболевание, связанное с антителами потенциалзависимых калиевых каналов.
Показания III категории включают заболевания, при которых доказательства пользы плазмафереза минимальны и терапия должна быть индивидуализирована врачом в каждом конкретном случае:
- ОПечН на фоне жировой дистрофии печени у беременных;
- синдром Гудпасчера (пациент на диализе или не связан с диффузным альвеолярным кровоизлиянием);
- тяжелая аутоиммунная гемолитическая анемия, теплая;
- реанимация при ожоговом шоке;
- неонатальная волчанка;
- хронический очаговый энцефалит (энцефалит Расмуссена);
- комплексный регионарный хронический болевой синдром;
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, HLA-десенсибилизация;
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбозы;
- иммунная рефрактерная тромбоцитопения;
- IgA-нефропатия;
- дилатационная кардиомиопатия идиопатическая (II–IV класс NYHA);
- фокально-сегментарный гломерулосклероз (стероидрезистентный в нативной почке);
- внезапная нейросенсорная потеря слуха;
- ассоциированная с вакциной иммунная тромбоцитарная тромбоцитопения;
- мультисистемный воспалительный синдром у детей;
- паранеопластические неврологические синдромы;
- пемфигоид, тяжелое течение;
- зуд, вызванный гепатобилиарными заболеваниями;
- системный склероз;
- сепсис с полиорганной недостаточностью;
- синдром ригидного человека;
- тромбоцитарная микроангиопатия (мутации гена комплемента, клопидогрель и ингибиторы кальциневрина);
- тромбоцитарная микроангиопатия, ассоциированная с инфекцией;
- тромбоцитарная микроангиопатия, ассоциированная с беременностью;
- тромбоцитарная микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией;
- токсический эпидермальный некролиз, рефрактерный;
- васкулит, ANCA-ассоциированный;
- болезнь Альцгеймера;
- аутоиммунная дизаутономия;
- ингибиторы к факторам свертывания;
- идиопатические воспалительные миопатии;
- атопический дерматит;
- паранеопластическая аутоиммунная ретинопатия;
- рассеянный склероз (хроническое течение и вторичное прогрессирование);
- посттрансфузионная пурпура;

- прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ассоциированная с натализумабом;
- панкреатит, ассоциированный с гипертриглицеридемией.

К IV категории относятся заболевания, при которых плазмаферез не эффективен или даже вреден, однако может быть рассмотрен после одобрения этического комитета. К ним относятся:

- псориаз;
- тромботические микроангиопатии (гемцитабин- и хинин-обусловленные).

Противопоказания

Противопоказаниями к плазмаферезу могут являться:

- отсутствие доступа к центральной линии или периферическим венам большого диаметра;
- гемодинамическая нестабильность или септицемия;
- известная аллергия на свежзамороженную плазму или замещающий коллоид/альбумин;
- известная аллергия на гепарин;
- гипокальциемия (ограничивает применение цитрата в качестве антикоагулянта во время процедуры) – относительное противопоказание;
- использование ингибиторов АПФ за последние 24 часа – относительное противопоказание.

■ ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Сосудистый доступ для проведения плазмафереза

Сосудистый доступ для проведения плазмафереза является важной составляющей каждой из его процедур, которая определяет скорость кровотока, а значит, процент элиминации токсинов из организма критически больного пациента. При условии адекватно выраженных периферических вен наиболее безопасным видом доступа является периферическая вена с предварительно установленным периферическим катетером. Для катетеризации выбираются вены кисти или предплечья с большим диаметром, с хорошим наполнением, которые хорошо пальпируются и находятся на недоминантной руке. Размер используемого катетера должен быть подобран с учетом состояния периферических вен, объема планируемой инфузионной терапии и свойств самого инфузата/раствора, предполагаемой скорости тока крови при процедуре экстракорпоральной детоксикации. Правильно подобранный катетер обеспечивает качественный периферический венозный доступ и снижает до минимума различные осложнения, связанные с остановкой работы насосов аппарата для плазмафереза [5].

В случае отсутствия периферических вен, пригодных для проведения плазмафереза, возможна установка катетера в магистральную вену. От катетеризации магистральных вен следует отказаться либо воздержаться при наличии следующих противопоказаний.

Абсолютные (условно):

- инфицирование кожи / мягких тканей в области катетеризации;
- тромбоз вены;
- тяжелая коагулопатия (рассмотреть дистальный доступ, например PICC катетеры).



Относительные (условно) – их нужно быстрее ликвидировать:

- протезированные клапаны сердца (высокий риск бактериального эндокардита);
- аллергия на материалы, использованные в составе катетеров (латекс, хлоргексидин);
- выраженная легочная гипертензия, синдром верхней полой вены, тромбозы центральных вен/артерий;
- состояние выраженной гиперкоагуляции (тромбофилии), когда катетер служит источником образования тромбов.

Антикоагуляция при проведении плазмафереза

Антикоагулянтная терапия при проведении плазмафереза направлена на достижение тонкого баланса между предотвращением тромбирования контура с потерей дорогостоящих компонентов крови и предотвращением кровотечения, способного возникнуть из-за больших доз антикоагулянтов. Среди антикоагулянтов системно введенный гепарин и цитрат являются наиболее распространенными антикоагулянтами при проведении плазмафереза. Следует отметить, что риск кровотечения во время и после плазмафереза при применении цитрата ниже, чем при использовании гепарина. Однако при использовании цитрата побочные эффекты возникают чаще главным образом потому, что цитрат связывает кальций и приводит к симптоматической гипокальциемии.

Среди всех антикоагулянтов, безусловно, наибольшую популярность завоевал нефракционированный гепарин (НФГ).

Гепаринизация при проведении экстракорпоральной гемокоррекции может быть общей, региональной или комбинированной. При общей гепаринизации гепарин с целью стабилизации крови может вводиться внутривенно пациенту непосредственно перед процедурой, 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. Антикоагулянтный эффект НФГ считается оптимальным, если время свертывания крови (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) удлиняется в 2–3 раза по сравнению с нормальным показателем.

С целью реверсирования действия гепарина в случае возникновения кровотечения, кровотечений, необходимости экстренного оперативного вмешательства и других причин в клинической практике используется протамин сульфат.

Также следует помнить, что гепарин может провоцировать развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении 1-го или 2-го типов, поэтому ежедневный мониторинг числа тромбоцитов при его постоянном или периодическом введении пациенту является обязательным.

Интенсивная гепаринотерапия также может способствовать и истощению анти-тромбина III (АТ III), в связи с чем ослабляется антикоагулянтное действие гепарина и может увеличиться тромбоопасность. Причинами снижения чувствительности к гепарину являются: конкурентное связывание гепарина белками острой фазы воспаления, формирование при высокой тромбоопасности изоферментов тромбина, резистентных к гепарину. Таким образом, возникает парадокс: при увеличении дозы гепарина наступает тромбоз экстракорпорального контура. Донатором

антитромбина III в этом случае может являться как свежемороженая плазма, так и сухой концентрат АТ III.

Цитратная антикоагуляция является еще одним способом антикоагулянтной поддержки во время плазмафереза без увеличения риска кровотечения. В исследованиях и метаанализах было показано, что цитрат увеличивает продолжительность работы плазмофильтра и снижает частоту осложнений, перерывов в терапии и затрат по сравнению с гепарином. Однако следует помнить, что применение цитратной антикоагуляции требует особенно четких протоколов и подготовки врачебного и сестринского персонала, так как неуправляемая интоксикация цитратом может привести к катастрофическим осложнениям, сводящим на нет ее потенциальные преимущества. Механизм антикоагулянтного эффекта цитрата связан с его высоким сродством к иону кальция (Ca^{++}). Соединение цитрата с кровью приводит к образованию цитратно-кальциевых комплексов, эффективно снижающих уровень свободного ионизированного кальция. Ионизированный магний также хелатируется цитратом, но в меньшей степени. Поскольку кальций является обязательным кофактором большинства ферментов каскада свертывания, цитрат-индуцированное снижение уровня кальция в плазме ниже 0,35 ммоль/л приводит к эффективной антикоагуляции. Однако следует помнить, что некоторые растворы цитрата имеют высокое содержание натрия. Такое введение Na в чистом виде повышает SID плазмы, что приводит к ее ощелачиванию. Этот ощелачивающий эффект максимален при применении растворов тринатрийцитрата и менее выражен при применении растворов ACD (с низким содержанием натрия). В некоторой степени такое ощелачивание желательно, поскольку в ряде случаев у определенного контингента пациентов оно может смягчать течение острого повреждения почек, связанного с ацидозом, и нормализовать pH. В некоторых клинических ситуациях, когда катаболизм цитратов заметно нарушен, цитратно-кальциевые комплексы имеют тенденцию накапливаться, вызывая умеренный ацидоз. Это следует иметь в виду при использовании цитрата у «критических» пациентов. Также важно учитывать, что при таких состояниях, как рабдомиолиз, тяжелый панкреатит, синдром лизиса опухоли, септический шок, может развиваться гипокальциемия, поэтому мониторинг данного электролита должен быть наиболее тщательным [6, 7, 24].

Подготовка, техника выполнения и мониторинг при проведении плазмафереза

Дооперационное обследование перед проведением плазмафереза должно включать:

- общий анализ крови для оценки уровня гемоглобина и эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и формулы крови;
- коагулограмму с оценкой АЧТВ, МНО, ПТИ и фибриногена;
- биохимический анализ крови: уровень K^+ , Na^+ , общего белка, альбуминов, мочевины, креатинина, билирубина, АСТ, АЛТ;
- определение группы крови и резус-фактора;
- ЭКГ, определение артериального давления;
- ФГДС для оценки вероятности язвенного кровотечения.

Подготовка пациента:

- Минимум за 24 часа пациентам рекомендуется прекратить прием всех ингибиторов АПФ в случае, если планируется применение плазмофильтрации через капиллярный плазмофильтр.



- Анестезия. Анестезия иногда используется во время установки центрального венозного катетера при подготовке к плазмаферезу, если у пациента он еще отсутствует. Однако во время самого сеанса плазмафереза анестезия не применяется.
- Позиционирование. Пациента укладывают в положение лежа. Изголовье кровати должно быть плоским или приподнятым до положения анти-Тренделенбурга в зависимости от комфорта пациента. Если используется внутренний яремный доступ, возможно, придется изменить положение шеи пациента, чтобы обеспечить правильный кровоток.
- Мониторинг и последующее наблюдение. Жизненно важные показатели (АД, ЧСС) следует контролировать каждые 15 минут, особенно на предмет гиповолемии (например, тахикардия и гипотония). Также тщательно мониторируют признаки и симптомы гипокальциемии (например, онемение или покалывание пальцев, носа или языка). У педиатрических пациентов симптомы гипокальциемии могут включать боль в животе, тошноту или рвоту.
- Долгосрочный мониторинг. Следует иметь в виду, что отсроченные реакции на трансфузию компонентов крови можно наблюдать через несколько дней после окончания трансфузии, и пациентов следует предупредить о признаках и симптомах, чтобы они вовремя могли обратиться за медицинской помощью [8–10].

Выбор объема эксфузии

Многие патологические субстанции, в частности антитела, находятся не только в кровотоке, но и во внесосудистом компартменте. Это следует иметь в виду при определении объема эксфузии. Один сеанс плазмафереза с эксфузией одного объема плазмы позволяет удалить фиксированное количество (примерно 65–70%) патогенных компонентов из внутрисосудистого русла. Во время сеансов плазмафереза обычно заменяется 1–1,5 объема ОЦП. Плазмаферез с объемом удаления 2 ОЦП и более относится к высокообъемным (в соответствии с рекомендациями ASFA).

Зачастую среди врачей-клиницистов, занимающихся плазмаферезом, встает дилемма – какой объем плазмаэксфузии выбрать для конкретного пациента. Выбирая объем эксфузии, следует помнить, что:

- большой объем плазмаэксфузии приводит к большому начальному уменьшению патологических веществ, однако требует значительно большего времени для выполнения процедуры и больших объемов замещения;
- малый объем минимизирует время, необходимое для каждой процедуры, минимизирует объем заместительных растворов, уменьшая вероятность трансфузий-индуцированного повреждения легких, однако при данном подходе может потребоваться увеличение частоты процедур, и терапевтический эффект может проявиться позже.

Клиническими протоколами многих стран предлагается следующая формула для расчета максимально безопасного объема плазмаэксфузии [4, 11]:

$$V = 0,07 \times \text{вес (кг)} \times (1 - \text{гематокрит})$$

Или более точные, но более сложные формулы:

- $(N) \text{ г/л} \times \text{ОЦК} \times (1 - \text{Ht пациента}) = \text{ОЦБ (масса циркулирующего белка) в граммах в плазме, (N) г/л} - \text{содержание белка в плазме;}$

- $50 \text{ г/л} \times \text{ОЦК} \times (1 - \text{Ht пациента}) = \text{МОЦБ}$ (минимально возможная масса циркулирующего белка) в граммах в плазме;
 - $\text{ОЦБ} - \text{МОЦБ} = (X) - \text{возможная масса удаляемого белка (г)}$, последнее значение необходимо перевести в мл плазмы (V) $V (\text{мл}) = X \times 1000 / N$.
- Формулы для расчета ОЦК приведены ниже [12–14].

Этапы терапевтического плазмообмена:

- любой гепарин или другой антикоагулянт, который может присутствовать в центральном венозном катетере, следует удалить;
- заборный просвет катетера промывают 10 мл физиологического раствора;
- заборный и возвратный просветы системы для плазмафереза подключаются к катетеру, предварительно заполненному физиологическим раствором. Однако если пациент весит менее 20 кг, то заборную и возвратную магистрали вместо физиологического раствора заполняют эритроцитной массой;
- в аппарат для плазмафереза вводятся рост и вес пациента для оценки объема циркулирующей крови (ОЦК). В случае отсутствия автоматического расчета его рассчитывают по формулам Nadler и Allen:
 - для мужчин: $\text{ОЦК} = 0,6041 + (0,3669 \times \text{рост}^3 (\text{м})) + (0,03219 \times \text{вес} (\text{кг})) = \text{ОЦК} (\text{мл})$;
 - для женщин: $\text{ОЦК} = 0,1833 + (0,3561 \times \text{рост}^3 (\text{м})) + (0,03308 \times \text{вес} (\text{кг})) = \text{ОЦК} (\text{мл})$;или
 - для мужчин: $\text{ОЦК} = 0,417 \times \text{рост}^3 + 0,045 \times \text{МТ} - 0,03$;
 - для женщин: $\text{ОЦК} = 0,414 \times \text{рост}^3 + 0,0328 \times \text{МТ} - 0,03$,где МТ – масса тела в кг,
рост³ – рост в метрах в третьей степени,
ОЦК – объем циркулирующей крови в литрах;
- рассчитывают объем циркулирующей плазмы (ОЦП) следующим образом: $\text{ОЦК} \times (1 - \text{гематокрит})$;
- выбирают тип заместительной жидкости для введения, который обычно эквивалентен 1 объему плазмы (40 мл/кг) либо 1,5 объема плазмы (60 мл/кг);
- скорость центрифугирования определяется программным обеспечением на основе введенных данных;
- устройство забирает цельную кровь через просвет в центрифугу (или плазмофильтр);
- плазма отделяется центрифугой (плазмофильтром) и собирается для утилизации;
- эритроциты также отделяются центрифугой (плазмофильтром), а затем возвращаются пациенту вместе с ранее выбранным раствором для замещения (альбумина, СЗП, кристаллоиды);
- скорость возврата препаратов крови должна составлять у взрослых 70 мл/мин, у детей – 1,5 мл/кг/мин;
- после удаления желаемого количества плазмы аппарат отсоединяют от пациента и в каждый просвет катетера вводят гепарин, чтобы предотвратить тромбирование, пока к просвету не будет снова получен доступ [15, 16, 23].

Корректировка проявлений побочных эффектов:

- при наличии признаков гипокальциемии пациенту следует ввести препараты кальция внутривенно (кальция глюконат 10% или кальция хлорид 10% в дозе 10–20 мл);



- при наличии признаков гипомagneмизма пациенту вводят заместительную терапию 25%-ным раствором магния сульфата внутривенно в дозе 10–20 мл;
- при наличии признаков общего дискомфорта норму возврата можно скорректировать в сторону уменьшения;
- при наличии признаков гипотонии можно вводить болюсы (250 мл) физиологического раствора;
- при наличии признаков трансфузионных реакций инфузию вводимого препарата прекращают и вводят антигистаминный препарат и гидрокортизон. В случаях анафилаксии или респираторного дистресса можно также ввести адреналин.

Необходимый мониторинг лабораторных параметров после процедуры:

- Уровень общего белка и альбумина. Альбумин поддерживает коллоидно-осмотическое равновесие плазмы, регулируя тем самым артериальное давление, связывает и транспортирует внутри организма пигменты (билирубин), жирные кислоты, ионы некоторых металлов, лекарственные вещества. Показаниями для коррекции низких протеинов в крови являются лабораторно подтвержденная гипопроотеинемия или гипоальбуминемия любого генеза (снижение содержания альбумина в плазме ниже 30 г/л, либо уровня коллоидно-онкотического давления ниже 15 мм рт. ст., либо содержания общего белка ниже 50 г/л).
- Гемоглобин и эритроциты для контроля вероятного кровотечения.
- АЧТВ. Используется для контроля эффективности лечения гепарином. Типичный диапазон значений составляет 23–36 сек. Сниженное АЧТВ возможно при высоком уровне фактора VIII и фибриногена. Удлиненное АЧТВ имеет место при анемии, низком фибриногене, D-димере, СРБ, печеночной дисфункции, низком уровне факторов свертывания, тромбоцитопении.
- МНО (международное нормализованное отношение) – способ представления результатов протромбинового теста. Норма для здорового человека – 0,8–1,2. Норма для принимающих непрямые антикоагулянты – 2,0–4,0. Повышение МНО говорит о риске кровотечения, а снижение менее 0,8 – о риске тромбоза.
- Уровень тромбоцитов – для выявления возможного снижения их числа, обусловленного нефракционированным гепарином.
- Уровень фибриногена после плазмаобмена исследуют, если в качестве замещающего продукта использовался альбумин (альбумин не содержит фибриногена, в отличие от СЗП), чтобы оценить, не развилась ли у пациента тяжелая гипофибриногенемия.
- D-димер. D-димер образуется только при распаде фибрина – белка, входящего в состав тромба и принимающего участие в тромбообразовании. D-димер – маркер с отрицательным прогностическим значением тромбоза. Его стойкое повышение после процедур плазмафереза может свидетельствовать о формирующихся тромбозах и необходимости антикоагулянтной терапии.
- Антитромбин III. Активность антитромбина III мониторируется во многих клинических лабораториях, обычно измеряется как $100\% = 1 \text{ ME} / 1 \text{ мл плазмы}$ и в норме составляет от 80 до 120%. Клинически важным диагностическим снижением уровня является цифра ниже 50%, которая требует коррекции.

- Уровень ионизированного Ca^{++} пациентам, антикоагуляция у которых во время плазмафереза проводилась с помощью растворов цитрата. Уровень ионизированного Ca должен быть в пределах референтных значений и составлять 1,1–1,3 ммоль/л [17–19].

Заместительная терапия при проведении плазмафереза

Чаще всего для расчета максимально безопасного объема плазмаэкспфузии используется формула:

$$V \text{ эксфузируемой плазмы} = 0,07 \times \text{вес (кг)} \times (1 - \text{гематокрит})$$

В процессе восполнения удаленной плазмы следует не только учитывать объем и темп эксфузии, но и помнить о необходимости мониторинга онкотического и электролитного баланса. В качестве заместительной жидкости при проведении плазмафереза используют альбумин или свежезамороженную плазму (СЗП) по отдельности или совместно, их применение также возможно в комбинации с кристаллоидными растворами.

Альбумин используют чаще всего потому, что он связан с более низкой частотой аллергических или иммунных реакций (например, острого повреждения легких, связанного с трансфузиями) по сравнению с плазмой и не связан с риском трансфузионно-трансмиссивных заболеваний. Замещение альбумином может влиять на концентрацию фибриногена и других факторов коагуляции, приводя иногда к значительной гипокоагуляции.

Обычно для замещения используется альбумин 5%, так как его онкотические свойства наиболее близки к плазме. Могут использоваться препараты альбумина в более высокой концентрации с физраствором (кристаллоидами), но это усложняет процесс и увеличивает вероятность ошибок: необходимо либо заранее развести раствор альбумина согласно инструкции по применению, либо использовать две системы для введения одновременно.

Коммерчески доступные 5%-ные растворы альбумина содержат примерно 144–160 ммоль/л натрия и ≤ 10 ммоль/л калия. ПФ с последующей заменой альбумином приведет к снижению на 50–60% про- и антикоагулянтных факторов. Однако их восстановление происходит двухфазно: с начальным увеличением через 4 часа после сеанса и почти полным восстановлением через 48 часов. Тест на коагуляцию не следует проводить в течение 8–12 часов после замены альбумином. Если стоимость альбумина является ограничением к использованию, можно применять комбинацию альбумина и физиологического раствора в соотношении 80:20 с минимальным соотношением 70:30. Однако такие разведенные замещающие жидкости несут более высокий риск гипотонии, и их использование обычно ограничивается синдромом гипервязкости [11].

Свежезамороженная плазма показана для замены компонентов плазмы (например, ADAMTS 13 при тромботической тромбоцитопенической пурпуре). Несмотря на отсутствие веских доказательств, многие центры также используют плазму для предотвращения истощения факторов свертывания крови (например, при наличии геморрагических проявлений или при планировании инвазивной процедуры). Из-за большого объема, количества контактов с донорами и часто длительной терапии



риск аллергических реакций выше при использовании плазмы, чем при использовании альбумина, что может потребовать введения антигистаминных препаратов и/или глюкокортикоидов. При использовании СЗП в качестве заместительного раствора может возникнуть метаболический алкалоз из-за метаболизма цитрата, используемого в качестве антикоагулянта, и цитрата, присутствующего в плазме. На каждую метаболизированную молекулу цитрата приходится потребление ионов водорода и производство трех молекул бикарбоната натрия, что повышает уровень pH в сыворотке. Замороженная плазма содержит примерно 7 ммоль цитрата на единицу, что увеличивает риск цитратной токсичности при инфузиях больших объемов. Также следует отметить, что трансфузия больших объемов СЗП может приводить к развитию синдрома TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) – обусловленное трансфузией острое повреждение легких, которое проявляется диффузной инфильтрацией легких на рентгенограмме и гипоксемией. И, несмотря на определенные улучшения в системе донорства, при трансфузии плазмы сохраняется риск передачи различных вирусов [19, 20].

Существует и более безопасная альтернатива стандартной СЗП – это стандартизированная С/Д плазма, которая представляет собой лекарственный препарат на основе плазмы крови человека, прошедшей процесс фильтрации для удаления клеток крови, бактерий и простейших, обработку сольвент-детергентным методом для инактивации вирусов и лигандную хроматографию для удаления прионов. Являясь лекарственным препаратом, стандартизированная С/Д плазма в отличие от компонентов крови производится по правилам надлежащей производственной практики (GMP), имеет спецификацию и стандартизированный состав, указанный в инструкции. Стандартизированная С/Д плазма не содержит эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Клетки и клеточные фрагменты удаляются на нескольких этапах фильтрации в процессе производства. При применении стандартизированной С/Д плазмы значительно снижена вероятность развития всех посттрансфузионных реакций. При использовании лекарственного препарата стандартизированной С/Д плазмы не требуется определять резус-принадлежность, что особенно важно в экстренных ситуациях.

В Великобритании, где имеется выбор видов плазмы, стандартизированная С/Д плазма является первой линией заместительной терапии у пациентов с ТТП, что связано со всеми положительными свойствами этого препарата [21].

Кристаллоиды могут использоваться в качестве дополнения для уменьшения затрат и у пациентов с синдромом повышенной вязкости. Однако замена плазмы кристаллоидами сопряжена с риском гипотензии, если доля замещения кристаллоидами превышает 30%. В этих условиях могут происходить значительные сдвиги жидкостных сред, поскольку вода следует градиенту своей концентрации из внутрисосудистого пространства во внесосудистое. Когда кристаллоиды используются в качестве частичной замены, их следует вводить в начале заместительной терапии, а не в конце, чтобы избежать значительного смещения жидкости и гипотензии. Следует помнить, что всеми известный 0,9% NaCl, или физиологический раствор, нельзя назвать физиологичным, так как его состав значительно отличается от состава крови. В физиологическом растворе концентрация Na составляет 154 ммоль/л (в крови – 142 ммоль/л), а хлора – 154 ммоль/л (в крови – 103 ммоль/л). Поэтому массивная инфузия данного раствора может привести к гиперхлоремическому ацидозу.

«Идеальным» препаратом в этом смысле может быть раствор Рингер лактат, в котором концентрация Na составляет 139,5 ммоль/л, а Cl – 115 ммоль/л. Растворы гидроксипропилакрахмалов больше не рекомендуются пациентам в критическом состоянии из-за их вредного воздействия как на функцию почек, так и на свертываемость крови.

■ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Плазмаферез является относительно безопасной процедурой, обычно хорошо переносимой. Частота нежелательных явлений в последние годы значительно уменьшилась, однако в настоящее время все же может составлять от 5 до 15% в зависимости от используемого сосудистого доступа, типа заместительной жидкости и антикоагулянтной терапии.

Наиболее частые и специфичные осложнения плазмафереза все же характерны для самой процедуры. К ним относятся приведенные далее.

Гипотензия

Плазмаферез может привести к снижению артериального давления, как правило, из-за уменьшения объема плазмы. При методах периодического центрифугирования используется большой объем экстракорпоральной крови, что приводит к более высокой частоте гипотонии. Гипотония также может возникнуть в ответ на реакции комплемента на фильтр или чувствительность к оксиду этилена, используемому в качестве стерилизующего средства. Причиной гипотензии также может быть применение гипоонкотических жидкостей. Гипотензия может быть следствием реакции на компоненты замещающих жидкостей, в этом случае следует учитывать роль эндотоксина, который может присутствовать в таких растворах. Кроме того, различного рода аритмии, индуцированные нарушением электролитного баланса и гипоперфузией при неадекватном восполнении объема циркулирующей плазмы, являются еще одной причиной гипотензии. Пациенты также могут подвергаться дополнительному риску развития гипотонии, если в анамнезе они принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), особенно во время проведения плазмофильтрации на капиллярных плазмофильтрах [25].

Гипокалиемия

Заместительные схемы с использованием физиологического раствора и растворов альбумина могут привести к снижению концентрации калия в плазме на 25–30% непосредственно после процедуры плазмафереза. Данное осложнение можно минимизировать или избежать путем добавления калия в замещающем растворе в концентрации 4 мэкв/л.

Кровотечения

Помимо раствора гепарина, часто используемого для антикоагуляции при плазмаферезе и способного потенцировать кровотечения, замещение лишь растворами альбумина или комбинацией раствора альбумина с кристаллоидами может приводить к логичному снижению концентрации факторов свертывания крови, что закономерно может потенцировать различного рода кровотечения. Однократный обмен плазмы увеличивает протромбиновое время на 30%, а частичное



тромбопластиновое время на 100%. Эти изменения нормализуются в течение нескольких часов, но при повторных курсах лечения могут сохраняться. Поэтому у пациентов даже с минимальным риском кровотечения следует включать в замещающую жидкость свежезамороженную плазму.

Тромбозы

Как правило, настоящее осложнение может быть связано с транзиторным снижением уровня антитромбина III после процедуры плазмафереза в результате элиминации данного белка.

Гипотермия

Во время процедуры пациенты часто испытывают переохлаждение, что связано с эксфузией плазмы, ее охлаждением и возвратом охладившейся части крови – эритроцитов совместно с замещающими растворами температуры помещения. В этом случае следует предпринять ряд известных действий для согревания пациента.

Цитрат-индуцированные осложнения

Эти осложнения могут иметь место при использовании в качестве антикоагулянта цитрата и могут быть обусловлены:

- гипокальциемией, что связано с тем, что цитрат как антикоагулянт или как компонент СЗП может связываться со свободным кальцием с образованием растворимого цитрата кальция, тем самым снижая концентрацию свободного кальция в сыворотке;
- метаболическим алкалозом – возникает, как правило, при наличии у пациента почечной недостаточности, что при введении цитрата может вызвать метаболический алкалоз вследствие образования бикарбоната в результате метаболизма избытка цитрата.

Транзиторные иммунодефицитные состояния и инфекции

Повторные сеансы плазмафереза с заменой альбумином и кристаллоидами зачастую истощают запас иммуноглобулинов в крови пациента на несколько недель, что в сочетании с удалением комплемента может привести к иммунодефицитному состоянию. Некоторые исследования, оценивающие уровень инфицирования после проведения плазмафереза, не выявили повышенной вероятности инфекционных процессов у пациентов, получавших плазмаферез. Хотя оценки риска передачи вируса при использовании СЗП достаточно низкие, большие объемы от нескольких доноров могут увеличивать риск у пациентов, проходящих длительное лечение. Риск отсутствует при использовании препарата стандартизированной С/Д плазмы, так как он имеет высокий уровень безопасности в отношении бактерий и вирусов гепатитов А, В, С, Е, парвовируса В19, ВИЧ. В этой связи применение стандартизированной С/Д плазмы особенно актуально у иммунокомпрометированных пациентов (пациенты после трансплантации, длительно получающие глюкокортикоиды, имеющие хронические иммунодефициты и т. д.).

Отдельным вопросом является компенсация иммунодефицита у пациентов, которые уже находятся на иммуносупрессивной терапии до начала плазмафереза. Ряд центров использует препараты иммуноглобулина человека нормального после плазмафереза для профилактики грубых нарушений иммунитета.

Смерть

Летальные исходы, ассоциированные с проведением плазмафереза, по данным литературы, составляют 0,05% [29].

■ ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ВО ВРЕМЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Данные об удалении лекарств с помощью плазмафереза преимущественно основаны только на описании случаев или серий случаев. Однако установлено, что для сильно связанных с белком препаратов с низким объемом распределения и для химерных антител характерна очень эффективная элиминация. Факторы, связанные с клинически значимым выведением лекарственного средства, включают объем распределения, сродство к связыванию с белками, скорость эндогенного клиренса, период полураспределения, дозозависимую фармакодинамику, объем удаляемой плазмы, интервал между сеансами, время между первым и последним сеансом и время введения медикаментозного препарата. Так, аминогликозиды оптимальнее всего вводить перед процедурой, так как они обладают высоким пиковым бактерицидным эффектом и сниженной токсичностью, связанной с низким минимальным уровнем за счет экстракорпорального удаления. Уровни бета-лактамов антибиотиков в плазме должны поддерживаться выше минимальной ингибирующей концентрации, что часто требует дополнительной дозы после процедуры. Как правило, все ежедневные дозы препарата следует вводить после сеанса. Плазмаферез с большей вероятностью выведет из организма препараты с очень низким объемом распределения ($<0,2$ л/кг) и высоким связыванием с белками ($>80\%$).

Моноклональные антитела, такие как экулизумаб и ритуксимаб, имеют небольшой объем распределения и длительный период полувыведения, поэтому значительно удаляются с помощью плазмафереза. Имеются публикации о значительной элиминации эноксапарина, такролимуса и мофетила микофенолата во время плазмафереза. Наибольшее число исследований все же рекомендовало введение лекарственных препаратов после сеанса плазмафереза и планирование следующего сеанса через 24–36 часов [26, 27].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что успешно начатое несколько десятилетий назад использование различных вариантов плазмафереза в интенсивной терапии в настоящее время активно укоренилось во многих ведущих центрах мира, появились всемирные рекомендации, которые периодически пересматриваются и обновляются. Это относится как к показаниям различного уровня доказательности, так и к самой методике плазмафереза и терапии замещения. Несмотря на низкую летальность и процент различных осложнений во время и после проведения плазмафереза, некоторые случаи все же описаны в литературе. Однако современная медицина способна предвидеть и предотвратить большинство из них путем персонализации подходов к проведению плазмафереза в каждом конкретном случае.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Voinov V.A. *Efferent therapy – Membrane plasmapheresis*. Moscow: News. 2009; 304 p. (in Russian)
2. Kirkovskij V.V. *Physico-chemical methods of homeostasis correction*. Moscow: Russian doctor. 2012; 214 p. (in Russian)
3. Bokeriya L.A., Yarusovskij M.B. (eds) *Guidelines for extracorporeal blood purification in intensive care*. Moscow: Publishing House of A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016; 804 p. (in Russian)
4. Connelly-Smith L., Alquist C.R., Aqui N.A. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *Journal of Clin Apheresis*. 2023;38(2). Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.22043>
5. *Venous catheter. Use, care, control, complications. A manual for doctors, residents, graduate students, nurses*. Moscow: AO «Informatics», 2023; 147 p. (in Russian)
6. Kaplan A.A. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(6):1180–96.
7. Schwartz J., Padmanabhan A., Aqui N., Balogun R.A., Connelly-Smith L., Delaney M., Dunbar N.M., Witt V., Wu Y., Shaz B.H. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149–62.
8. Gerhardt R.E., Ntoso K.A., Koethe J.D., Lodge S., Wolf C.J. Acute plasma separation with hemodialysis equipment. *J Am Soc Nephrol*. 1992;2(9):1455–8.
9. Siami G.A., Siami F.S. Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years. *Ther Apher*. 2001;5(4):315–20.
10. Gurland H.J., Lysaght M.J., Samtleben W., Schmidt B. A comparison of centrifugal and membrane-based apheresis formats. *Int J Artif Organs*. 1984;7(1):35–8.
11. Cervantes C.E., Bloch E.M., Sperati C.J. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2023. *AJKD*. 2023;81:475–492.
12. Mokrzycki M.H., Kaplan A.A. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(6):817–27.
13. Owen H.G., Brecher M.E. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion*. 1994;34(10):891–4.
14. Nguyen T.C., Kiss J.E., Goldman J.R., Carcillo J.A. The role of plasmapheresis in critical illness. *Crit Care Clin*. 2012;28(3):453–68.
15. Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N. et al. Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25(3):83–177.
16. Bauer P.R. et al. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Medicine*. 2022;48:1382–1396.
17. Pham H.P., Staley E.M., Schwartz J. Therapeutic plasma exchange – A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(3):237–246.
18. Sanchez A.P., Balogun R.A. Therapeutic plasma exchange in the critically ill patient: technology and indications. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021;28(1):59–73. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.03.005>
19. Pham H.P., Staley E.M., Schwartz J. Therapeutic plasma exchange—a brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(3):237–246. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.04.006>
20. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171–354. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21705>
21. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.19026>
22. Zantek N.D., Pagano M.B., Rollins-Raval M.A., et al. Hemostasis testing and therapeutic plasma exchange: results of a practice survey. *J Clin Apher*. 2019;34(1):26–32. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21666>
23. Staley E.M., Hoang S.T., Liu H., Pham H.P. A brief review of common mathematical calculations in therapeutic apheresis. *J Clin Apher*. 2019;34(5):607–612. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21712>
24. Shunkwiler S.M., Pham H.P., Wool G., et al. The management of anticoagulation in patients undergoing therapeutic plasma exchange: a concise review. *J Clin Apher*. 2018;33(3):371–379. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21592>
25. Ahmed S., Kaplan A. Therapeutic plasma exchange using membrane plasma separation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(9):1364–1370. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.12501019>
26. Mahmoud S.H., Buhler J., Chu E., Chen S.A., Human T. Drug dosing in patients undergoing therapeutic plasma exchange. *Neurocrit Care*. 2021;34(1):301–311. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00989-1>
27. King J.D., Kern M.H., Jaar B.G. Extracorporeal removal of poisons and toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1408–1415. Available at: <https://doi.org/10.2215/CJN.02560319>
28. Lemaire A., Parquet N., Galicier L., et al. Plasma exchange in the intensive care unit: Technical aspects and complications. *J Clin Apher*. 2017;32(6):405–412. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21529>
29. Coirier V., Lesouhaitier M., Reizine F., et al. Tolerance and complications of therapeutic plasma exchange by centrifugation: a single center experience. *J Clin Apher*. 2022;37(1):54–64. Available at: <https://doi.org/10.1002/jca.21950>