

Эфферентная терапия в нефрологии: кому и когда?

Бельских А.Н.

«Под эфферентной терапией (экстракорпоральной гемокоррекцией) понимают направленное количественное и качественное изменение клеточного, белкового, водно-электролитного, ферментного, газового состава крови путем обработки крови вне организма.»



Костюченко Альфред Львович (1937-2004) – профессор, доктор медицинских наук, лауреат Государственной премии РФ, профессор-консультант Клинического Центра экстракорпоральной детоксикации ВМедА (1991-2004)

PLASMA REMOVAL WITH RETURN OF CORPUSCLES
(PLASMAPHAERESIS)

FIRST PAPER

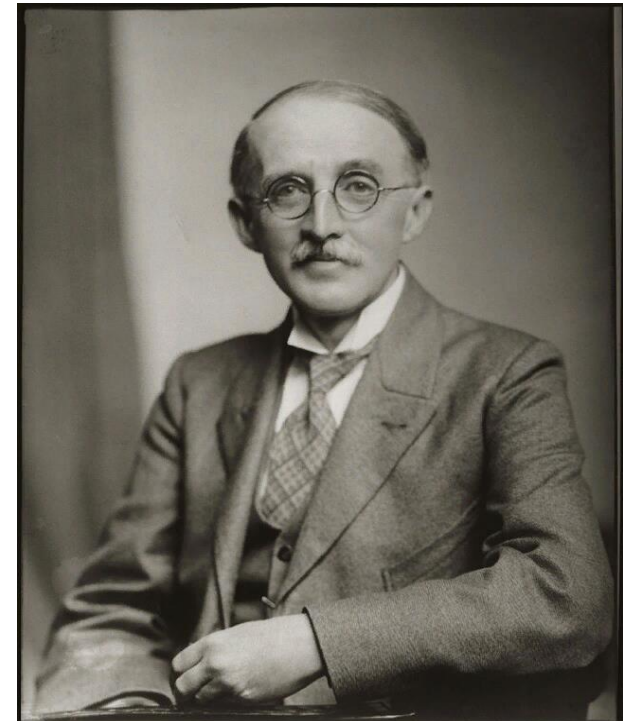
JOHN J. ABEL, L. G. ROWNTREE AND B. B. TURNER

From the Pharmacological Laboratory of the Johns Hopkins University

Received for publication, July 16, 1914

I. In connection with our experiments on vividiffusion¹ with a view to the ultimate use of the method for the relief of toxæmia the idea suggested itself to try the effects of the repeated removal of considerable quantities of blood, replacing the plasma by Locke's solution and reinjecting this together with the sedimented corpuscles.

While this work was in progress our attention was called to an article in a recent number of *Russki Vrach* (No. 14. pp. 637-639, St. Petersburg, May 16, 1914); by V. A. Yurevitch and N. K. Rosenberg, entitled: *Washing the Blood Outside the Organism and the Survival of the Red Corpuscles*, in which experiments similar in general outline to our own are reported. The authors worked on rabbits, using sodium citrate to obviate clotting. Only about 50 per cent of the blood volume was withdrawn (carotid) and the washed corpuscles reinjected. In two experiments a second amount of blood, about half as great as the first was withdrawn to show by the survival of the animal that the corpuscles reinjected were physiologically active. /



Джон Джекоб Абель (1857 — 1938)
американский биохимик и фармаколог

Современные методы эфферентной терапии

- Плазмаферез (плазмообмен)
- Гемосорбция
- Каскадная плазмофильтрация
- Иммуносорбция
- HELP-терапия
- Фотоферез

Фотохимическая

Электрохимическая

Электромагнитная

Иммуномагнитная

**ТЕХНОЛОГИИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ**

Центрифужная

Преципитационная

Мембранная

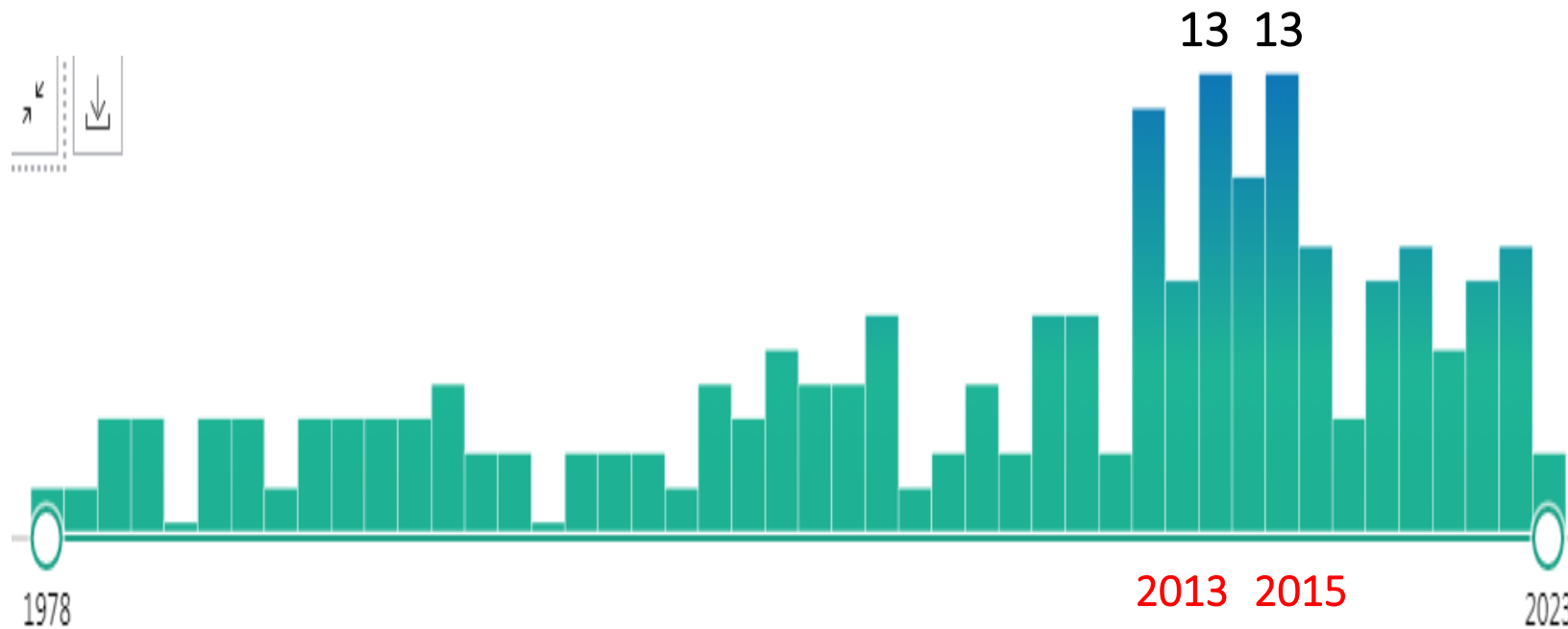
Сорбционная

Есть ли место для недиализных методов ЭКД при лечении заболеваний почек?



ЗПТ и недиализные методы ЭКД (2022 г.)

Применение методов эфферентной терапии при лечении заболеваний почек (поиск по PubMed: 180 публикаций)



Плазмообмен/плазмаферез

Иммуносорбция

Криоприцепитация



Каскадная
плазмофильтрация

Фотоферез

Точка приложения: что-то аутоиммунное

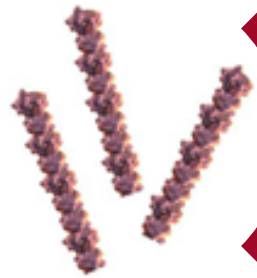
- Атипичный гемолитико-уремический синдром
- АНЦА-ассоциированные гломерулонефриты
- Гломерулонефриты, обусловленные антителами к базальной мембране клубочка
- Другие аутоиммунные заболевания почек



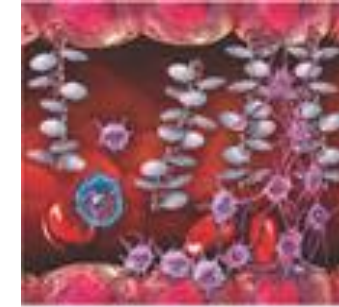
Атипичный гемолитико-уремический синдром

- ✓ системное заболевание из группы тромботических микроангиопатий
- ✓ неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента наследственной или приобретённой природы
- ✓ генетические нарушения или аутоиммунные реакции, приводящие к патологии системы комплемента («комплемент-опосредованная ТМА»)
- ✓ генерализованное тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла
- ✓ прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз

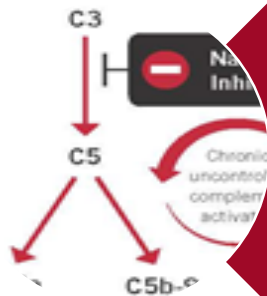
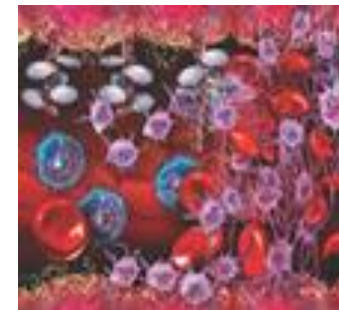
Причины развития системных ТМА



ТПП: тяжелый дефицит активности ADAMTS13 ($\leq 5\%$). Фактор фон Виллебранда не расщепляется, приводя к чрезмерной агрегации тромбоцитов



СТЕС-ГУС: кишечная палочка выделяет шига-токсин, который вызывает непосредственное повреждение эндотелия и чрезмерную активацию комплемента



аГУС: генетический дефект естественных ингибиторов приводит к хронической, неконтролируемой активации комплемента, вызывая непрерывное повреждение эндотелиоцитов и агрегацию тромбоцитов



аГУС: комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия

- ✓ аГУС проявляется основными клиническими симптомами ТМА:
 - снижение уровня тромбоцитов
 - признаки микроангиопатического гемолиза (Кумбс негативная гемолитическая анемия, повышение ЛДГ, снижение гаптоглобина, шизоциты)
 - повреждение и нарушение функции органов
- ✓ Ряд заболеваний и состояний, вызывающих или усиливающих активацию системы комплемента, являются триггерами аГУС
- ✓ Заболевания может развиваться как у детей, так и у взрослых

Системная комплемент-опосредованная ТМА (аГУС) приводит к поражению многих жизненно важных органов

Почки: Более чем у 50% пациентов болезнь прогрессирует до ТПН¹

- Повышение креатинина, снижение рСКФ^{6,2,3}
- Протеинурия⁴
- Отеки,³
- Злокачественная гипертензия⁵

ЦНС: У 20 - 48% пациентов развивается неврологические проявления

- Острое нарушение мозгового кровообращения⁷
- Энцефалопатия⁵
- Судороги⁴

Кровь:

- Тромбоцитопения¹
- Снижение гаптоглобина¹
- Повышение ЛДГ¹
- Снижение гемоглобина¹
- Шизоциты¹

Глаза:

- тромбоз сосудов глаза⁸



Сердечно-сосудистая система: у 20 - 43% пациентов развиваются сердечно-сосудистые проявления⁴

- Инфаркт миокарда^{9,16}
- Артериальная гипертензия¹⁰
- Диффузная васкулопатия⁶
- Периферическая гангрена^{11,16}

ЖКТ: У 37% пациентов развиваются симптомы со стороны ЖКТ¹²

- Диарея¹³
- Колит⁷
- Тошнота/рвота¹⁴
- Панкреатит¹⁴
- Боли в животе⁷
- Гастроэнтерит⁴
- Некроз печени⁴

Легкие:

- Одышка⁹
- Легочное кровотечение¹⁵
- Отек легких⁹

1. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. *Blood*. 2006;108:1267-1279. 2. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al; for the European Paediatric Study Group for HUS. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:687-696. 3. Ståhl A-L, Vaziri-Sani F, Heinen S, et al. *Blood*. 2008;111:5307-5315. 4. Neuhaus TJ et al. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-521. 5. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:1844-1859. 6. Loirat C et al. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1957-1972. 7. Ohanian M et al. *Clin Pharmacol*. 2011;3:5-12. 8. Larakeb A et al. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1967-1970. 9. Sallée M et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2028-2032. 10. Kavanagh D et al. *Med Bull*. 2006;77-78:5-22. 11. Malina M et al. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:1678. 12. Langman C. *Haematologica*. 2012;97(s1):195-196. 13. Zuber J et al. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:23-35. 14. Dragon-Durey M-A et al. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-2187. 15. Sellier-Leclerc A-L et al; French Society of Pediatric Nephrology. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392-2400. 16. Noris M and Remuzzi G *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(3):174-80.

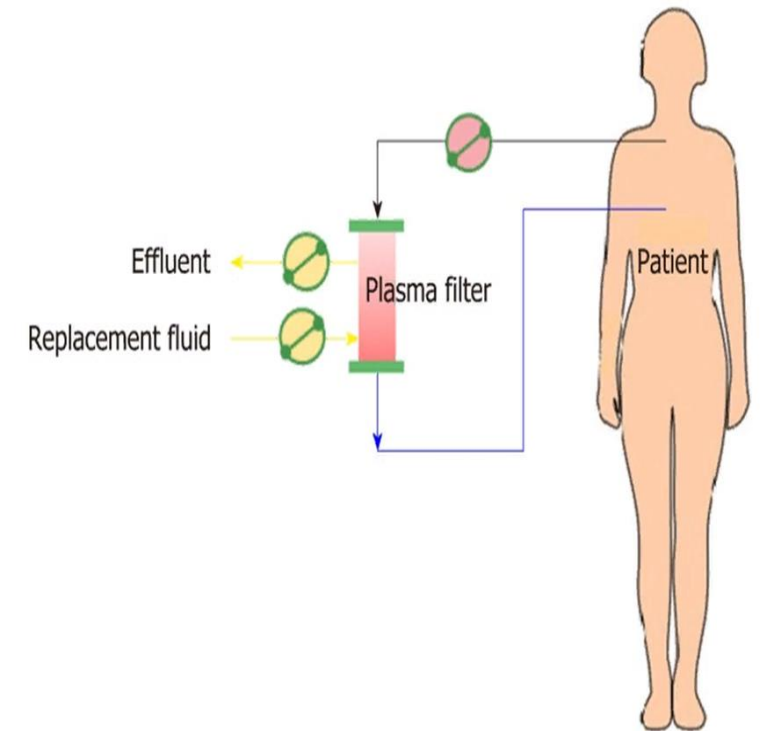
аГУС: жизнеугрожающие осложнения и высокая летальность

- Крайне высокий риск тяжелых осложнений, несмотря на адекватную медикаментозную терапию
- У 79% пациентов с аГУС наблюдается поражение почек с потребностью в ЗПТ
- Вероятность развития летального исхода в течение 1 года у пациентов с тяжелым поражением почек превышает 50%, несмотря на проведение программного диализа



Плазмообмен при аГУС

- **ПО - терапия первой линии** пациентам с предполагаемым диагнозом аГУС или рецидивом заболевания ПО следует начинать в течение 4–8 час. от момента констатации ТМА, **до подтверждения диагноза**, т.е. до исключения STEC-ГУС и ТТП
- обеспечивает **элиминацию измененных эндогенных растворимых ингибиторов комплемента** и, в случае антительного аГУС, циркулирующих антител к фактору CFH
- При введении СЗП в кровоток попадают **функционально активные белки-регуляторы комплемента**, которые устраняют дефицит собственных регуляторов – факторов CFH и CFI, а также естественный компонент плазмы – металлопротеаза ADAMTS13, ограничивающая тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла за счет расщепления сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда



Эффективность плазмообмена при аГУС

- ✓ Применение ПО приводит к снижению смертности в момент острого эпизода ТМА при аГУС на **50%–60%**, однако **не предотвращает рецидивов заболевания и прогрессирование ХБП** с достижением терминальной почечной недостаточности (*Clark WF et al, 2016*)
- ✓ Эффективность ПО варьирует в довольно широких пределах и **зависит от того, в каком факторе комплемента локализованы мутации** (*Go RS et al, 2016*)
- ✓ **Чаще всего – в 55%–80% случаев** – значимый эффект наблюдается у пациентов с мутациями в генах **C3 и тромбомодулина (THBD)** (*Noris M et al, 2016*)
- ✓ В большинстве случаев наблюдается улучшение гематологических показателей (в первую очередь, увеличение числа тромбоцитов), полный гематологический и почечный ответ отмечают у **менее 50% пациентов**
- ✓ Среди больных с мутациями **CFH и CFI** частота полного ответа **не превышает 15%–25%** (*Campistol JM et al, 2016*)

«Принимая во внимание неопределенную длительность терапевтического эффекта ПТ, высокую частоту рецидивов после ее завершения, а также появление препарата для патогенетической терапии аГУС – Экулизумаба – **Американское общество афереза (ASFA)** изменило категорию терапевтического плазмообмена для комплемент-опосредованного ГУС с II (терапия второй линии) на III (роль ПО точно не установлена). Однако отсутствие полной доступности комплемент-блокирующей терапии для взрослых пациентов с аГУС в нашей стране **дает основания сохранять ПО как терапию первой линии»**

Клинические рекомендации «Атипичный гемолитико-уремический синдром
(проект рекомендаций)»

Заболевание: тромботическая микроангиопатия, опосредованная
комплементом

Процедура: плазмообмен

Показания: мутации генов фактора комплемента

Объем замещения: 1-1,5 ОЦП

Замещающая среда: плазма, альбумин

Класс рекомендаций: III

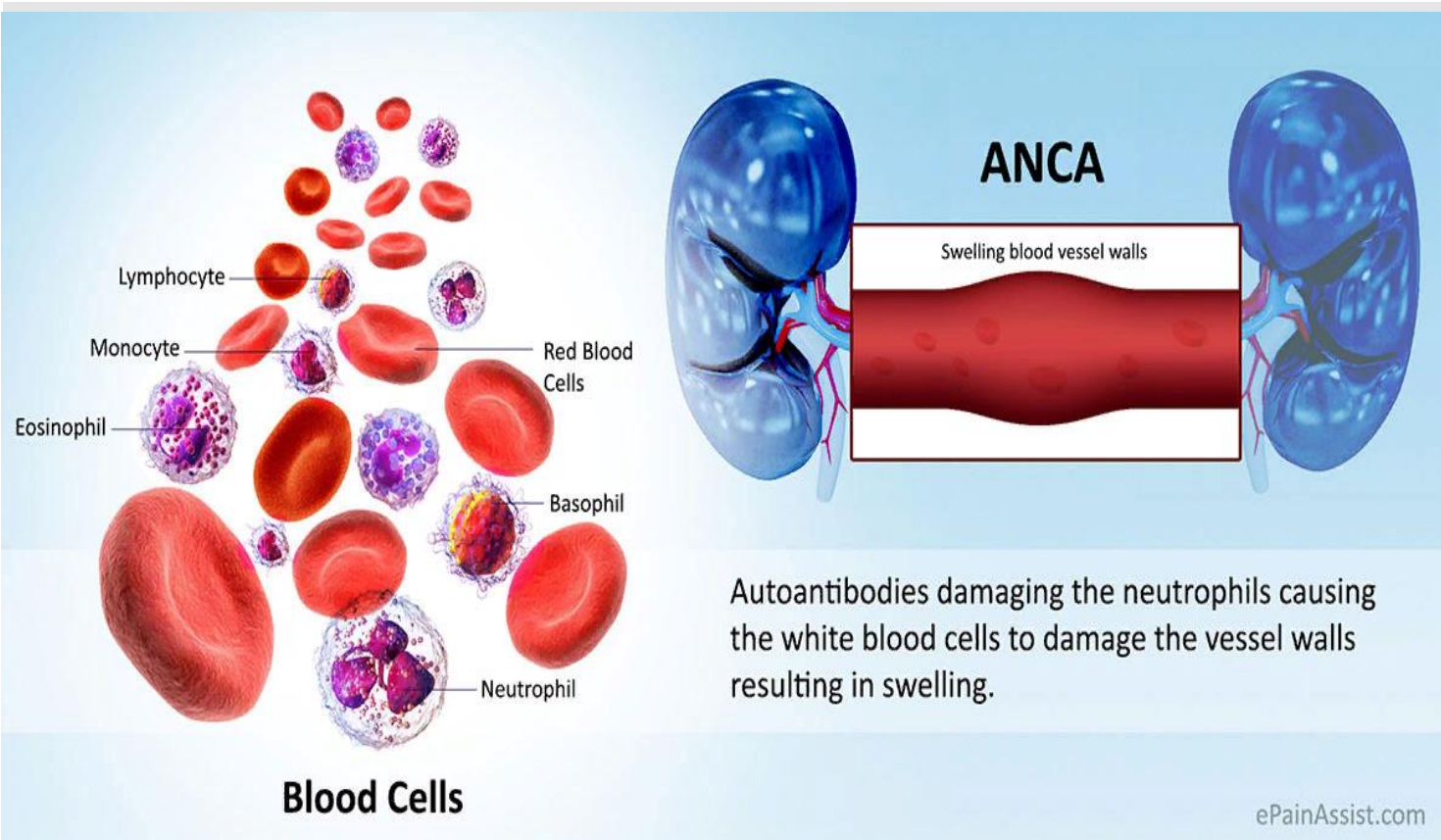
Уровень доказательности: 2C

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

Тактические подходы к применению ПО при аГУС

- ✓ ПО следует начинать **как можно раньше** - проведение 5 операций в ежедневном режиме (*Campistol JM et al, 2015; Claes KJ et al, 2018*)
- ✓ **При наличии эффекта** (рост числа тромбоцитов и снижение ЛДГ), ПО следует продолжить, проводя по 5 сеансов в течение следующих 2х недель, а затем – по 3 сеанса в неделю еще в течение 2х недель (*Lee H et al, 2020*).
- ✓ Продолжительность лечения не определена, однако показанием к прекращению ПО является **достижение и сохранение в течение 2х дней подряд нормального количества тромбоцитов и уровня ЛДГ** (*Schwartz et al, 2013*)
- ✓ В качестве дополнительного критерия эффективности ПО возможно рассматривать снижение выраженности почечной недостаточности (снижение креатинина крови не менее чем на 25% от исходного уровня после 5 сеансов ПО) (*Lee H et al, 2020*).

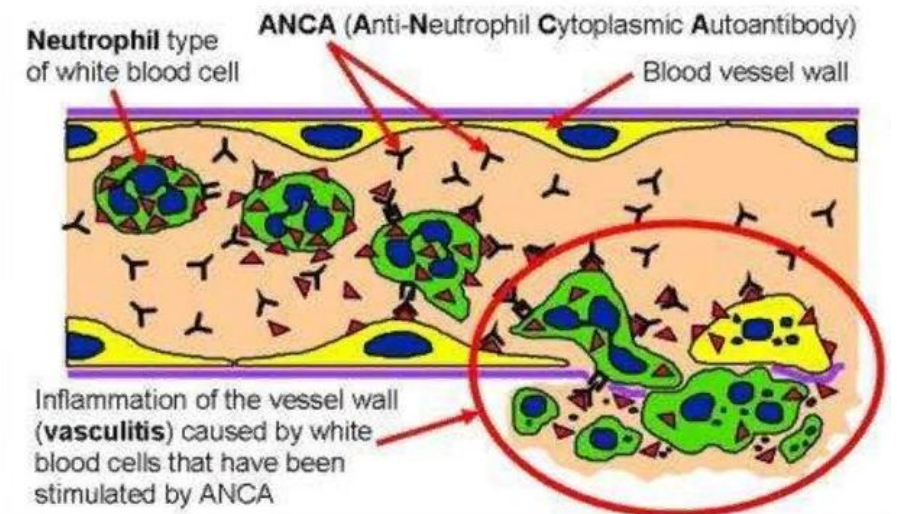
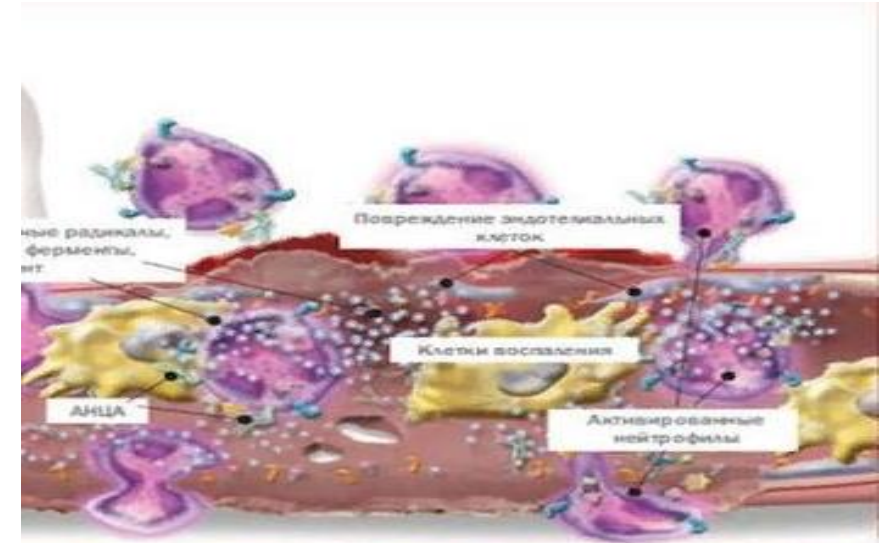
АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит



- малоиммунный фокальный и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит, который может развиваться одновременно с другими системными проявлениями АНЦА-ассоциированного васкулита, но также и в изолированной форме. В основе АНЦА-ГН лежит некротизирующий васкулит капилляров клубочка, ассоциированный с наличием циркулирующих антител к цитоплазме нейтрофилов.

Патогенез АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита

- прайминг нейтрофилов с участием провоспалительных цитокинов, экспрессия на поверхности клеток АНЦА антигена
- взаимодействия праймированных нейтрофилов с активированным эндотелием АНЦА
- активация нейтрофилов с повреждением эндотелиальных клеток и окружающих тканей
- набухание и некроз клеток эндотелия приводят к его отслойке от базальной мембраны, тромбоз капилляров и формирование сегментарного некроза клубочков

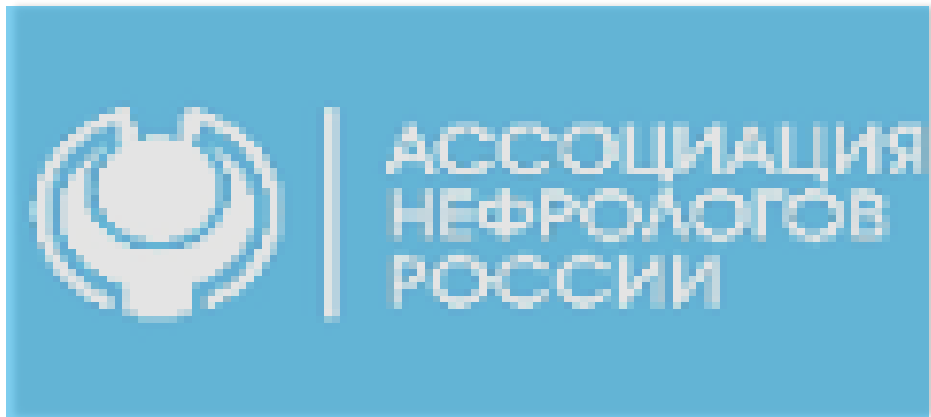


Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis

- включены 5 РКИ с результатами лечения 964 пациентов
- сравнивали: ПО vs. стандартное лечение и ПО vs. пульс-терапия метилпреднизолоном

Результаты:

- *отсутствие достоверных различий в уровне летальности между группами*
- *значимое улучшение показателей функции почек, снижения частоты развития ХБП в течение 3-х месяцев наблюдения*



«Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН при отсутствии противопоказаний проводить плазмообмены с целью подавления активности заболевания и снижения риска развития терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии, в краткосрочной перспективе»

Клинические рекомендации (проект) Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит), 2021

Рекомендации по применению ПО при лечении АНЦА-ГН

	Быстропрогрессирующий ГН, креатинин ≥ 504 мкмоль/л (включая диализ)	Быстропрогрессирующий ГН, креатинин < 504 мкмоль/л	Диффузное альвеолярное кровотечение	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
Объем замещения	1-1,5 ОЦП			
Режим лечения	7 процедур в течение 14 дней; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и/или легочным кровотечением количество процедур может быть увеличено до 12			
Класс рекомендаций	I	III	I	III
Уровень доказательности	1A	2C	1C	2C

Гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к базальной мембране клубочка

- фокальный некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями и линейным отложением иммунных депозитов вдоль базальных мембран клубочка, обусловленный выработкой анти-БМК антител, который может сочетаться с поражением капилляров альвеол или развиваться изолированно

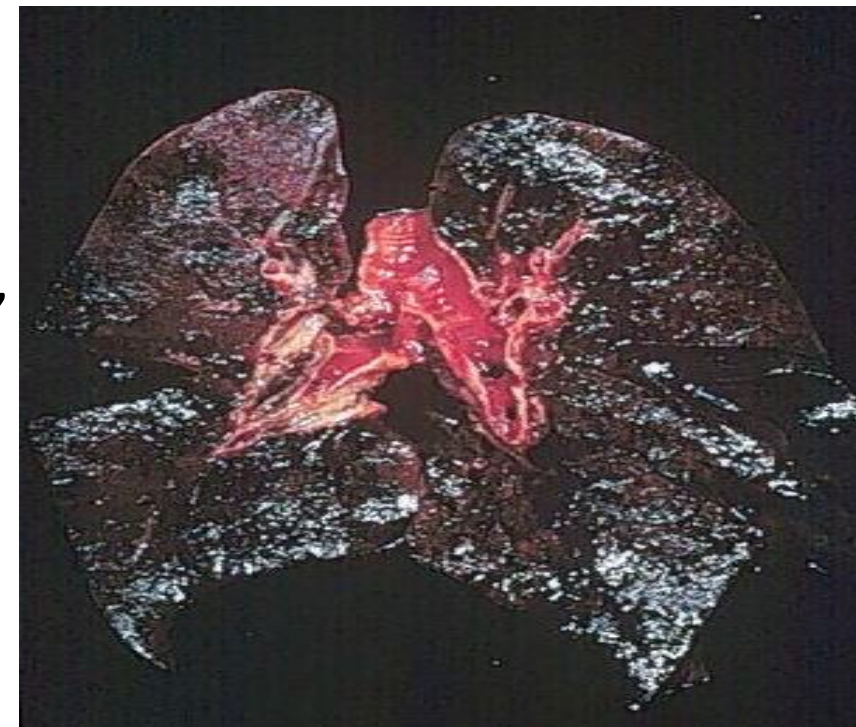


Ernest Goodpasture

(1886 – 1960)

В 1919 – опубликовал аутопсийные данные 18-летнего больного, который умер от геморрагической пневмонии, сочетавшейся с поражением почек – синдром Гудпасчера

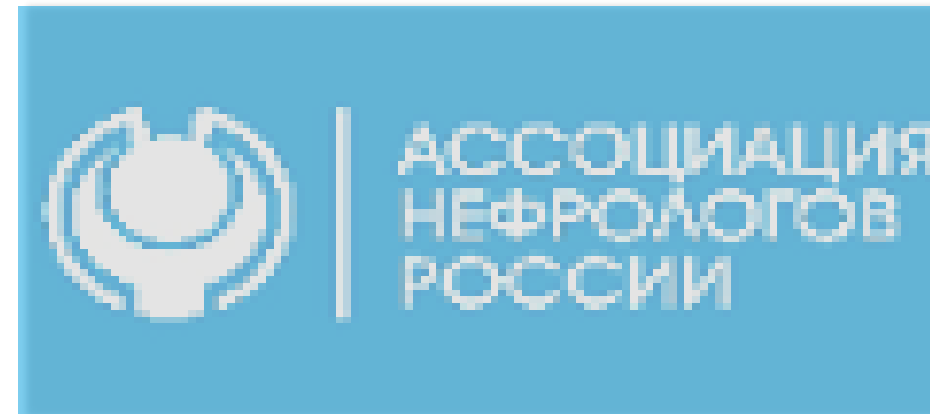
- ✓ Анти-БМК болезнь является редкой формой системных васкулитов - **1-2 случая на 1 миллион населения в год** в странах Европы
- ✓ Анти-БМК ГН занимает значимое место в структуре причин БПГН – **от 6,6 до 15% всех случаев**
- ✓ Патогенез анти-БМК обусловлен **дисфункцией механизмов врожденного и адаптивного иммунитета**, развивающейся в ответ на пусковые факторы у пациентов с генетической предрасположенностью
- ✓ Основным антигеном, против которого направлены анти-БМК АТ (преимущественно классов IgG1 и IgG3), является **терминальный фрагмент $\alpha 3$ -цепи молекулы коллагена IV типа**
- ✓ Заболевание характеризуется развитием почечно-легочного синдрома и высокой летальностью



Роль плазмообмена в лечении анти-БМК заболевания

- ❑ Впервые Lockwood et al. показали, что проведение ПО в дебюте заболевания способствует разрешению диффузного альвеолярного кровотечения и восстановлению функции почек у пациентов, которые не нуждались в заместительной почечной терапии (Lockwood CM et al, 1976)
- ❑ Единственное рандомизированное исследование показало, что добавление ПО к терапии ГКС и ЦФ ассоциировано с тенденцией к снижению в потребности ЗПТ (Johnson JP et al, 1985)
- ❑ Сопоставление результатов обсервационных исследований с историческим контролем свидетельствует об улучшении выживаемости при применении ПО (Simpson J et al, 1985)
- ❑ Применение ПО при анти-БМК болезни регламентировано в рекомендациях Американского общества афереза (ASFA), KDIGO, проекте отечественных клинических рекомендаций.

Клинические рекомендации (проект)
Диагностика и лечение
гломерулонефрита, обусловленного антителами
к базальной мембране клубочка, 2021



«Всем пациентам с анти-БМК ГН мы рекомендуем проводить плазмообмен с ежедневными эксфузиями в объеме 40-60 мл/кг (до 4 л/сут) и возмещением 5% раствором альбумина, а у пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением или в течение 3 дней после инвазивной процедуры (например, нефробиопсии) с дополнительным введением свежезамороженной плазмы в объеме 300-600 мл, с целью удаления анти-БМК АТ из циркуляции» Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Клинические рекомендации (проект)
**Диагностика и лечение
гломерулонефрита, обусловленного антителами
к базальной мембране клубочка, 2021**



«ПО обычно проводят **ежедневно в течение 10-14 дней** или до **нормализации уровня анти-БМК АТ**. Объем эксфузии четко не регламентирован, однако в большинстве серий наблюдений составлял **не менее 4 л за сеанс**. Возмещение СЗП показано пациентам с высоким риском развития кровотечений (ДАК, нефробиопсия). При этом у всех пациентов следует контролировать в динамике число тромбоцитов, фибриногена (целевые значения >1 г/л), гемоглобина (целевые значения >90 г/л) и кальция сыворотки (целевые значения в пределах референса лаборатории)»

Рекомендации по применению ПО при лечении Анти-БМК заболевания

	Зависимость от диализа	Зависимость от диализа в дебюте заболевания при отсутствии диффузного альвеолярного кровотечения	Диффузное альвеолярное кровотечение
Объем замещения	1-1,5 ОЦП		
Режим лечения	Ежедневно или через день до исчезновения циркулирующих антител и/или разрешения симптомов почечного или легочного повреждения		
Класс рекомендаций	I	III	I
Уровень доказательности	1B	2B	1C

Роль каскадной плазмофильтрации и иммуносорбции при лечении анти-БМК гломерулонефрита (?)

Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis

- 28 пациентов с анти-БМК ГН, нуждающихся в проведении ЗПТ
- Каскадная плазмофильтрация (16 чел.) vs. иммуносорбция (12 чел.)

Результаты:

- эффективность снижения анти-БМК антител была сопоставима (59.0 vs. 71.2%, $p = 1.00$)
- при применении КПФ отмечалось менее выраженное снижение уровня IgG в крови (62.7 vs. 83.5%, $p = 0.002$)
- не выявлено достоверных различий между показателями летальности и частотой развития терминальной почечной недостаточности в группах

Выводы: отмечена перспективность применения КПФ, как эффективной и более безопасной альтернативы ПО и иммуносорбции.

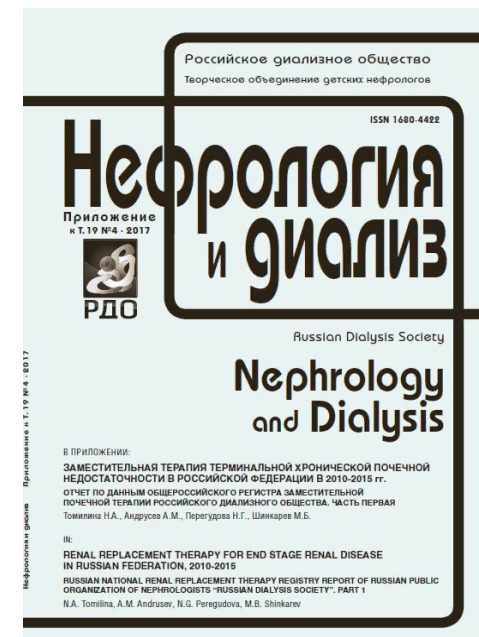
Zhang Y. et al, BMC Nephrol. 2014;15:128

«Применение плазмообмена при системном васкулите с двойной серопозитивностью. Обзор литературы и клинический случай.»

Описано редкое клиническое наблюдение применения плазмообмена в комплексном лечении пациента с системным некротизирующим васкулитом, ассоциированным с АНЦА и антителами к базальной мембране клубочков, с поражением легких и почек.

- Выполнено 4 сеанса плазмообмена (100% ОЦП) пациенту, находящемуся на ИВЛ и с ОПП 2 стадии, на фоне неэффективности проводимой медикаментозной терапии.
- Отмечено снижение уровня АНЦА в 20 раз и антител к базальной мембране клубочков в 10 раз.
- Постепенное купирование дыхательных расстройств и нарушения функции почек.
- Пациент выписан в удовлетворительном состоянии

Чубченко Н.В. Марухов А.В. Парфёнов А.О. Захаров М.В. Корольков О.А. Парфёнова М.А., Нефрология и диализ. 2020; 22(4): 535-545.



Рекомендации по применению эфферентных методов при лечении нефрологических заболеваний

Заболевание	Метод	Класс рекомендаций/ уровень доказательности
IgA-нефропатия - полулунный быстро прогрессирующий гломерулонефрит	Плазмообмен	III/2B
IgA-нефропатия - хроническое прогрессирующее течение	Плазмообмен	III/2C
Миеломная нефропатия (каст-нефропатия)	Плазмообмен	II/2B
Нефрогенный системный фиброз	Плазмообмен/ фотоферез	III/2C

Заболевание	Метод	Класс рекомендаций/ уровень доказательности
Системная красная волчанка	Плазмообмен	II/2C
IgA-нефропатия - хроническое прогрессирующее течение	Плазмообмен	III/2C
Миеломная нефропатия (каст-нефропатия)	Плазмообмен	II/2B
Нефрогенный системный фиброз	Плазмообмен/ фотоферез	III/2C
Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с инфекциями	Плазмообмен	III/2C
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Плазмообмен	I/1A
Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией	Плазмообмен	III/2C

Заболевание	Метод	Класс рекомендаций/ уровень доказательности
Трансплантация почки, совместимая по ABO	Плазмообмен/ иммуносорбция	I-III/1B-2C (в зависимости от причины)
Трансплантация почки, несовместимая по ABO	Плазмообмен/ иммуносорбция	I-II/1B (в зависимости от причины)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	Плазмообмен/ иммуносорбция	I/1B



**Недиализные методы
эфферентной терапии
– недооцененный
инструмент в
нефрологической
практике!**

Цена вопроса

Тарифы **ФОМС** на лечение заболеваний почек с применением методов афереза (каскадная плазмофильтрация, иммуносорбция)

Код МКБ	Нозологическая форма	Тариф
M32.1	Системная красная волчанка с поражением других органов или систем	123889,78
N04.1	Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения	