

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Р.А. Часнойть  
18 декабря 2009 г.  
Регистрационный № 131-1108

**МЕТОД СРЕДНЕОБЪЕМНОГО ДИСКРЕТНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА  
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ САХАРНЫМ  
ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. Л.И. Данилова, д-р мед. наук, проф. В.В. Кирковский, канд. мед. наук Д.В. Введенский, канд. мед. наук И.М. Ровдо, В.В. Лапа, А.К. Королик, Ф.И. Казаков

Минск 2009

Сахарный диабет (СД) 1 типа является хроническим заболеванием, в большинстве случаев аутоиммунной природы, связанным с дефицитом секреции инсулина, ассоциированным с гибелью В-клеток поджелудочной железы. Увеличивающаяся распространенность СД 1 типа, тяжелое хроническое течение, стойкая утрата общей и профессиональной трудоспособности придают проблеме СД 1 типа важное социальное значение и подчеркивают необходимость дальнейшего совершенствования лечебной тактики при данной патологии.

В последние годы в эндокринологии наряду с продолжающимся совершенствованием методов диагностики и инсулинотерапии все активнее идет поиск новых методик лечения. Это обусловлено особенностями течения и системностью патологического процесса, развитием резистентности к базисной терапии, отсутствием эффекта от адекватных доз инсулина, возникновением аллергии к вводимому инсулину. Лабильное течение СД 1 типа приводит к ухудшению компенсации углеводного и липидного обмена, способствует более быстрому прогрессированию микро- и макроангиопатий. Не редкость, когда вариабельность значений гликемии сохраняется, несмотря на адекватное титрование дозы инсулина. Такие клинические ситуации, как оказалось, могут быть обусловлены формированием аутоантител как к экзогенно вводимому инсулину, так и к эндогенному, либо к рецепторам инсулина. Коррекция их уровня с помощью иммуносупрессорных препаратов позволяет стабилизировать параметры углеводного обмена, минимизировать темпы развития сосудистых осложнений, однако сопряжена с побочными эффектами глюкокортикоидных и цитостатических препаратов.

Известно, что одним из важнейших компонентов патогенеза аутоиммунных заболеваний, в т. ч. и СД 1 типа, является прогрессирующий системный воспалительный процесс аутоиммунного характера, сопровождающийся накоплением в организме циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), аутоантител, грубодисперсных белков, криоглобулинов и т. д., что является причиной развития грубых системных расстройств. Логически предположив, что элиминация указанных продуктов может положительно сказаться на течении и исходе самого патологического процесса, J.V. Jones (1974) впервые использовал плазмаферез (ПА) в лечении больных с целью удаления вышеуказанных субстанций.

ПА — удаление части плазмы на фоне лечебной гемодилюции; приводит к освобождению клеток от адсорбированных на их поверхности продуктов, повышает функциональную активность клеток, влияет на взаимодействие с другими клетками и регулируемыми факторами, улучшает микрогемодинамику и создает условия для более эффективной реализации лечебного действия фармакологических средств. Термин ПА (от греч. «apheresis» — удаление) был предложен I.I. Abee et al. в 1914 г. для обозначения процесса избирательного удаления плазмы из организма. Использование ПА в лечебных целях было предложено Н.П. Михайловским в 1925 г. В 1965 г. создана центрифуга, способная отделить плазму от форменных элементов крови при постоянном токе ее, что дало значительный

толчок терапевтическому применению метода. В 1970 г. фирмы «Travenol» и «Haemonetics» создали более совершенную аппаратуру для ПА. Центрифужный принцип применен и на аппаратах фирм «Beckman», «Enka», «Fresenius», «Cobe», ПФ-05, ФК-3,5 и др.

Существуют различные технические варианты ПА:

#### 1. Прерывистый ПА

Центрифужный — центрифугирование крови в стерильных емкостях «Гемакон-500/300», стеклянные флаконы емкостью 200–400 мл.

Фильтрационный (мембранный) — одноигольный безаппаратный с помощью плазмофильтров ПМФ.

«Ручной» ПА — отстаивание крови во флаконах емкостью 200–400 мл в холодильнике при +7 °С в течение 24 ч в присутствии стабилизатора крови (4% натрия цитрат, гепарин) с последующим удалением плазмы и возвращением форменных элементов крови в сосудистое русло больного с предварительным их разбавлением 0,9% раствором NaCl в количестве 100–200 мл.

2. Непрерывный метод — центрифугирование крови на специальных сепараторах.

Центрифужный — центрифугирование крови на специальных сепараторах клеток крови («Fresenius», «Cobe», ПФ-05, ФК-3,5 и др.).

Мембранный (фильтрационный) — фильтрация крови через специальные мембраны (ПФМ, «Gambro» и др.).

В зависимости от объема удаленной плазмы за 1 сеанс ПА разделяют на:

1. Малообъемный — до 30% ОЦП.

2. Среднеобъемный — от 30 до 50% ОЦП.

3. Большеобъемный — свыше 50%.

Отдельное направление в диабетологии — сохранение остаточной секреции инсулина у больных с недавним дебютом сахарного диабета 1 типа аутоиммунного генеза. Несмотря на чрезвычайную актуальность и несомненную фармако-экономическую значимость этой проблемы, она далека от решения. Между тем, элиминация аутоантител к компонентам В-клетки поджелудочной железы (GAD65, ICA-512 и др.), циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных цитокинов, в раннем периоде клинического дебюта СД 1 типа может способствовать снижению темпов формирования абсолютной инсулинсекреторной недостаточности за счет сохранения оставшихся функционирующих В-клеток. Это, в свою очередь, позволит минимизировать расходы на заместительную инсулинотерапию, упрощает достижение оптимальных целей гликемического контроля, улучшает качество здоровья и жизни больных СД 1 типа, снижает риск формирования осложнений СД 1 типа.

При СД 1 типа на фоне клинической и метаболической декомпенсации регистрируются нарушения не только углеводного, но и липидного обмена (вторичная дислипидемия). Адекватная заместительная инсулинотерапия у больных СД 1 типа с достижением целевых уровней гликемии и

гликированного гемоглобина (HbA1c), как правило, приводит к улучшению липидных параметров крови, что связывают с восстановлением функции липопротеинлипазы — фермента, активность которого зависит от секреции инсулина и реализации его биологического действия в организме. Достижение и поддержание оптимальных параметров гликемии позволяет предупредить или минимизировать явление липотоксичности и уменьшить риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений диабета, сохранить качество здоровья пациентам с данной патологией. В связи с этим представляется актуальным совершенствование лечебных протоколов при СД 1 типа для более быстрого достижения целевых значений гликемии и липидемии. Включение в комплексную терапию больных с СД 1 типа метода ПА позволяет существенно улучшить результаты лечения.

Настоящая инструкция разработана на основе анализа литературы, а также личного опыта авторов и посвящена новым методикам лечения СД 1 типа с использованием лечебного среднеобъемного дискретного ПА.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Сепаратор непрерывного действия типа «Fresenius», «Cobe-Spectra» и т. п. с набором сетов и антикоагулянтom (4% цитрат натрия);

рефрижераторная центрифуга;

пластиковые контейнеры для забора крови типа «Гемакон-500/300» или «Гемакон-500»;

экстрактор плазмы П.Э.М. — 0,1;

весы для уравновешения центрифужных стаканов;

системы для переливания крови, шприцы, катетеры для внутривенных инъекций, стерильный перевязочный материал;

плазмозамещающие растворы, гепарин.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Абсолютные:

1. Впервые выявленный аутоиммунный сахарный диабет 1 типа с уровнем С-пептида н/т более 0,5 нг/мл.

2. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете 1 типа, резистентные к лекарственной гиполипидемической терапии.

3. Выраженные нарушения липидного обмена при сахарном диабете 1 типа, сопровождающиеся инсулинорезистентностью.

4. Выраженные нарушения липидного обмена при сахарном диабете 1 типа, без инсулинорезистентности при уровне гликированного гемоглобина менее 6%.

Относительные:

1. Впервые выявленный аутоиммунный сахарный диабет 1 типа с уровнем С-пептида н/т менее 0,5 нг/мл.

2. Выраженные нарушения липидного обмена при сахарном диабете 1 типа без инсулинорезистентности при уровне гликированного гемоглобина

более 6%.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Абсолютные противопоказания:

- продолжающееся кровотечение;
- агональное состояние.

Относительные противопоказания

- инфаркт миокарда, инсульт (острый период);
- гипотензия (артериальное систолическое давление ниже 80 мм рт. ст.), гипертензия (систолическое давление выше 200 мм рт. ст.);
- наличие потенциальных источников кровотечения;
- тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, печени, почек);
- гипопроteinемия (ниже 40 г/л) и/или гипоальбуминемия (ниже 20 г/л);
- выраженная анемия с тромбоцитопенией (гемоглобин менее 80 г/л, тромбоциты менее  $80 \times 10^9$ /л);
- онкологические заболевания.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА**

1. Базисная диагностика:

- анамнез, клиническое исследование;
- изучение липопротеинового состава крови;
- определение антител к В-клеткам поджелудочной железы (GAD-65, IAА, IA-2Ab) для уточнения природы сахарного диабета (аутоиммунный, специфический или идиопатический).

2. Подготовка пациента:

- объяснение преимуществ и риска проведения предлагаемого метода лечения (табл.);
- письменное согласие пациента.

Таблица

Преимущества и риски альтернативных методов лечения СД 1 типа в период клинической манифестации

Метод	Преимущества	Риски, побочные эффекты
Методика среднеобъемного дискретного плазмафереза	Увеличивает длительность и частоту возникновения клинической ремиссии СД 1 типа, способствует коррекции вторичной	1. Осложнения, связанные с использованием антикоагулянтов: - геморрагические — вследствие избытка вводимых антикоагулянтов - тромбообразование — недостаток вводимых антикоагулянтов 2. Осложнения, связанные с введением плазмозамещающих

	дислипидемии при СД за счет управляемой гемодилуции и прямого удаления фракций липидов из плазмы крови	растворов (аллергические реакции, анафилактический шок, гипо- или гипергидратация)
Применение циклоспорина А	Увеличивает длительность клинической ремиссии СД 1 типа	Нефротоксичность, гепатотоксичность, тремор, парестезии, гипертрофический гингивит, гипертрихоз, диарея, тошнота, рвота. При длительном применении циклоспорина увеличивается риск возникновения лимфомы, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барра
Применение азатиоприна	Увеличивает длительность и частоту возникновения клинической ремиссии СД 1 типа	На фоне применения увеличивается чувствительность к инфекциям, как побочный эффект, могут возникать алопеция, стоматит, гепатит и тромбоцитопения.
Использование моноклональных антител к CD5	Увеличивает длительность и частоту возникновения клинической ремиссии СД 1 типа	Образование нейтрализующих антител на введение чужеродного белка, что ограничивает длительность терапии
Применение глюкокортикоидов	Увеличивает длительность и частоту возникновения клинической ремиссии СД 1 типа	Синдром Кушинга, стероидный остеопороз, повышение АД, атрофия кожи, замедление процессов регенерации, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагический панкреатит, снижение сопротивляемости к инфекциям, повышение свертываемости крови с возможностью тромбообразования
Применение никотиамида	Увеличивает длительность и частоту возникновения клинической ремиссии СД 1 типа	При длительном применении усиливает инсулинорезистентность

*Примечание.* При соблюдении правил эксплуатации фракционаторов крови и методики проведения плазмафереза, а также надлежащем мониторинге статуса пациентов в постаферезном периоде, эти осложнения не регистрируются. Методики проведения различных модификаций плазмафереза и квантовой модификации крови можно освоить в

Центре сорбционных методов детоксикации и плазмафереза (9-я клиническая больница г. Минска).

3. Препараты, используемые для заместительной терапии в ходе проведения среднеобъемного лечебного плазмафереза:

- аутоплазма
- физиологический раствор
- раствор 5% глюкозы
- низкомолекулярный декстран
- альбумин (5–10%-й раствор)
- свежезамороженная плазма (СЗП)

4. Проведение среднеобъемного дискретного плазмафереза:

- плазмаферез проводится на базе специализированных отделений, оснащенных необходимым оборудованием и имеющих специально подготовленный медицинский персонал;

- перед проведением плазмафереза больной делает необходимую инъекцию инсулина, осуществляет прием пищи;

- в начале процедуры плазмафереза производится пункция и катетеризация двух периферических вен. После предварительной гемодилюции в объеме 500–1000 мл солевых растворов, кровь из кубитальной вены эксфузируют в пластиковый контейнер с антикоагулянтом (гепарин 5000 ЕД на 400–500 мл крови либо цитрата 1:10). Инфузионная терапия на этапе эксфузии крови продолжается со скоростью 30–40 капель/мин (реополиглюкин, полиглюкин, неорондекс). Наполняют 2-й контейнер. Эксфузированную кровь центрифугируют со скоростью 2500 об/мин в течение 10 мин. Плазму удаляют с помощью плазмоекстрактора. Форменные элементы крови ресуспензируют в 200 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия и реинфузируют в сосудистое русло больного со скоростью 60–80 капель/мин. За один сеанс удаляется 30–50% объема циркулирующей плазмы. Курс лечения состоит из 3 сеансов через 3–6 сут.

5. Мониторинг контроля за состоянием больного:

Состояние больного оценивается в течение процедуры и спустя 2 ч после каждой манипуляции (контроль за общим состоянием больного, ЧСС, АД, частотой дыхания), а также в интервалах между ними.

Отсутствие положительного клиничко-лабораторного эффекта при проведении среднеобъемного плазмафереза у больных с СД после 1–2 сеансов является основанием для назначения большеобъемного плазмафереза. Курс плазмафереза при отсутствии достаточного клиничко-лабораторного эффекта может быть продлен до 4–5 манипуляций при наличии адекватной заместительной терапии.

6. Диспансерное наблюдение:

- оценка результатов плазмафереза проводится амбулаторно через 2–3 мес. и включает клиничское исследование, определение липопротеинового состава крови, гликированного гемоглобина через каждые 2–3 мес. в течение всего времени диспансерного наблюдения.