Anniversary International Conference

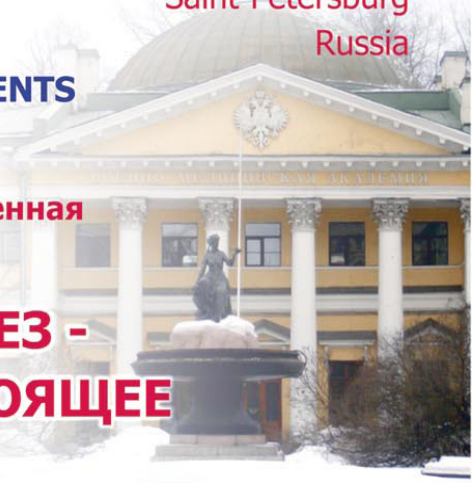
THERAPEUTIC APHERESIS – FROM HISTORY VIA SUCCESFUL APPLICATION TO THE NEW DEVELOPMENTS

100 Years of the First Plasmapheresis

26-28 April 2013

Saint-Petersburg

Russia



Международная конференция, посвященная 100-летию первого плазмафереза.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АФЕРЕЗ - ОТ ИСТОРИИ ЧЕРЕЗ НАСТОЯЩЕЕ К БУДУЩЕМУ

1913

2013

http://plasmapheres2013.ru/

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Conference Organizers

Medical Military Academy named after S.M.Kirov

St.-Petersburg Society for Haemapheresis & Blood Purification

Conference is supported by:

International Society for Apheresis (ISFA)

Saint-Petersburg Government

Public Health Committee of Saint-Petersburg

Northwest Branch of the Russian Academy of Medical Science

North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov

Moscow Scientific Society for Haemapheresis

President of the Conference

Andrey N. Belskih, M.D., Ph.D., Professor, Head of the Medical-Military Academy, Saint-Petersburg

Vice-Presidents of the Conference

Yuriy V. Lobzin, Academician RAMS, M.D., Ph.D, Professor, Director of the Research Institute for Children's Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg

Gennady A. Konovalov, M.D., Ph.D., Professor, Medical Director MEDSI Clinic, Moscow

Organizing Committee

Head of the Organizing Committee

Alexey Sokolov, M.D., Ph.D., Associate Professor, Chairman of the St.-Petersburg Society for Haemapheresis & Blood Purification, Medical Military Academy, Saint-Petersburg

Members of the Organizing Committee

Vladimir Vetrov, M.D., Ph.D., Vice-Chairman of the St.-Petersburg Society for Haemapheresis & Blood Purification, Institute of Perinatology and Pediatrics, FSI “Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre”, Saint-Petersburg

Vladimir Komov, M.D., Ph.D., Associate Professor, Head of the Republican Center for application of the extracorporeal methods of treatment, Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow

Gennady Konovalov, M.D., Ph.D., Professor, Medical Director MEDSI Clinic, Moscow

Irina Petrova, OOO «Kom-Forum»Ltd., Saint-Petersburg

Secretary for the Organizing Committee

Andrey Solovyev, M.D., Ph.D., Institute for Experimental Medicine NW Branch of RAMS, Saint-Petersburg

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА

СПБ РОО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ГЕМАФЕРЕЗА И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ»

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АФЕРЕЗ – ОТ ИСТОРИИ ЧЕРЕЗ НАСТОЯЩЕЕ К БУДУЩЕМУ

100 лет первому плазмаферезу 1913–2013

THERAPEUTIC APHERESIS – FROM HISTORY VIA SUCCESFUL APPLICATION TO THE NEW DEVELOPMENTS

100 Years of the First Plasmapheresis 1913–2013

26–28 апреля 2013
Санкт-Петербург, Россия

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Table of contents

Greetings.....11

Session 1
Therapeutic Apheresis: International Experience .....

Session 2
Therapeutic Apheresis in Treatment of Atherogenic Hyperlipidemias and other Metabolic Diseases .....

Session 3
Therapeutic Apheresis in Treatment of Atherogenic Hyperlipidemias and other Metabolic Diseases .....

Session 4
Therapeutic Apheresis for Autoimmune Diseases .....

Session 5
Therapeutic Apheresis for Autoimmune Diseases .....

Session 6
Therapeutic Apheresis for Autoimmune Diseases .....

Session 7
Therapeutic apheresis and blood viscosity.....

Session 8
Extracorporeal treatment options in sepsis and septic shock .....

Session 9
Extracorporeal treatment options in sepsis and septic shock .....

Session 10
Blood purification in acute lung injuries and acute renal failure .....

Session 11
Liver replacement therapy .....

Poster Session .....

Photo Gallery.....

Summary.....

Conference Resolution.....

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Greetings

President of the Conference

Andrey N. Belskih, M.D., Ph.D., Professor, Head of the Medical-Military Academy, *Saint-Petersburg*

Vice-Presidents of the Conference

Yuriy V. Lobzin, Academician RAMS, M.D., Ph.D, Professor, Director of the Research Institute for Children's Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, St.-Petersburg

Gennady A. Konovalov, M.D., Ph.D., Professor, Medical Director MEDSI Clinic, Moscow

Organizing Committee

Head of the Organizing Committee

Alexey Sokolov, M.D., Ph.D., Associate Professor, Chairman of the St.-Petersburg Society for Haemapheresis & Blood Purification, Medical Military Academy, Saint-Petersburg

Members of the Organizing Committee:

Vladimir Vetrov, M.D., Ph.D., Vice-Chairman of the Saint-Petersburg Society for Haemapheresis & Blood Purification, Institute of Perinatology and Pediatrics FSI "Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre", St.-Petersburg

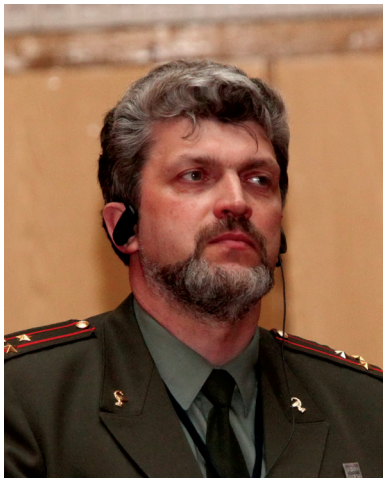
Vladimir Komov, M.D., Ph.D., Associate Professor, Head of the Republican Center for application of the extracorporeal methods of treatment, Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow

Gennady Konovalov, M.D., Ph.D., Professor, Medical Director MEDSI Clinic, Moscow

Irina Petrova, OOO «Kom-Forum», Saint-Petersburg

Therapeutic apheresis and blood purification in therapeutic clinic *(assigned for internists, cardiologists, vascular surgeons, endocrinologists, neurologists, pediatricians, medical geneticists)*

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



Dedication to century of the first plasmapheresis

Alexey A. Sokolov
(Saint-Petersburg, Russia)

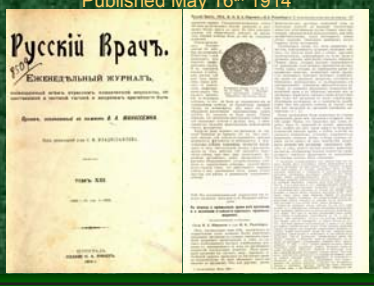
February 2 (15) 1913
First successful experimental plasmapheresis ("blood wash-out") in experiment in vivo (rabbits).
It was performed by Vadim A. Yurevich and Nicolay A. Rosenberg in bacteriological laboratory dept. of infectious diseases and bacteriology for Medical Military Academy

Group of Buildings for the Division of Infectious Diseases, Lebedev street, Saint-Petersburg. (Bacteriological Laboratory was located in the 3rd building). This complex has been demolished in 1985

Vadim Alexandrovich Yurevich
(16 Oct.1872 – 26 Feb.1963)

Nikolay Konstantinovich Rosenberg
(1 Dec. 1876 – 24 Nov. 1933)

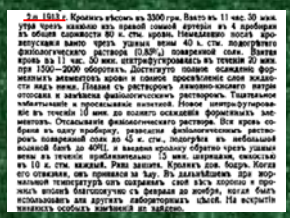
"Russkiy Vratch" (Russian Physician) Journal Cover, Vol. XIII, № 18, 1914 (page. 637-639)
Published May 16th 1914



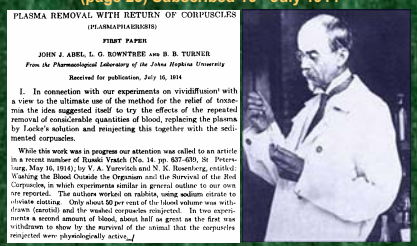
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

1st page of the article by V.A.Yrevitch and N.K. Rosenberg
To the question concerning washing
of blood outside the body and vitality of red blood cells

Protocol of the first successful
Washing of Blood in experiment in a rabbit,
dated on February, 2nd, 1913, published in "Russkiy Vratch" Journal, Vol. XIII, № 18, 1914 (extract from the article by V.A. Yurevitch and N.K. Rosenberg)



Cover page of the Article «Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis)», published in Journal Pharmacology and Experimental Therapy №5, 1913-1914 (page 25) Subscribed 16th July 1914



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 vividiffusion[1] with a view to the ultimate use of the method for the relief of toxaemia 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 Vratch (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.

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

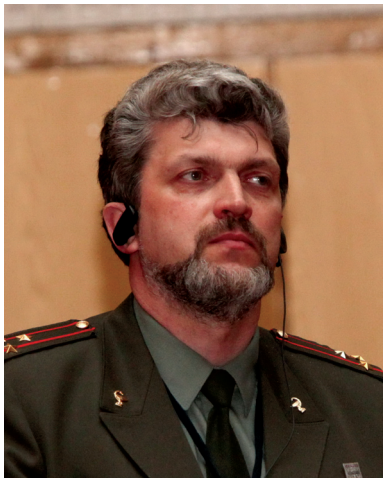
I. In connection with our experiments on vividiffusion[1] with a view to the ultimate use of the method for the relief of toxaemia the idea suggested itself to try the effects of the repeated removal of considerable quantities of blood, replacing the plasma by Locke's solution and reinjecting this together with the sedimented corpuscles.

While this work was in progress our attention was called to an article in a recent number of Russki Vratch (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.

« … through this experimental shade, through this experimental darkness we can see so bright spark of the essence of this concept, that there is no any doubt in new upcoming age of new physiology and therapy for the blood. Let those who have more favorable work conditions develop this idea and put it into the clinical practice for human health and well-being.
Dum spiro, - spero.»

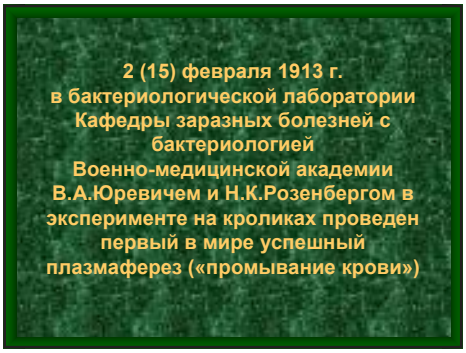
Professor of Medicine,
Ivan P. Michaylovskiy,
Tashkent, 1924

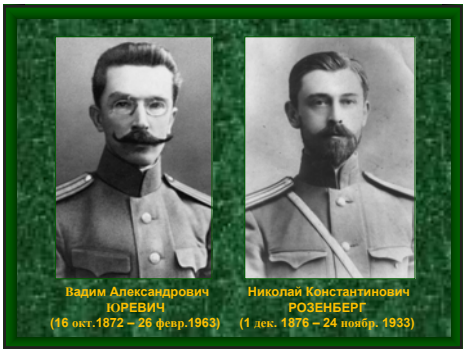
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



Посвящение столетию первого плазмафереза

Алексей Альбертович Соколов
(Санкт-Петербург, Россия)

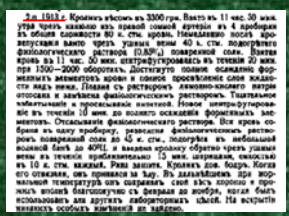




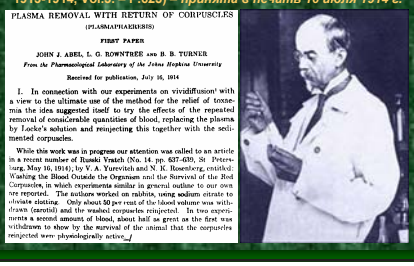
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Первая страница статьи В.А.Юевича и Н.К.Розенберга
«К вопросу о промывании крови вне организма и О жизненной стойкости красных кровяных шариков»

Протокол первого удачного отмывания крови в эксперименте на кролике, датированный 2 февраля 1913 г.
(выдержка из статьи В.А.Юревича и Н.К.Розенберга)



Первая страница статьи Джона Абеля и соавт.
«Удаление плазмы с возвратом клеток (плазмаферез)»
(Journal Pharmacology and Experimental Therapy 1913-1914, Vol.5. – P.625) – *принята в печать 16 июля 1914 г.*



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 vividiffusion[1] with a view to the ultimate use of the method for the relief of toxemia 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 Vratch (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.

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

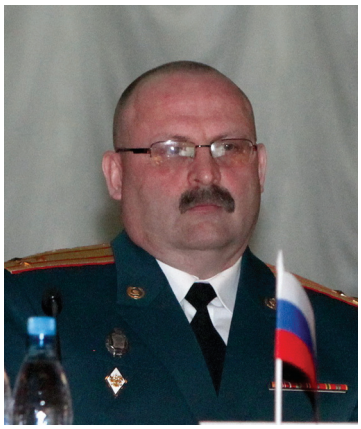
I. In connection with our experiments on vividiffusion[1] with a view to the ultimate use of the method for the relief of toxemia the idea suggested itself to try the effects of the repeated removal of considerable quantities of blood, replacing the plasma by Locke's solution and reinjecting this together with the sedimented corpuscles.

While this work was in progress our attention was called to an article in a recent number of Russki Vratch (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.

« … сквозь этот экспериментальный полумрак, сквозь эту экспериментальную мглу – все же проглядывается настолько яркая искра самой сущности дела, что нет ни малейшего сомнения в новой грядущей эре физиологии и терапии крови. … Пусть живущие в условиях более благоприятных для работы эту идею разовьют и приложат к делу человеческого благополучия и оздоровления. Dum spiro, - spero.»

проф. И.П.Михайловский, Ташкент, 1924 год

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

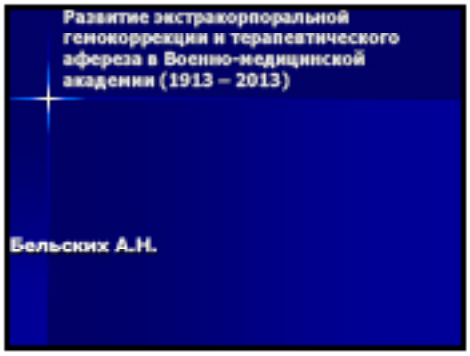


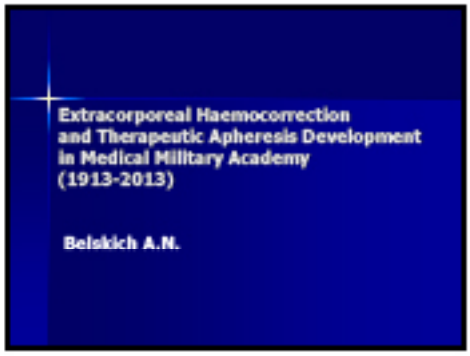
Развитие экстракорпоральной гемокоррекции и терапевтического афереза в Военно-медицинской академии

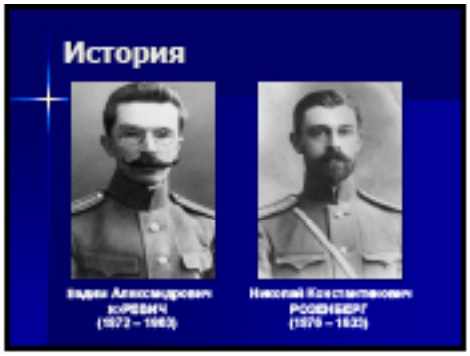
Андрей Николаевич Бельских
(Санкт-Петербург, Россия)

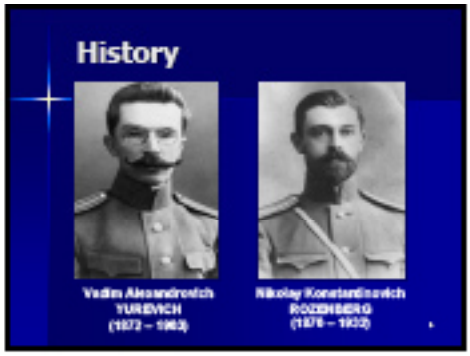
Development of extracorporeal haemocorrection and therapeutic apheresis in St.-Petersburg and Medical Military Academy

Andrey N. Belskich
(Saint-Petersburg, Russia)

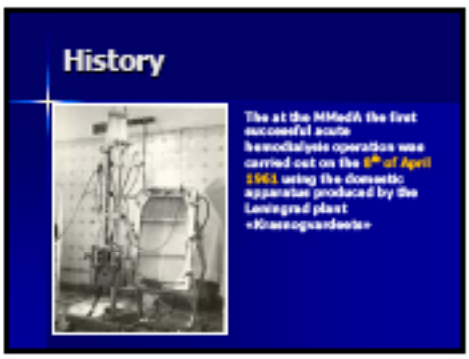




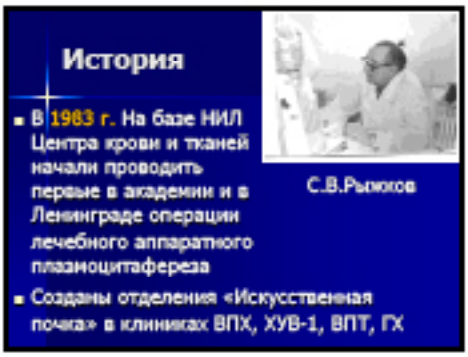


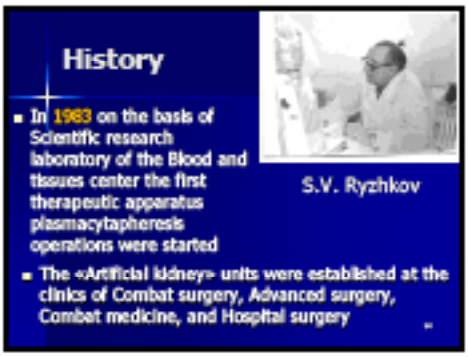


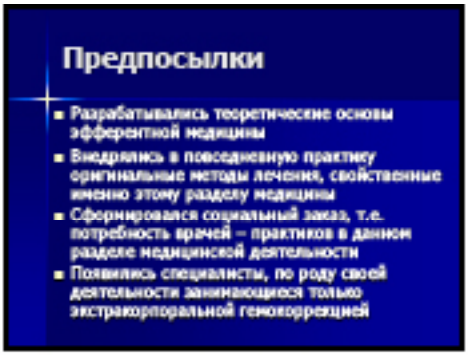
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

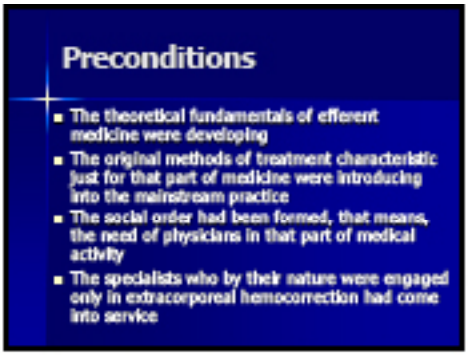


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

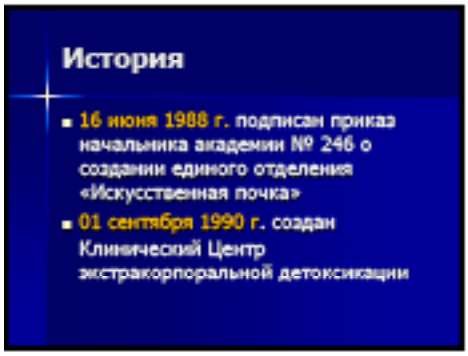


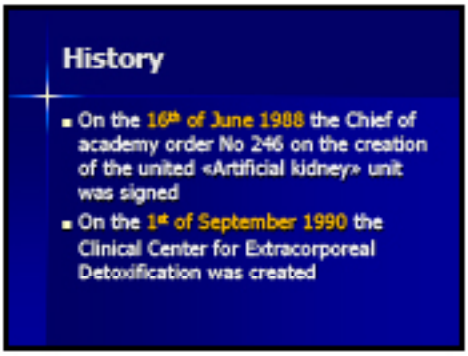


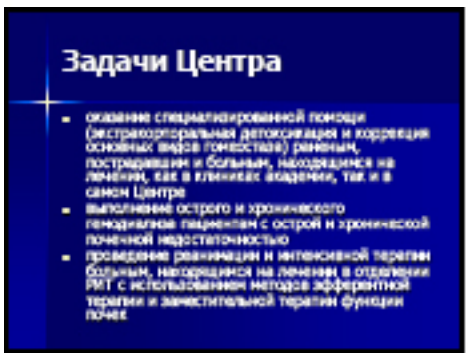


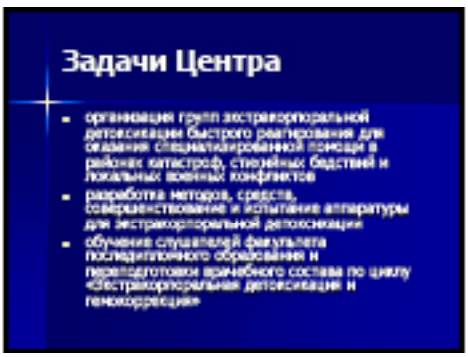


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

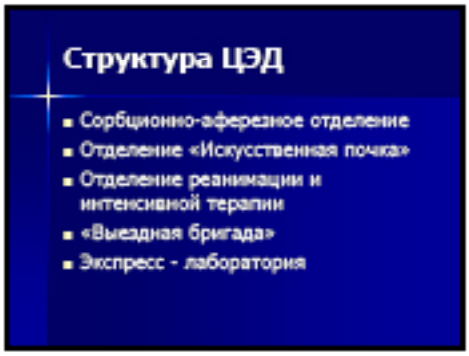


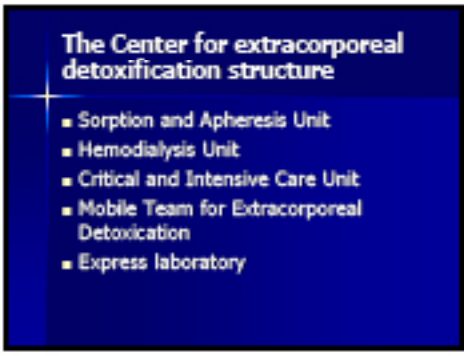




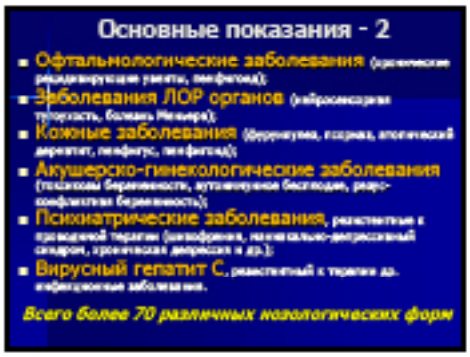


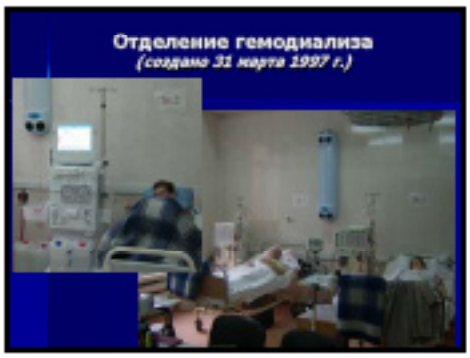
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

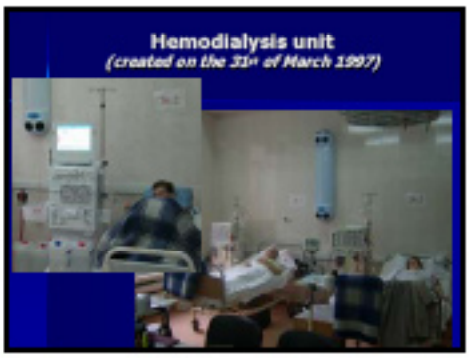


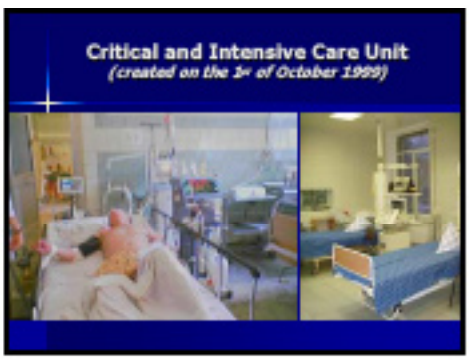


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

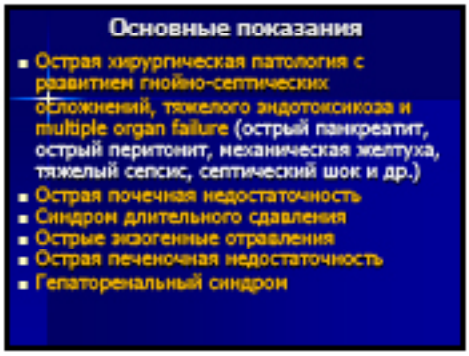


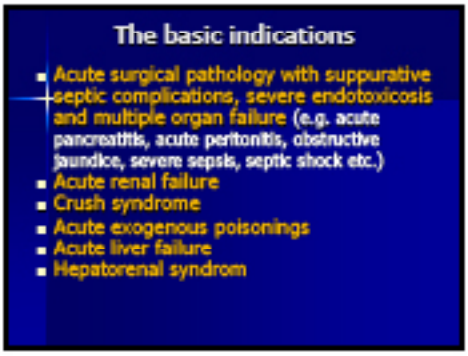


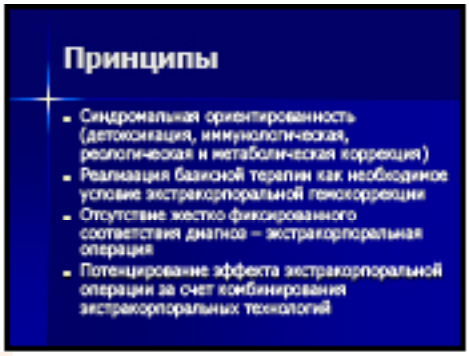


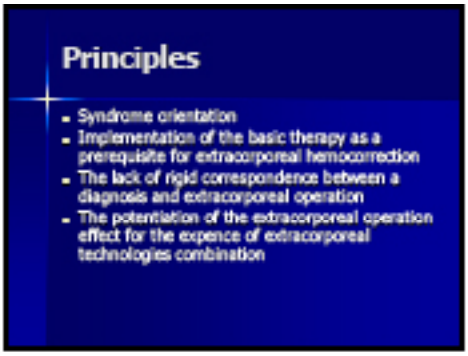


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

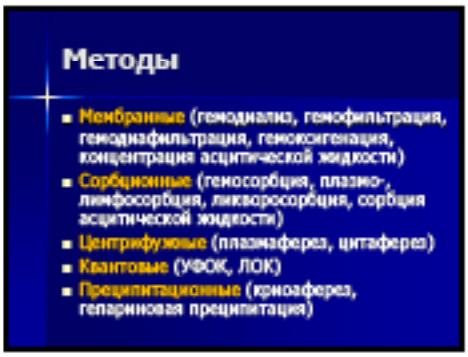


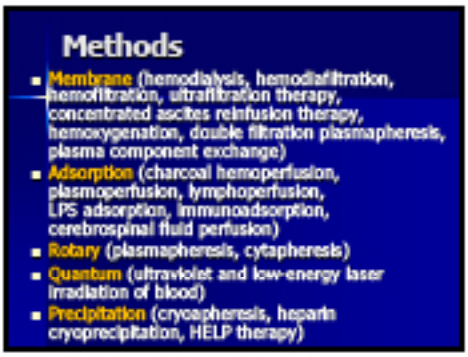


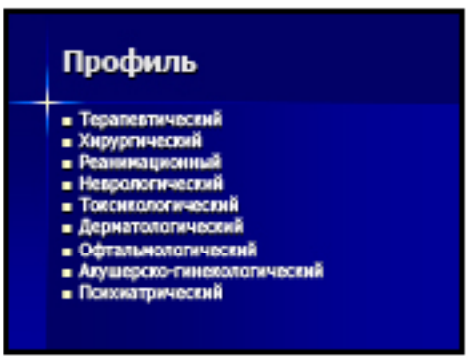


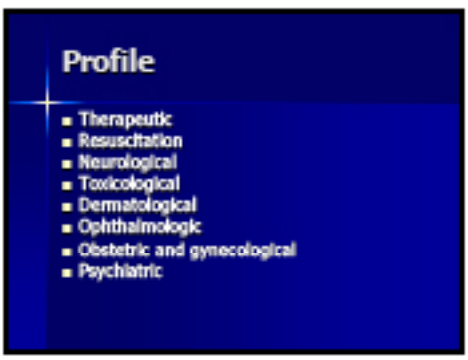


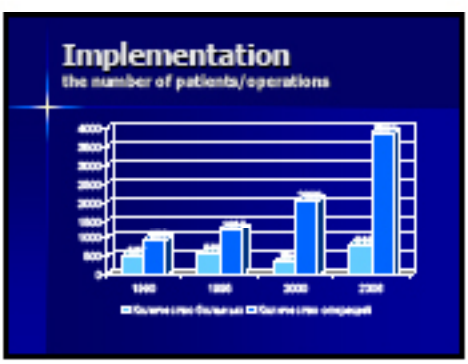
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



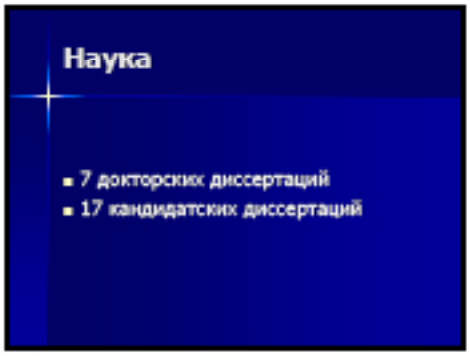


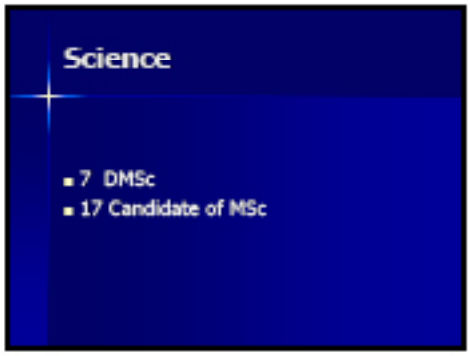


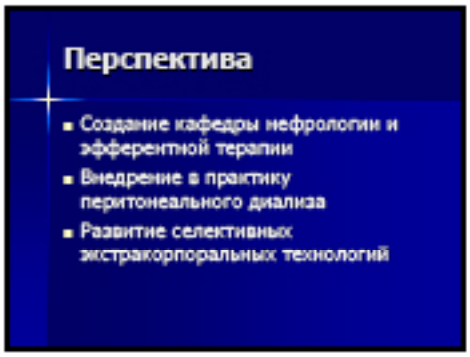


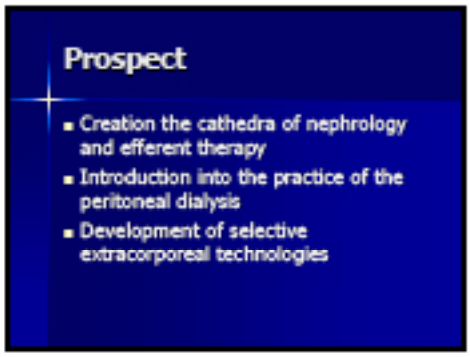


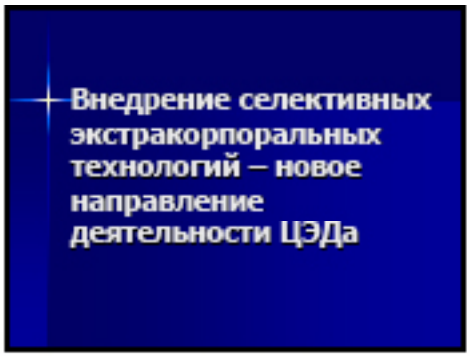
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

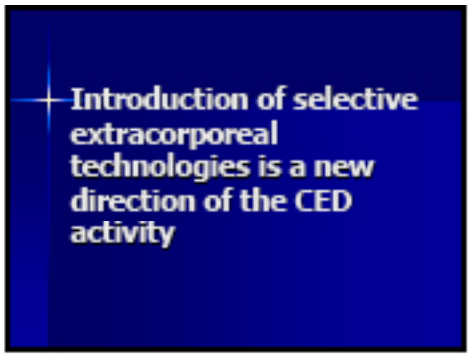




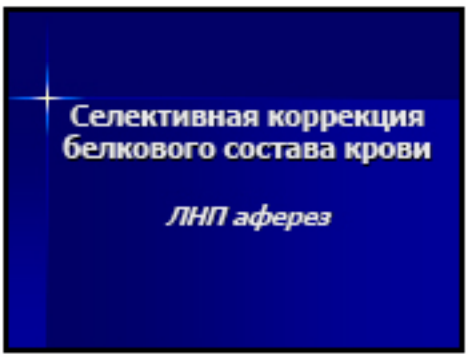


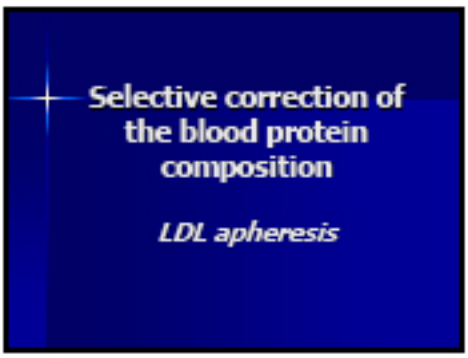


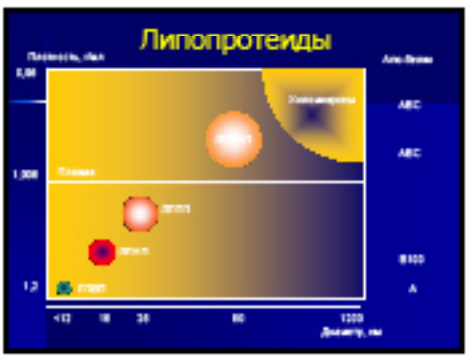


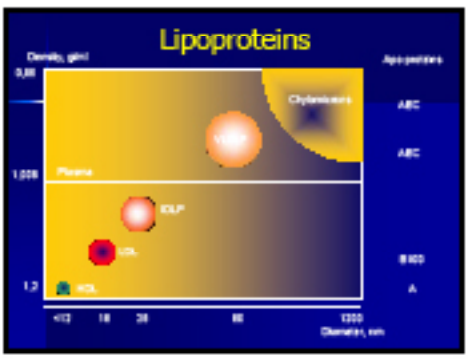


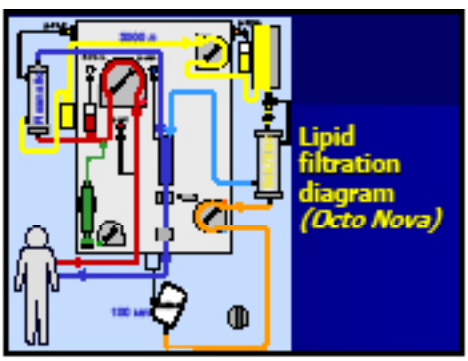
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



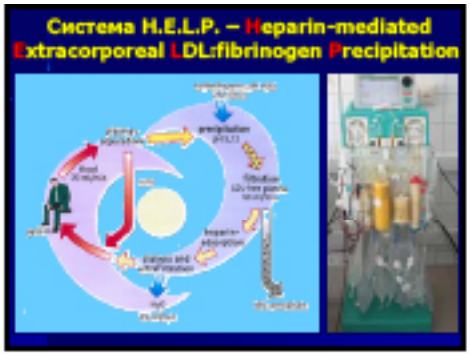


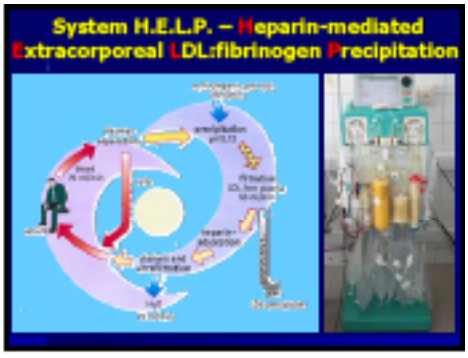






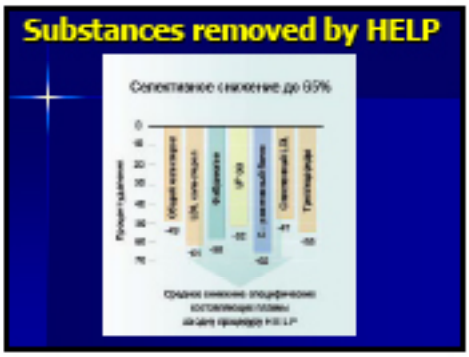
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

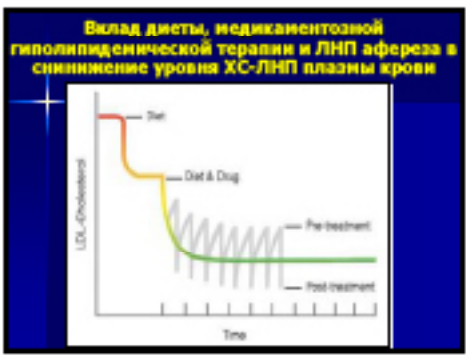


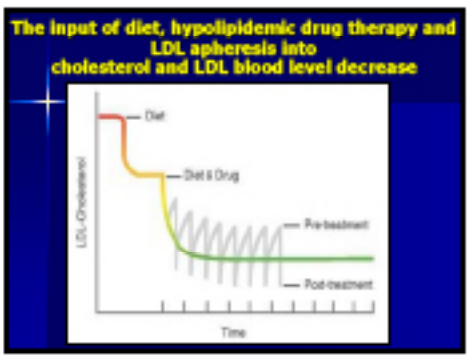


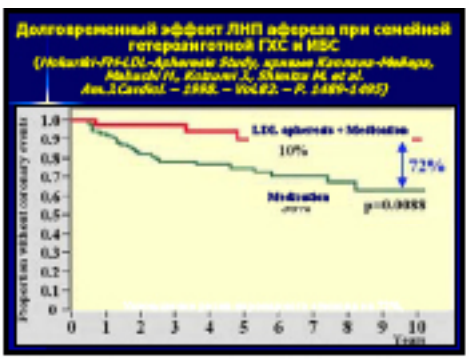
http://plasmapheres2013.ru/

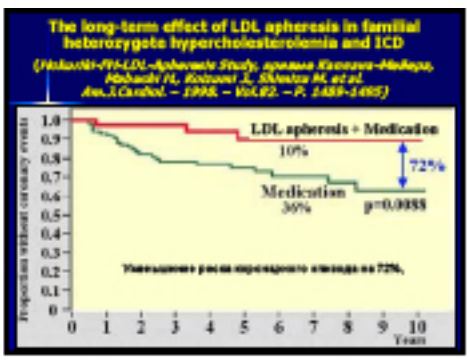
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



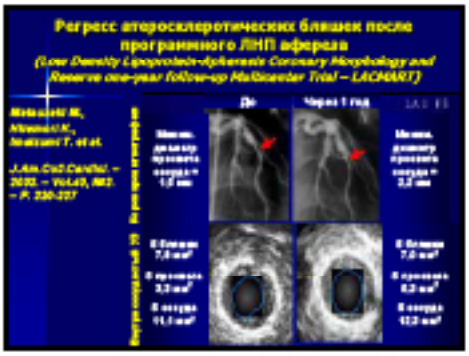


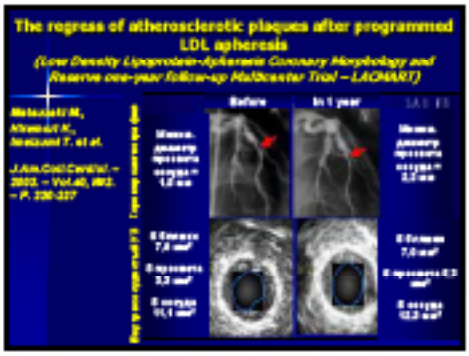


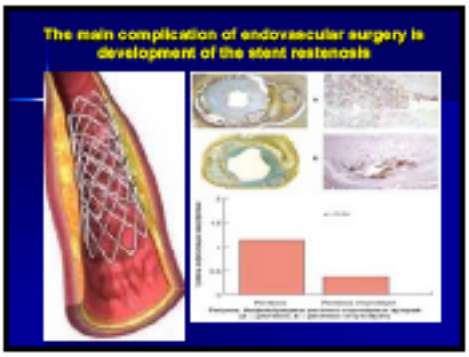


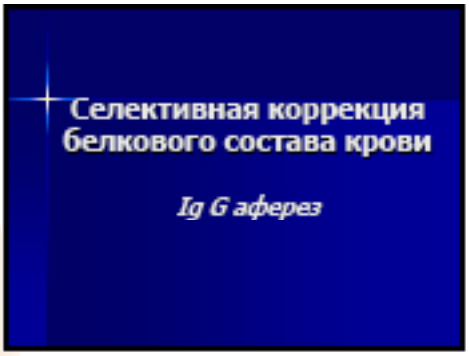


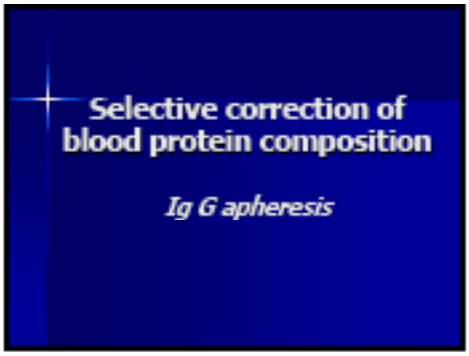
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



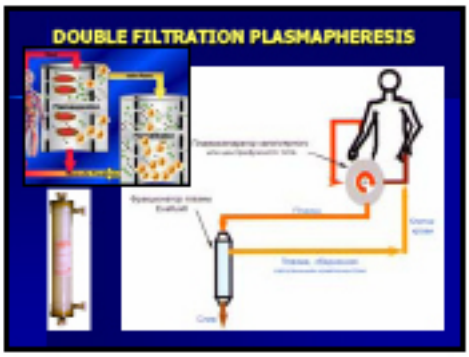


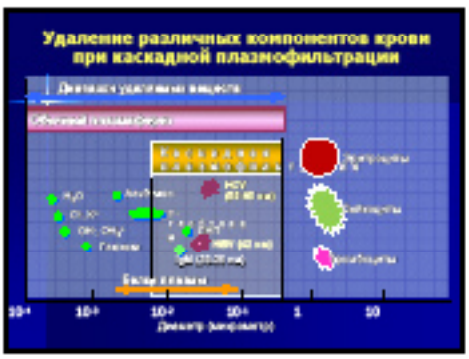


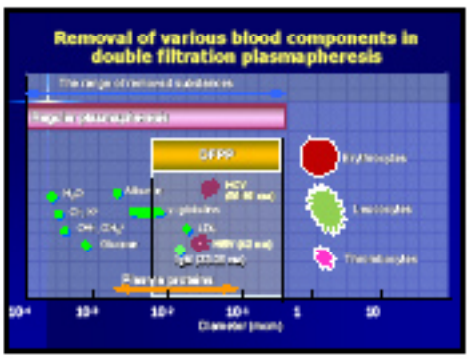


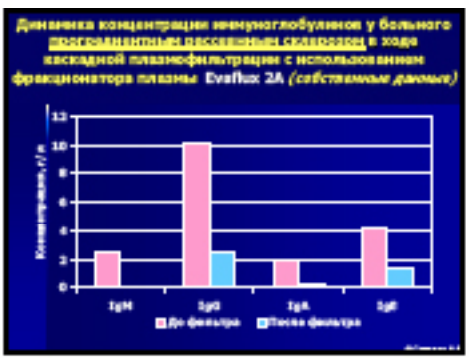


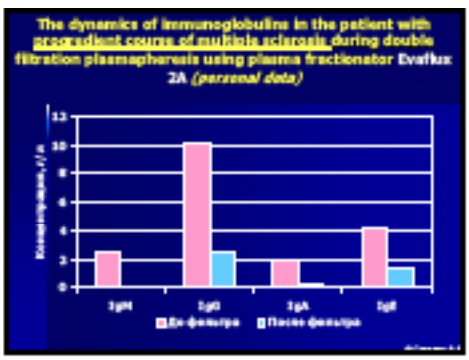
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



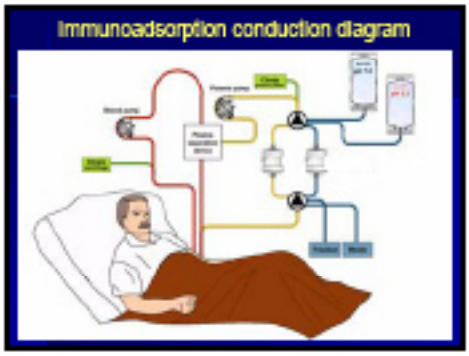


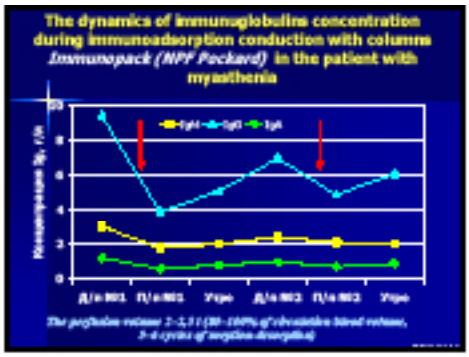




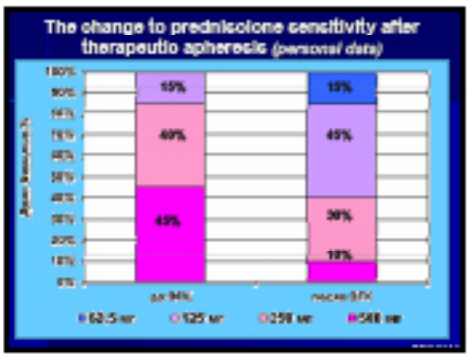


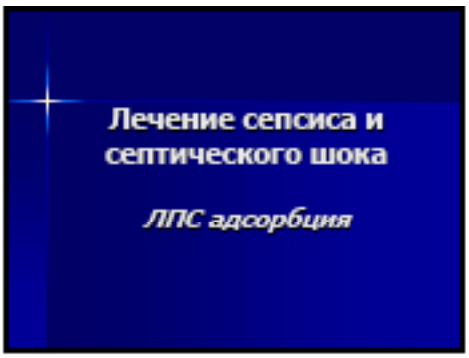
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

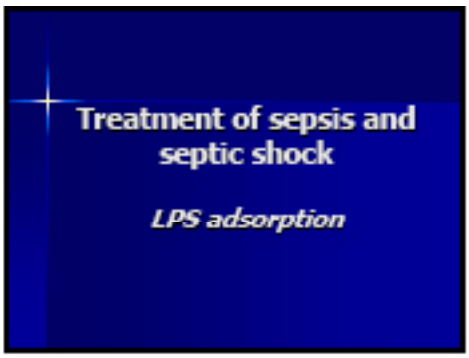




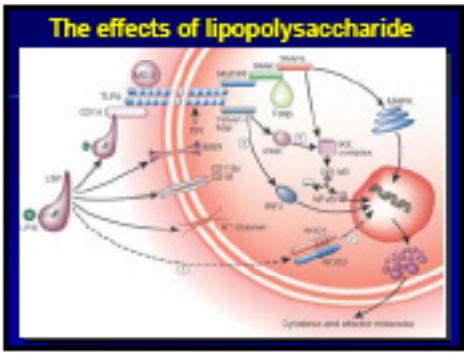
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

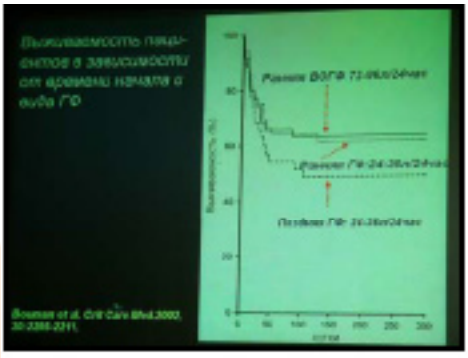


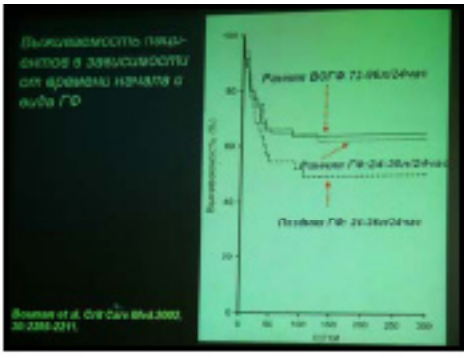




Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

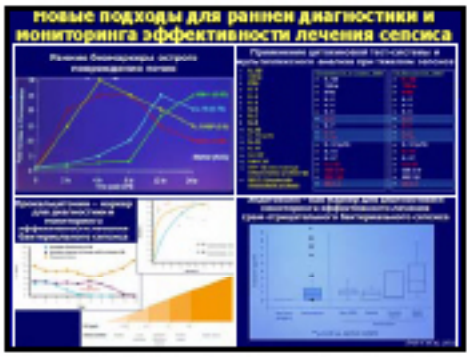


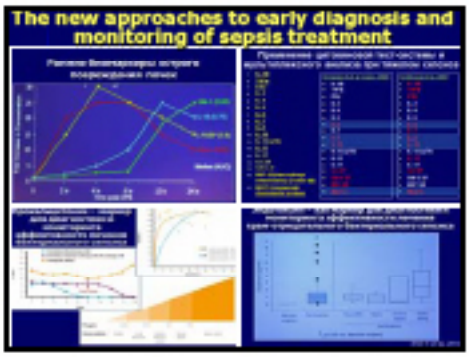


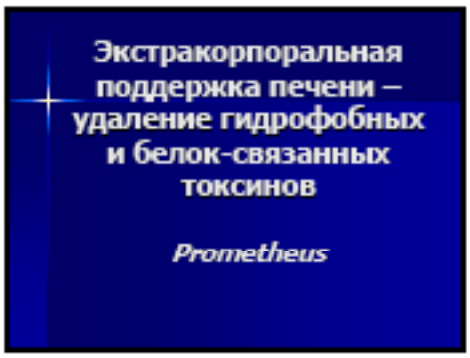


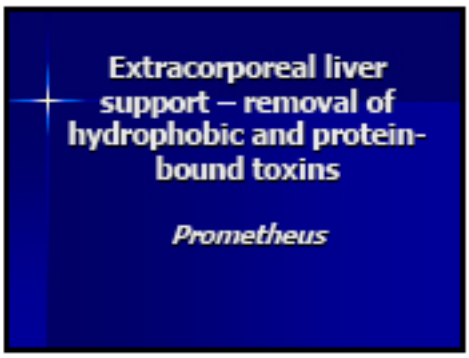
http://plasmapheres2013.ru/

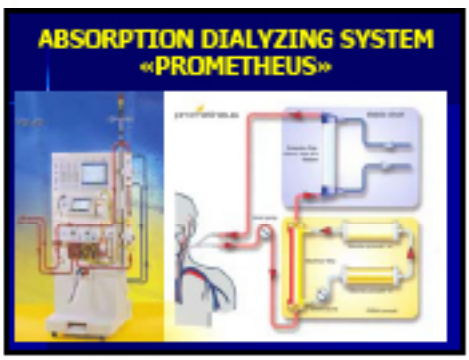
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



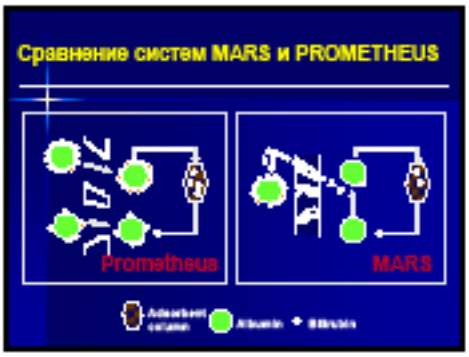


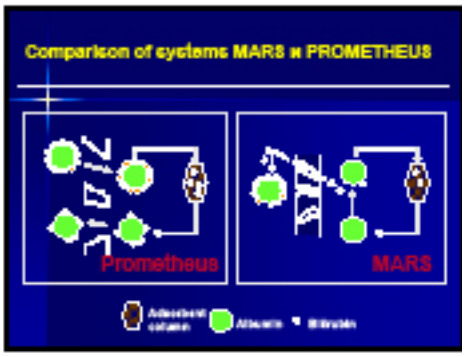


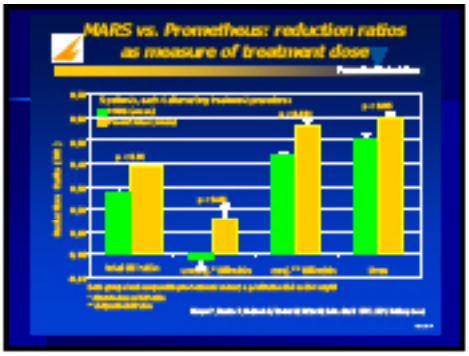


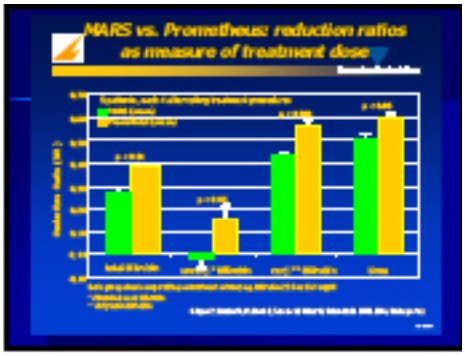


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

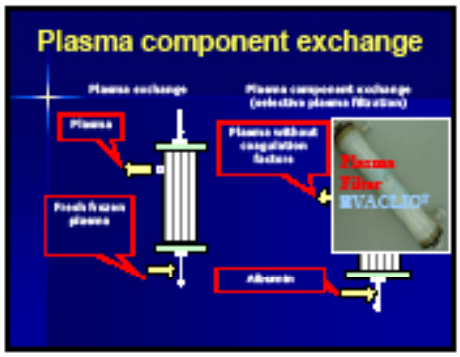


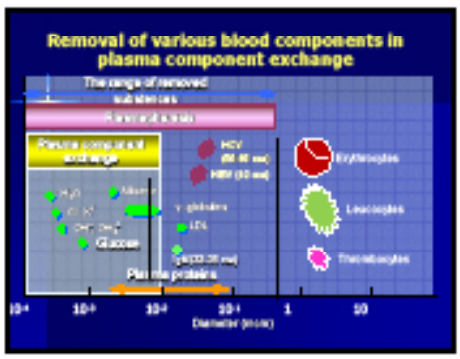


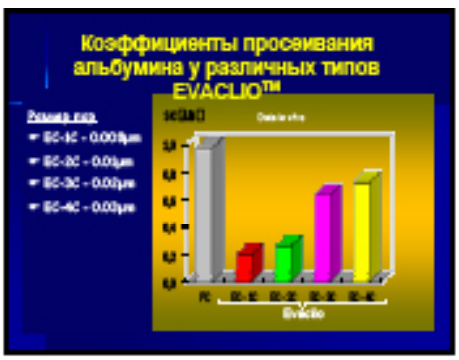


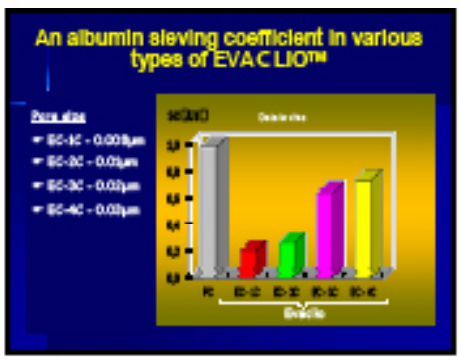


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

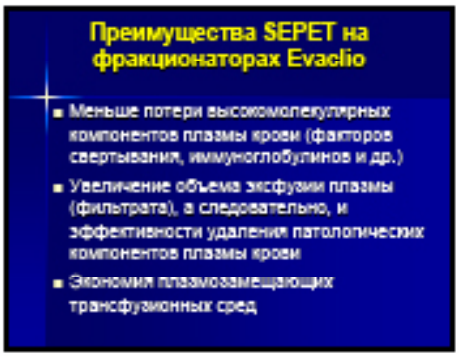


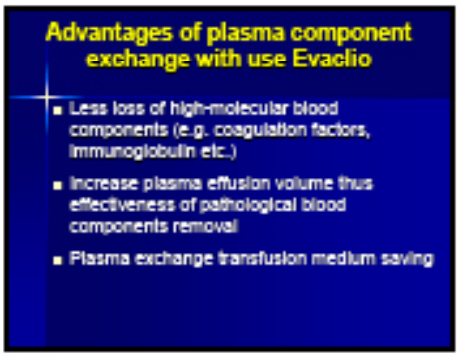


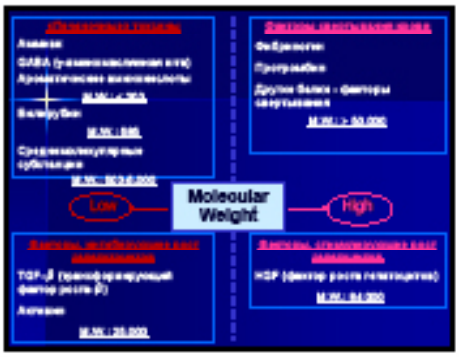


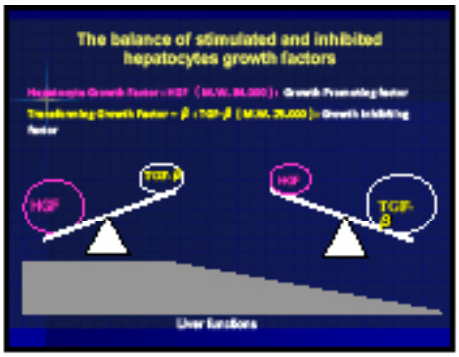


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

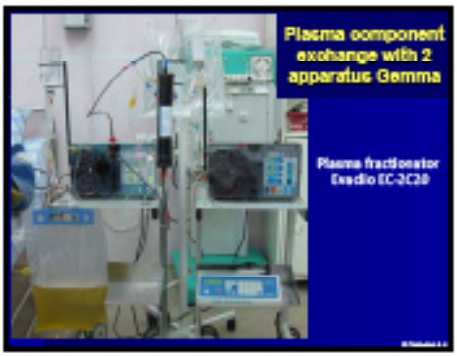


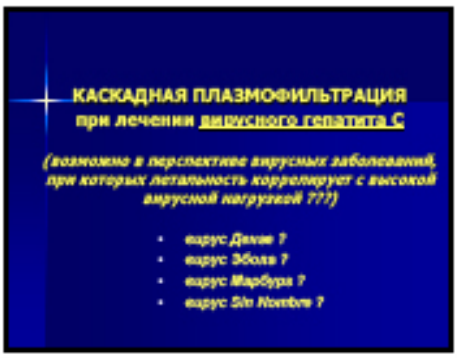


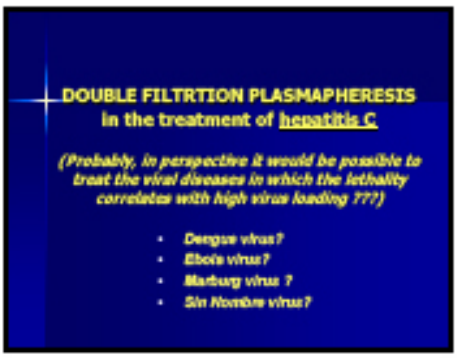




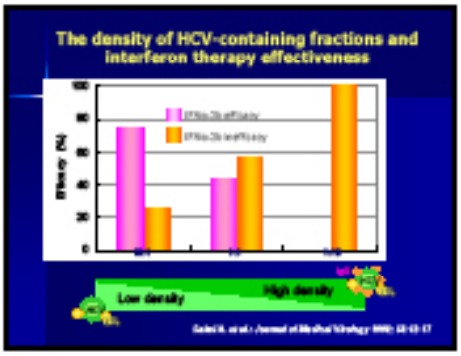
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

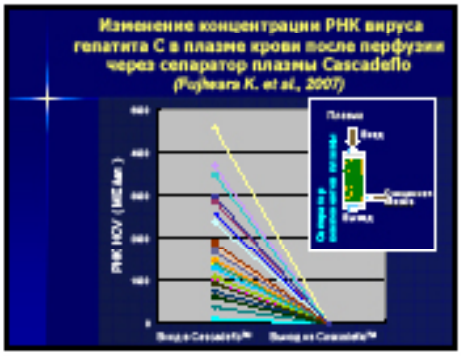


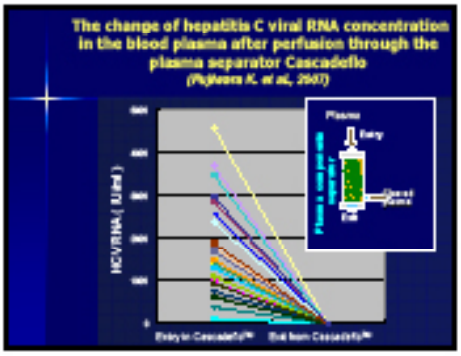


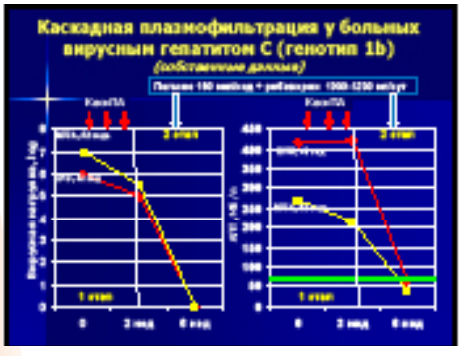


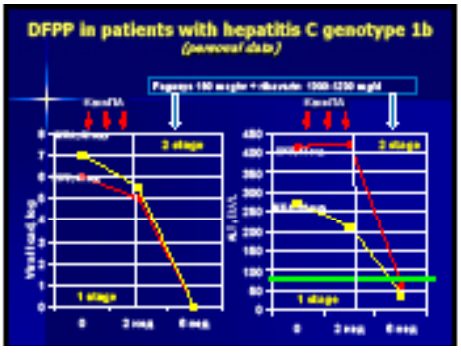
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments





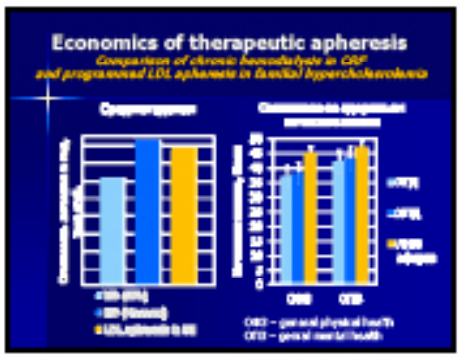


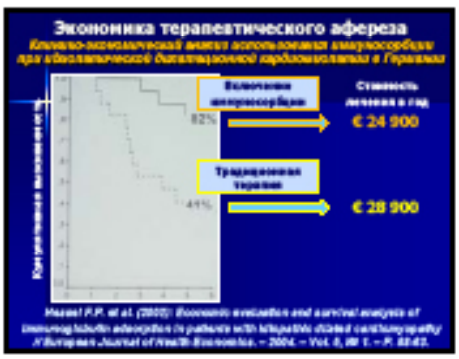


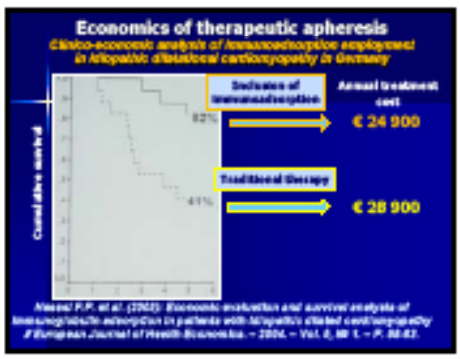


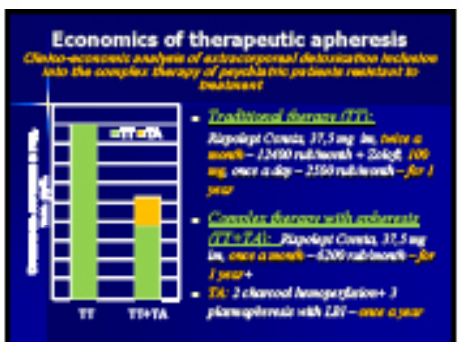
http://plasmapheres2013.ru/

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

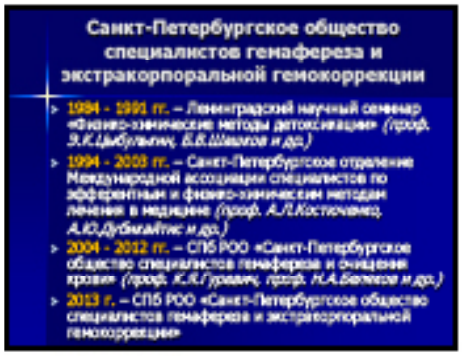


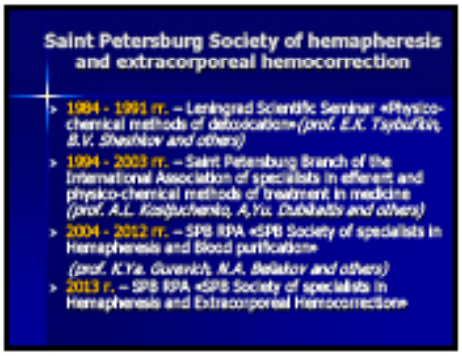






Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

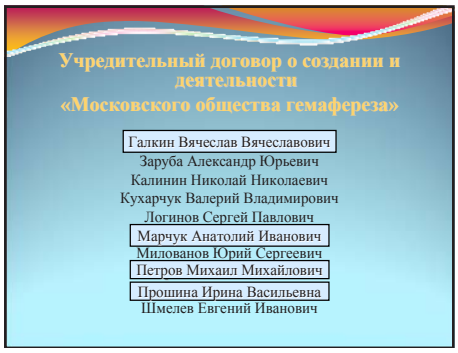


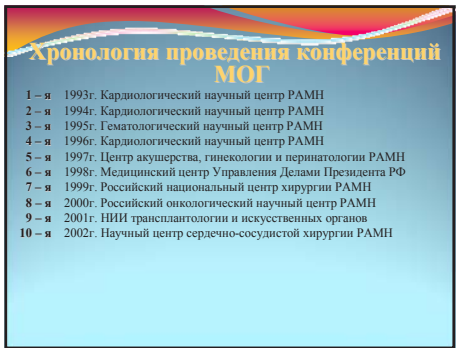


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

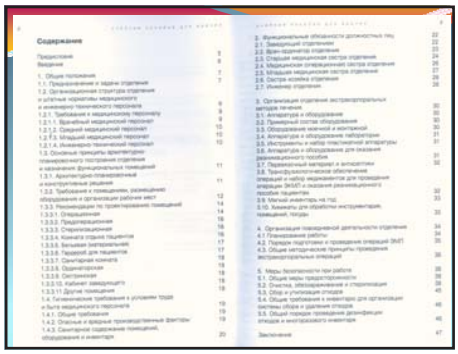
Московское общество гемафереза: вчера, сегодня и завтра

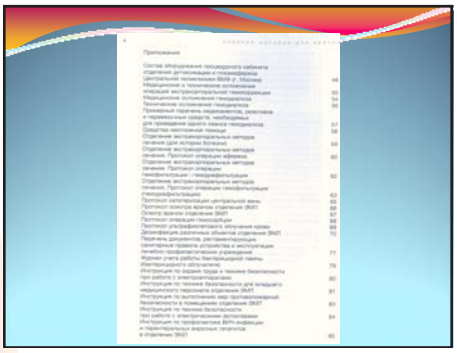
Николай Николаевич Калинин
(Москва, Россия)





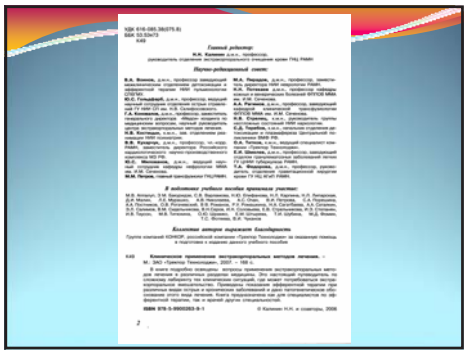
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments





http://plasmapheres2013.ru/

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



Лечебный плазмаферез
Показания к использованию экстракорпоральных методов лечения

1. Акушерство и гинекология

Плазмаферез

- при гестозах беременных
- в комплексном лечении генитальных инфекций
- при синдроме гиперстимуляции яичников
- в комплексном лечении хронических рецидивирующих сальпингоофоритов
- в сочетании с ультрафиолетовым облучением крови у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков
- при климактерическом синдроме
- в лечении предменструального синдрома
- в комплексном лечении гнойно-септических заболеваний
- в терапии привычного невынашивания беременности
- в подготовке больных с трубно-перитонеальным бесплодием к программе ЭКО и переносу эмбриона в полость матки
- в лечении холестатического гепатоза беременных
- при акушерском сепсисе
- при резус-конфликте во время беременности

Лечебный плазмаферез
Показания к использованию экстракорпоральных методов лечения

2. Гематология

Плазмаферез

- при парапротеинемических гемобластозах
- при апластической анемии
- при порфирии
- при антифосфолипидном синдроме
- при тромбофилиях
- при несовместимости реципиента с донором по антигенам системы АВО перед аллотрансплантацией костного мозга

Плазмаферез и лейкоцитаферез в лечении гиперлейкоцитозов

Лечебный плазмаферез
Показания к использованию экстракорпоральных методов лечения

3. Хирургия

Плазмаферез

- при остром внутрисосудистом гемолизе
- при синдроме ишемии – реперфузии
- после пересадки почки
- при синдроме длительного сдавления и синдроме позиционного сдавления
- после осложненных кардиохирургических вмешательств
- в лечении полиорганной недостаточности
- при ангиопатиях различного генеза
- при остром панкреатите
- при остром холецистите
- при ожоговой болезни
- при перитоните

Лечебный плазмаферез
Показания к использованию экстракорпоральных методов лечения

4. Онкология

Плазмаферез

- у онкологических больных (пред- и послеоперационный период)
- у онкологических больных на фоне лучевой терапии
- у онкологических больных на фоне химиотерапии
- экстракорпоральная иммунофармакотерапия у онкологических больных

Лечебный плазмаферез
Показания к использованию экстракорпоральных методов лечения

5. Пульмонология

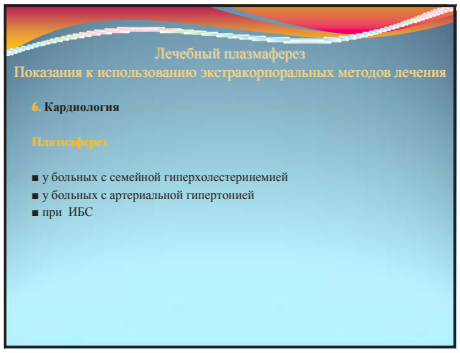
Плазмаферез

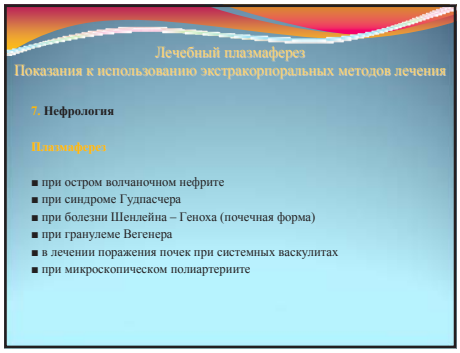
- при фиброзирующих альвеолитах
- при саркоидозе органов дыхания
- при бронхиальной астме
- у больных туберкулезом органов дыхания в фазе прогрессирования
- у больных туберкулезом органов дыхания с сопутствующей патологией
- у больных туберкулезом органов дыхания, лечение которого осложнилось непереносимостью противотуберкулезных препаратов

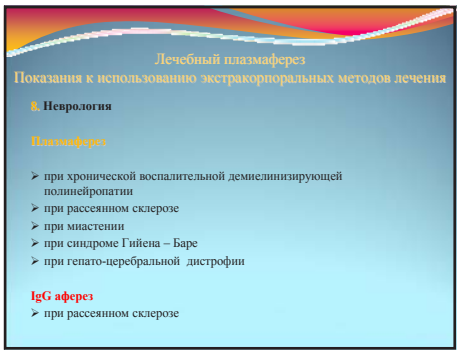
Лимфоцитоплазмаферез с экстракорпоральной модификацией лимфоцитов кортикостероидами

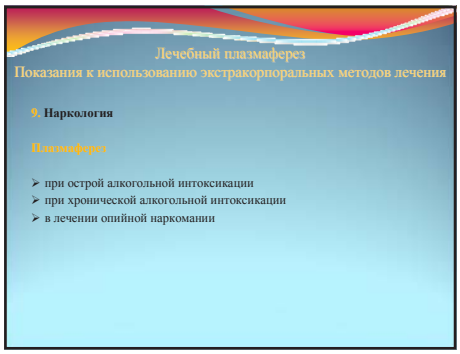
- при саркоидозе органов дыхания
- при фиброзирующих альвеолитах

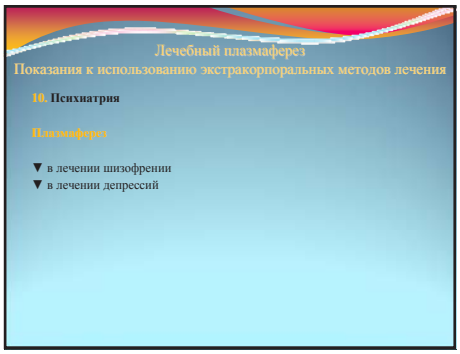
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

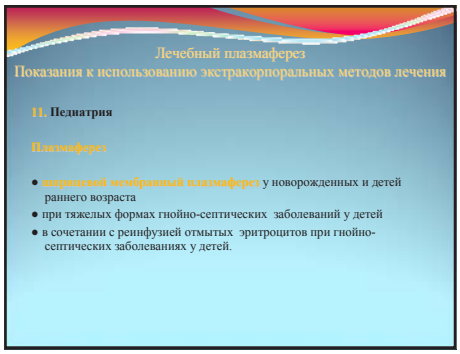












Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Лечебный плазмаферез
Показания к использованию экстракорпоральных методов лечения

12. Отоларингология

Плазмаферез

- при поллинозах и аллергической рино-синусопатии
- при синдроме Шегрена

Реоферез

- при острой и подострой сенсорной тугоухости

Лечебный плазмаферез
Показания к использованию экстракорпоральных методов лечения

13. Дерматология

Плазмаферез

- в терапии псориаза
- в терапии атопического дерматита
- в терапии ангиитов
- в терапии узловатой почесухи (пруриго).
- в терапии хронической и солнечной крапивницы
- в терапии пузырчатки
- в терапии буллезного пемфигоида
- в терапии герпетиформного дерматита Дюринга
- в терапии стойкой возвышающейся эритемы
- в терапии гангренозной пиодермии
- в терапии криоглобулинемии
- в терапии острого эпидермального некролиза (синдром Лайелла)
- в терапии очаговой склеродермии
- в терапии дерматомиозита
- в терапии склеромикседемы Аридта-Готтрона

Лечебный плазмаферез
Показания к использованию экстракорпоральных методов лечения

14. Реаниматология и интенсивная терапия критических состояний

Плазмаферез

- при респираторном дистресс-синдроме (РДС)
- при септических состояниях
- при полиорганной недостаточности
- при ДВС-синдроме
- при отеке Квинке

Лечебный плазмаферез
Показания к использованию экстракорпоральных методов лечения

15. Эндокринология

Плазмаферез

- при заболеваниях щитовидной железы
- при сахарном диабете
- у больных с сахарным диабетом, диабетической стопой и метаболическим синдромом

Реоферез

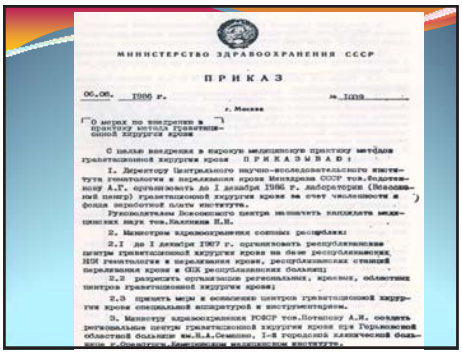
- при диабетической и старческой макулодистрофии

Лечебный плазмаферез
Показания к использованию экстракорпоральных методов лечения

16. При некоторых других заболевания

Плазмаферез

- при инфекционных заболеваниях
- при глазных болезнях
- при хронических диффузных заболеваниях печени
- при ревматоидном артрите



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

П Р И К А З

06.06. 1986 г. № 1098

г. Москва

О мерах по внедрению в практику метода гравитационной хирургии крови

С целью внедрения в широкую медицинскую практику метода гравитационной хирургии крови П Р И К А З Ы В А Ю:

1. Директору Центрального научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Минздрава СССР тов. Болотянову А.Г. организовать до 1 декабря 1986 г. лабораторию (Всесоюзный центр) гравитационной хирургии крови за счет численности и фонда заработной платы института.

Руководителем Всесоюзного центра назначить кандидата медицинских наук тов. Калинина Н.Н.

2. Министрам здравоохранения союзных республик:

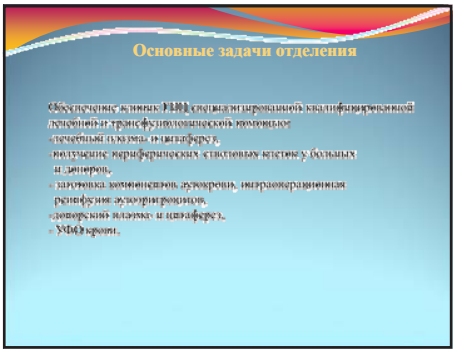
2.1 до 1 декабря 1987 г. организовать республиканские центры гравитационной хирургии крови на базе республиканских НИИ гематологии и переливания крови, республиканских станций переливания крови и СЭК республиканских больниц;

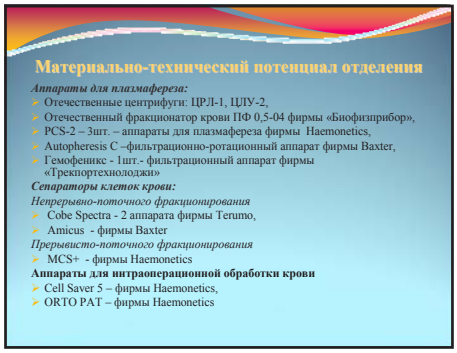
2.2 разработать организацию региональных, краевых, областных центров гравитационной хирургии крови;

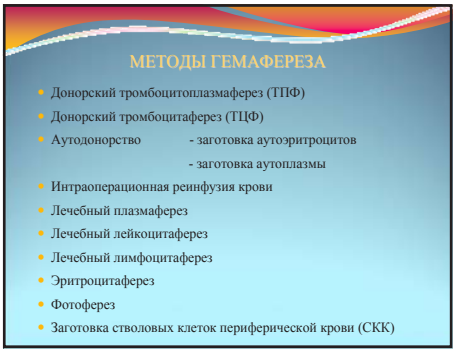
2.3 принять меры к оснащению центров гравитационной хирургии крови специальной аппаратурой и инструментарием.

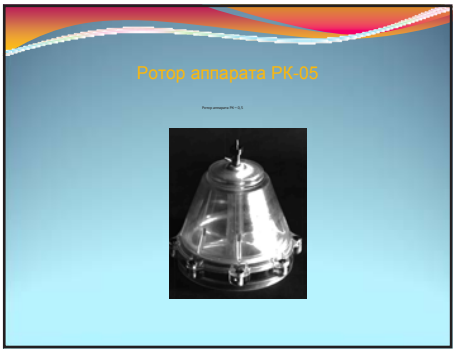
3. Министру здравоохранения РСФСР тов. Потапову А.И. создать региональные центры гравитационной хирургии крови при Горьковской областной больнице им. Н.А. Семашко, 1-й городской клинической больнице г. Ярославля, Ленинградском медицинском институте.

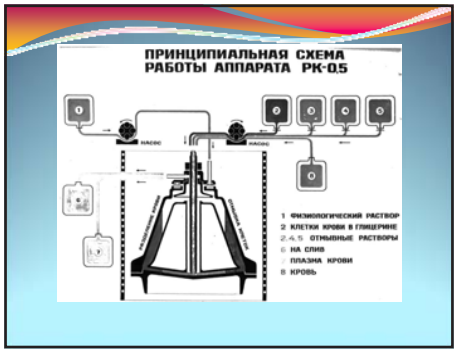
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



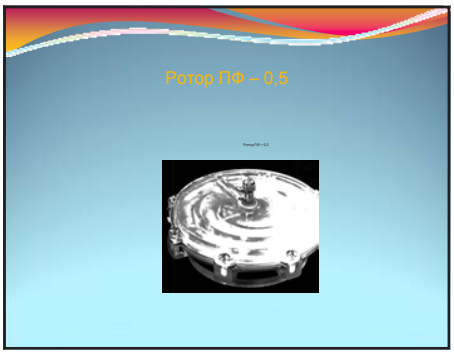




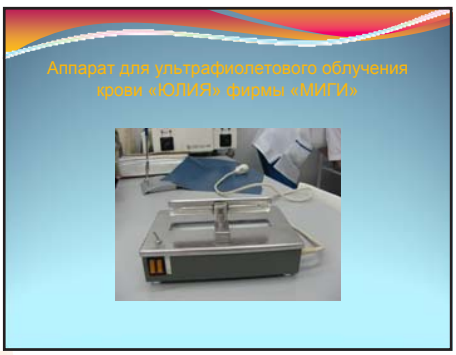




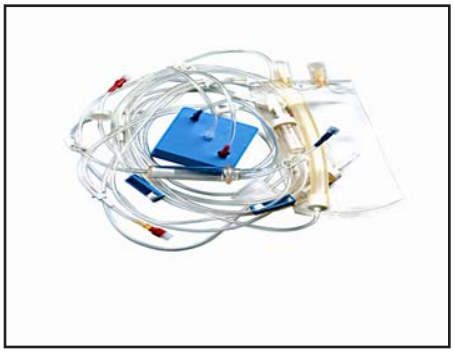
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

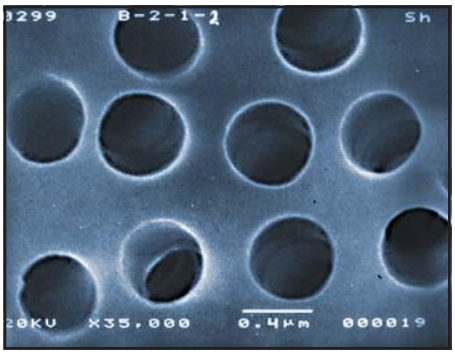


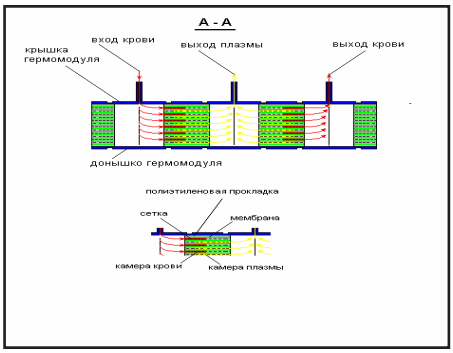
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



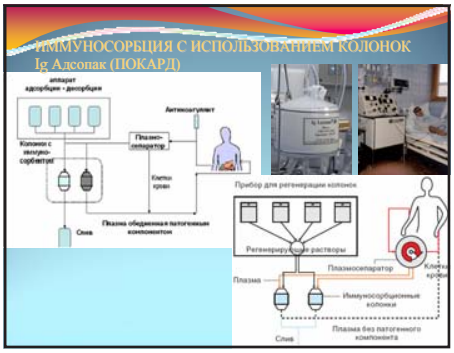
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments







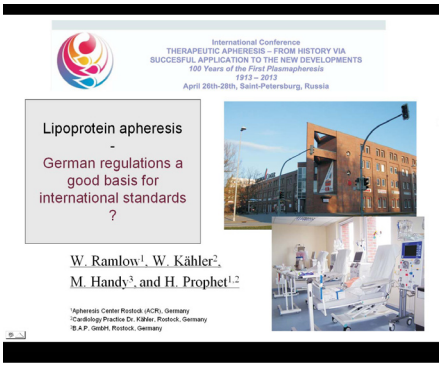
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Therapeutic apheresis in Germany. German regulations a good basis for international standards?

Wolfgang Ramlow
(Rostok, Germany)



Current Situation
Apheresis Center Rostock (ACR)

- Currently 43 patients on chronic lipoprotein apheresis (LPA) treatment
  - 20/43 → LDL
  - 10/43 → LDL + Lp(a)
  - 13/43 → Lp(a)
- Appr. 1,800 LPA treatments annually
- Other apheresis indications
  - Immune apheresis (mainly ulcerative colitis)
  - Hemorheopheresis (mainly sudden hearing loss)
- 13 different apheresis systems in use

Apheresis Therapy (AT)
Major fields of application

- Hyperlipoproteinemia (LDL apheresis / Lp(a) apheresis)
- Immune-mediated diseases (Immune apheresis = IA)
- Microcirculatory disturbances (Hemorheopheresis)
- Critical care (Toxin apheresis)
- Oncology (Cytoreduction)

Apheresis Therapy (AT)
Current status

- Many technologies
- Many reports
- Poor scientific evidence
- Low acceptance outside the "apheresis community"
- Regulations for approval /reimbursement differ from region to region

Lipoprotein Apheresis (LPA)
Definition

- Treatment procedure utilizing apheresis technologies that remove either preferentially, selectively or specifically

  - Low Densitiy Lipoprotein (LDL) Cholesterol (LDL-C)

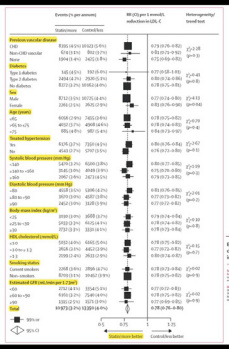
  and / or

  - Lipoprotein(a) (Lp(a))

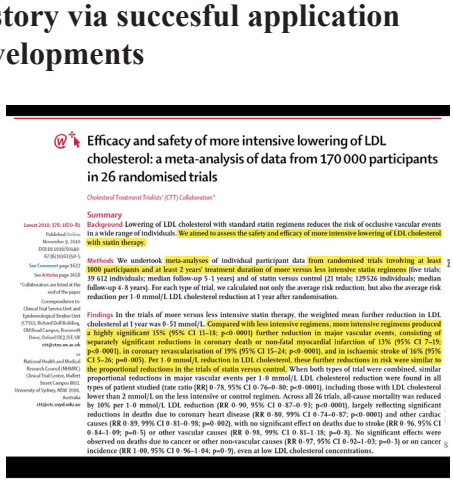
  from the patient's blood or plasma.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

LDL - Cholesterol
Lipoprotein (a)
-
independent risk factors
for cardiovascular disease (CVD)
development + progression



CTT Collaborators
Lancet (2010)376: 1670



Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*

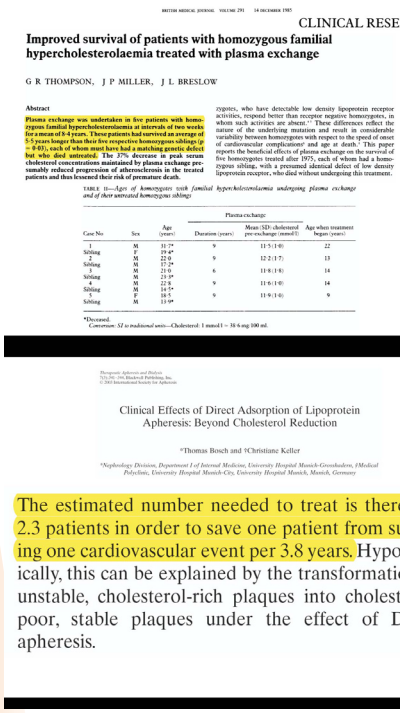
Summary

Background Lowering of LDL cholesterol with standard statin regimens reduces the risk of occlusive vascular events in a wide range of individuals. We aimed to assess the safety and efficacy of more intensive lowering of LDL cholesterol with statin therapy.

Methods We undertook meta-analyses of individual participant data from randomised trials involving at least 1000 participants and at least 2 years' treatment duration of more versus less intensive statin regimens (five trials; 39 612 individuals; median follow-up 5·1 years) and of statin versus control (21 trials; 129 526 individuals; median follow-up 4·8 years). For each type of trial, we calculated not only the average risk reduction, but also the average risk reduction per 1·0 mmol/L LDL cholesterol reduction at 1 year after randomisation.

Findings In the trials of more versus less intensive statin therapy, the weighted mean further reduction in LDL cholesterol at 1 year was 0·51 mmol/L. Compared with less intensive regimens, more intensive regimens produced a highly significant 15% (95% CI 11–18; p<0·0001) further reduction in major vascular events, consisting of separately significant reductions in coronary death or non-fatal myocardial infarction of 13% (95% CI 7–19; p<0·0001), in coronary revascularisation of 19% (95% CI 15–24; p<0·0001), and in ischaemic stroke of 16% (95% CI 5–26; p=0·005). Per 1·0 mmol/L reduction in LDL cholesterol, these further reductions in risk were similar to the proportional reductions in the trials of statin versus control. When both types of trial were combined, similar proportional reductions in major vascular events per 1·0 mmol/L LDL cholesterol reduction were found in all types of patient studied (rate ratio [RR] 0·78, 95% CI 0·76–0·80; p<0·0001), including those with LDL cholesterol lower than 2 mmol/L on the less intensive or control regimen. Across all 26 trials, all-cause mortality was reduced by 10% per 1·0 mmol/L LDL reduction (RR 0·90, 95% CI 0·87–0·93; p<0·0001), largely reflecting significant reductions in deaths due to coronary heart disease (RR 0·80, 99% CI 0·74–0·87; p<0·0001) and other cardiac causes (RR 0·89, 99% CI 0·81–0·98; p=0·002), with no significant effect on deaths due to stroke (RR 0·96, 95% CI 0·84–1·09; p=0·5) or other vascular causes (RR 0·98, 99% CI 0·81–1·18; p=0·8). No significant effects were observed on deaths due to cancer or other non-vascular causes (RR 0·97, 95% CI 0·92–1·03; p=0·3) or on cancer incidence (RR 1·00, 95% CI 0·96–1·04; p=0·9), even at low LDL cholesterol concentrations.

No randomized controlled large-scale apheresis trials evaluating clinical endpoints ...
-
... but NNT to prevent cardiovascular events (CVE) is very low



CLINICAL RESEARCH

Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange

G R THOMPSON, J P MILLER, J L BRESLOW

Abstract

Plasma exchange was undertaken in five patients with homozygous familial hypercholesterolaemia at intervals of two weeks for a mean of 8·4 years. These patients had survived an average of 5·5 years longer than their five respective homozygous siblings (p = 0·03), each of whom must have had a matching genetic defect but who died untreated. The 27% decrease in peak serum cholesterol concentrations maintained by plasma exchange presumably reduced progression of atherosclerosis in the treated patients and thus lessened their risk of premature death.

zygotes, who have detectable low density lipoprotein receptor activities, respond better than receptor negative homozygotes, in whom such values are absent.[7] These differences reflect the nature of the underlying mutation and result in considerable variability between homozygotes with respect to the speed of onset of cardiovascular complications[7] and age at death.[7] This paper reports the beneficial effects of plasma exchange on the survival of five homozygotes treated after 1975, each of whom had a homozygous sibling, with a presumed identical defect of low density lipoprotein receptor, who died without undergoing this treatment.

TABLE 1—*Ages of homozygotes with familial hypercholesterolaemia undergoing plasma exchange and of their untreated homozygous siblings*

Case No	Sex	Age (years)	Plasma exchange: Duration (years)	Mean (SD) cholesterol pre-exchange (mmol/l)	Age when treatment began (years)
1	M	31·7*	9	11·5 (1·0)	22
Sibling	F	29·4*			
2	M	22·0	9	12·2 (1·7)	13
Sibling	M	17·2*			
3	M	21·0	6	11·6 (1·9)	14
Sibling	M	19·5*			
4	M	22·8	9	11·6 (1·9)	14
Sibling	M	14·5*			
5	F	16·5	9	11·9 (1·6)	9
Sibling	M	13·9*			

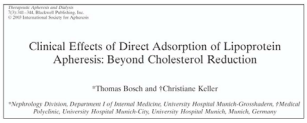
*Deceased.
Conversion: SI to traditional units—Cholesterol: 1 mmol/l = 38·6 mg/100 ml.

Clinical Effects of Direct Adsorption of Lipoprotein Apheresis: Beyond Cholesterol Reduction

*Thomas Bosch and †Christiane Keller

*Nephrology Division, Department I of Internal Medicine, University Hospital Munich-Grosshadern, †Medical Polyclinic, University Hospital Munich-City, University Hospital Munich, Munich, Germany

The estimated number needed to treat is therefore 2.3 patients in order to save one patient from suffering one cardiovascular event per 3.8 years. Hypothetically, this can be explained by the transformation of unstable, cholesterol-rich plaques into cholesterol-poor, stable plaques under the effect of DALI apheresis.



Clinical Effects of Direct Adsorption of Lipoprotein Apheresis: Beyond Cholesterol Reduction

*Thomas Bosch and †Christiane Keller

*Nephrology Division, Department I of Internal Medicine, University Hospital Munich-Grosshadern, †Medical Polyclinic, University Hospital Munich-City, University Hospital Munich, Munich, Germany

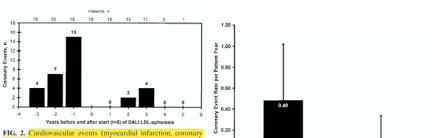


FIG. 2. Cardiovascular events (myocardial infarction, coronary bypass operation, percutaneous transluminal coronary angioplasty/stent implantation) in the three years before and during 5 years (mean follow up of 3.8 years) after the start of chronic direct adsorption of lipoproteins (DALI) apheresis in 18 patients. The chronic DALI therapy was started at time point 0. In the years 1, 4 and 5, the event rate under DALI apheresis was zero. As the time on DALI varied for the different patients, the number of evaluable patients for each year is given on the top of the figure. There were no drop-outs and mortality was 0%.

FIG. 3. Mean coronary event rate per patient year during the 3 years before direct adsorption of lipoproteins (DALI) (pre) and during chronic DALI therapy (post) at a mean follow up 3.8 years. The reduction was highly statistically significant ($P < 0.004$).

CLINICAL RESEARCH

Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events

Beate R Jaeger[a,*], Yvonne Richter[a], Dorothea Nagel[a], Franz Heigl[b], Anja Vogt[b], Eberhard Roeseler[c], Klaus Parhofer[d], Wolfgang Ramlow[e], Michael Koch[f], Gerd Utermann[g], Carlos A Labarrere[h,i] and Dietrich Seidel[a], for the Group of Clinical Investigators[11]

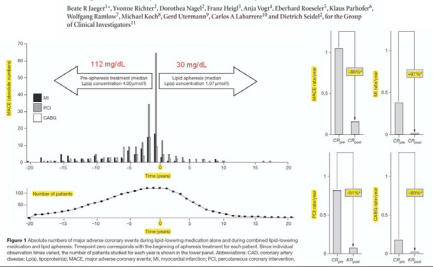


Figure 1 Absolute numbers of major adverse coronary events during lipid-lowering medication alone and during combined lipid-lowering medication and lipid apheresis. Timepoint zero corresponds with the beginning of apheresis treatment for each patient. Since individual observation times varied, the number of patients studied for each year is shown in the lower panel. Abbreviations: CAD, coronary artery disease; Lp(a), lipoprotein(a); MACE, major adverse coronary events; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention.

http://plasmapheres2013.ru/

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Lp(a) Apheresis – Event Rate

Jaeger et al. NatClin.Pract.Cardiovasc.Med. (2009) 6:229-239

- 120 patients with "isolated" hyperlipoproteinemia(a)
  - 297 events / 120 patients * 5 yrs → 0.45 events per year before initiation of apheresis
  - 57 events / 120 patients * 5.5 yrs → 0.09 events per year since initiation of apheresis
- Reduction of annual event rate by 78.9%
- In order to prevent 1 cardiovascular event appr. 3 patients need to be treated for 1 yr

Current Status Of Apheresis Therapy

Approval + Reimbursement
(international perspective)

Approved LDL-Apheresis Indications in Japan
Covered by Insurance

- Homozygous FH
  - LDL-C > 500 mg/dL (13 mmol/L)
  - Documentation of xanthoma, ECG and angiographic changes
- Heterozygous FH
  - LDL-C > 400 mg/dL (10.4 mmol/L) before medication
  - LDL-C > 250 mg/dL (6.5 mmol/L) on medication
  - Documentation of xanthoma, ECG and angiographic changes (CHD mandatory)
  - Patients have to cover 30% of treatment costs on their own

Approved LDL-Apheresis Indications in US
Covered by Insurance

- Homozygous FH
  - LDL-C > 500 mg/dL (13 mmol/L)
  - 6 months maximum diet and lipid lowering medication
  - Early initiation in children
- Heterozygous FH
  - LDL-C > 300 mg/dL (7.8 mmol/L) without coronary heart disease
  - LDL-C > 200 mg/dL (5.2 mmol/L) with coronary heart disease
  - 6 months maximum diet and lipid lowering medication

Approved Apheresis Indications in Germany
Covered by Insurance

- LDL apheresis
- Lp(a) apheresis (since 2008)

Lipoprotein Apheresis (LPA)
Technical requirements (Germany)

- CE labeled device (safety and tolerability, technical performance)
- At least 60% reduction of target substance compared to baseline plasma concentration in less than 6 hours treatment time

Selective LPA Technologies
Approved and reimbursed in Germany

- Whole blood system (hemoperfusion) – 2 systems
- Double filtration plasmapheresis – 3 systems
- Plasma precipitation – 1 system
- Plasma adsorption (single column) – 1 system
- Plasma adsorption (two columns) single use – 1 system
- Plasma adsorption (two columns) multiple use – 3 systems

Current Situation
Lipoprotein apheresis (GERMANY)

- Appr. 1,500 patients on regular LPA treatment
  - 60,000 – 70,000 LPA treatments annually
- Annual approval needed for financial coverage
  - Local expert committees (physicians and representatives from insurance companies)
  - Single case applications by apheresis expert
  - 2 independent expert opinions by angiologist / cardiologist and lipidologist
- Reimbursement fee
  - Appr. 700 – 1,100 €

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Lipoprotein Apheresis (LPA)
Background for the approval in Germany

- DL-Cholesterol (LDL-C) and lipoprotein(a) (Lp(a)) are independent cardiovascular risk factors
- In a subgroup of high-risk cardiovascular patients the recommended target levels for LDL-C / Lp(a) cannot be achieved despite utilization of all conservative treatment options
- LDL apheresis has a strong potential to lower LDL-C / Lp(a) levels in addition to any other treatment option
- Large-scale randomized controlled trials are hardly to perform under the specific conditions concerned (orpan disease subgroup)

LDL - Apheresis
Approval and Reimbursement Regulations in Germany

- Patients with hypercholesterolemia who do not reach the target levels of LDL-C according to established guidelines of International Scientific Societies
  - Depending on the patient's individual risk profile (use established risk scores in primary prevention)
  - After all other established treatment options have failed or have been proven to be intolerant or contraindicated (official report to regulatory authorities mandatory)

LDL - Apheresis
Treatment goals adapted from ESC / EAS guidelines 2011

- LDL-hypercholesterolemia
  - → LDL-C < 2.58 mmol/L (100 mg/dL)
  - → LDL-C < 1,80 mmol/L (70 mg/dL), if feasible

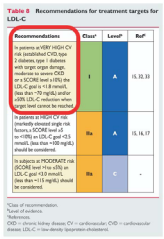


Table 8 Recommendations for treatment targets for LDL-C

Recommendations	Class*	Level*	Ref*
In patients at VERY HIGH CV risk (established CVD, type 2 diabetes, type 1 diabetes with target organ damage, moderate to severe CKD or ≥1 SCORE level ≥5% the LDL-C goal is <1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL) and/or ≥50% LDL-C reduction when target level cannot be reached.	I	A	15, 32, 33
In patients at HIGH CV risk (markedly elevated single risk factors, a SCORE level ≥3 to <5%) an LDL-C goal <2.5 mmol/L (less than ~100 mg/dL) should be considered.	IIa	A	15, 16, 17
In subjects at MODERATE risk (SCORE level >1 to ≤5%) an LDL-C goal <3.0 mmol/L (less than ~115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

*Class of recommendation.
*Level of evidence.
*References.
CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol.

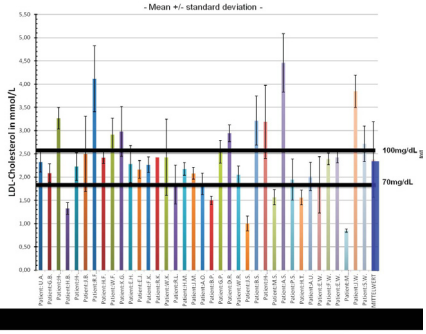
REINER et al., Eur. Heart J. (2011), 32:1769-1818

Lipoprotein Apheresis
Lipid lowering medication 2012 (40 apheresis patients*)

Lipid lowering drug	Number	Tablets / day (all patients)	Compounds / day (per patient)	Tablets / day (per patient)
Statins	33			
Nicotinic acid anal.	20			
Fibrates	18			
Omega-3 fatty acids	33			
Ezitimibe	15			
Cholestagel	12			
Others	4			
		212	3.4	5.3

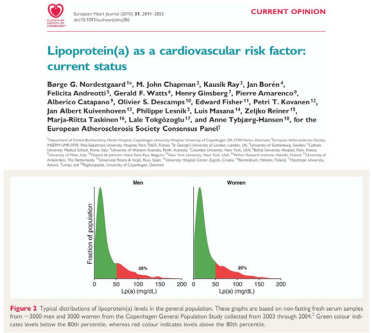
*Data from Apheresis Center Rostock (ACR)

Averaged LDL-cholesterol levels from first treatment intervals
last 6 months
- Mean +/- standard deviation -



Particularities
Lp(a) in comparison to LDL-C

- DL-C and Lp(a) are both linked to atherosclerotic cardiovascular disease but only for LDL-C there is evidence that lowering of elevated levels is associated with clinical benefit
- or Lp(a) the cardiovascular risk is associated only with special isoforms
- nfluence of diet and physical activity on Lp(a) levels is negligible
- espite recent developments effective Lp(a) lowering medication is not available yet
- aboratory methods for Lp(a) measurement show great variation


CURRENT OPINION

Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status

Børge G. Nordestgaard[1]*, M. John Chapman[2], Kausik Ray[3], Jan Borén[4], Felicita Andreotti[5], Gerald F. Watts[6], Henry Ginsberg[7], Pierre Amarenco[8], Alberico Catapano[9], Olivier S. Descamps[10], Edward Fisher[11], Petri T. Kovanen[12], Jan Albert Kuivenhoven[13], Philippe Lesnik[2], Luis Masana[14], Zeljko Reiner[15], Marja-Riitta Taskinen[16], Lale Tokgözoglu[17], and Anne Tybjærg-Hansen[18], for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[†]

Figure 2 Typical distributions of lipoprotein(a) levels in the general population. These graphs are based on non-fasting fresh serum samples from ~3000 men and 3000 women from the Copenhagen General Population Study collected from 2003 through 2004.[7] Green colour indicates levels below the 80th percentile, whereas red colour indicates levels above the 80th percentile.

Lp(a) Apheresis
Treatment goals adapted from ESC / EAS guidelines 2011

- Hyperlipoproteinemia(a)
  - Lp(a) < 80th percentile (≈50mg/dL)

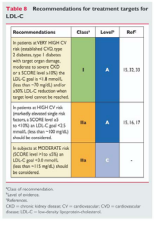


Table 8 Recommendations for treatment targets for LDL-C

Recommendations	Class*	Level*	Ref*
In patients at VERY HIGH CV risk (established CVD, type 2 diabetes, type 1 diabetes with target organ damage, moderate to severe CKD or ≥1 SCORE level ≥5% the LDL-C goal is <1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL) and/or ≥50% LDL-C reduction when target level cannot be reached.	I	A	15, 32, 33
In patients at HIGH CV risk (markedly elevated single risk factors, a SCORE level ≥3 to <5%) an LDL-C goal <2.5 mmol/L (less than ~100 mg/dL) should be considered.	IIa	A	15, 16, 17
In subjects at MODERATE risk (SCORE level >1 to ≤5%) an LDL-C goal <3.0 mmol/L (less than ~115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

*Class of recommendation.
*Level of evidence.
*References.
CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol.

REINER et al., Eur. Heart J. (2011), 32:1769-1818

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Lp(a) Apheresis

Approval and reimbursement regulations in Germany

- Patients with LDL-C levels within the normal range and Lp(a) levels ≥ 60 mg/dL despite maximal tolerable medication
  - Reference value ≤ 30 mg/dL but
    - ✓ Methodological variability

AND

- Proof of progressive atherosclerotic CVD
  - No definition yet

CVD = cardiovascular disease

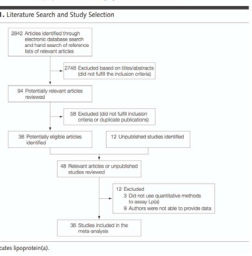
JAMA
Online article and related content current as of April 21, 2010.

Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality

The Emerging Risk Factors Collaboration

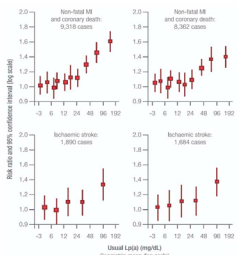
JAMA. 2009;302(4):412-423 (doi:10.1001/jama.2009.1063)
http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/302/4/412

Figure 1. Literature Search and Study Selection

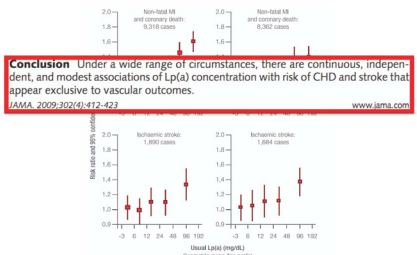


Lp(a) indicates lipoprotein(a).

JAMA
Online article and related content current as of April 21, 2010.
Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality
The Emerging Risk Factors Collaboration
JAMA. 2009;302(4):412-423 (doi:10.1001/jama.2009.1063)
http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/302/4/412



JAMA
Online article and related content current as of April 21, 2010.
Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality
The Emerging Risk Factors Collaboration
JAMA. 2009;302(4):412-423 (doi:10.1001/jama.2009.1063)
http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/302/4/412



Conclusion Under a wide range of circumstances, there are continuous, independent, and modest associations of Lp(a) concentration with risk of CHD and stroke that appear exclusive to vascular outcomes.

JAMA. 2009;302(4):412-423 www.jama.com

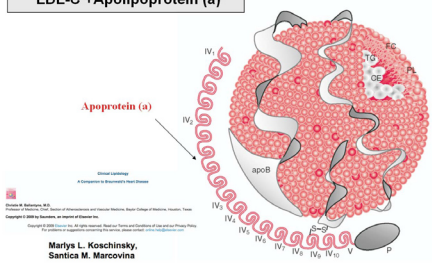
A Typical Candidate for Lp(a) Apheresis

M.W., ♂, 39 yrs., 67kg, Dyslipidemia

- Family: - Mother high Lp(a) without signs of premature or advanced atherosclerosis
  - 2 young daughters with high Lp(a)
- 06/2005: MI, RIVA-PTCA, 2x RIVA stents, cardiac arrest
- 07/2005: 3x CABG
- 10/2006: PTCA for high grade instent stenosis
- 09/2007: Chol. 3.3 (128); LDL 1.31 (50); **Lp(a) 107**; TG 0.8 (158) on medication
  Simvastatin 40, Ezetimibe 10, Niaspan 3g
  S-Crea,TSH and serum glucose normal
- Individual RF's: Smoking (until MI)
- Diagnosis: **HLP(a)**
- Measures: Initiation of lipoprotein apheresis 02/2008
- Current lab (time-averaged):
  LDL 1.05 (40); Lp(a) 68, TG 0.49 (35)
- Follow-up: No obvious progression of CHD yet
  Niaspan → Tredaptive
  Physical activity

HLp(a) = hyperliporotein(a)aemia

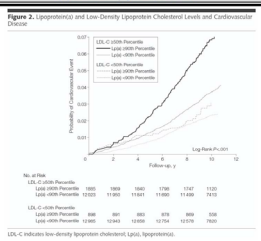
Lipoprotein (a) = LDL-C +Apolipoprotein (a)



Marlys L. Koschinsky, Santica M. Marcovina

JAMA
Online article and related content current as of January 11, 2010.
Lipoprotein(a), Measured With an Assay Independent of Apolipoprotein(a) Isoform Size, and Risk of Future Cardiovascular Events Among Initially Healthy Women
Jacqueline Suk Danik; Nader Rifai; Julie E. Buring; et al.
JAMA. 2006;296(11):1363-1370 (doi:10.1001/jama.296.11.1363)
http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/296/11/1363

Figure 2. Lipoprotein(a) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Cardiovascular Disease



LDL-C indicates low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a), lipoprotein(a).

German Regulations – A Good Basis ?

Lipoprotein apheresis

The German guidelines for approval and reimbursement of LPA are based on

- the fact that LDL-C and / or Lp(a) idependently promote atherosclerosis, which by German jurisdiction is accepted as life-threatening condition
- the principle that lowering elevated LDL-C and Lp(a) levels is beneficial
- the acceptance that the patient population requiring apheresis treatment meets the criteria for orphan disesase definition and therefore long-term randomized controlled trials are hardly to perform
- the prerequisite that apheresis is only reimbursed as ultima ratio treatment if suggested target levels cannot be reached by means of all established treatment options
- the assumption that future research might reveal new facts resulting in adjustment of target levels for CVRF (dynamic process)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

From the German Experience
towards a common European initiative

The German regulations for approval and reimbursement of lipoprotein apheresis could be a good basis for the development of common European guidelines

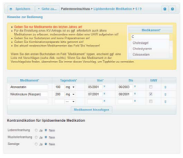
- Apart from Germany no general (nationwide) uniform financial coverage for LPA exists in other European countries
- Italy, Austria and Russia are the only countries, in which LDL-apheresis is also performed on a weekly basis in a few specialized centers
- France and UK → bi-weekly apheresis treatment
- In most countries only a few centers treat only very few patients

German Lipoprotein Apheresis Register

- Stores Lp(a)- and LDL-Apheresis treatments nationwide
- Multidisciplinary scientific advisory board (Head: Dr. V. Schettler)
- Launched May 2012 after 7-months pilot
- Database counts from March 20, 2013:
  - Centers: 61
  - Patients: 526
  - Treatments: 2 219
- Reports:
  - Average concentrations / lowering LDL-C and Lp(a)
  - Event rates
  - Side effects

German Lipoprotein Apheresis Register

- Inclusion
  - Physical characteristics, co-morbidity, family history, lab values, medication
- Treatment (at least one treatment / quarter)
  - Lab values (pre / post)
  - Side effects
  - Number of treatments / quarter
- End of treatment
  - Date of last treatment
  - Reasons



LDL / Lp(a) Apheresis
Major Future Tasks

- Prospective data collection (registries)
  - Multinational approach (transferable national databases)
- Harmonization of indications (guidelines)
- Collaborative approach by physicians, pharmaceutical and apheresis companies
  - Common activities to identify high-risk patients (screening programs)
  - Educational activities
  - Add-on trials

Selctive Apheresis Technologies
Promising future indications

- (Kidney) Transplantation
  - Antibody-mediated rejection
  - HLA-presensitized recipients
  - Blood group incompatibility
- Autoimmune bullous skin diseases
- Idiopathic dilated cardiomyopathy
- Atopic dermatitis
- Ulcerative colitis
- Coagulation factor inhibitors
- MS / myasthenia gravis
- Septic shock / liver failure / TTP / HUS
- Thrombangitis obliterans

http://plasmapheres2013.ru/

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Session 1

Therapeutic Apheresis: International Experience

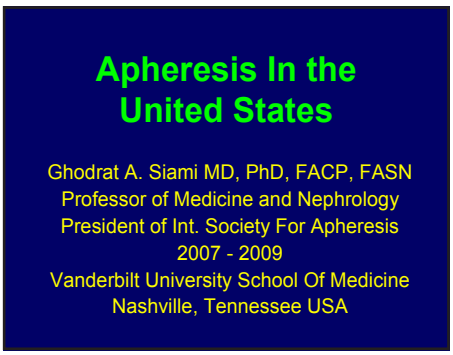
Moderators:

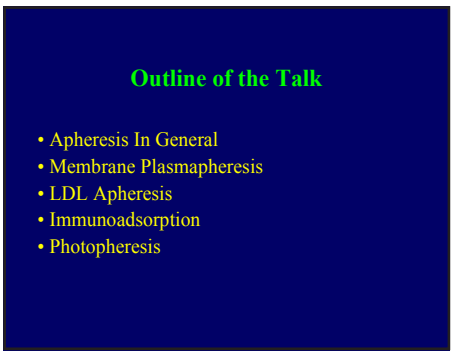
prof. Nikolay N. Kalinin (Russia)
prof. Ghodrat A. Siami (США)
prof. Alfonso Ramunni (Италия)

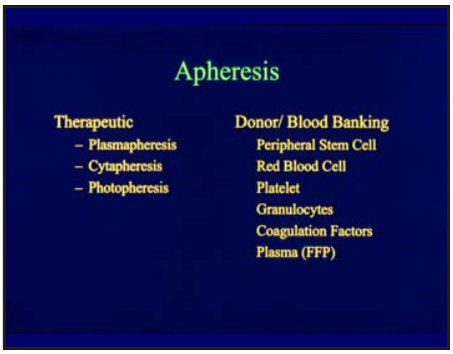
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

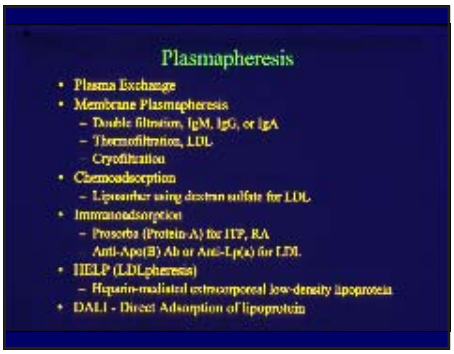
Apheresis in United States

Ghodrat A. Siami
(Nashville, USA)









Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Cytapheresis

- Lymphocytapheresis for leukocytosis
- Thrombocytapheresis for thrombocytosis
- Erythrocytapheresis for sickle cell crisis
- Peripheral blood stem cell collection
  - CD-34 bone marrow transplant
- Photopheresis
  - Cutaneous T-cell lymphoma
  - Transplant rejection
- Granulo/monocyte/Macroph. Collection
  -Adacolumn, Cellulose Acetate beads
  -To treat Ulcerative Colitis, RA

Apheresis Applications

Category I
Apheresis is standard and acceptable
Category II
Apheresis is generally acceptable
Category III
Insufficient evidence to establish efficacy
Category IV
Trials have shown lack of efficacy

Indications - Category I

Plasmapheresis
- Cryoglobulinemia
- Anti-GBM disease
- TTP
- Hyperviscosity syndrome
- Guillain-Barre syndrome
- Myasthenia gravis crisis
- Eaton-Lambert syndrome
- CIDP
- Polyneuropathy (paraprotein)
- Post-transfusion purpura
- Refsum's (phytanic acid)
- TMC
  - Homozygous or Hetero+CAD

Cytapheresis
- Sickle cell crisis
- ABO-incompatible BMT
- Leukocytosis
- Thrombocytosis
- CTCL (photopheresis)

Phlebotomy
- Polycythemia vera
- Porphyria
- Primary hemochromatosis

Indications - Category II

- HUS
- Myeloma
- Paraproteinemia
- RPGN (w/o anti-GBM)
- ITP (Protein A)
- Raynaud's disease
- SLE cerebritis
- Systemic vasculitis
- RA (Protein A)
- Hepatic encephalopathy
  - Liver dialysis
- Poisoning
- PB > 80%, VD < 0.2 L/Kg
- Thyroid storm
- Acetylsalicylic acid
- Coagulator factor inhibitors
- Bullous pemphigoid
- Pemphigus vulgaris

Indications - Category III

- Renal Tx - Presensitization
- Renal Tx - Recurrent FSGS
- Juvenile RA
- Progressive systemic sclerosis
- Aplastic anemia
- RBC aplasia
- AIHA (warm)
- Non-hematologic cancer
- Hemolytic disease (Newborn)
- Acute hepatic failure
- Fabry's disease (Glycosphingolipids)
- Grave's disease
- MS - acute, relapsing
- MS - chronic, progressive
- POEMS syndrome
- Polymyositis/dermatomyositis
- Rasmussen's encephalitis
- Stiff-Man's syndrome

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

PLASMA FILTER DATA

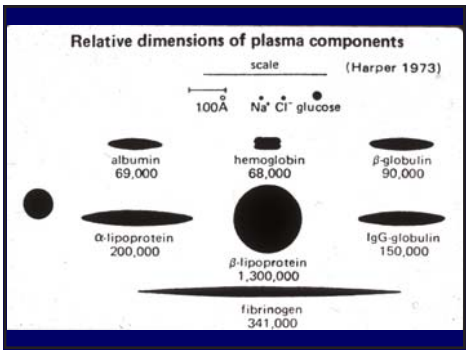
MEMBRANE		EVAL-HF
Ethylene Vinyl Alcohol		
Pore size:	0.03µ	4A
	0.01µ	2A
Surface Area:	1m²	2A
	2m²	4A

Manufacturer: Kuraray Japan
Sterilization: Ethylene Oxide Gas

PLASMA FILTER PHERESIS

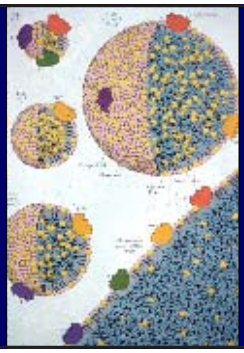
Total # of Patients		27
Total # of Procedures		507
Type of plasmafilters		EVAL-HF
IgG	2A	269
IgM	4A	78
LDL-chol	4A	110
Cryofilteration		50

Molecule	Mol. Wt.	Conc. mg/dl
IgA	150,000	30-300
IgA2	600,000	—
IgG	180,000	640-1430
IgM	900,000	60-350
Alb.	68,000	3,500-5,000
Fib.	360,000	200-400

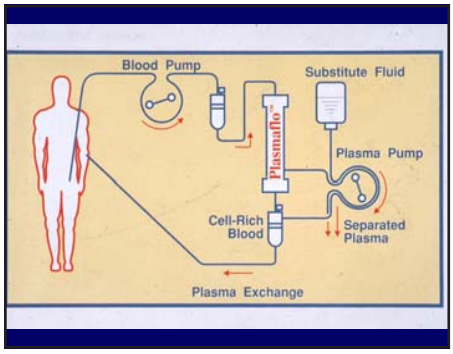


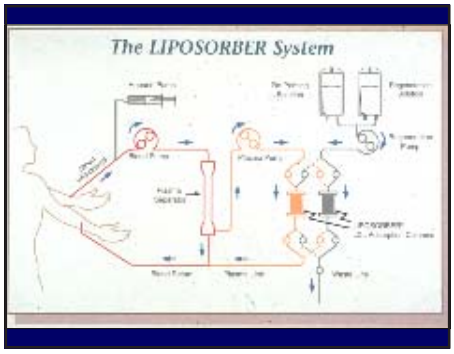
LDL-PHERESIS Selectivity

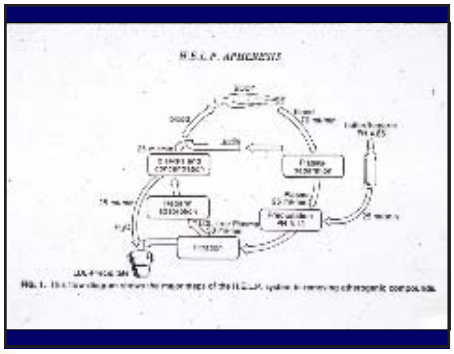
P.E.	non-selective
Memb.	semi-selective
Affinity	more selective
IMA	most selective
Precip.	very selective
DALI	Hemoperfusion

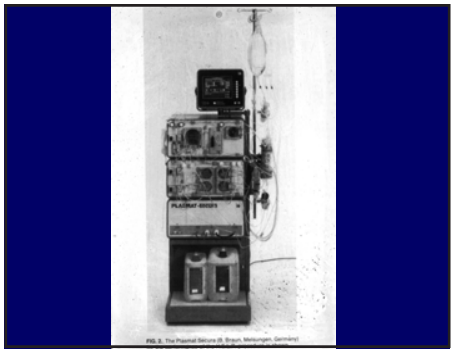


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments









Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

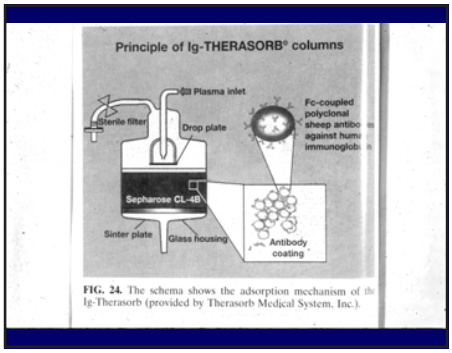


FIG. 24. The schema shows the adsorption mechanism of th Ig-Therasorb (provided by Therasorb Medical System, Inc.).

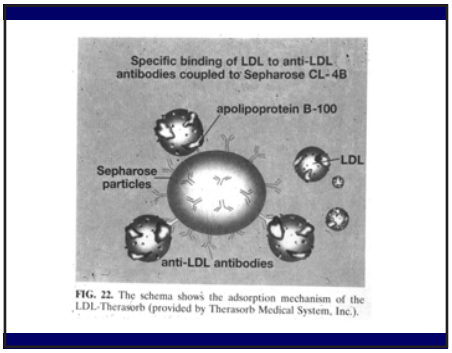
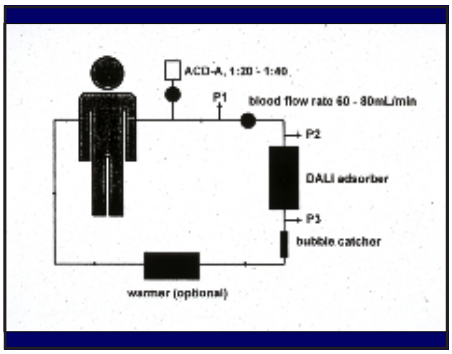


FIG. 22. The schema shows the adsorption mechanism of the LDL-Therasorb (provided by Therasorb Medical System, Inc.).



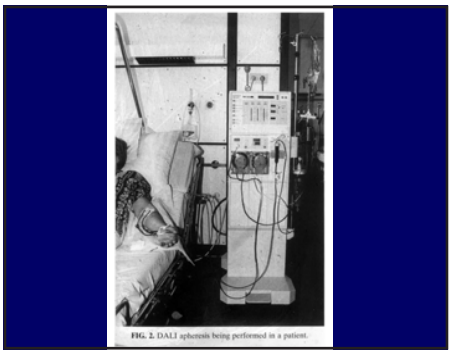
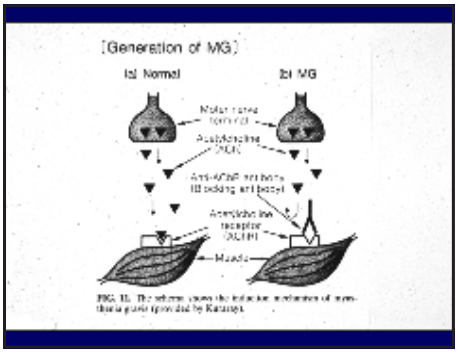
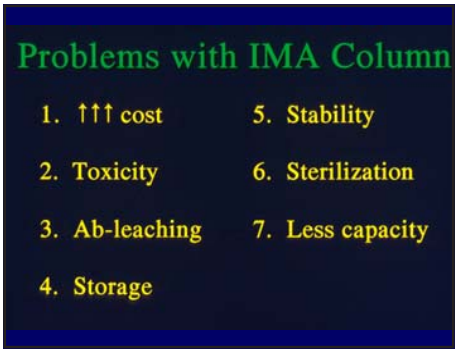
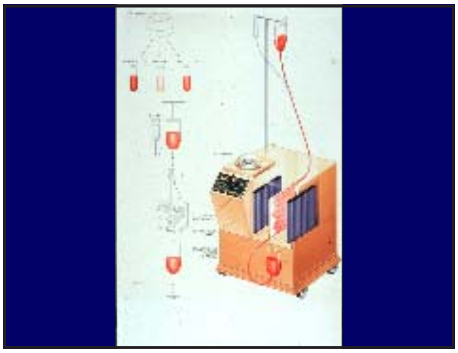


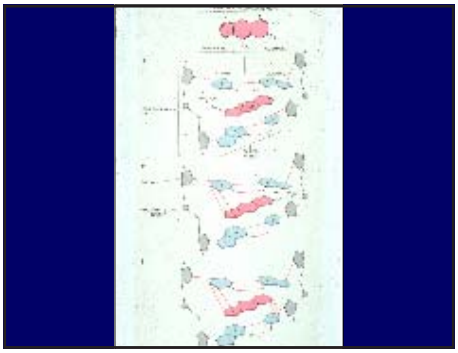
FIG. 2. DALI apheresis being performed in a patient.

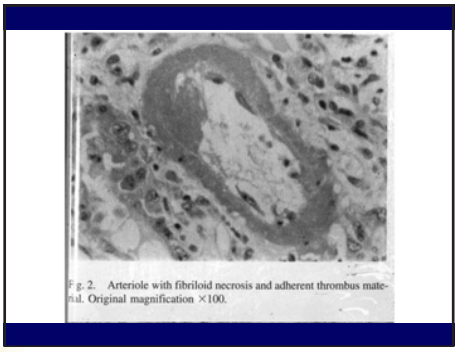
FIG. 1. The configuration of the Liselle β2M adsorption column is shown.

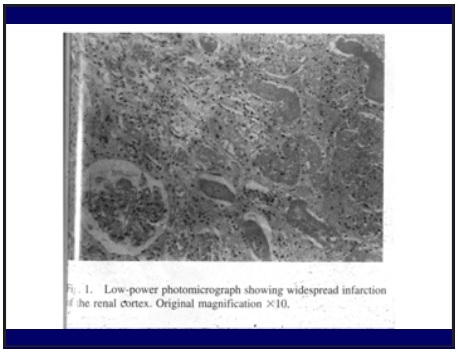

[Generation of MG]
Ist Normal
2st MG
Muscle


Problems with IMA Column
1. ↑↑↑ cost
2. Toxicity
3. Ab-leaching
4. Storage
5. Stability
6. Sterilization
7. Less capacity



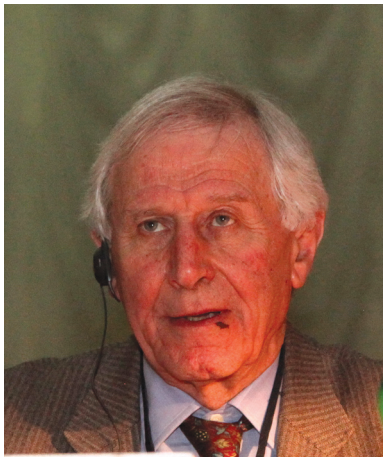



g. 2. Arteriole with fibriloid necrosis and adherent thrombus mate-
ial. Original magnification ×100.


. 1. Low-power photomicrograph showing widespread infarction
he renal cortex. Original magnification ×10.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



Situation on therapeutic apheresis in UK

Gilbert Thompson (London, UK)

Therapeutic apheresis in the UK

Gilbert Thompson
Imperial College London

Therapeutic apheresis procedures

- **Plasma exchange:**
  Neurological
  Haematological
  Renal
- **Peripheral blood stem cell collection**
- **Red cell exchange**
- **Extracorporeal Photopheresis (ECP)**
- **Lipoprotein apheresis**

Sites of therapeutic apheresis in the UK

- Haematology departments
- Renal units
- Blood transfusion services
- Specialised units eg. Lipid clinics, ECP centres

South- East England thrombotic thrombocytopoenic purpura (TTP) registry, 2002-2006 (Scully et al, 2008)

Category	Number/frequency
Patients	176
Acute episodes	236
Plasma exchanges (median)	15.5/episode
Plasma exchanges (estimated)	3658
" "	65/month

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Plasma exchange in 3 centres in the UK over a period of 52 months
(Pusey et al, 2010)

Category	Number/Frequency
Patients (60% renal unit)	154
Procedures	1195
"	23/month
"	7.8/patient
Volume of albumin/procedure	2.9 litres
Adverse reactions/patient	13%
Adverse reactions/procedure	<2%

Adverse reactions to 4.5% human serum albumin
(Pusey et al, 2010)

Adverse reaction	% of patients	% of procedures
Rigors	8%	1%
Pyrexia	5%	<1%
BP increased	4%	<1%
Tachycardia	4%	<1%
Dyspnoea	1%	<1%
Feeling cold	1%	<1%
Others	<1%	<1%

Clinical indications for plasma exchange
(Pusey et al, 2010)

Disorder	Frequency
Multiple myeloma	26%
Vasculitis	25%
Renal disease	14%
Neuromuscular	8%
Neurological	6%
Cryoglobulinaemia	6%
Chronic immune disease	5%
Systemic lupus erythematosis	5%
Others	5%

NHS Blood and Transplant

NHSBT
Special Health Authority

- **Blood transfusion**
- **Organ donation**
- **Specialist Therapeutic Services**

NHSBT Specialist Therapeutic Services (STS)

- **STS centres in England :**
  North-West (Manchester & Liverpool)
  Sheffield
  Leeds
  Bristol
  Oxford
- **STS performed 3,800 procedures in 2011-2012**
  Plasma exchange 40%
  Photopheresis 35%
  Stem cell collection 19%
  Lipoprotein apheresis 4%
  Platelet or White cell depletion 2%

Optia Multi-Purpose machine (TerumoBCT)

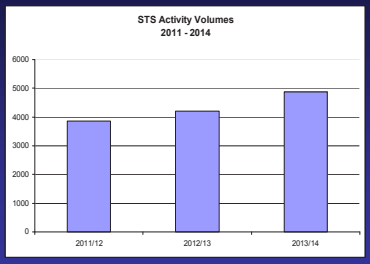
- **Plasma exchange**
- **RBC exchange**
- **Stem cell collection**
- **Platelet / WBC depletion**

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Cellex Extracorporeal Photopheresis Machine (Therakos)

Direct Adsorption of Lipoproteins (DALI) system (Fresenius)

NHS Blood & Transplant Service



Features of current lipoprotein apheresis systems (Sanchez, 2013)

Procedure	Manufacturer	Ligand	LDL reduction	Advantages	Disadvantages
Liposorber®	Kaneka	Dextran sulfate	73–83%	Selective, unlimited volume of plasma can be treated.	Bradykinin reactions, expensive, columns cannot be reused
H.E.L.P.	B. Braun	Heparin	45–67%	Safe, can use ACEi.	Complex system, however new machine is now compatible outside of a dialysis unit, LDL removal limited by capacity of the precipitate filter
DFPP	EvaPlax SA; Kawasumi, Japan		30–50%	Semiselective, can use ACEi	Capacity of removal limited by filter, loss of other proteins, including HDL.
TheraSorb™, LDL	Miltenyi Biotec	Anti-Apoprotein B100-antibodies	60–70%	Selective, effective, reusable	Expensive and regeneration of the columns cumbersome.
DALI	Fresenius	Anti-Apo B antibodies	60–75%	Selective, effective, simple technology; plasma separation not required	Columns cannot be regenerated.
Liposorber® D	Kaneka	Dextran sulfate	60–75%	Selective, effective, simple technology, plasma separation not required, removes the least amount of HDL	Columns become saturated and cannot be regenerated.

Lipoprotein apheresis in 3 centres in the UK: Cardiff, Hammersmith & Harefield (March, 2013)

Category	Number/Frequency
Patients	48
Procedures	105/month
Homozygous FH	23%
Heterozygous FH	73%
HyperLp(a)aemia	4%
Longest duration	23 years

Dextran sulphate adsorption (Kaneka MA03)

Plasma

Whole blood

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

L.I.N.C. Double filtration system

Comparative use of plasma exchange and lipoprotein apheresis in England & Wales

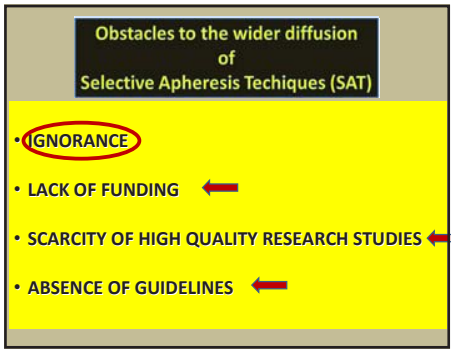
Category	Plasma exchange	Lipoprotein apheresis
Patients treated/year	354	48
Procedures performed/year	3168	1260
Procedures/patient/year	9	26

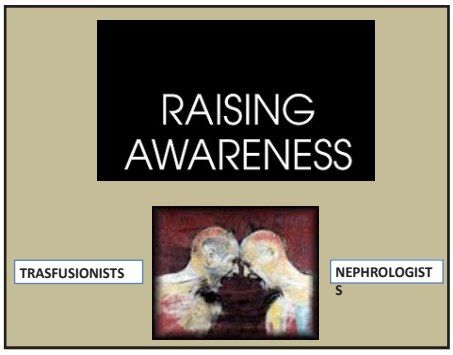
Summary

- Therapeutic apheresis includes peripheral blood stem cell collection, plasma exchange, lipoprotein apheresis and extracorporeal photopheresis.
- The biggest provider in the UK is the National Health Service Blood & Transplant organisation.
- The main indications for therapeutic apheresis are:
  Stem cell collection for autologous transplants
  Plasma exchange for neurological, haematological and renal disorders
  Lipoprotein apheresis for refractory dyslipidaemia
  Photopheresis for graft versus host disease.
- Approximately 215 plasma exchanges and 105 lipoprotein apheresis procedures are performed each month in the UK and the demand for therapeutic apheresis appears to be increasing.

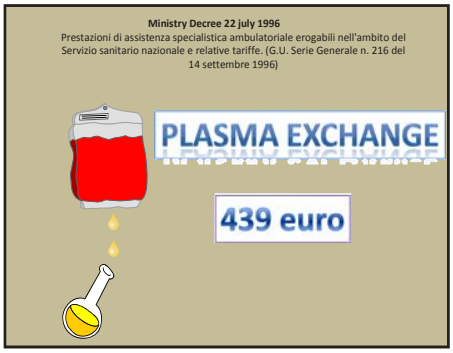
Current situation on therapeutic apheresis in Italy: clinical, inancial and management view

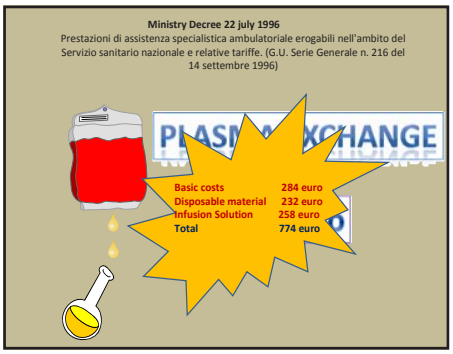
Alfonso Ramunni (Bari, Italy)

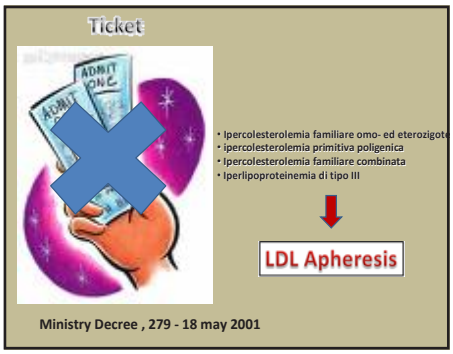




Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments







Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

REGIONE TOSCANA

Nomenclatore Tariffario

(Bollettino Ufficiale - Agosto 2011)

Plasmaferesi Terapeutica	Euro 439,00
Fotoferesi terapeutica *(extracorporea)*	Euro 665,00
Leucoaferesi Terapeutica	Euro 403,00
LDL Aferesi Selettiva *	Euro 1500,00

For severe hypercholesterolemia only

REGIONE DEL VENETO

Nomenclatore Tariffario

(*Banca Specialistica n. 3 - Laboratorio*)
dal Gennaio 2012

Plasmaferesi Terapeutica *(Plasma Exchange)*	Euro 484,35
Plasmaferesi Selettiva Terapeutica * *(LDL Aferesi Selettiva)*	Euro 929,00
Filtrazione a Cascata Terapeutica * (*Adsorbimento selettivo; Granulocitoaferesi; Immunoadsorbimento selettivo)*	Euro 1796,00
Leucoaferesi Terapeutica	Euro 410,00

Decreto Regionale, 22 Marzo 2012

(in assenza di tariffa identificata nel Nomenclatore)

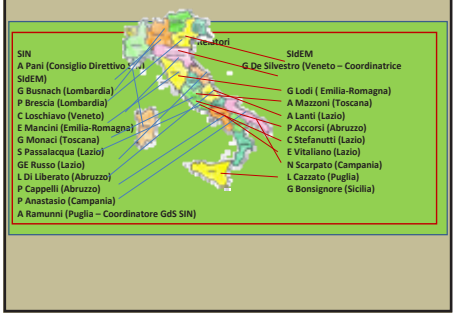
LDL-Aferesi	Euro 1500,00
Filtrazione a Cascata	Euro 888,80
Colonna Plasma Assorbimento	Euro 1248,80
Colonna Immuno Assorbimento	Euro 1248,80
Fotoforesi	Euro 1537,90

Plasma Exchange — Euro 484,35 + costo plasma e/o albumina

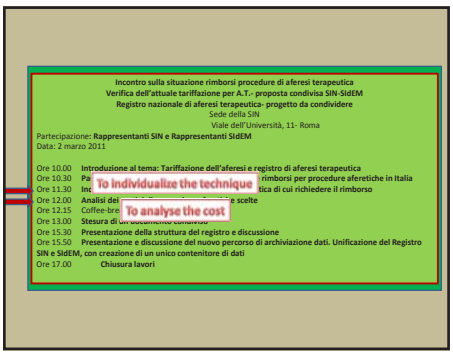
Incontro sulla situazione rimborsi procedure di aferesi terapeutica
Verifica dell'attuale tariffazione per A.T.- proposta condivisa SIN-SIdEM
Registro nazionale di aferesi terapeutica- progetto da condividere
Sede della SIN
Viale dell'Università, 11- Roma
Partecipazione: Rappresentanti SIN e Rappresentanti SIdEM.
Data: 2

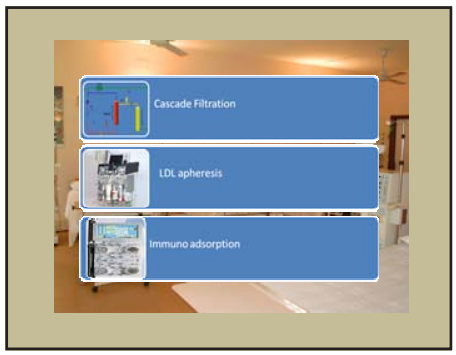
Delegates belonging to both disciplines

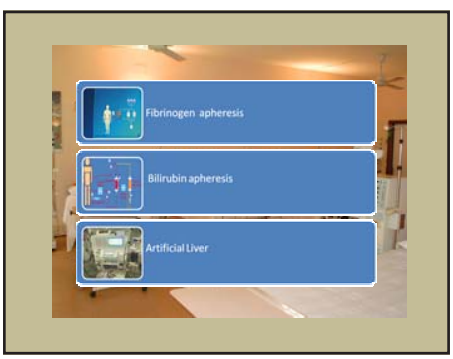
Ore 10.30 Panoramica, regione per regione, della situazione rimborsi per procedure aferetiche in Italia
Ore 11.30 Individuazione delle procedure di aferesi terapeutica di cui richiedere il rimborso
Ore 12.00 Analisi dei costi delle procedure aferetiche scelte
Ore 12.15 Coffee-break
Ore 13.00 Stesura di un documento condiviso
Ore 15.30 Presentazione della struttura del registro e discussione
Ore 15.50 Presentazione e discussione del nuovo percorso di archiviazione dati. Unificazione del Registro SIN e SIdEM, con creazione di un unico contenitore di dati
Ore 17.00 Chiusura lavori

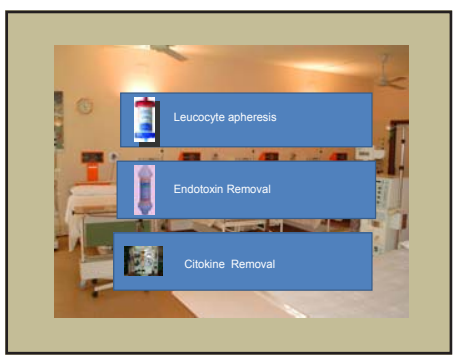


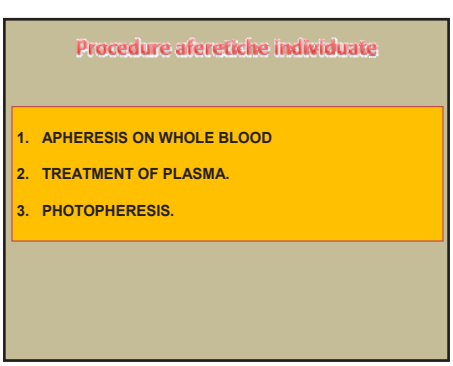
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

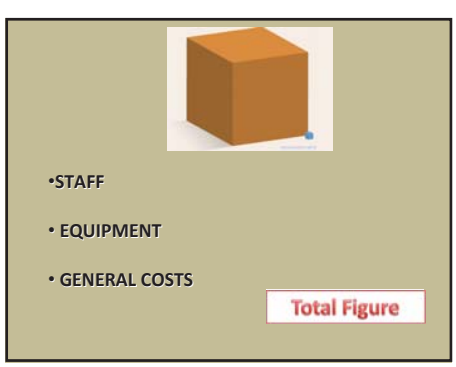




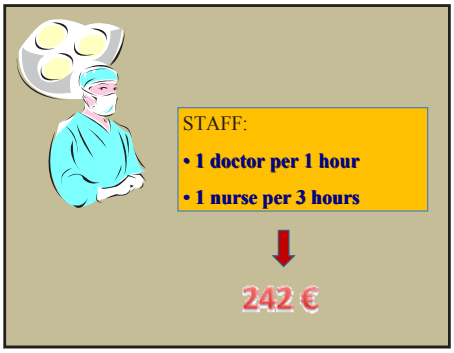


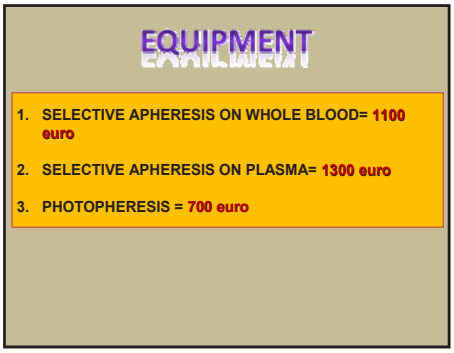


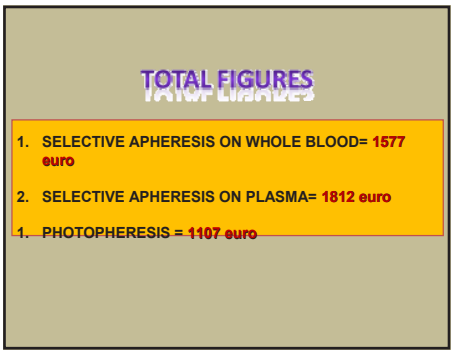




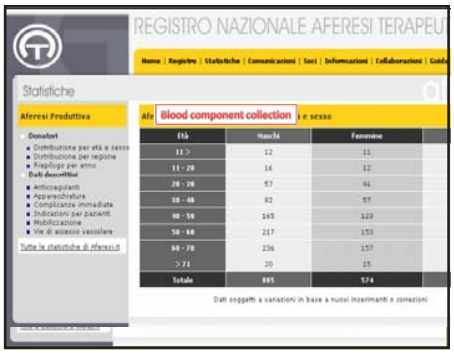
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

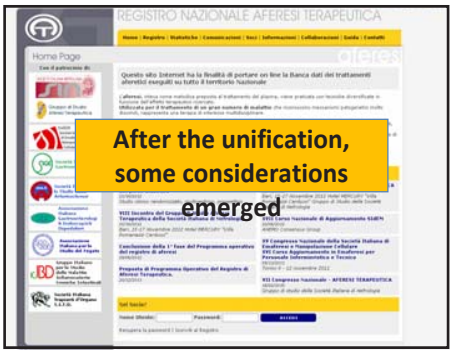






Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments





Fields of application 2009/2011

2009 SIN Specialità	pazienti n.	2011 SIN-SIdEM Specialità	pazienti n.
Neurologia	100	Ematologia	290
Endocrinologia	71	Neurologia	275
M.digestive	64	Endocrinologia	99
Ematologia	38	Trapianti	91
Oncologia	21	M.digestive	82

5 most treated diseases for number of patients

2009 SIN

Patologia	F	M	Totale
RETTOCOLITE ULCEROSA (MALATTIE DEL DIGERENTE - Malattie digestive)	14	27	41
MIASTENIA GRAVE (CANALOPATIE AUTOIMMUNI - Neurologia)	17	14	31
POLIRADICOLONEVRITE INFIAMMATORIA ACUTA (SINDROME DI GUILLAIN BARRE') (POLINEUROPATIE ACUTE - Neurologia)	10	16	26
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE AUTOSOMICA RECESSIVA (IPERCOLESTEROLEMIE GENETICAMENTE DETERMINATE - Endocrinologia - Metabolismo)	10	14	24
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE REFRATTARIA A TERAPIA (IPERCOLESTEROLEMIE GENETICAMENTE DETERMINATE - Endocrinologia - Metabolismo)	8	14	22

2011 SIN-SIdEM

Patologia	F	M	Totale
MIASTENIA GRAVE (CANALOPATIE AUTOIMMUNI - Neurologia)	61	40	101
DREPANOCITOSI (ALTRE INDICAZIONI EMATOLOGICHE - Ematologia)	37	46	83
Poliglobulia (ALTRE INDICAZIONI EMATOLOGICHE - Ematologia)	13	65	78
POLIRADICOLONEVRITE INFIAMMATORIA ACUTA (SINDROME DI GUILLAIN BARRE') (POLINEUROPATIE ACUTE - Neurologia)	27	30	57
PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA (MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE - Ematologia)	35	13	48

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

5 most treated diseases for number of procedures

2009 SIN

Patologia	PE	TP	CA	TS	Totale
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE AUTOSOMICA RECESSIVA (IPERCOLESTEROLEMIE GENETICAMENTE DETERMINATE - Endocrinologia - Metabolismo)	0	458	0	78	536
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE REFRATTARIA A TERAPIA (IPERCOLESTEROLEMIE GENETICAMENTE DETERMINATE - Endocrinologia - Metabolismo)	0	358	0	133	491
IPER-Lp(a)LIPOPROTEINEMIA (ALTRE DISLIPIDEMIE - Endocrinologia - Metabolismo)	0	232	0	0	232
MIASTENIA GRAVE (CANALOPATIE AUTOIMMUNI - Neurologia)	111	104	0	0	215
CRIOGLOBULINEMIA TIPO I-2-3 (CRIOGLOBULINEMIE - Vasculiti e malattie sistemiche)	108	93	0	0	201

2011 SIN-SIdEM

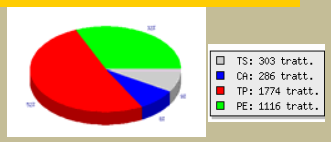
Patologia	PE	TP	CA	TS	Totale
GRAFT VERSUS HOST DISEASE CRONICO (CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE - Trapianti)	0	0	955	0	955
MIASTENIA GRAVE (CANALOPATIE AUTOIMMUNI - Neurologia)	718	110	0	0	828
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE AUTOSOMICA RECESSIVA (IPERCOLESTEROLEMIE GENETICAMENTE DETERMINATE - Endocrinologia - Metabolismo)	0	641	0	154	795
PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA (MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE - Ematologia)	583	0	0	0	583
DREPANOCITOSI (ALTRE INDICAZIONI EMATOLOGICHE - Ematologia)	0	0	391	12	403

Side Effects: 2009/2011

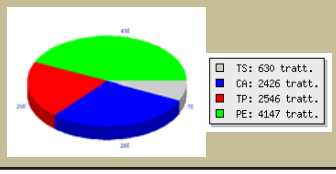
Complicanze immediate	2009 SIN	%	2011 SIN-SIdEM	%
Assenza complicanze	3311	95.17	8750	89.77
Ipocalcemia sintomatica	29	0.83	612	6.28
ipotensione	25	0.72	52	0.53
Allergia lieve	20	0.57	47	0.48
Coagulazione circuito	15	0.43	36	0.37

Techniques applied: 2009/2011

2009 SIN



2011 SIN-SIdEM



Registry Data base - november 2012-

- Number of Regions actively providing data: 18
- Number of Units participating: 139

Therapeutic Apheresis

- Treated diseases: 169
- Treated patients: 5.017- Treatments: 58.772

Blood component collections

- Donors: 1416 - Stem cell collection: 2069

the software allows users to retrieve data in the desired format

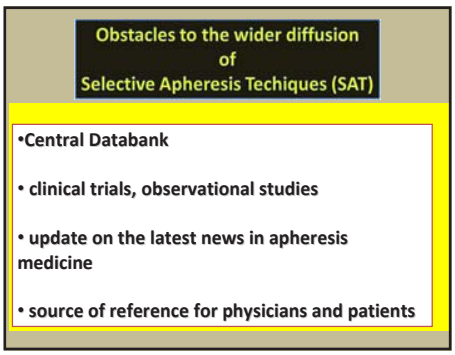
Obstacles to the wider diffusion of Selective Apheresis Techiques (SAT)

- IGNORANCE
- LACK OF FUNDING
- SCARCITY OF HIGH QUALITY RESEARCH STUDIES
- ABSENCE OF GUIDELINES

Obstacles to the wider diffusion of Selective Apheresis Techiques (SAT)

- IGNORANCE
- LACK OF FUNDING
- SCARCITY OF HIGH QUALITY RESEARCH STUDIES
- ABSENCE OF GUIDELINES

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

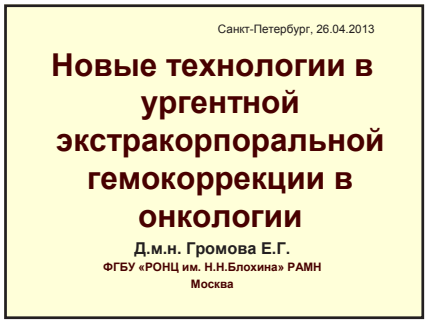


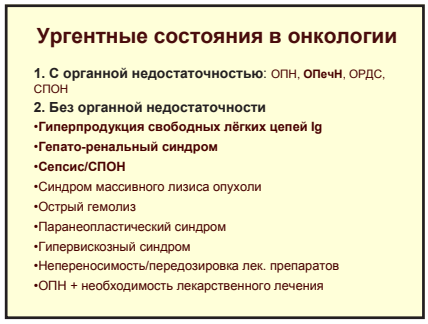
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

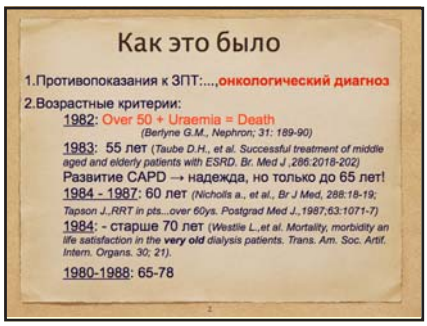
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Симпозиум компании Фрезениус «Новые технологии в ургентной экстракорпоральной гемокоррекции»

Елена Георгиевна Громова, д.м.н., руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии, Российский Онкологический Научный Центр им. Блохина (Москва, Россия)



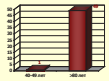




Свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов при множественной миеломе

Эпидемиология Множественной Миеломы

- **Мужчины/женщины = 2/1**
- **Китай: 1 на 100.000 насел/год**
- **США: 4,3 на 100.000 насел/год, афро/м/ж=10,2/6,7; белая раса: 4,7/3,2**
- **Европа: 2 - 6 на 100.000 насел/год**
- **Азия: 2 на 100.000 насел/год**
- **Россия: 1,24 на 100.000 насел/год,**
- **Москва:1,9 на 100.000 насел/год**



Возрастная медиана = 68 лет

1-2 % всех злокачественных заболеваний
15% всех гематологических заболеваний

Множественная Миелома и острая почечная недостаточность

- ОПН – у 18-56% *Sakhuja V. et al. Renal involvement in MM, 2000*
- Ранняя (2 мес п/начала лечения) летальность > 30% *(Goldschmidt H., et al., NDT, 2000)*
- 9% первичных (ММ) пациентов нуждаются в ЗПТ (6-8/млн. насел/год) *Knudsen L., et a. 1994*
- Исключение из протоколов высокодозной ХТ
- Медиана выживаемости: 24 - 44 мес *Greip P., et al., 2005*
- Выживаемость больных ММ на диализе ~ 6 месяцев
- Восстановление функции почек (в ср в первые 6 недель) при ММ ассоциировано с достоверным ↑выживаемости
- Функция почек – осн. показатель риска развития осл/смертности: 2 место среди причин смерти (п/инф)

Что такое множественная миелома?

- Периферическая В- клеточная лимфоидная опухоль *(Real European-American Classification Neoplasms – REAL)*
- Результат патологической неконтролируемой моноклоновой пролиферации клеток В-лимфоидного ряда, секретирующих иммуноглобулины или их фрагменты (? хромосомные транслокации с вовлечением генов Ig, в частности локуса тяжелой цепи (IgH) на 14-й хромосоме - область 14q32)
- Опухолевый субстрат ММ - плазматические клетки – последний этап дифференцировки лимфоцитов В - клеточной линии.

Некоторые аспекты патогенеза

- Миеломные клетки и стромальные элементы **км** секретируют цитокины.
- **ИЛ-6** – осн ф-р роста миеломных клеток - ↑ трансдуцерную молекулу gpl30, пути вн/клет передачи сигнала JAK/STAT → ↑пролиферативной активности миеломных клеток и ↓ их апоптоз, → ↑очагов/ диссеминация
- **ФНО-α** регулирует синтез молекул адгезии на миеломных (LFA-1, VLA-4) и стромальных клетках (ICAM-1, VCAM-1) → ↑ адгезии миеломных клеток к стромальным клеткам костного мозга, с ↑ секреции ИЛ-6 к/м микроокружением
- ИНФ-γ ↓ рост плазматических клеток in vitro
- ИЛ-4 ↓ пролиферацию миеломных клеток in vivo
- ИНФ-α обладает выраженной антипролифера тивной активностью

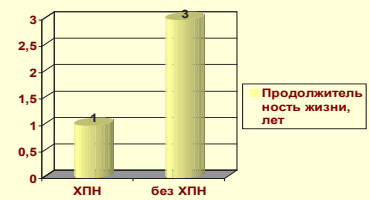
Клинические проявления и выживаемость у больных с ОПН при ММ: 20-летний опыт одного центра

Richard J. Haynes[1,2], Simon Read[2], Graham P. Collins[3], Sarah C. Darby[2] and Christopher G. Winearls[1]
[1]Oxford Kidney Unit, Churchill Hospital, [2]Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit, University of Oxford and [3]Department of Haematology, Oxford Radcliffe Hospital, Oxford, UK

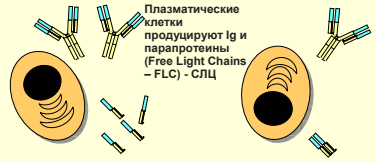
Выживаемость пациентов, которым в дебюте заболевания проводился диализ,в зависимости от функции почек (n=88) *NDT 2009*

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Продолжительность жизни больных ММ, манифестировавшей ОПН, после успешного лечения



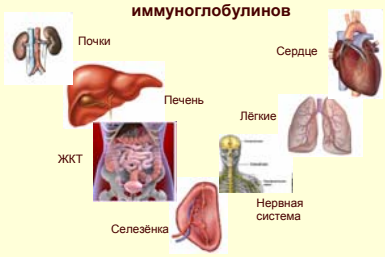
Продукция интактного Ig и свободных легких цепей (СЛЦ) Ig плазматическими клетками



Каппа (κ)
- Мономерные
- 23.000 D
- 40% выводится почками
период полужизни 2-3 ч

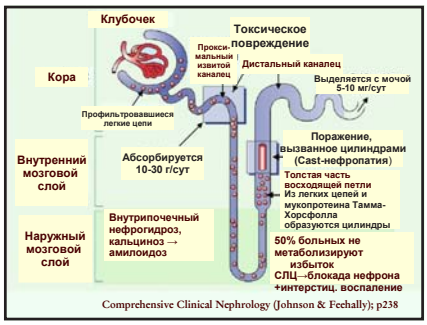
Лямбда (λ)
- Димерные
- 45.000 D
- 20% выводится почками
период полужизни 4-6 ч

Депозиты легких к-цепей при болезни отложения легких цепей иммуноглобулинов



Причины ургентных состояний при Множественной Миеломе

- Гиповолемия
- Гиперкальциемия (+/- нефрокальциноз)
- Тубулоинтерстициальный нефрит
- Инфильтрация плазматическими клетками
- Гипервискозный синдром
- Применение нефротоксичных ЛС (НПВС, АПФ)
- Введение рентгеноконтрастных средств (способствуют преципитации белка в канальцах с развитием необратимой анурической ОПН)
- Геморрагический синдром
- Синдром недостаточности антител (секреция плазматическими клетками ингибиторов нормального ответа В-лимфоцитов на антигенную стимуляцию) →инфекция/сепсис
- Гиперурикемия (синдром лизиса опухоли) - редко



Основа ОПН при ММ – протеинурия Бенс-Джонса и гиперкальциемия

- Прямое нефротоксическое действие *(Solomon A.,et al., 1991)*
- Секреция белка Бенс-Джонса - у 40-50% б-х
- Протеинурия Бенс-Джонса без парапротеинемии выявляется у 20% больных
- **Избегать R-контрастных препаратов: в их присутствии -выпадение белка Бенс-Джонса в почечных канальцах с → необратимой анурией, особенно при гиповолемии**

Варианты повреждения почек при Множественной Миеломе

Гломерулярные

- AL или (редко) АН – амилоидоз (15% - параамилоидоз (без х печени, селезенки и почек –х богатые коллагеном ткани: сосуды, сердце, язык, суставы).
- Моноклональные депозиты Ig (депозиты лёгких/и/или тяжёлых цепей)
- Смешанные
  - моноклональная криоглобулинемия
  - пролиферативный гломерулонефрит (депозиты моноклональных IgG)

Тубулярные

- Цилиндр (cast)-нефропатия (миеломная почка)
- Дистальная тубулярная дисфункция
- Проксимальная тубулярная дисфункция (приобретённый синдром Фанкони)

Интерстициальные

- Инфильтрация плазматическими клетками
- Интерстициальный нефрит

Клинические проявления миеломной нефропатии

Обусловлены

- миеломно-клеточной инфильтрацией костного мозга,
- внекостно-мозговым распространением опухоли,
- секрецией моноклонального парапротеина

Массивная протеинурия

! ≠Нефротический синдром

Не всегда сопровождается

- Отёками
- Гипопротеинемией
- Гиперхолестеринемией

Потери антитромбина III с мочой способствуют развитию гиперкоагуляции

Дефицит ф. X на доклиническом этапе в результате его адсорбции амилоидными депозитами

Гиперкальциемия

Наблюдается у 10-30% больных ММ

Механизмы

Ренальная вазоконстрикция
Интратубул. отложения Ca
Нарушения реабсорбции Na и воды, нарушения АДГ, →полиурия, («кальциевый диурез») →↓ОЦК, ↑система ренин-альдостерон →↓K+
Усиление токсичности фильтрующихся лёгких цепей
Полидипсия
Некроз канальцев

Клиническая картина

ЦНС: головная боль, миопатия, апатия, психич. нарушения, судороги, энцефалопатия, кома
ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, запоры, панкреатит, метеоризм
ССС: ↓АД,ЧСС, интерв Q-T, ↑зубцаT, аритмия, остановка кровообращения
МВС: полиурия, азотемия, анурия, кома

Геморрагический синдром

Встречается у 15% больных, чаще при IgA-миеломе

- **Тромбоцитарные факторы**
  - Обволакивание тромбоцитов парапротеином с нарушением адгезии тромбоцитов и удлинением времени кровотечения;
  - Тромбоцитопения, связанная с инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками;
  - Миелосупрессия после ХТ
- **Плазменные факторы**
  - Ингибирование факторов свёртывания антикоагулянтами, продуцируемыми плазматическими клетками
  - fab-фрагменты антител парапротеина, сваязываясь с фибрином, нарушают процесс образования и полимеризации фибринового сгустка
- **Сосудистые факторы**

Гипервискозный синдром

- При уровне моноклонального белка IgG /IgA≥50 г/л
- Чаще -при секреции парапротеинов A и G3 типов из-за свойственной им склонности к полимеризации
- Клинические признаки гипервязкости: часто при вязкости сыворотки крови = 5-8, и всегда – выше 8.
- Кровоточивость слизистых
- Геморрагическая ретинопатия с характерными пламенеющими кровоизлияниями
- Расширение вен сетчатки
- Нарушения периферического кровотока
- Парестезии, сонливость, головная боль, головокружение
- Синдром Рейно – при наличии свойств криоглобулина у парапротеина
- Парапротеинемическая энцефалопатия/кома

Вероятность восстановления функции почек при cast-нефропатии прямо пропорциональна изменению уровня СЛЦ в крови с момента установления диагноза

При снижении уровня СЛЦ в сыворотке крови к 21 дню на 60% вероятность восстановления функции почек составит 80%

39 больных с cast-нефропатией : Birmingham + Mayo

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Восстановление функции почек у больных ММ с cast-нефропатией после курса ТРЕ

50% снижение уровня СЛЦ достоверно улучшает вероятность восстановления функции почек

(Leung et al., 2008)

Выживаемость больных ММ с ОПН после курса ТРЕ

Достоверных различий между сравниваемыми группами нет

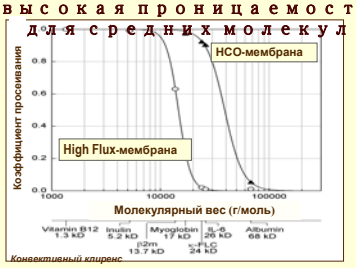
Clark et al: Ann Intern Med. 2005;143:777-784

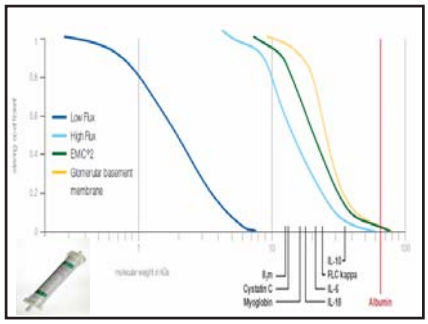
После ТРЕ общий ↓ СЛЦ ≈ на 7%

Целесообразен ли ТРЕ? Расширенный РЕ невозможен из-за потерь факторов свертывания и альбумина

Возможности удаления СЛЦ

НСО- мембрана: более высокая проницаемость для средних молекул





Middle Molecule	Molecular Weight
ß2 microglobulin (ß2m)	12 kDa
Cystatin C	13 kDa
Myoglobin	17 kDa
Interleukin-1ß (IL-1ß)	18 kDa
Interleukin-6 (IL-6)	21 kDa
Ig-free light chain kappa (FLC kappa)	25 kDa
Interleukin-10 (IL-10)	37 kDa

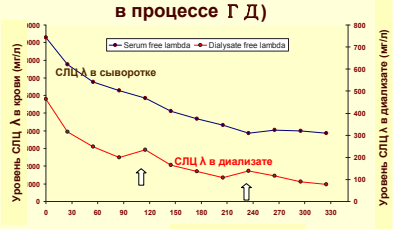
Потери среднемолекулярных плазменных субстанций в процессе HCO HD

- Vкр=250 мл/мин,
- Vдиал=500 мл/мин,
- УФ=0.
- Клиренс к-FLC = 38 мл/мин
- Клиренс λ-FLC = 32 мл/мин
- Потери альбумина после 4 часа лечения г/час 20% 7.0

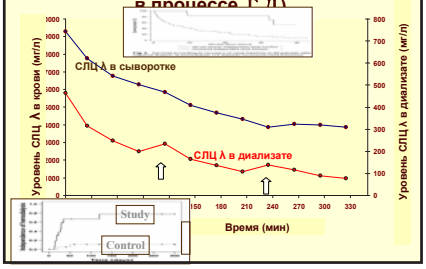
Необходимо возмещение

Альбумина (до 40 г/8 час ГД), Ca, Mg

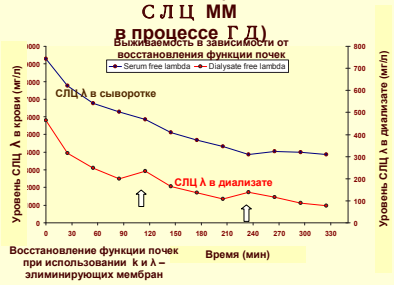
HCO: кинетика удаления СЛЦ ММ в процессе ГД)



HCO: кинетика удаления СЛЦ ММ в процессе ГД)

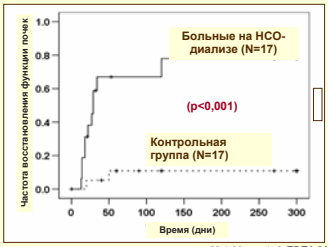


HCO: кинетика удаления СЛЦ ММ в процессе ГД)



Восстановление функции почек при использовании k и λ – элиминирующих мембран

Частота восстановления функции почек в исследуемой и сопоставимой контрольной группах (P<0.001)



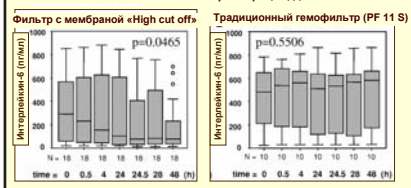
Hutchison et al, EDTA 2008

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

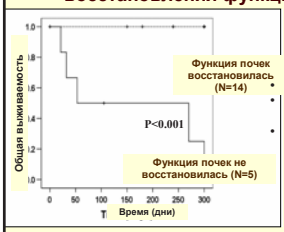
Снижение уровня IL-6 после HCO-ГД

Элиминация ИЛ-6 фильтром HCO в режиме ПВВГФ

Постоянная веновенозная гемофильтрация, доза: 31 мл/кг/ч



Выживаемость в зависимости от восстановления функции почек



Факторы восстановления функции почек

- Степень ПН
- Наличие гиперкальциемии
- Количественные показатели экскретируемого белка

Hutchison et al, JASN 2009

Опыт HCO-ГД к 2013 г.

Hutchison CA, Cockwell P…, Bradwell AR. *Efficient removal of IG FLC by HD for MM* Gambro HCO 1100 dialyzer ↓sFLC=35-70% within 2 hr, Σ=1.7 kg of FLC during 6 wk. J Am Soc Nephrol. 2007 Mar;18(3):886-95

Hutchison CA, Heyne N, et al. *IG FLC levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and HCO HD.* N=67,86.7% -cast nephropathy. HCO-HD sessions =11 (3-45), 66%-↓ sFLC -12 day. 63% → independent of dialysis. Factors predicted independence of dialysis:degree of sFLC ↓at Days 12 (P = 0.002) and 21 (P = 0.005)+ T to initiating HCO-HD (P = 0.006).

Heyne N, Denecke B *Extracorporeal light chain elimination: (HCO) HD parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in MM patients with dialysis-dependent acute kidney injury.*13 (range 4-48) days and 6 (3-22) HCO hemodialysis, sustained renal recovery - in 73.7% of patients.

Martín-Reyes G, Toledo-Rojas R *HD using HCO dialysers for treating acute renal failure in MM.* n=6, sFLC ≥ 500 mg/l, 8-hour HCO-HD filter, 90 sessions (6-40). ↓ FLC=65%

Khalafallah AA, Loi SW, University of Tasmania, Australia. *Early Application of HCO HD for de-Novo Myeloma Nephropathy is Associated with Long-Term Dialysis-Independency and Renal Recovery.*N=4, 2011. 26 months (13-36) -↓sFLC through HCO-HD, HCO-HD should be initiated as early as possible.

Xianghua Huang, Gaoyuan Huang, 2012 n=1 HCO-HD, 2100 dialyzer, N6, 3 weeks, ultrapure dialysate. ↓sFLC λ 4689 mg/L to 492.7 mg/L. The clearance, reduction ratio, and removal amount of FLC λ was 38.4 mL/min, 71.0–85.2%, and 9.06–

Когда необходим ТРЕ при ММ с ОПН?

Быстрое ↓/удаление СЛЦ агрессивной ХТ/ВХТ и/или РЕ может предотвратить развитие необратимой ПН или ↓риск повреждения почек *(Goldschmidt H. et al., NDT,2000)*

Плазмообмен эффективен на до-ГД этапе только у больных с гипервискозным синдромом. *(Moist L., et al., Nephrology,1999)*

Необходимы рандомизированные, контролируемые, проспективные исследования для определения целесообразности РЕ в качестве стандарта лечения больных ММ (Бенс-Джонса) с прогрессирующей ПН

Острая печёночная недостаточность

Острая печёночная недостаточность

Острое нарушение функции печени, с нарастающей желтухой, печёночной энцефалопатией, и/или гепаторенальным синдромом/мультиорганной дисфункцией.
Jalan R et al. Blood purification, 2002

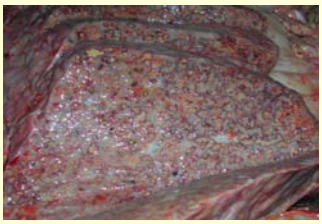
Летальность: 50-66%
Sen S. et al. Hepatology, 2004, Stauber R et al. J Hepatol 2006

В онкологии:
Печень – первый орган на пути гематогенного распространения опухоли → частота её поражения достигает 70%

Печёночная недостаточность при хирургическом лечении больных раком печени

- Ежегодно в России - 40.000 новых случаев рака толстой кишки. У 20 -50% первичных больных + метастазы в печени.
- 5-лет. выживаемость п/хирургического лечения: при первичном РП = 10,3% - 77,9%; при метастатическом– 28%.
- **Летальность** п/резекций печени = 6,1%, в т.ч. **18,7%** вследствие **печёночной недостаточности.** *Проф. Патютко Ю.И., Савайдак И.В., Котельников А.Г. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2006*

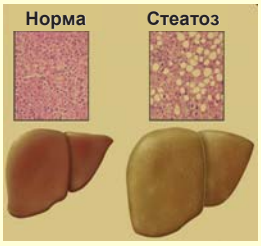
Фульминантное течение печёночной недостаточности у онкологического больного с сопутствующим гепатитом С



Некоторые варианты лекарственных поражений печени при химиотерапии

- Стеатогепатит
- Поражение сосудов
  - Синдром синусоидальной обструкции
  - Пелиоз – морфологический вариант ЛПП, с образованием крупных, заполненных кровью, полостей
  - Веноокклюзионная болезнь
- Канальцевый холестаз
- Склерозирующий холангит

Стеатоз и стеатогепатит



В норме гепатоциты не накапливают жирные кислоты.
Стеатоз – появление триглицеридов в цитоплазме гепатоцитов в виде капель

Стеатогепатит, ассоциированный с химиотерапией

Вариант токсического поражения печени.

- Невоспалительные изменения печеночной ткани
- Увеличенные (за счёт жировых включений) гепатоциты в окружении нейтрофилов и лимфоцитов
- Прогрессирующий синусоидальный фиброз

NAFLD – non-alcoholic fatty liver desease
NASH - non-alcoholic steatohepatitis
CASH – chemotherapy-associated steatohepatitis *Fong, 2006*

После в/а ХТ наибольшее накопление триглицеридов – в тех сегментах печени, которые получили максимум химиопрепарата Zeiss J. 1990

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Как прервать каскад патологических реакций?

Патогномоничная лекарственная терапия

Экстракорпоральная гемокоррекция

Терапия печёночной недостаточности

Печёночная недостаточность

Метаболиты при ОПеч Н

связанные с альбумином (неконъюгированный билирубин, желчные кислоты, гидрофобные аминокислоты и жирные кислоты)

гидрофильные средне- и низкомолекулярные токсины (аммиак, мочевина, креатинин)

Концепция экстракорпоральной терапии

Прометеус

- in-line система сепарации и адсорбции фракциониро-ванной плазмы.
- не требует донорского альбумина
- сочетает процедуру диализа с адсорбцией

Прометеус

Кровь пациента проходит через уникальный фильтр - AlbuFlow®, выделяющий из крови пациента плазму с фракциями альбумина и Ig

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Прометеус

Плазма + альбумин и меньшие молекулы протеина проходит через 2 адсорбционные колонки, где связанные токсины (билирубин, желчные кислоты, аммиак) отделяются от альбумина.

Прометеус

После адсорбции плазма крови и детоксифицированные белки соединяются с клетками крови, сепарированными фильтром AlbuFlow® и подвергаются бикарбонатному hi-flux диализу, для удаления оставшихся водорастворимых токсинов (мочевина, креатинин, калий)

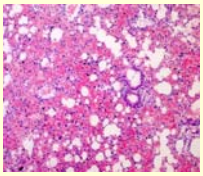
Прометеус

Затем очищенная кровь возвращается пациенту.
Выживаемость пациентов ОПечН =44% *(M. Oppert et al., Charite, Berlin, 2009)*

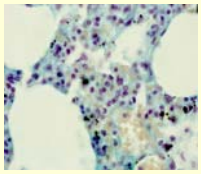
Сепсис в общей популяции и у онкологических больных

Затраты на лечение : **22800$**/пац.
в т.ч. **10 660$** без ЭКД и **100 533$** с курсом ЭКД

Грам-негативная бактериальная инфекция



Легкие мыши через 24 часа после введения летальной дозы ЛПС клебсиеллы



Легкие мыши через 24 часа после введения летальной дозы ЛПС клебсиеллы. Окраска на коллагеновые волокна. Ув. 900

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Селективная элиминация ЛПС у больных с сепсисом

Polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge, Toraymyxin

Селективные колонки для элиминации ЛПС

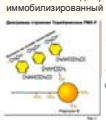
Alteco Medical AB, Lund, Sweden

Содержит пористые полиэтиленовые диски с которыми ковалентно связан синтетический катионный пептид, который способен высокоаффинно связывать положительно заряженный липид-А, который является видонеспецифичной частью бактериального ЛПС.

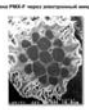
Диаметр пор диска - 100 мкм

TORAYMYXIN PMX-F Toray Industries Inc, Токио, Япония

В качестве лиганда применяется иммобилизированный полимиксин В, который ковалентно связан а-хлороацетоамиде-метилированным полистиреном с полипропиленовым сопряженным волокном



Волокно PMX-F при малом диаметре (30-40 μm) и высокой пористости имеет большую площадь поверхности.



CytoSorb™

Элиминация цитокинов MW~10–50 kDa

Контролируемое рандомизированное мультицентровое исследование, Германия, n= 43 (септический шок + ОРДС)

Статистически достоверное ↓ сывороточной концентрации ключевых цитокинов на 30-50% в сравнении со стандартной терапией

Достоверное ↓28-суточной Let: 0% и 63% в контрольной группе, p=0,09

Перспективы направления

Гемосорбция на основе магнитоуправляемых наночастиц

Идея: поток суспензии высокодисперсных наночастиц сорбента в магнитном поле → максимально высокая степень очистки крови от низких/ср/молек. субстанций

Сорбент – ферримагнитные частицы (Fe_2O_3 и $CoFe_2O_4$ эффективно сорбируют антигены и вирусы).

Перспективен нанодисперсный магнетит Fe_3O_4

∑ сорбционная S = 800-1200м²/г

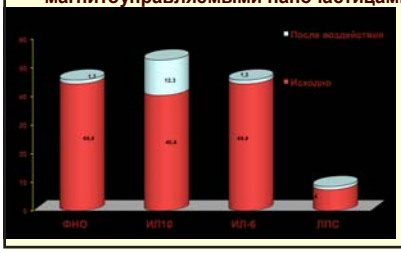
Напряжённость магнитного поля, индуцируемая каждой частицей, = 300-400 кА/м

Но! Сведения об ○ влиянии ферримагнитных частиц на клетки крови

- Нет данных о возможности элиминации триггеров и медиаторов воспаления.

Решение вопроса: нанокомпозитные материалы с экранированием металла с помощью полимерных гемосовместимых покрытий от контакта с клетками

Изменение концентрации ФНО, ИЛ-6, ИЛ-10 и ЛПС после инкубации с магнитоуправляемыми наночастицами



ОПН у онкологических больных

ОПН–ассоциир.Let,1центр,2011

Целесообразность критерия RIFLE сомнительна, однако:
превышает Let без ОПН

R : → Let = 38% в 2,3 раза

I : → Let = 55% в 3 раза*A*

F : → Let = 86% в 14,3 раза

Стоимость лечения:

1% ↑Креат➔↑ стоимости лечения на 0,16%;

при необходимости ЗПТ – на 21% *(Lahoti et al.Costs and outcomes of AKI...with cancer. 2011, J.Support Onc..)*

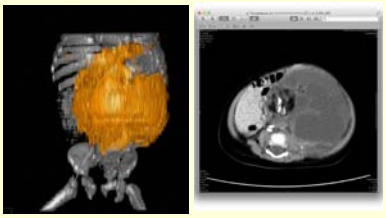
Маркёры ОПН у онкологических больных
(всего около 350)

- **NGAL** (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
- **IL-18**
- **KIM-1** (kidney injury molecule-1)
- **Cystatin C**
- **L-FABP** (liver fatty-acid binding protein)

Острая почечная недостаточность в педиатрической онкоурологии

Мультицентрическая форма нефробластомы

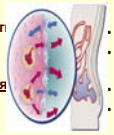
Больная Х., 4 года



Перитонеальный диализ

\+

- **Самостоятельность**
- **Высвобождение времени**
- **Домашние условия**
- **Отсутствие необходимости в сосудистом**



В онкологии – редко:
интраабдоминальная патология, цитопения ➔↑риски

\–

- Перитонит
- Неконтролируемое потребление Glu
- Домашние условия
- Невозможность программирования параметров лечения
- Меньшая эффективность

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Рак и ХПН

Рак — ХПН

иммуносупрессия — *цитотоксическая терапия*

Токсины

Риск развития рака ↑ в сравнении с общей популяцией:

1. У диализных больных на 10-80% (10 нозологий)

Независимо от возраста и курения, ↓ СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73м^2 ↑ риск развития рака на 29%, с максимальным риском при СКФ ниже 40 мл/мин/1,73м^2

2. П/трансплантации почки в ср. в 3-4 раза (20 нозологий) (рак почки - в 5-15 раз; РЩЖ -в 15 раз; саркома Капоши, неходжкинские лимфомы; рак кожи-не меланома - в 30-100 раз!) *(Stengel,B. CKD and cancer...J Nephrol. 2010;23(03):253-263)*

Перспективы для специалистов в области интенсивной терапии

- ↑ число онкологических больных
- ✚ ↑ число «возрастных» больных
- США: 533,8 возраст-зависимых онкол. заболеваний на 100.000 нас.; прогнозируемая заболеваемость =1,4 млн/год, в т.ч. 100.000 - гематологических заболеваний;
- Европа: 3,2 млн/год (в т.ч. 230.000 - гематологических заболеваний), смертность - 1,7 млн/год
- ✚ интенсивные режимы противоопухолевого лечения, таргетные препараты → постхирургическая MOF, лекарственно-ассоциированная токсичность, инфекционные осложнения, ✚ специфические синдромы

ЭМД у больных с угрозой кровотечения

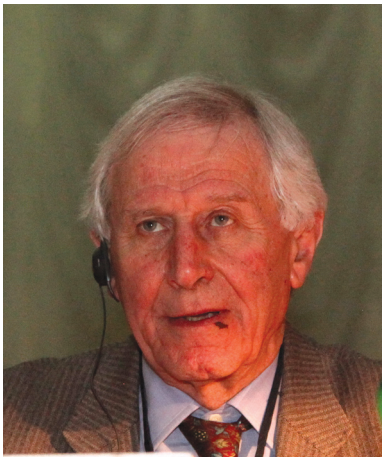
- Угроза послеоперационного кровотечения и критическая тромбоцитопения (менее 20 тыс. в 1 мм^3) ***не являются абсолютными противопоказаниями*** для выполнения экстракорпоральной гемокоррекции
- ЭКД может выполняться без применения антикоагулянтов с введением в “артериальный” сегмент экстракорпорального контура растворов кристаллоидов.

Session 2

Therapeutic Apheresis in Treatment of Atherogenic Hyperlipidemias and other Metabolic Diseases»

Moderators:

prof. A.D.Denisenko (Russia)
prof. Sergey N. Pokrovsky (Russia)
prof. Gilbert Thompson (UK)
prof. Claudia Stefanutti (Italy)



Lipoprotein apheresis and hyperlipidemia treatment

Gilbert Thompson
(London, UK)

LIPOPROTEIN APHERESIS
Past, Present and Future

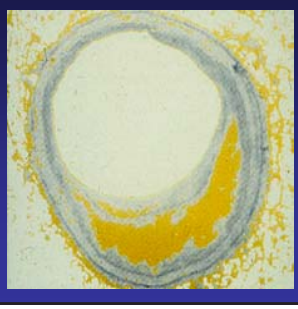
Gilbert Thompson
Imperial College
Hammersmith Hospital
London

Rationale for lipoprotein apheresis

- To prevent the development, arrest progression or induce regression of atherosclerosis by radically lowering plasma levels of cholesterol-transporting lipoproteins in subjects refractory to drug therapy

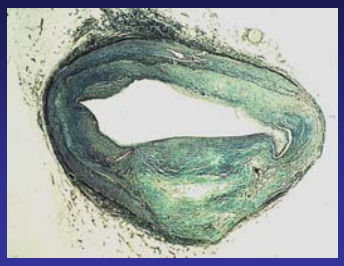
Quantitative coronary angiograms pre- and post- apheresis
(Barbir et al, 1989)

Cholesterol-rich coronary plaque
(Davies & Woolf, 1999)

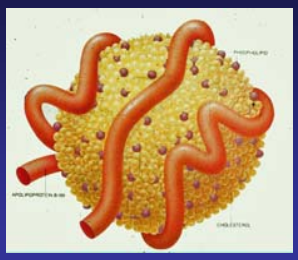


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

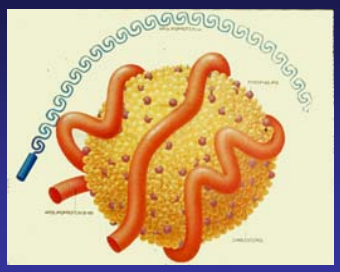
Fibrosed coronary lesion after 6½ years of apheresis
(Koga & Iwata, 1991)



LDL particle



Lipoprotein (a)



Topics

- Methods
- Evidence of benefit
- Guidelines
- Kinetic considerations
- Target levels
- Future developments

Lipoprotein Apheresis Techniques

Plasma
- Plasma exchange (1975)
- Double filtration ± thermofiltration (1980)
- Immunoadsorption apoB (1981)
- Dextran sulphate adsorption (1985)
- Heparin-induced precipitation [HELP] (1987)
- Immunoadsorption apo(a) [Lp(a)] (1991)

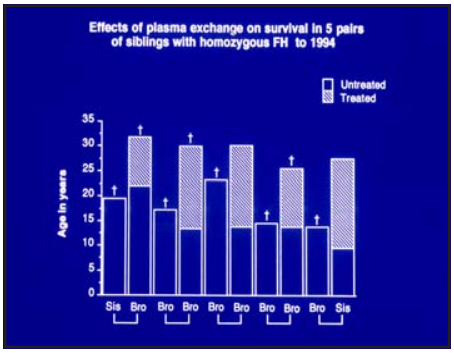
Blood
- Polyacrylate/acrylamide adsorption [DALI] (1997)
- Dextran sulphate adsorption [Liposorber D] (2003)

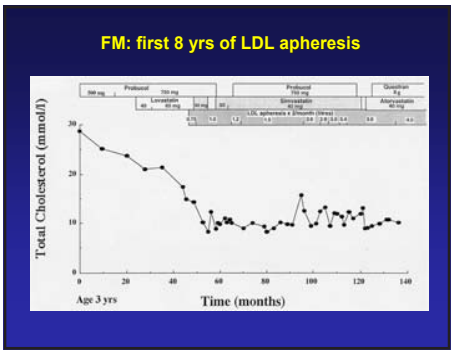
Homozygous familial hypercholesterolaemia

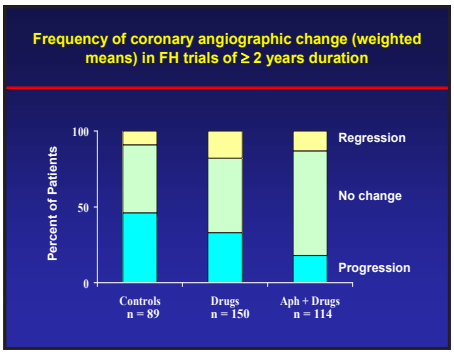
Planar xanthomas

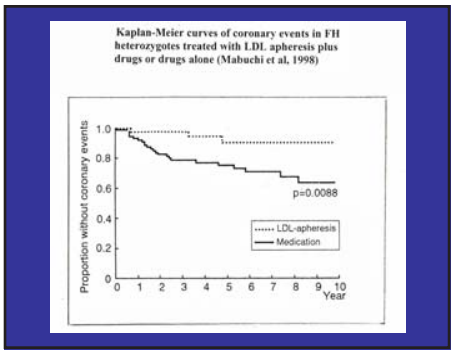
Atheroma of aortic root

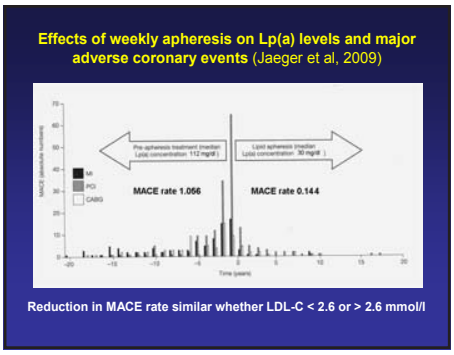
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments











HEART UK indications for LDL apheresis
(*Atherosclerosis* 2008;198:247-55)

- **Homozygous FH before age 7 if TC remains > 9 mmol/l or decreases < 50% on maximal drug therapy**
- **Heterozygous FH with progressive CAD if LDL-C remains > 5 mmol/l or decreases < 40% on maximal drug therapy**
- **Patients with Lp(a) > 60 mg/dl with progressive CAD** (if LDL-C is > 3.2 mmol/l) **despite maximal drug therapy**

Other guidelines:

USA: FDA, ATP III, AHA, ASFA, NLA

Europe: 2nd Joint Task Force, German Federal Committee, Spanish-convened International Panel, Italian Consensus Conference, EAS

Japan: Guidelines on Management of FH

Hypertriglyceridaemic acute pancreatitis ?

Serum triglycerides > 10 mmol/l

AND

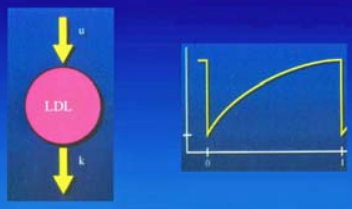
clinical evidence of acute pancreatitis

Mortality in acute pancreatitis

Source	Conventional Rx	Plasma exchange
Chen (2004)	2/34 (**5.9%**)	4/60 (**6.7%**, P ns)
Petrov (2010)	191/1478 (**13%**)	-
Thompson (2010)	-	13/127 (**10.2%**)

Unicompartmental Model for LDL Kinetic Analysis

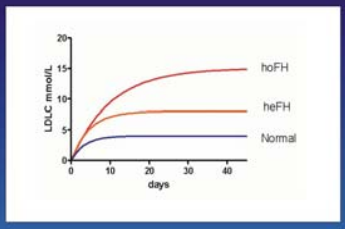
u production rate Zero order
k clearance rate First order



Kinetic reactions

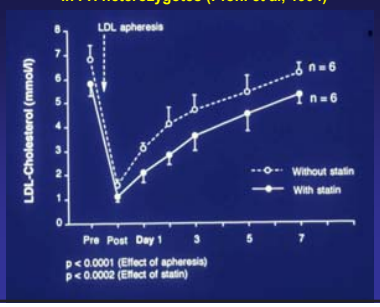
- **Zero Order: Rate is independent of concentration**
- **First Order: Rate is proportional to concentration**

LDL Rebound Curves

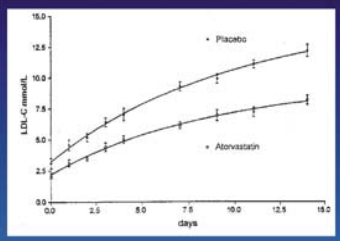


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Effect of statin on LDL rebound after apheresis in FH heterozygotes (Pfohl et al, 1994)

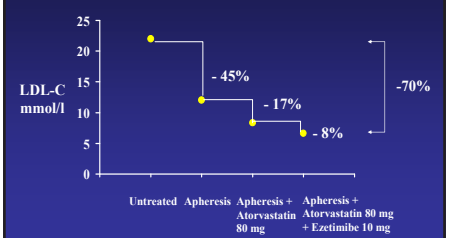


Analysis of LDL Rebound following Plasmapheresis before and after Atorvastatin in hoFH



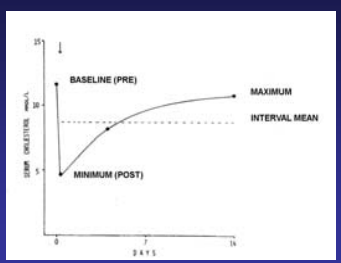
J L R 1997;38:2071-2078

Cumulative impact of apheresis & drug therapy in homozygous FH



Efficacy targets for LDL apheresis

Parameters of lipoprotein apheresis



Target levels (percentage decreases) of total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C) and lipoprotein (a) [Lp(a)] for lipoprotein apheresis
(Thompson, 2013)

Patient group	Lipid	Baseline	Interval mean
		mmol/l (% decrease*)	
FH homozygotes	TC	<9 (>50%)	<7 (>60%)
	LDL-C	<8.5 (>55%)	<6.5 (>65%)
FH heterozygotes	LDL-C		<2.6 (>60%)
HyperLp(a)aemia	Lp(a)		<500 mg/l

* Compared with baseline value off all lipid-lowering treatment.

Lipid-lowering efficacy of lomitapide (Cuchel et al, 2012)

Lipoprotein Class	Baseline conc.	% change 26 wks	56 wks	78 wks
LDL-C	8.7 mmol/l	-50	-44	-38
HDL-C	1.1 mmol/l	-12	1	-5
Lp(a)	67 mg/dl	-15	-19	-1

Effect of lomitapide on apheresis (Cuchel et al, 2012)

- 18 of 29 (62%) homozygotes were on apheresis at the start
- 3 of 18 (17%) were able to discontinue apheresis and 3 others (17%) were able to reduce its frequency
- Estimated costs in USA: $2-300,000 per annum

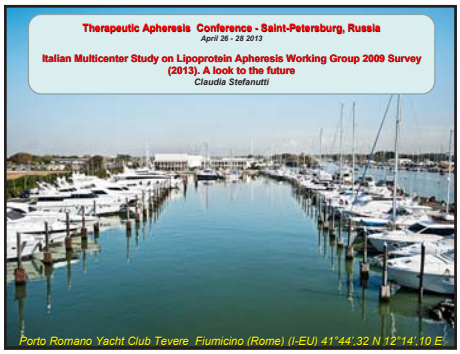
SUMMARY

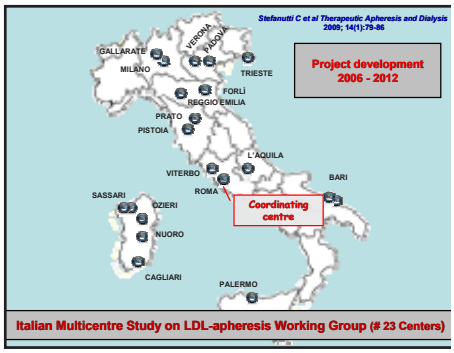
- **Lipoprotein apheresis involves the extracorporeal removal of LDL and Lp(a) from the circulation and was first introduced almost 40 years ago**
- **The objective is to prevent, arrest progression or induce regression of aortic and coronary atherosclerosis in patients with severe hypercholesterolaemia, mainly FH homozygotes or heterozygotes refractory to drug therapy, and patients with raised levels of Lp(a)**
- **This necessitates the selective removal of LDL and Lp(a) from blood or plasma at weekly or bi-weekly intervals over prolonged periods of time**
- **Evidence-based guidelines and treatment targets for lipoprotein apheresis have been published by HEART UK and other organisations**

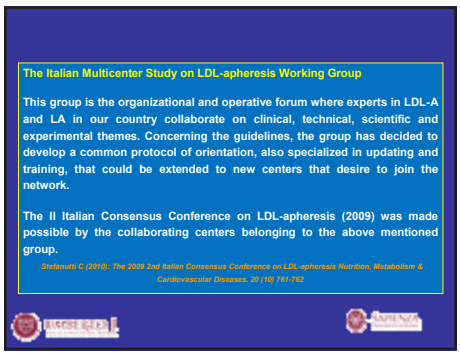
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Italian Multicenter Study on Lipoprotein Apheresis Working Group 2009 Survey (2013). A look to the future

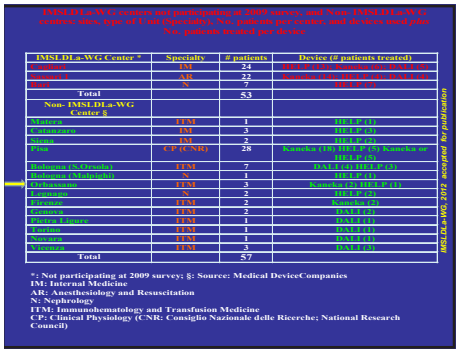
Claudia Stefanutti (Rome, Italy)

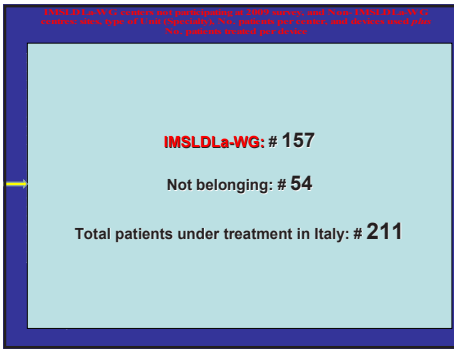


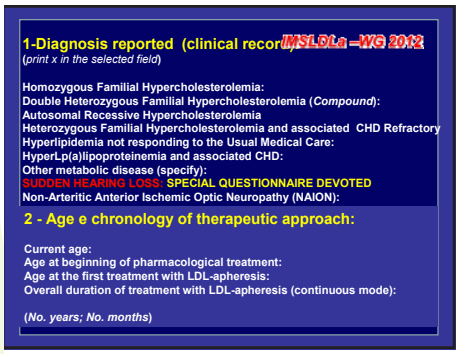


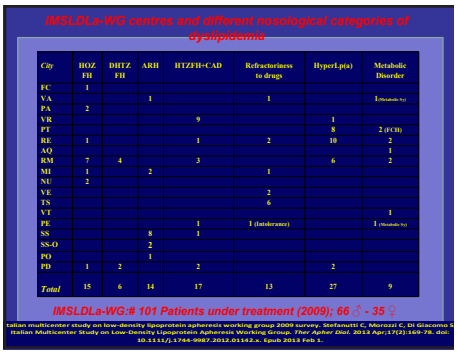


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

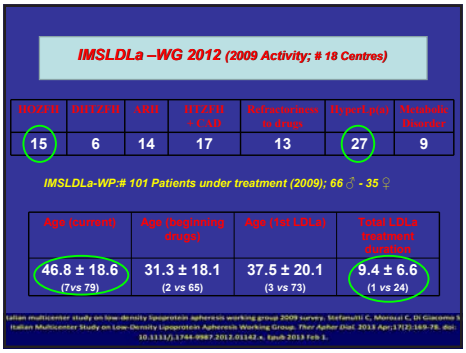


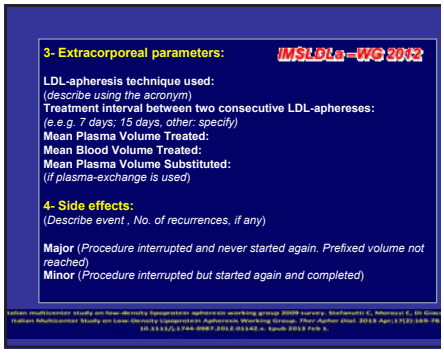


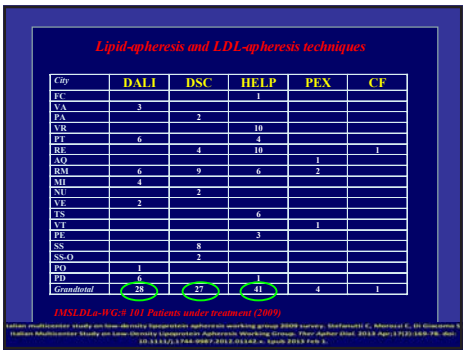


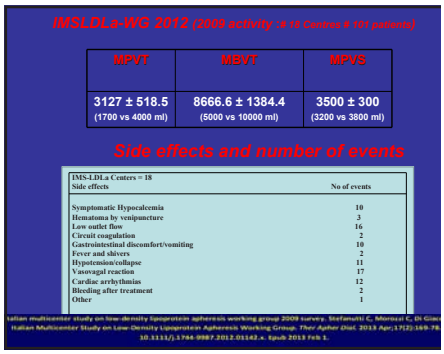


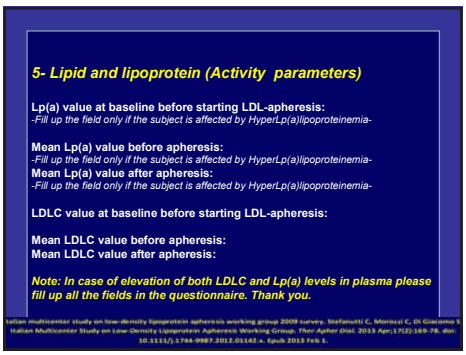
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

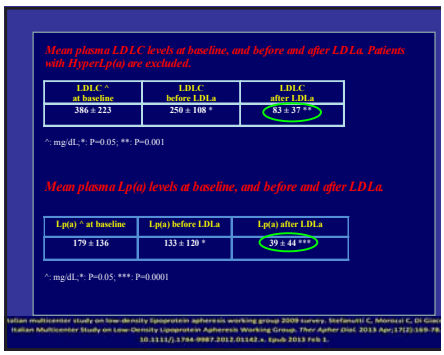












Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

HyperLp(a)lipoproteinemia – Isolated form (# 12). Mean plasma Lp(a) and LDLC levels at baseline, and before and after LDLa

Lp(a) ^ at baseline	Lp(a) before LDLa	Lp(a) after LDLa	LDLC at baseline	LDLC before LDLa	LDLC after LDLa
187 ± 82	135 ± 61 *	33 ± 37 **	82 ± 17	95 ± 30 *ns*	28 ± 9 **

^: mg/dL;*: P=0.05; **: P=0.001; *ns*: not significant

Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis working group 2009 survey. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S. Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis Working Group. *Ther Apher Dial.* 2013 Apr;17(2):169-78. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01142.x. Epub 2013 Feb 1.

HyperLp(a)lipoproteinemia – Combined form (# 15). Mean plasma Lp(a) and LDLC levels at baseline, and before and after LDLa

Lp(a) ^ at baseline	Lp(a) before LDLa	Lp(a) after LDLa	LDLC at baseline	LDLC before LDLa	LDLC after LDLa
171 ± 175	130 ± 159 *	45 ± 51 **	219 ± 99	147 ± 62 *ns*	53 ± 62 **

^: mg/dL;*: P=0.05; **: P=0.001; *ns*: not significant

Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis working group 2009 survey. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S. Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis Working Group. *Ther Apher Dial.* 2013 Apr;17(2):169-78. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01142.x. Epub 2013 Feb 1.

Table 2. Current age, age at beginning of drug treatment, LDLa and time under LDLa

Centre **# 19 Subjects**	Current age	Age at drug treatment start	Age at first LDLa treatment	Duration of treatment with LDLa
VERONA	57	45	56	1.1
PADOVA	41	34	35	5
PADOVA	41	25	30	11
PISTOIA	54	49	49	4.4
PISTOIA	63	44	61	2.1
PISTOIA	64	45	62	2
PISTOIA	66	49	65	1.3
PISTOIA	67	54	66	0.7
PISTOIA	62	62	62	0.2
REGGIO EMILIA	39	31	38	1.2
REGGIO EMILIA	61	59	59	2.3
REGGIO EMILIA	56	38	51	5.9
REGGIO EMILIA	59	44	58	1.2
ROMA	48	28	41	7
ROMA	52	48	49	4
ROMA	43	30	40	2.6
ROMA	45	40	43	3.4
ROMA	61	55	56	4.7
ROMA	45	45	45	0.4
Mean (years)	53.89	43.42	50.84	3.18
SD	9.37	10.45	10.85	2.72

~ 7 aa

Stefanutti C, et al. *Atheroscler Suppl.* 2009 Dec 29;10(5):89-94. doi: 10.1016/S1567-5688(09)71819-7.

OUTCOME

Patients with coronary artery disease (CAD) submitted to coronary catheterization before LDLa were 95%.

79% were submitted to coronary revascularization before LDLa. CAD was: single vessel in 8 patients (42.1%), double vessels in 5 (26.4%), triple vessels in 4 (21%), more vessels in 2 (10.5%).

In 94.5% of the sample the lesions were stable (< 0% deviation) over 3.1±2.7 years. In 5.5% (# 1) CAD recurred despite treatment with LDLa. 37% had both CAD and extra-coronary artery disease.

CONCLUSION

This multicentre study confirmed that long-term treatment with LDLa was at least able to stabilize CAD in the majority of the individuals with symptomatic HyperLp(a)lipidemia.

reatment of symptomatic HyperLp(a)lipoproteinemia with LDL-apheresis: a multicentre study.Stefanutti C, D'Alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Zenti MG, Marson P, Belotherkovsky D, Vivenzio A, Di Giacomo S. *theroscler Suppl.* 2009 Dec 29;10(5):89-94. doi: 10.1016/S1567-5688(09)71819-7.

7- Report accurately the existence / absence of the following diseases:

Arterial Hypertension
(*Yes/No*)
Coronary Heart Disease
(*Yes/No*)
Preexisting the treatment of LDL-apheresis? (*Yes/No*)
Diagnosed after starting LDL-apheresis? (*Yes/No*)

Report the number of arterial vessels affected by coronary artery disease:
single
double
triple
more
Revascularization interventions (*AC By-pass; PTCA*)
(*Yes/No*)
Revascularization occurred before starting LDL-apheresis?
(*Yes/No*)
Revascularization occurred during treatment with LDL-apheresis?
(*Yes/No*)

Extracoronary vascular disease (*Yes/No*)

Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis working group 2009 survey. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S. Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis Working Group. *Ther Apher Dial.* 2013 Apr;17(2):169-78. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01142.x. Epub 2013 Feb 1.

8- Life-style:

Cigarette smoking:
(*Yes/No*)
Physical activity:
(*Yes/No*)
Alcohol consumption:
(*Yes/No*)

9- The patient was addressed to the apheresis centre by:

Internal Medicine (*Clinical lipidology*)
Cardiology
Other (*report summarising*)

Observations / notes of the investigators:

Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis working group 2009 survey. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S. Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis Working Group. *Ther Apher Dial.* 2013 Apr;17(2):169-78. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01142.x. Epub 2013 Feb 1.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Frequency of CAD, revascularization interventions, and extracoronary artery disease

CAD documented by catheterization before LDLa	Revascularization interventions	Extracoronary artery disease
	62.3%	41.5%
CAD (# of vessels involved)	# Patients	Percentage
single	19	30.1
double	15	23.8
triple	29	46

CAD: Coronary Artery Disease; LDLa: LDL-apheresis

Frequency of other coronary risk factors

Arterial Hypertension	Cigarette smoking	Physical activity	Alcohol intake
39 %	9.9 %	42 %	9.9 %

Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis working group 2009 survey. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S; Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis Working Group. Ther Apher Dial. 2013 Apr;17(2):169-78. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01142.x. Epub 2013 Feb 1.

General caracteristics of patients treated for Sudden Hearing Loss (SHL)

Center	# patients	gender M	gender F	weight (SAM) Kg	height (SAM) cm	Diagnosis
Pistoia	12	5	7	70 ± 13.5	167 ± 11	SHL
Reggio Emilia	22	12	10	73 ± 9	169 ± 16	SHL
Total	34	17	17			

Lipid apheresis techniques, procedure parameters, and side effects in patients treated for SHL

Center	Age (SAM)	# sessions	Lipid apheresis technique	# sessions/ patient	Plasma volume treated (range) mL	Side effects major/ minor	Recovery
Pistoia	58 ± 13	12	Cascade filtration	single session	2500-3500	None	Complete remission
Reggio Emilia	54 ± 7	24	HELP: (15 session) Cascade filtration: (9 session)	single session	3000-3500	None	Complete remission
Total		36			2500-3500		

Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis working group 2009 survey. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S; Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis Working Group. Ther Apher Dial. 2013 Apr;17(2):169-78. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01142.x. Epub 2013 Feb 1.

IMSLDLa -WG(2009; Survey # 18 Centres)

Hypolipidemic Drugs

ezetimibe plus simvastatin 10/40-80 mg/d
atorvastatin 40-80 mg/d
rosuvastatin 40 mg/d
ω-3 fatty acids 3 g/d
(given for its antioxidant activity)
procetofene 400 mg/d

Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis working group 2009 survey. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S; Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis Working Group. Ther Apher Dial. 2013 Apr;17(2):169-78. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01142.x. Epub 2013 Feb 1.

Concluding remarks

The 2nd survey of the IMSLDLa-WG was carried out. The study involved 18 centres for LDL-A. The patients enrolled in 2009 were 101 (66 males; 35 females) aged 47 ± 18 years.

The average age for initial drug treatment before LDL-A was 31 ± 18 years. The mean age to the 1st LDL-A was 37 ± 20 years. The average duration of treatment was 9 ± 6 years.

Interestingly, ischemic events were not observed in patients with CAD, and without CAD treated with all LDL-A and LA techniques because of refractoriness or intolerance to drugs, over 9 ± 6 years treatment.

Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis Working Group (presented for each center involved in the study)

L'Aquila: Luigi Dell'Orso, Unit of Immunohematology and Transfusion Medicine, "S Salvatore" Hospital, L'Aquila
Forlì: Giuseppe Migliori and Stefano Baravelli, Unit of Immunohematology and Transfusion Medicine, "GB Morgagni - L. Pierantoni" Hospital
Milan: Ghil Busnach, Unit of Nephrology, Dialysis and Renal Transplantation Therapy, "Niguarda Ca'Granda" Hospital
Nuoro: Patrizia Vatieri, Unit of Nephrology and Dialysis, "San Francesco" Hospital
Padua: Giustina De Silvestro and Piero Marson, Unit of Immunotransfusional Medicine, Padova Hospital, University of Padova
Palermo: Rosalia Agliastro, Unit of Immunohematology and Transfusion Medicine, "G Di Cristina e M Ascoli" Hospital
Pescara: Patrizia Accorsi and Cecilia Passeri, Department of Transfusion Medicine, Pescara Hospital
Pistoia: Giovanna D'Alessandri and Adriana Tognaccini, Unit of Immunohematology and Transfusion Medicine, Azienda USL 3, Pistoia
Prato: Amato Marcello, Department of Nephrology, Azienda USL 4, Prato Hospital
Reggio Emilia: Gianpaolo Russi, Unit of Transfusion Medicine and Immunohematology, "Santa Maria Nuova" Hospital
Rome: Claudia Stefanutti (coordinator and corresponding author), Claudia Morozzi, and Serafina Di Giacomo, Department of Immunohematology and Transfusion Medicine - Extracorporeal Therapeutic Techniques Unit - University of Rome "La Sapienza", "Umberto I" Hospital
Sassari: Maria Cossu and Pietro Giorgio Pala, Unit of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Azienda USL 1, "SS Annunziata" Hospital
Sassari (Ozieri): Luciangela Calvisi, Unit of Nephrology and Dialysis, "Antonio Segni" Hospital
Trieste: Luigi Cattin and Maurizio Fonda, Medicine III, Service of Diabetes and Metabolic Diseases, Cattinara Hospital (Ospedali Riuniti di Trieste)
Varese (Gallarate): Lorella Poli, Unit of Transfusion Medicine and Immunohematology, "S Antonio Abate" Hospital
Verona: Maria Grazia Zenti, Endocrinology and Metabolic Diseases, "Civile Maggiore" Hospital
Venice: Giulia De Fusco, Unit of Immunohematology and Transfusion Medicine, ULSS 12 Veneziana, "Dell'Angelo" (Mestre) and "San Giovanni e Paolo" (Venezia) Hospitals
Viterbo: Maria Rita Guitarrini, Department of Transfusion Medicine, North "Lazio" Azienda USL Viterbo, "Bel Colle" Hospital

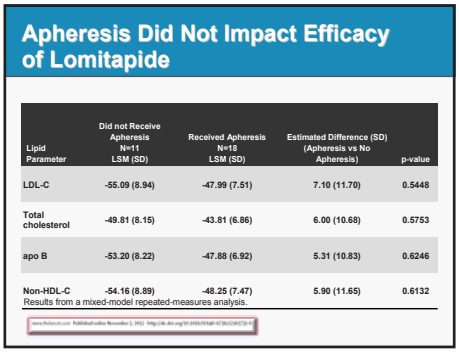
A look to the future I

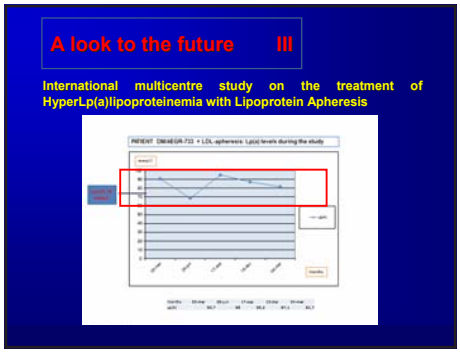
LDL-APHERESIS EFFECTS ON INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH SEVERE DYSLIPIDEMIA AND CORONARY ARTERY DISEASE

Aim of the project

To evaluate if D.A.LI. LDL-apheresis is able at inducing significant changes in plasma cytokine and related receptor profile, meanwhile **assessing mRNA expression** for **IL-1α, IL-6, IFN-γ, TNF-α** and the endothelial damage marker **PTX3** in # 10 patients with severe genetically determined Dyslipidemia - FH, Hyper-Lp(a)lipoproteinemia [HyperLp(a)] -, and associated Coronary Artery Disease.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



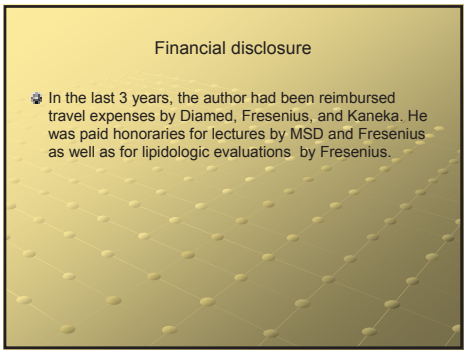


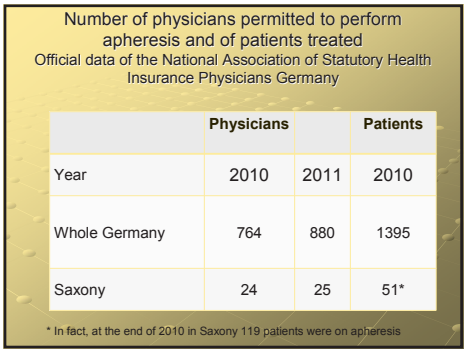
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Situation of lipoprotein apheresis in Saxony (former Eastern Germany)

Ulrich Julius (Dresden, Germany)





Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Estimation of number of patients needing lipoprotein apheresis in Germany

- Total population in Germany (2010): 81.702.329 people, patients on lipoprotein apheresis 1500* (usage 18 per 1 Mio inhabitants; about 70000 treatments per year)
- **In Germany about 2.8 Mio people suffer from CHD or myocardial infarction and need a LDL-C below 2.6 or, in selected cases, below 1.7 mmol/l
- **Of these patients a minimum of 1 %, equaling 28 000 patients or about 340 : 1.000.000, will miss these targets with drugs alone, and thus qualifiy for apheresis, of these only 1500 or 18 : 1.000.000 patients actually receive apheresis treatment

Sources: * National Association of Statutory Health Insurance Physicians Germany 2011;
**Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Eder B, Steckholzer-Kroth K, et al. Indication and implementation of lipidapheresis, rheopheresis, or immunoadsorption (lessons learnt from Germany's largest apheresis center). *Atheroscler Suppl* 2009;10(5):137-141

Lipoprotein apheresis in Saxony – estimation of patient numbers

- Total population in Saxony (2010): 4.100.000 people, patients on lipoprotein apheresis: 119 in the end of 2010 (usage 29 per 1 Mio inhabitants; about 5200 treatments per year)
- Estimated number of patients needing a lipoprotein apheresis therapy in Saxony: 340 * 4.1 = 1394 patients (Heigl et al. 2009)
- Comparison with the Allgäu region (Heigl et al. 2009) : 170 * 4.1 = 697 patients (estimated to 50 % of those with a clear-cut indication for apheresis in the Allgäu region)

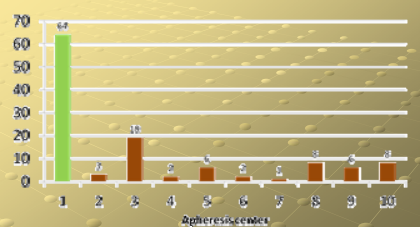
Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Eder B, Steckholzer-Kroth K, et al. Indication and implementation of lipidapheresis, rheopheresis, or immunoadsorption (lessons learnt from Germany's largest apheresis center). *Atheroscler Suppl* 2009;10(5):137-141

High-risk situation in Saxony

- According to data published by Bruckenberger in Saxony the mortality rate after myocardial infarction was 21.3% higher than the average age-adjusted mortality rate throughout Germany.

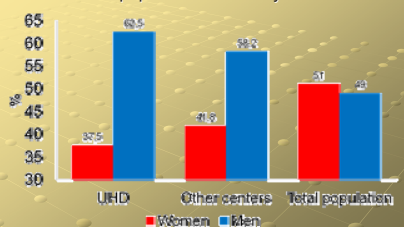
Bruckenberger E. Herzbericht 2010, vol. 23; 2011. Hannover.

Number of patients (n 119) in the Apheresis centers in the end of 2010 (1 = UHD)

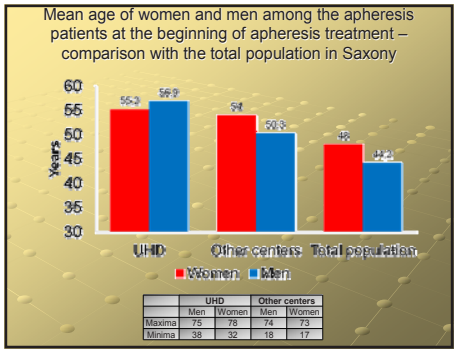


4 further centers had the permission to perform lipoprotein apheresis but did not treat patients

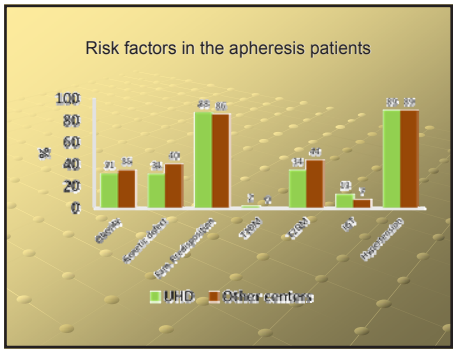
Percentage of women and men among the apheresis patients – comparison with the total population in Saxony

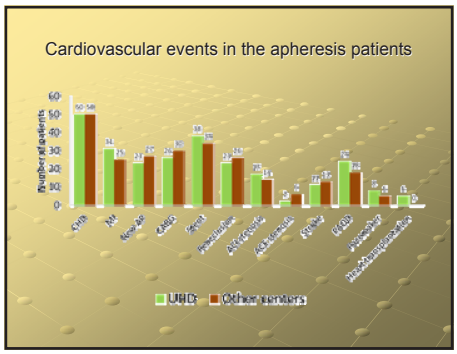


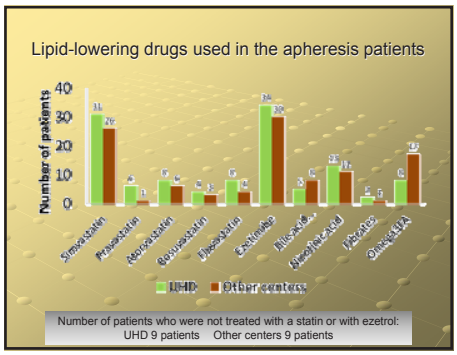
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

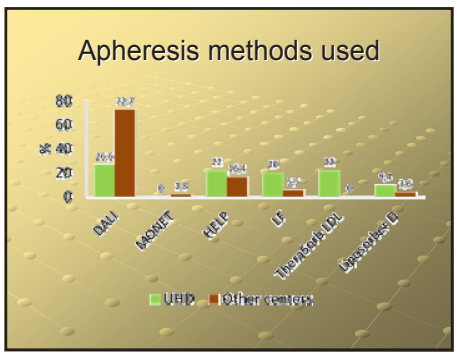


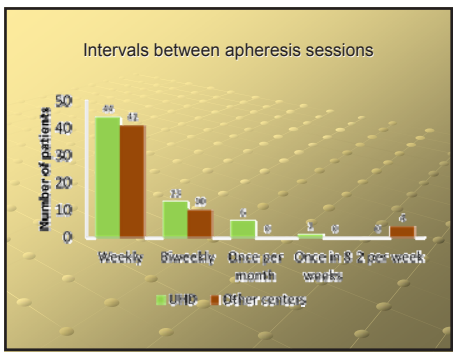
	UHD		Other centers	
	Men	Women	Men	Women
Maxima	75	78	74	73
Minima	38	32	18	17

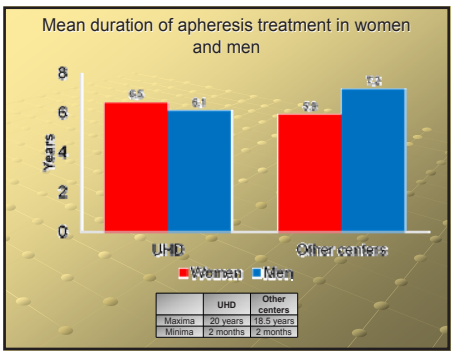


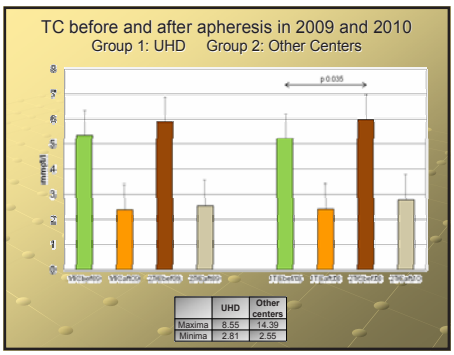


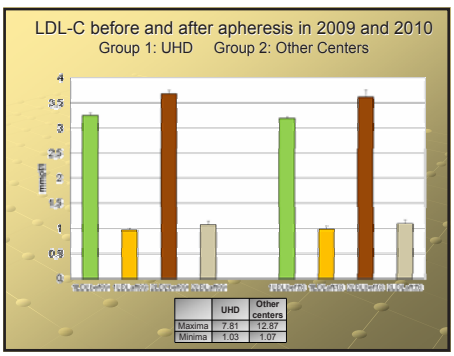


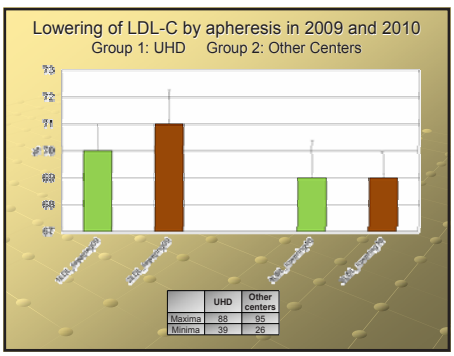










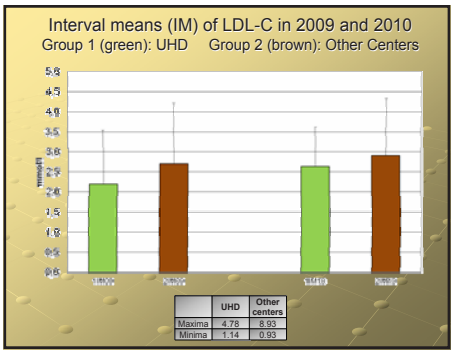


Calculating the interval mean for LDL-C

$$C_{mean} = C_{min} + K(C_{max} - C_{min})$$

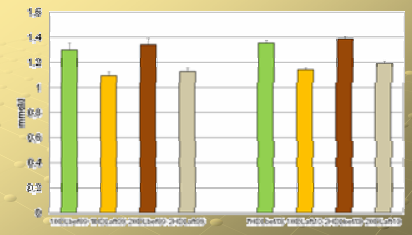
Kroon et al. proposed using a value of K of 0.73, which was the median of individual values for total and LDL cholesterol, apoB and Lp(a).

Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, Stalenhoef AF. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. Atherosclerosis 2000;152:519–26
Thompson GR, Barbir,M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010;208(2):317-321



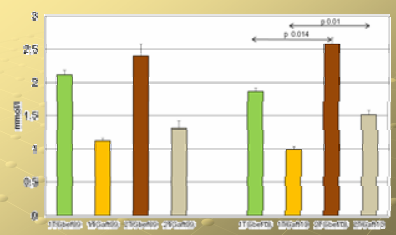
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

HDL-C before and after apheresis in 2009 and 2010
Group 1: UHD Group 2: Other Centers



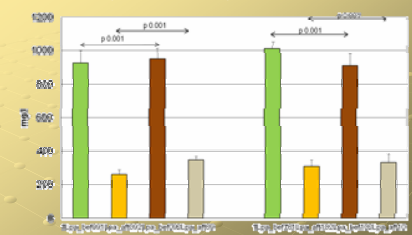
	UHD	Other centers
Maxima	3.26	2.63
Minima	0.4	0.61

TG before and after apheresis in 2009 and 2010
Group 1: UHD Group 2: Other Centers



	UHD	Other centers
Maxima	6.49	9.52
Minima	0.43	0.42

Lp(a) before and after apheresis in 2009 and 2010
Group 1: UHD Group 2: Other Centers

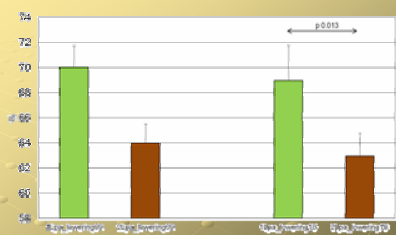


	UHD	Other centers
Maxima	2218	3050
Minima	70	124

Lp(a) not detectable:

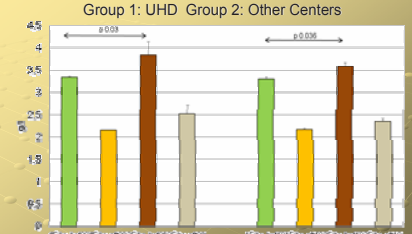
UHD	Other centers
25	19

Lowering of Lp(a) by apheresis in 2009 and 2010
Group 1: UHD Group 2: Other Centers



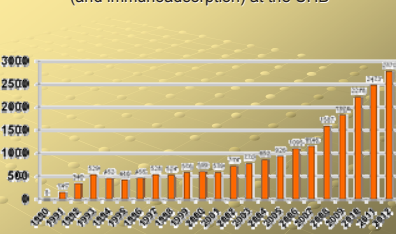
	UHD	Other centers
Maxima	95	86
Minima	45	28

Fibrinogen before and after apheresis in 2009 and 2010
Group 1: UHD Group 2: Other Centers



	UHD	Other centers
Maxima	6.19	7.64
Minima	1.88	1.7

Number of sessions of lipoprotein apheresis (and immunoadsorption) at the UHD



Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Conclusions

- Actually, in Germany almost 1000 physicians got the permission to treat patients with lipoprotein apheresis.
- In Saxony, only a part of the patients having an indication to be treated with lipoprotein apheresis are really treated with this extracorporeal method. Though the relationship per total population is better than throughout Germany.
- In 2010, in Saxony fourteen apheresis centers got the permission to perform a lipoprotein apheresis.
- In general, data show that the lipoprotein apheresis in Saxony is performed effectively. Target values are clearly reached.
- Usually, blood is taken after the end of an apheresis session – that leads to a certain error of measuring lipid levels due to hemodilution.
- There is only one homozygous patient treated (theoretically there should be four patients).
- Many patients have high levels of lipoprotein(a).

Thanks

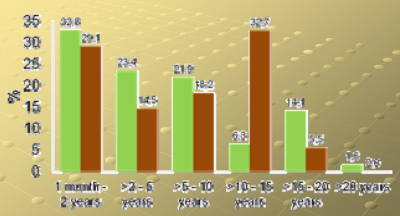
The authors wish to thank the patients, the physicians and the nurses at the apheresis centers for their support of this evaluation.

Many thanks for your attention

Topics

- Number of physicians and patients in whole Germany (official data)
- Patients being treated by lipoprotein apheresis in Germany and in the end of 2010 in Saxony
- Comparing the situation in the University Hospital Dresden (UHD) with other centers
  - Women and men; Age; Risk factors in these patients
  - Cardiovascular events in these patients; use of lipid-lowering drugs
  - Number of patients treated in the apheresis centers in Saxony;
  - Apheresis methods used; intervals between sessions
  - Lipid concentrations before and after apheresis, interval mean values in 2009 and 2010; fibrinogen concentrations
- Conclusions

Duration of drug treatment of hyperlipidemia



Session 3

Therapeutic Apheresis in Treatment of Atherogenic Hyperlipidemias and other Metabolic Diseases»

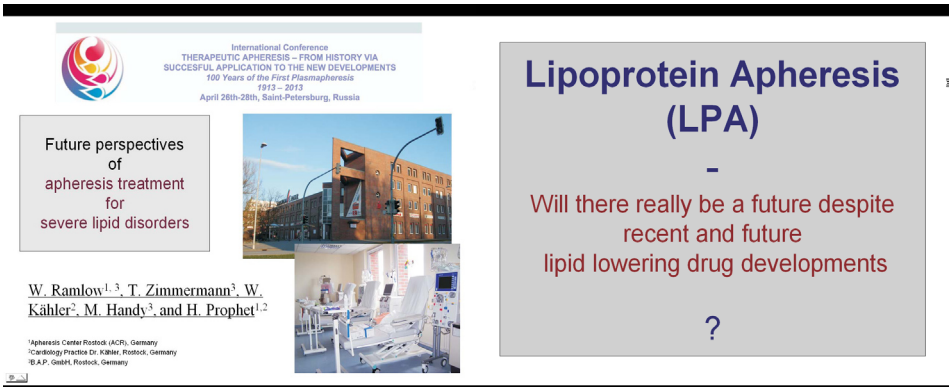
Moderators:

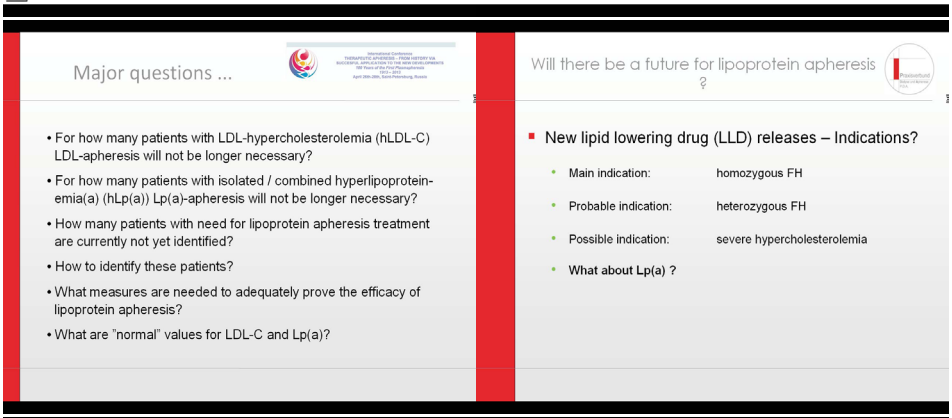
prof. Alexander D.Denisenko (Russia)
prof. Victor S. Gurevich (Russia)
prof. Gennady A. Konovalov (Russia)
prof. Wolfgang Ramlow (Germany
prof. Gerd Schmitz (Germany)

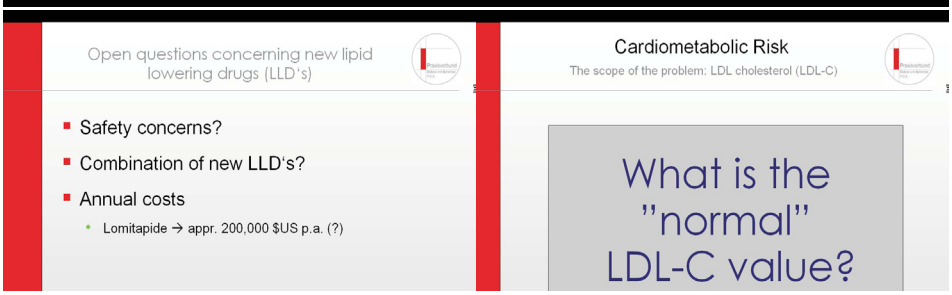
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Future perspectives of apheresis treatment for severe lipid disorders.

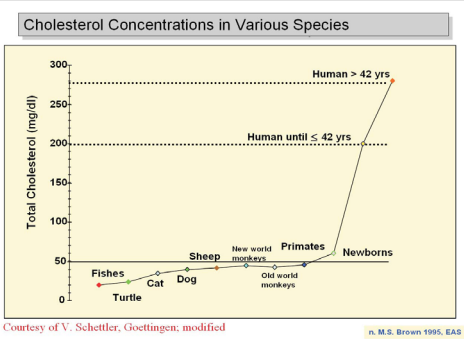
Wolfgang Ramlow
(Rostok, Germany)

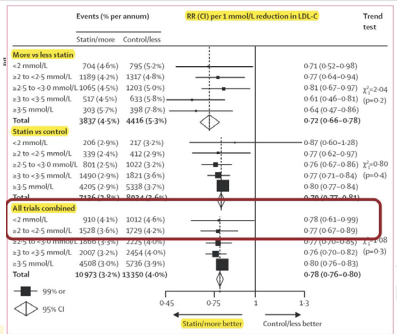


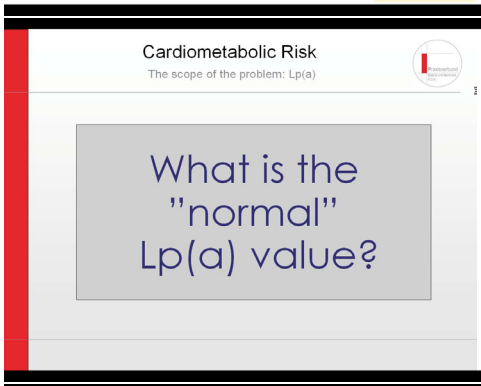


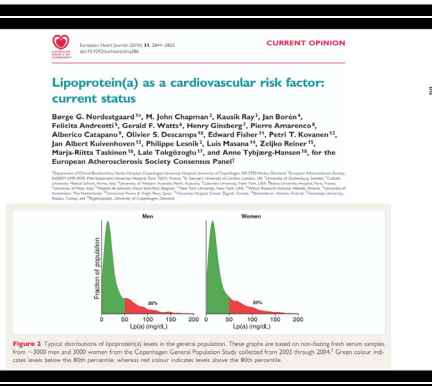


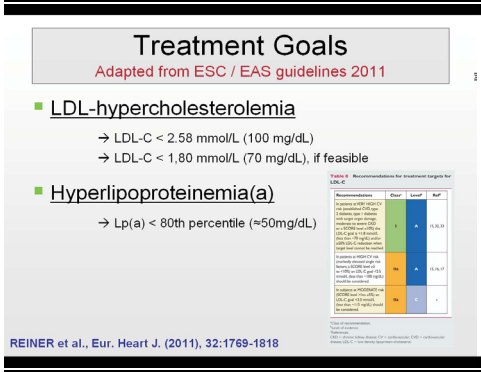
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

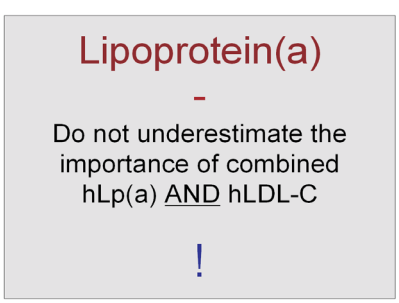


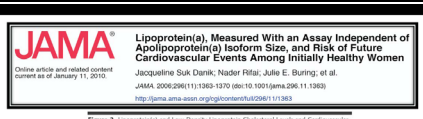












Init.	Apheresse seit	Chol. (mmol/l)	TG (mmol/l)	LDL (mmol/l)	HDL (mmol/l)	Lp(a) (mg/dl)
H.M.	Jan 97	8,8	2,86	6,6	0,8	28,1
M.T.	Mai 93	11	12,7	6,5	1,8	22
W.F.	Apr 97	9,1	4,68	6,3	1,4	22
H.Bu	Nov 97	10,3	2,7	6,1	0,9	42
H.Ba	Nov 97	10,1	3,86	6,1	0,9	43,9
G.Sa	Sep 00	8,84	3,41	5,76	1,51	197
R.S.	Okt 95	8,33	2,56	5,67	1,48	191
R.M.	Jan 97	7,8	1,71	5,6	1,3	7,68
K.G.	Mai 91	8,37	1,67	5,5	2,1	87,4
R.K.	Apr 98	8,17	5,48	5,33	1,66	31,9
A.S.	Sep 97	8,86	5,29	5,14	1,29	17,4
F.W.	Jul 97	7,8	3,87	5,1	1,1	7,82
D.R.	Mrz 99	7,97	1,39	5,09	1,27	16,1
J.W.	Jan 95	7,93	3,54	4,59	1,24	55,1
E.H.	Mai 94	7,88	2,8	4,4	0,7	101
R.K.	Mai 98	7,65	2,18	4,34	2,17	137
E.We.	Sep 97	7,17	1,57	4,3	1,58	164
W.K.	Sep 95	8,73	3,82	4,09	2,23	97
H.W.	Nov 92	7,55	2,56	3,9	0,9	119
W.R.	Sep 00	5,56	1,06	3,9	0,9	74,9
G.P.	Sep 92	5,78	2,1	3,9	0,9	14,8
R.L.	Nov 97	6,13	2,23	3,88	1,19	275
G.B.	Sep 95	5,88	3,6	3,73	1,3	176
H.Fr.	Apr 98	5,98	2,12	3,6	1,3	35,8
I.K.	Nov 96	6,25	3,27	3,48	1,06	6,4
H.Bre.	Dez 97	6,58	3,21	3,43	1,51	11,2
H.Ba.	Dez 97	6,58	3,21	3,43	1,51	11,2
M.Fe.	Feb 99	5,57	5,13	3,09	1,04	127
A.U.	Mai 10	4,54	1,39	2,89	1,17	109
E.Wo.	Jan 10	4,82	1	2,56	2,26	68
M.S.	Jul 09	4,53	3,67	2,55	1,38	89,3
P.S.	Jan 07	4,87	3,06	2,49	0,99	93,3
H.O.	Dez 98	4,64	2,65	2,4	0,3	176
R.B.	Nov 96	4,43	1,23	2,32	1,94	91,1
A.O.	Feb 10	5,29	1,3	2,3	1,02	87,2
E.Jo.	Aug 93	3,91	0,96	2,2	1,64	101
U.W.	Jan 10	4,69	3,72	2,17	1,05	150
E.M.	Jan 93	4,88	1,3	2,17	1,68	170
J.S.	Sep 99	4,09	1,32	2,16	1,06	102
H.Bir.	Jan 09	3,94	0,93	2,09	1,85	79,8
B.P.	Feb 91	3,7	1,21	1,8	1,8	75,1
B.T.	Sep 08	3,42	1,32	1,58	1,24	69,8
M.W.	Feb 09	3,27	0,76	1,51	1,76	107
				LDL-C		Lp(a)
GESAMT	43		1	2,00-3,00	27	>90
			11	2,00-2,58		
			3	>3,00		

Lab before first apheresis

"Isolated" hLp(a):

LDL-C <2.6 (100) → 14/43

LDL-C ≤1.8 (70) → 3/43

Combined:

LDL-C >1.8 (70) + Lp(a) >60 → 24/43

LDL-C >1.8 (70) + Lp(a) >90 → 19/43

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Will there be a future for lipoprotein apheresis despite new LLD's?

- Additional LDL-C reduction appr. 35-60%
  - (?) Remaining indication: LDL-C > 140 mg/dL (3.6 mmol/L)
- Additional Lp(a) reduction appr. 20-25%
  - (?) Remaining indication: Lp(a) > 90 mg/dL

Impact of new LLD's on apheresis need*

Estimation based on pre-apheresis values of LDL-C / Lp(a)

Total population 40

	HoFH	HoFH + Lp(a) >90	HeFH	HeFH + Lp(a) >90	Severe HL	Severe HL + Lp(a) >90	+ 60-Lp(a)>90	+ Lp(a) > 90
LDL < 140 (3.6)					5		6	10
LDL < 140			7	1	3	3	1	
LDL < 200 (5.2)		1			1	1		

--> no indication for LFA in the future (0/40)
--> indication for LFA probably remains (17/40)
--> uncertain (17/40)

*Strictly personal view;thoughts based on data from a single apheresis unit and German regulations for lipoprotein apheresis

Is there a need

-

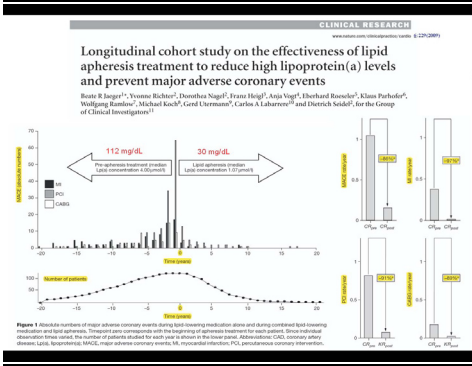
for a randomized controlled clinical endpoint study to prove the efficacy of Lp(a)-apheresis

?

Lp(a) - Apheresis

Major difficulties in designing and performing a RCT

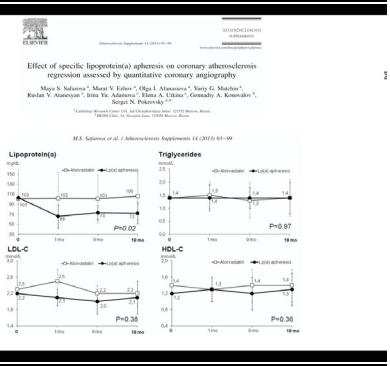
- Identification of patients on extreme risk
  - ✓ Variability of Lp(a) (laboratory measurement)
  - ✓ How to define "progressive CVD" ? (premature CVD might be better)
  - ✓ Are patients on extreme risk eligible for a control group?
- Long-term placebo (weekly sham apheresis) ?
- Overlapping effects
  - ✓ Beneficial effect of a lipid lowering medication initiated prior to study start
  - ✓ Apheresis in most circumstances does not solely reduce Lp(a) but affects other cardiovacular risk factors (particularly LDL-C), too


CLINICAL RESEARCH

Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events

Beate R Jaeger[1*], Yvonne Richter[2], Dorothea Nagel[2], Franz Heigl[3], Anja Vogt[4], Eberhard Roeseler[5], Klaus Parhofer[6], Wolfgang Ramlow[7], Michael Koch[8], Gerd Utermann[9], Carlos A Labarrere[10] and Dietrich Seidel[2], for the Group of Clinical Investigators[11]

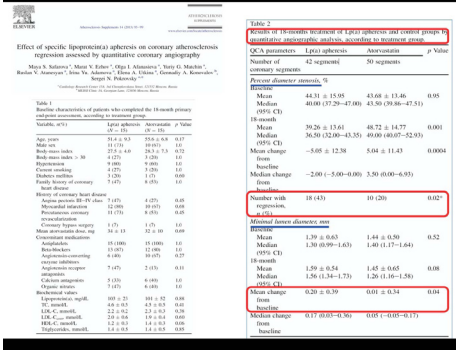
Figure 1 Absolute numbers of major adverse coronary events during lipid-lowering medication alone and during combined lipid-lowering medication and lipid apheresis. Timepoint zero corresponds with the beginning of apheresis treatment for each patient. Since individual observation times varied, the number of patients studied for each year is shown in the lower panel. Abbreviations: CAD, coronary artery disease; Lp(a), lipoprotein(a); MACE, major adverse coronary events; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention.


ELSEVIER

Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography

Moya S. Safarova*, Murat V. Ezhov*, Olga I. Afanasieva*, Yuriy G. Matchin*, Ruslan V. Ataneyan*, Irina Ye. Adamova*, Elena A. Utkina*, Gennadiy A. Konovalov*, Sergei N. Pokrovsky*,**

M.S. Safarova et al. / Atherosclerosis Supplements 14 (2013) 93–99


ELSEVIER

Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography

Moya S. Safarova*, Murat V. Ezhov*, Olga I. Afanasieva*, Yuriy G. Matchin*, Ruslan V. Ataneyan*, Irina Ye. Adamova*, Elena A. Utkina*, Gennadiy A. Konovalov*, Sergei N. Pokrovsky*,**

Table 1
Baseline characteristics of patients who completed the 18-month primary end-point assessment, according to treatment group.

Variable, n(%)	Lp(a) apheresis (N = 19)	Atorvastatin (N = 18)	p Value
Age, years	51.4 ± 9.3	53.6 ± 6.8	0.17
Male sex	11 (73)	10 (67)	1.0
Body-mass index	27.5 ± 4.0	28.3 ± 7.5	0.72
Body-mass index ≥ 30	4 (27)	3 (20)	1.0
Hypertension	9 (60)	9 (60)	1.0
Hypercholesterolemia	13 (87)	13 (87)	1.0
Diabetes mellitus	3 (20)	1 (7)	0.60
Family history of coronary heart disease	7 (47)	6 (55)	1.0
History of coronary heart disease			
Angina pectoris III–IV class	7 (47)	4 (27)	0.45
Myocardial infarction	12 (80)	10 (67)	0.68
Percutaneous coronary intervention	11 (73)	8 (53)	0.45
Coronary bypass surgery	1 (7)	1 (7)	1.0
Mean atorvastatin dose, mg	34 ± 13	32 ± 10	0.69
Concomitant medications			
Antiplatelets	15 (100)	15 (100)	1.0
Beta-blockers	13 (87)	12 (80)	1.0
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	6 (40)	10 (67)	0.27
Angiotensin receptor blockers	7 (47)	2 (13)	0.11
Calcium antagonists	5 (33)	6 (40)	1.0
Organic nitrates	7 (47)	6 (40)	1.0
Biochemical values			
Lipoprotein(a), mg/dL	103 ± 23	101 ± 32	0.88
TC, mmol/L	4.6 ± 0.5	4.5 ± 0.5	0.41
LDL-C, mmol/L	2.2 ± 0.2	2.3 ± 0.3	0.78
HDL-C, mmol/L	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.3	0.98
HDL-C, mmol/L	2.2 ± 0.3	1.4 ± 0.3	0.16
Triglycerides, mmol/L	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	0.85

Table 2
Results of 18-months treatment of Lp(a) apheresis and control groups by quantitative angiographic analysis, according to treatment group.

QCA parameters	Lp(a) apheresis	Atorvastatin	p Value
Number of coronary segments	42 segments	50 segments	
Percent diameter stenosis, %			
Baseline			
Mean	44.31 ± 15.95	43.68 ± 13.46	0.95
Median (95% CI)	40.00 (37.29–47.00)	43.50 (39.86–47.51)	
18-month			
Mean	39.26 ± 13.61	48.72 ± 14.77	0.001
Median (95% CI)	36.50 (32.00–43.35)	49.00 (40.07–52.93)	
Mean change from baseline	−5.05 ± 12.38	5.04 ± 11.43	0.0004
Median change from baseline	−2.00 (−5.00–0.00)	3.50 (0.00–6.93)	
Number with regression, n (%)	18 (43)	10 (20)	0.02*
Minimal lumen diameter, mm			
Baseline			
Mean	1.39 ± 0.63	1.44 ± 0.50	0.52
Median (95% CI)	1.30 (0.99–1.63)	1.40 (1.17–1.64)	
18-month			
Mean	1.59 ± 0.54	1.45 ± 0.65	0.08
Median (95% CI)	1.56 (1.34–1.73)	1.26 (1.16–1.58)	
Mean change from baseline	0.20 ± 0.39	0.01 ± 0.34	0.04
Median change from baseline	0.17 (0.03–0.36)	0.05 (−0.05–0.17)	

Methods to Improve Approval Process

Apheresis treatment

- Try to get orphan designation for a certain disease condition
- Help in identifying and characterizing patient subgroups that are candidates for apheresis treatment

Criteria for orphan designation

To qualify for orphan designation, a medicine must meet one of these **criteria**:

- It is intended for the diagnosis, prevention or treatment of a life-threatening or chronically debilitating condition affecting **no more than 5 in 10,000 people in the EU** at the time of submission of the designation application;
- It is intended for the diagnosis, prevention or treatment of a life-threatening, seriously debilitating or serious and chronic condition and without incentives it is **unlikely that the revenue after marketing** of the medicinal product would **cover the investment in its development**.

Cardiometabolic Risk Evaluation

The scope of the problem: Nobody really cares ...

Are there really more patients out there ?

Lp - Apheresis

Where are the candidates ?

If you want to help patients on high risk

- YOU need to find them first !!!

Situation in Rostock* (2011)

	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Einsender	Name	Alter	Cholesterol (mmol/l)	HDL-Cholesterol (mmol/l)	LDL-Cholesterol (mmol/l)	Triglyceride (mmol/l)	Lipoprotein (a) (mg/dl)	Aktualisiert LDL-Wert
2	ac059bfbffec2	e192b05fad65733d3ade02c249463	68	16,7	2	13,5	2,7		13,5
3	0bacd084af60	18ce7e02ebbe18d3140185e0f900a9	53	12,5	1,48	10,3	1,65		10,3
4	08c2f04ef376	6b7b5356cbd5851bc63455eb043e8f	36	12,1	0,9	10,2	2,24		10,2
5	8d2af736fcd8	0a16f9dcb33a459d5b33c5ca9444f1	89	13,3	1,48	10,1	3,4		10,1
6	0bacd084af60	e2b18270862de0fa121154e20ef532f	81	12,8	2	10,1	1,54	29,1	10,1
7	6e8f7abd8f1f	f0fb21eb79ed3904b302fe7b8631712	38	12,1	1,25	10	1,87	37	10
8	7c6bd3ddcdc	cfc905787e75fb70b486ab68b3b5c5	91	13,2	1,87	9,89	3,17		9,89
9	ccb30f286be4	925eaf7da5037029b8a68e91e68718	56	11,9	1,85	9,5	1,2		9,5
10	ced1ad3b141	4dd4875a7d5ed8f04ecce8757b2d71	59	11,6	1,62	9,47	1,12		9,47
11	6e973abd8f1f	f1e8702f269b505f128e6d65d9deb8b	49	11,6	1,2	9,45	2,1		9,45
12	bcd83166dd1	d5e3f48e849f962a6c6980b9cab5fc	68	12,7	1,33	9,31	4,53		9,31
13	baa1020d4a5	8100321cbe3206404f96872d70d3	53	11,9	2,37	9	1,16		9
14	3a03e5266fd	ab0cdeff37e2bb592bed505a751ff6f	84	12,8	2,33	8,96	3,33		8,96
15	0bacd084af60	b2488e6b7f9810ad9d45f933a351cd	86	11,8	1,92	8,96	2,03		8,96
16	253f3e39040c	8d2f047155de58d81d0ac13465ee1	63	10,9	1,27	8,84	1,74		8,84
17	e6d2b6df26b	8ce9165817795602d86c1f5373f4f	80	11,4	1,56	8,83	2,22	2	8,83
18	08c2f04ef376	f00bb6376accd2d5b47424bc1ed1	60	11,7	2,04	8,81	1,88		8,81
19	15ef0474f5b9	ba2342953749e07e3b0029f05be75	80	11,2	1,97	8,79	2,37		8,79
20	bd8ffa09f1f3h	597442a93f1097e04ed929721fe17f	59	12,5	3,3	8,58	1,37		8,58
21	39e82eef67f	c4ab6f42892e25ec49b7aa82915214e	60	6,39	1,02	8,57	2,59	16,6	8,57
22	4a42ee6d74f	8309df5f4b9852650a2ebfbb1282df6	70	11,2	1,91	8,55	1,63		8,55
23	fc81e7b4152f	6a1f7e18af27de1397eae29c221e2e	85	11,9	2,79	8,49	1,37		8,49
24	e554a36c6eef	fbcfa57f47efdee81c8f98970c452d6	63	11,4	1,8	8,49	2,45		8,49
25	2539d39040c	455482a0403d0bafb100e20834233	56	10,9	1,73	8,45	1,58		8,45
26	0bacd084af60	89e6d1f0a3594fab3f86ef710643a4	87	11,1	1,89	8,44	3,69		8,44
27	39e82eef67f	d1a58c3add59317b684279ce296efc05ac96d	59	6,95	1,1	8,44	4,15	16,9	8,44
28	473d6f4e50f8	123405d4482e1e65c207b56e8935	16	11,3	1,55	8,42	2,92		8,42
29	ce7be70ae2c6	1b7202830711eb9a88ee208b178a4457d6ce	10,1		1,24	8,41	0,99		8,41

*Source: Anonymized data from Medical Laboratory Rostock

Lab data from local lab Rostock (2011)*

- Total population covered: appr. 250,000 inhabitants
- Lipids all investigations: 137,244 measurements
- LDL-C all investigations: 90,803 measurements
- LDL-C≥4 (160) / TRG<4: 24,946 measurements
- LDL-C≥4 (160) / TRG<4: 18,811 patients
- LDL-C≥6 (240) / TRG<4: 988 patients

*Source: Anonymized data from Medical Laboratory Rostock

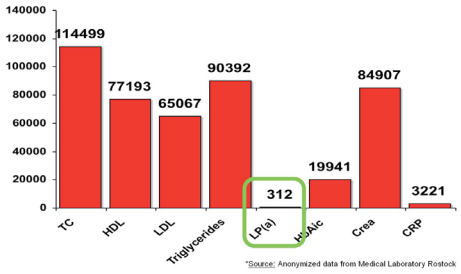
Lipids Don't Hurt ...

but harm !!!

- Make your colleagues measuring Lp(a)

Number of Measurements (2005)

(351 institutions, repeated measurements)



*Source: Anonymized data from Medical Laboratory Rostock

Lab data from local lab Rostock (2011)*

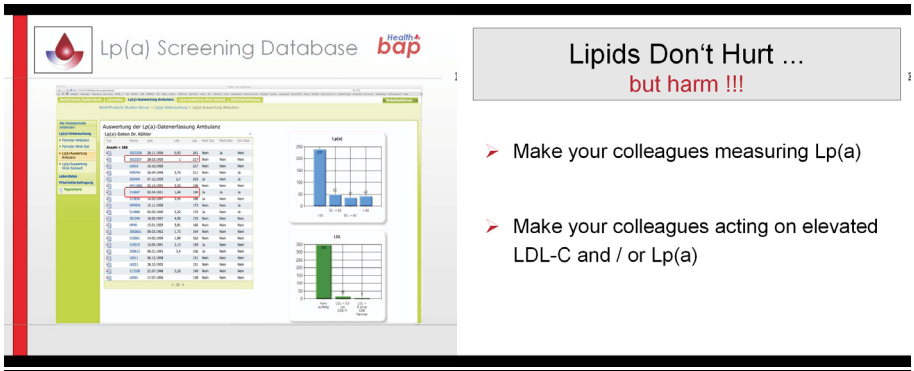
- All investigations for lipids: 137,244 measurements
- LDL-C investigations: 90,803 measurements
- LDL-C≥4 (160) / TRG<4 (350): 18,811 patients
  - 123 patients with Lp(a) measurement:
    - ✓ 23x Lp(a) > 60
    - ✓ 13x Lp(a) > 100

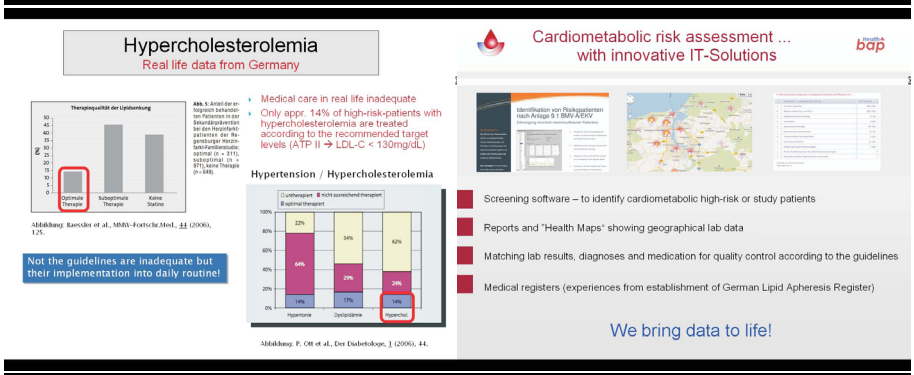
Local Survey

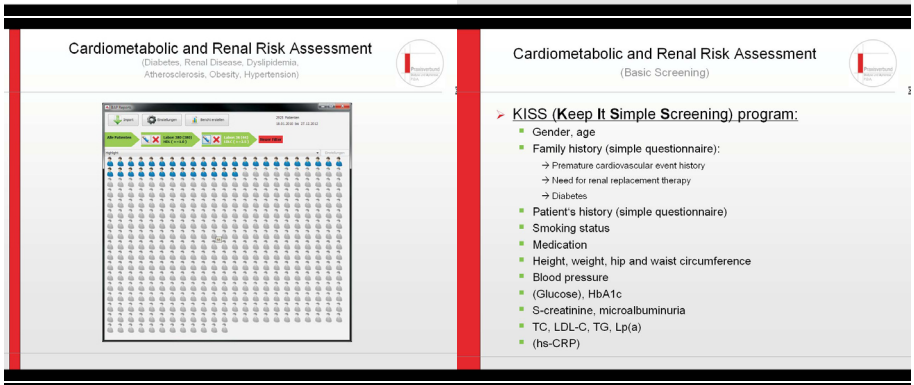
Association between Lp(a) and occurence of cardiovascular events

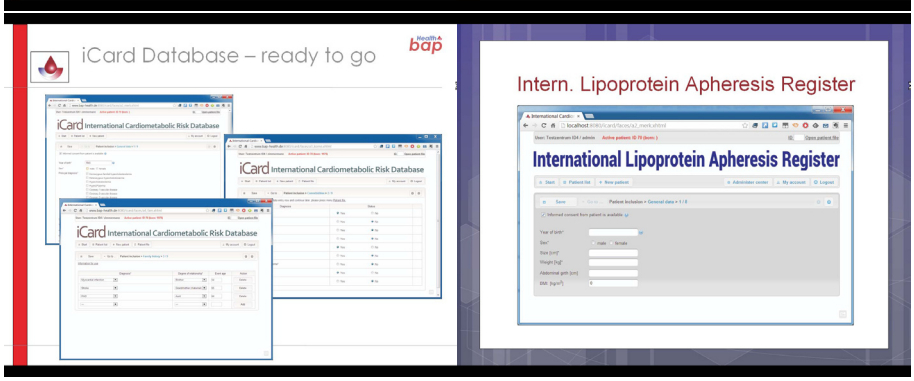
- Patients with established atherosclerotic CVD and / or diabetes
- Data collected:
  - Patient history, family history, diagnoses, medication
- Measurement and analysis of laboratory data

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

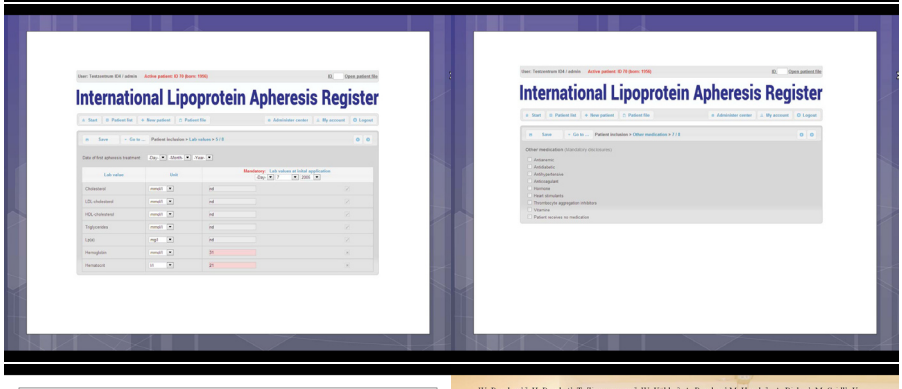








Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

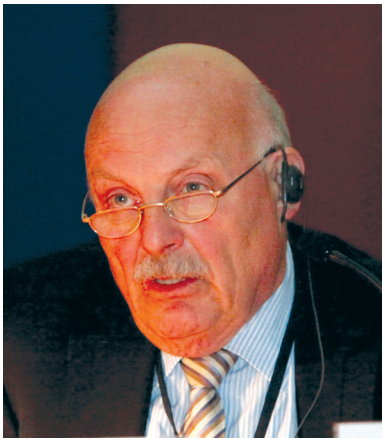


LDL- / Lp(a) - Apheresis
Take home messages

- Lipoprotein apheresis has a realistic chance to survive
- "Lipids do not hurt but harm"
- Strategies to identify high-risk patients depend on regional particularities and national health care structures
- Make your colleagues measuring Lp(a) in patients with premature CVD
- Make your colleagues acting on critical LDL-C / Lp(a) levels
- Implement (family) screening programs to identify young patients on risk
- Be open for collaborative approaches

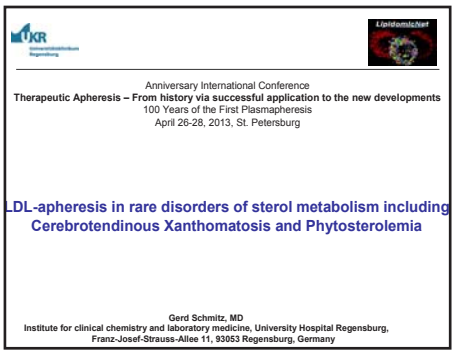
Rostock might be worth a visit

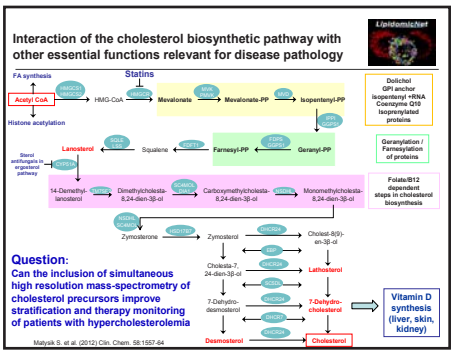
W. Ramlow[1,2], H. Prophet[1], T. Zimmermann[1], W. Kähler[2], A. Ramlow[1,3], M. Handy[3], A. Bieber[1], M. Seidl[1], K. Vedder[1], M. Schmidt[1], S. Tschop[1], N. Unger[1], G. Wartz[1], M. Tiess[1,2], and R.E. Winkler[1,2]
[1] Apheresis Center Rostock (ACR), Germany
[2] Cardiology Practice Dr. Kähler, Rostock, Germany
[3] B.A.F. GmbH, Rostock, Germany

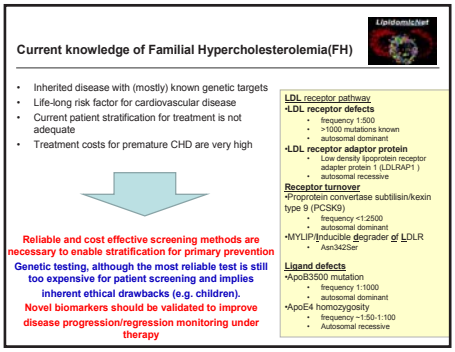


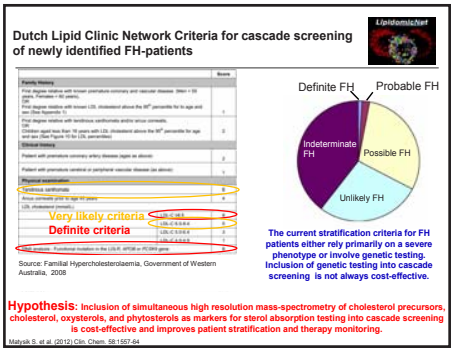
LDL-apheresis in rare disorders of sterol metabolism including cerebrotendinous xanthomatosis and phytosterolemia

Gerd Schmitz
(Regensburg, Germany)

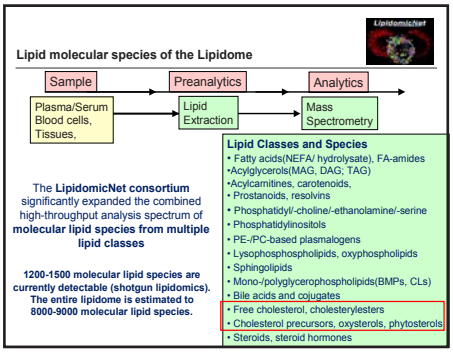


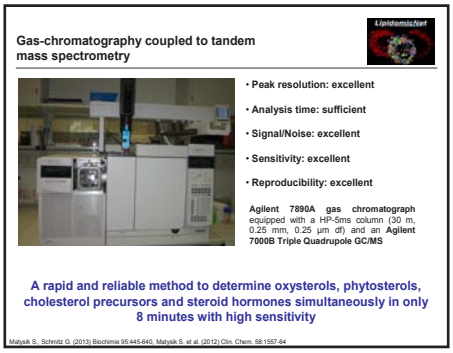


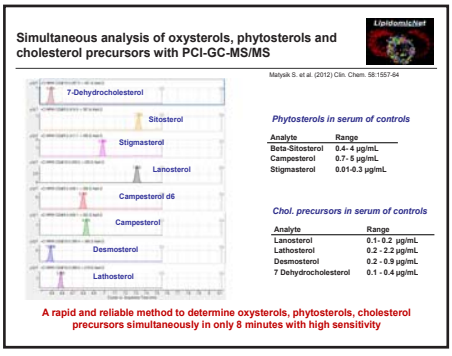


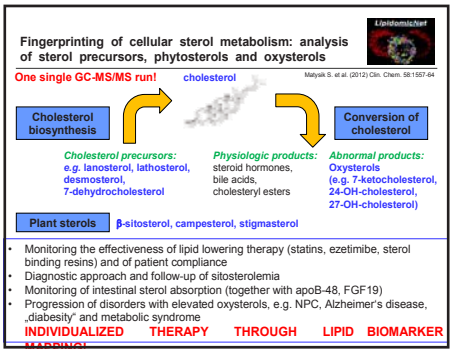


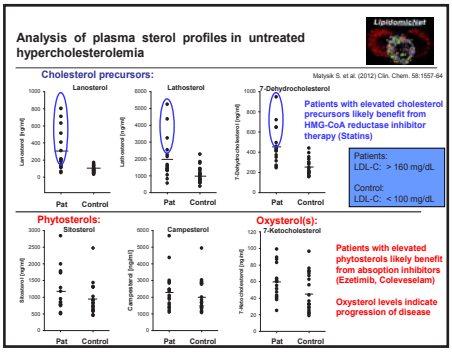
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

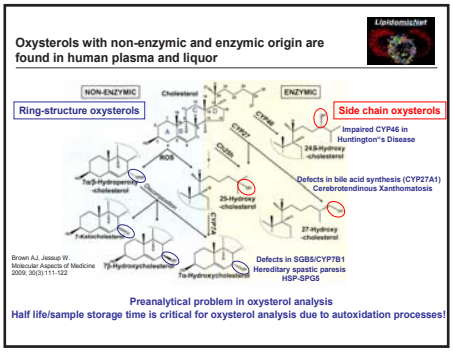




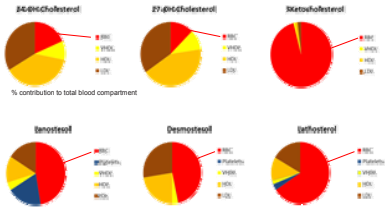






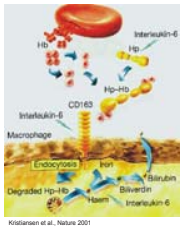


Distribution of blood oxysterols and cholesterol precursors among RBCs, platelets and lipoproteins.



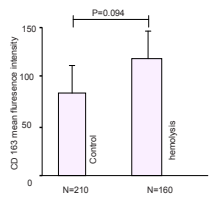
High content of oxysterols and cholesterol precursors in RBCs, whereas cholesterol precursors could be only detected in platelets

RBC accumulation of sterols and oxysterols is associated with borderline hemolysis in Diabesity due to metabolic overload



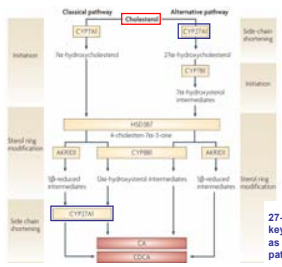
Kristiansen et al., Nature 2001

Increase of monocyte CD163 expression in Diabesity-patients with borderline hemolysis



CD163 expression on circulating blood monocytes is more sensitve than free Hb and Haptoglobin in plasma. CD163 is a new biomarker for microhemolysis

Bile acid synthesis pathways – The classical and the alternative pathway start both from cholesterol

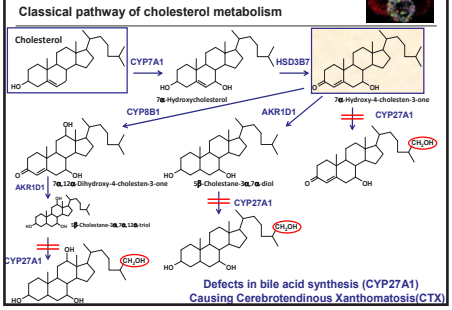


27-Hydroxylation is a key step in the classical as well as the alternative pathway of bile acid synthesis

CYP27A1 Deficiency – Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX)

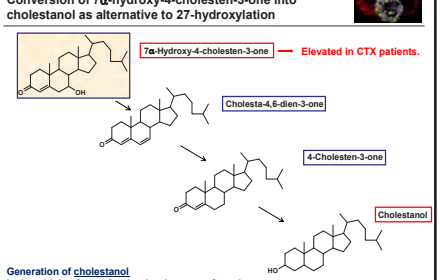
- **Hallmarks of the disease:**
  Cataracts, tendinous xanthomas, progressive neurologic dysfunction, premature coronary atherosclerosis, borderline anemia
- **Central nervous system effects:**
  Dementia, spasticity, ataxia, dysarthria
- **The biochemical basis** of the clinical phenotype relates to the accumulation of toxic sterols
- **The genetic basis relates to defective sterol 27-hydroxylation due to mutations in CYP27A1 (the gene contains 9 exons and spans 18.6kb of DNA)**

Classical pathway of cholesterol metabolism



Defects in bile acid synthesis (CYP27A1) Causing Cerebrotendinous Xanthomatosis(CTX)

Conversion of 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one into cholestanol as alternative to 27-hydroxylation



Generation of cholestanol is the „driving force" for the development of xanthomas. All sterol intermediates exert regulatoy/ toxic effects.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Quantification of 7α-OH-4-cholesten-3-one by LC-MS/MS (API 4000 Q Trap)

Analysis:

1. $CH_3CN/(NH_4)_2SO_4$ precipitation of 200 µl plasma/serum + internal standard 7α-4-cholesten-3-one d_7
2. Dissolution of evaporated extract in methanol
3. HPLC-MS/MS (postive ESI mode):
   - RP18-column (50 x 2.1 mm 2.6 µm) (Kinetex, Phenomenex)
   - Gradient elution
   - 600 µL/min, analysis time: 5.5 min

Scherer et al., 2009 J Chromatogr B, 877, 3920

Simple preanalytical procedure, starting with ammonia-precipitation of 200µl plasma/serum and addition of a deuterated internal standard followed by LC-MS/MS (API 4000 Q Trap)

Case Report: 30-years-old male CTX-patient

Symptoms since early childhood:	recurrent diarrhea restricted learning atitude limited fine motoric skills
Later:	spasticity in the legs, hyperreflexia in all four limbs, gait disturbance memory disturbance, dysarthria, progressive ataxia recurrent diarrhoea
17 years old:	bilateral cataract surgery (1997)
27-years old:	CTX was suspected, *ex juvantibus* administration of 750 mg/day CDCA → only diarrhea frequency diminished
29 years old: *(at first in our hospital)*	unability to walk, strong dysarthria, mental deterioration several soft subcutaneous deposits on all extremities bilateral thikening of his Achilles´ tendons polyneuropathy with muscle weakness and spasticity

Case Report: 30-years-old male CTX-patient

Clinical parameters:	normal levels of cholesterol, triglyceride elevated cholestanol 11 µg/mL (ref.3 µg/mL) reduced levels of bile acids
Gene sequence analysis:	combined heterozygote gene defect on CYP27A1 (c.646G>C splicing defect on the maternal allele, and c.1184 + 1G>A (IVS6 + 1G>A) splicing defect on the paternal allele)

→ dysfunctional sterol-27-hydroxylase protein lacking any enzyme activity

Therapy: Chenodeoxycholic acid (standard therapy) since 2007
Pravastatin

Since 2010: LDL apheresis once weekly

Lipoprotein filtration with MONET®

he blood is separated during lipoprotein filtration with MONET in a first step

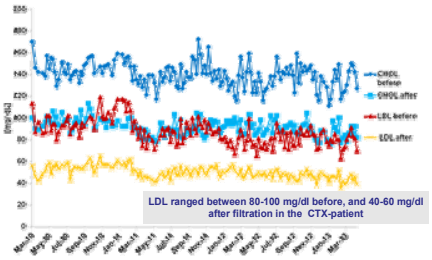
into plasma and blood cells with a **plasma filter**.

The plasma containing the LDL-cholesterol passes a second filter (**MONET-Filter**)

which retains the Lipoproteins (LDL cholesterol and Lp(a)).

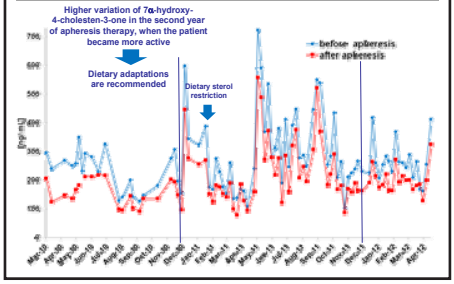
Polysulfon® membranes have a high permeabiliy for molecules <100 kD, and a poor permeability for molecules >1000 kD.

Efficacy of lipoprotein elimination with MONET®



LDL ranged between 80-100 mg/dl before, and 40-60 mg/dl after filtration in the CTX-patient

Monitoring of 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one



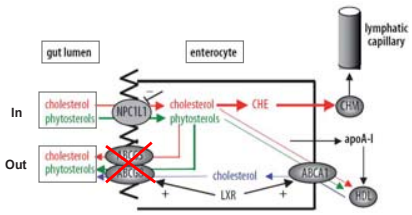
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Beneficial effects after 2 years treatment

- Significant improvement of ataxia, less gait disturbances
- Significant improvement of dysarthria (patient speeks fluently)
- Improved cognitive, motoric and psychomotoric performance
- In general: normalization of every-day-life

Summary:
- Combined therapy of chenodeoxycholic acid and LDL- apheresis is recommended
- Therapy monitoring by 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one
- Better prognosis of the disorder CTX

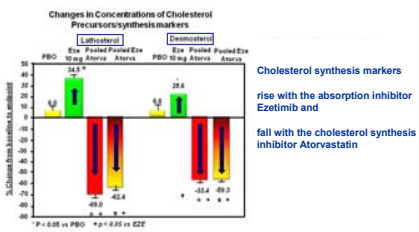
ABCG5/G8 transporter kick back absorbed sterols and are dysregulated in Phytosterolemia



Phytosterolemia
- Failure to kick back phytosterols into the intestine

Wójcicka et al. Postepy Hig Med Dosw. 2007

Late cholesterol synthesis markers differentially respond to Atorvastatin and Ezetimibe treatment



Cholesterol synthesis markers

rise with the absorption inhibitor Ezetimib and

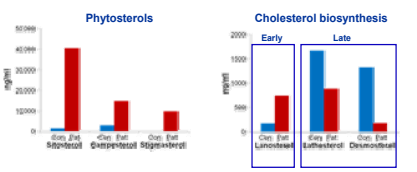
fall with the cholesterol synthesis inhibitor Atorvastatin

Assmann G et al. Curr Med Res & Opin 2008;24:249-259

Major clinical phenotypes in a patient with non-ABCG5/ABCG8-mutant phytosterolemia

- Phytosterolemia
  - leading phenotype: tendinous and/or cutaneous xanthomas, premature CAD/atherosclerosis
  - secondary phenotype: arthritis and/or arthralgia, chronic hemolysis, iron deficiency, stomatocytosis, macrothrombocytopenia, splenomegaly
- Male index patient: 65 years old at the time of laboratory diagnosis of phytosterolemia
  - All primary and secondary phenotypes of phytosterolemia, except of xanthomas
  - Hypercholesterolemia, treated but not further specified (40y), ex-smoker
  - Mild anemia with macrocytosis (42y)
  - Arterial hypertension (42y), severe CAD (46y), hearing loss (46y)
  - Overweight (since childhood), type-2 DM (42y), severe retinopathy (46y)
  - Kidney insufficiency (52y), ongoing progressive microvascular disease
  - Heart transplantation (53y) due to severe cardiomyopathy und heart failure
  - Ischemic and necrotic damage in the small interstine (65y) without inflammation
  - Laboratory diagnosis of folate metabolism (65y), severe anemia
  - ApoE3/E3, no Lp(a) hyperlipidemia,
  - no mutation(s) in ABCG5/ABCG8 genes
- Living brothers/sisters:
  - None of them has elevated plasma level of phytosterols above 95th percentile
  - Brother with identical genetic pattern of folate metabolism, as the index patient
  - Two sisters with Lp(a) hyperlipidemia
  - Two sisters with apoE3/E4 heterozygosity

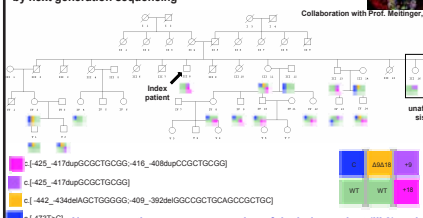
Plasma sterol profile in a patient with non- ABCG5/G8 phytosterolemia



Late steps in cholesterol biosynthesis are disturbed in non-ABCG5/G8 phytosterolemia indicative for feedback regulation between cholesterol synthesis and intestinal sterol absorption or hepatic sterol secretion

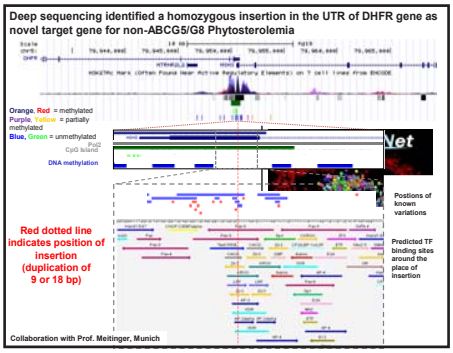
Identification and confirmation of a novel Sitosterolemia gene by next generation sequencing

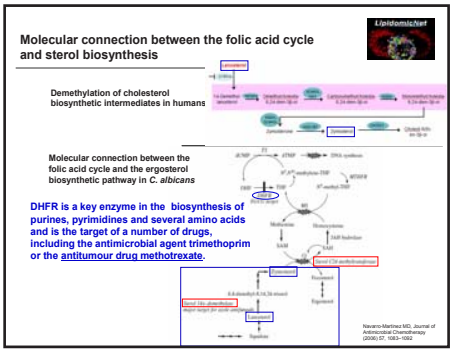
Collaboration with Prof. Meitinger, Munich

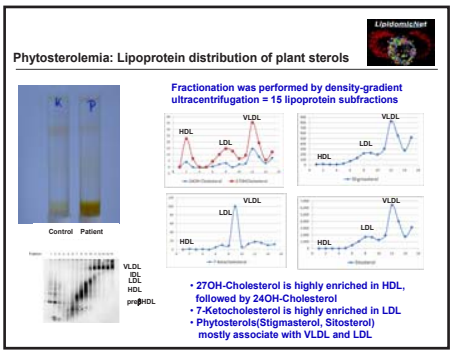


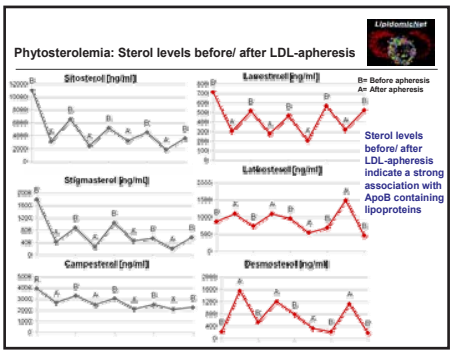
Next generation exome sequencing of the index patient (III 8) and two unaffected sisters (III 16 and III 17) was performed to identify putative new Sitosterolemia genes.
Sequencing of the identified region between DHFR and MSH3 in all available family members confirmed a homozygous duplication found in the patient but not in the two unaffected sisters.

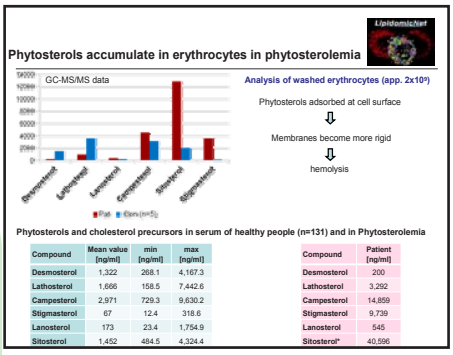
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments





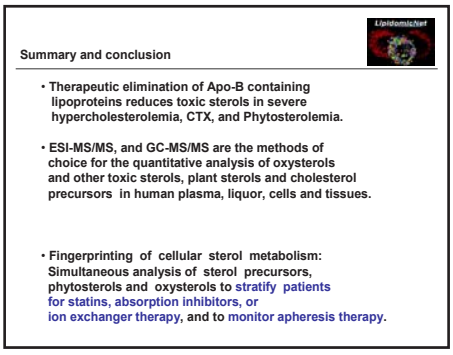






Compound	Mean value [ng/ml]	min [ng/ml]	max [ng/ml]
Desmosterol	1,322	268.1	4,167.3
Lathosterol	1,666	158.5	7,442.6
Campesterol	2,971	729.3	9,630.2
Stigmasterol	67	12.4	318.6
Lanosterol	173	23.4	1,754.9
Sitosterol	1,452	484.5	4,324.4

Compound	Patient [ng/ml]
Desmosterol	200
Lathosterol	3,292
Campesterol	14,859
Stigmasterol	9,739
Lanosterol	545
Sitosterol*	40,596



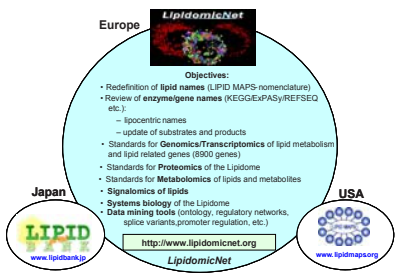
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Thanks

- **Dr. rer. nat. Silke Matysik**
- **Dr. rer. nat. Alfred Böttcher**
- **Dr. med Evelyn Orso**
- **Ms. Anna Stangl, Ms. Helga Staudner**
- **Ms. Barbara Tille**

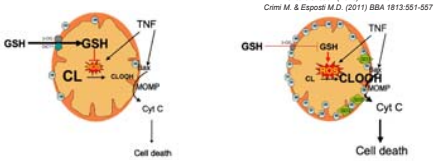
- **FP-7 EU project „LipidomicNet" is coordinated by the group in Regensburg**

Integration of *LipidomicNet* into the global Lipidomics Network



Cholesterol regulates the cellular cardiolipin(CL)/ peroxidized CL status

Montero J. et al. (2010) BBA 1797:1217-1224
Crimi M. & Esposti M.D. (2011) BBA 1813:551-557

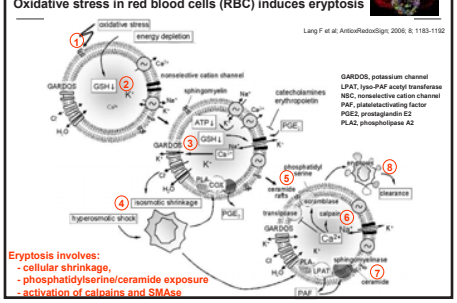


Physiological condition:
Low level of mitochondrial cholesterol → unimpaired mitochondrial transport of GSH → generation of ROS is controlled by GSH → presence of intact CL in mitochondrial membranes

Pathological condition:
NPC, AD, Steatosis/(N)ASH, Diabesity
High level of mitochondrial cholesterol → decreased mitochondrial transport of GSH → enhanced generation of ROS → increased cardiolipin peroxidation → destabilization of mitochondrial membrane bilayer and permeabilization

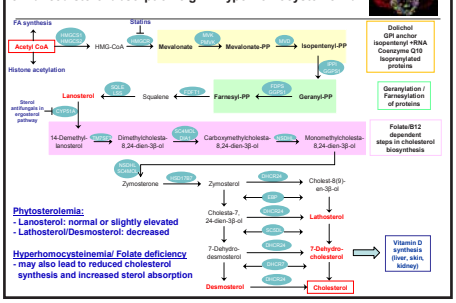
Oxidative stress in red blood cells (RBC) induces eryptosis

Lang F et al; AntioxRedoxSign; 2006; 8; 1183-1192



Eryptosis involves:
- **cellular shrinkage,**
- **phosphatidylserine/ceramide exposure**
- **activation of calpains and SMAse**

Failure to complete cholesterol synthesis may lead to enhanced sterol absorption e.g. in hyperhomocysteinemia



Phytosterolemia:
- Lanosterol: normal or slightly elevated
- Lathosterol/Desmosterol: decreased

Hyperhomocysteinemia/ Folate deficiency
- may also lead to reduced cholesterol synthesis and increased sterol absorption

Session 4

Therapeutic Apheresis for Autoimmune Diseases

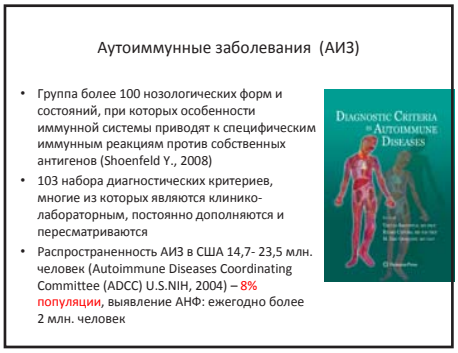
Moderators:

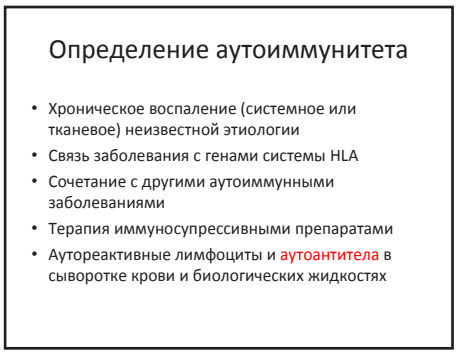
prof. Andrey N. Belskih (Russia)
academician of RAMS V.I. Mazurov (Russia)
prof. M.P. Blokhin (Russia)
prof. Ken Yamaji (Japan)

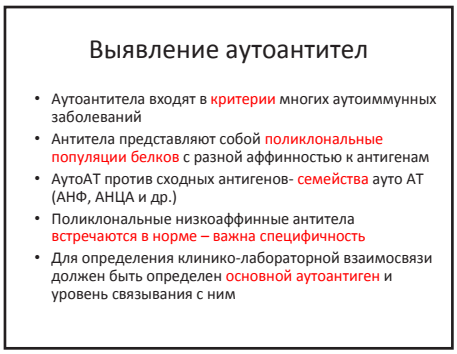
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Аутоантитела в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний

Сергей Владимирович Лапин
(Санкт-Петербург, Россия)







Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Примеры участия аутоантител в патогенезе АИЗ

Механизм	Основные аутоантитела
Взаимодействие с белковыми системами крови	Волчаночный антикоагулянт, Антитела к C1q и C1INH
Взаимодействие с рецептором (слущивание,	Антитела к внутреннему фактору Кастла к
Блокада функции – стимуляция) разрушение компонентов клеток и ткани	Антитела к рецепторам, тиреоидстимулирующий иммуноглобулин, десмосомам, антителакантигенам базальной мембраны кожи,
Перекрестное связывание	Антитела к фосфолипидам мембранозные
Отложение иммунных клеток комплексов с	Антитела к дцДНК нуклеосомам ревматоидный фактор
Трансплацентарный переход	Антитиреоглобулин при СКВ, рецептору тиреотропному гормону, десмосомам,
Опосредованное разрушение	Иммунизация тромбоцитопеническая пурпура Антитела к окисленным липопротеинам

Методические возможности выявления антител

нРИФ

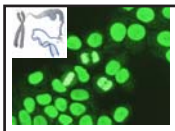
ИФА

ИММУНОБЛОТ

Решение клинических задач с разными лабораторными методами

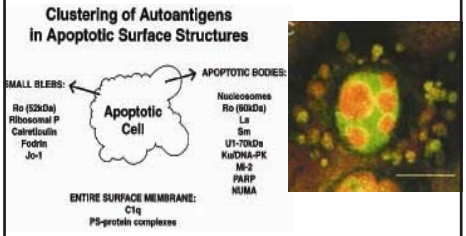
Задача обследования	Используемый метод
Скрининг аутоантител при ранней диагностике	нРИФ
Дифференциальная диагностика	Иммуноблот
Мониторинг эффективности терапии	ИФА, иммунохимия

Для эффективного назначения диагностических тестов необходимы клинически-оправданные алгоритмы серологической диагностики



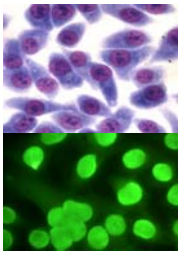
СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Антигены антинуклеарных антител в составе апоптотических телец



Casciola-Rosen L.A. et al. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two population of surface structures on apoptotic keratinocytes. J. Exp. Med. 1994 Apr 1; 179(4): 1317-1330

Антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2:
золотой стандарт тестирования (рекомендации ACR ANA Task Force 2008, EULAR EASI 2010)

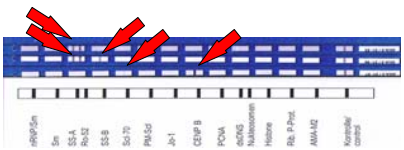


- Эпителиоидная клеточная линия аденокарциномы гортани (ATCC ref.no. CCL-23)
- Метод позволяет выявлять все 200 типов антинуклеарных антител
- Содержит все человеческие антигены антинуклеарных антител, включая конформационные и нерастворимые
- Определение антинуклеарных антител в виде титра

Норма < 1:160, Низкие титры: 1:80-1:160
Средние титры (ремиссия): 1:320-1:640
Высокие титры (обострение): ≥1:1280

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

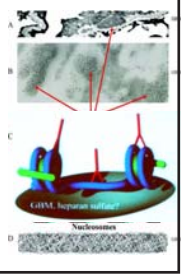
Иммуноблот антинуклеарных антител – дифференциальная диагностика ДБСТ



- Позволяет одновременно определять аутоАТ к основным ядерным рибопротеиновым антигенам
- Обладает большей специфичностью и меньшей себестоимостью по сравнению с ИФА методом

Роль антител к антигенам хроматина (антитела к нуклеосомам) в патогенезе СКВ

- Свободные нуклеосомы и дсДНК выявляются в крови у больных СКВ *(Muller, Lupus, 2008)*
- Нуклеосомы связываются с коллагеном IV и ламином базальной мембраны в присутствии антител к дсДНК *(Mortensen Am J Pathol. 2008)*
- Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит развивается при снижении активности почечной ДНКзы1 (Fismen, abs 2010)

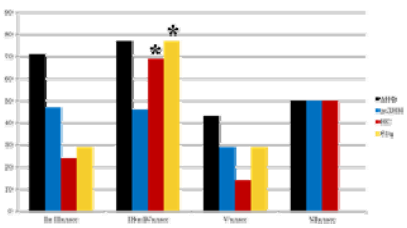


Клинико-диагностические параметры анти-dsDNA-NcX (дсДНК сорбированная на нуклеосомах – 2 генерация)

Группа	n	dsDNA-NcX	dsDNA ИФА
СКВ	209	125	88
Чувствительность	**209**	**60%**	**42%**
Синдром Шегрена	88	1	1
Склеродермия	81	2	4
Ревматоидный	55	1	1
Специфичность	**224**	**98%**	**97%**

Suer W. et al. J. Autoimmunity 2004

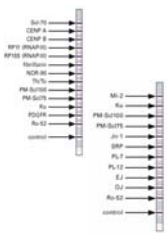
Встречаемость АНФ, антител к дсДНК, антител к нуклеосомам и С1q компоненту комплемента при различных классах гломерулонефрита у больных СКВ (n=39)



* - < 0.05

Лазарева Н.М., Лапин С.В, и др. Нефрология 2012

Перспективные методы диагностики системных заболеваний



- Иммуноблот АНА при склеродермии включает 13 антинуклеарных антигенов (чувствительность 85%)
- RNAP3 (11/155), фибриллярин, Th/To, PDGFR – маркеры поражения легких при склеродермии
- Ku и PM-Scl (75/100) - маркеры миозита при склеродермии
- Тест миозит профиль – расширенная панель антител, включающая **антитела к SRP** –антигену, характерным для некротизирующего полимиозита без инфильтрации *(Hengstman GJ et al. Ann Rheum Dis. 2006)*

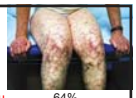
ДИАГНОСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Патогенез АФС

- **Антифосфолипидный синдром** – аутоиммунное нарушение коагуляции, основная причина тромбозов у молодых, одна из ведущих причин привычного невынашивания беременности
- АФЛА реагируют с комплексами фофолипидов и белков — протромбиновый комплекс – удлинение АЧТВ
- Состояние с изменением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и хроническим потреблением факторов коагуляции — хронический ДВС
- Тромбоз происходит на фоне обезвоживания, инфекции, венозного застоя
- АФС сопровождается нарушениями микроциркуляции — язвы кожи, микроангиопатия почек, ливедо

Клинические проявления антифосфолипидного синдрома

(Cervera R. et al, Arthr & Rheum ,2002; 46:1019)



Периферический тромбоз	Тромбоз глубоких вен Тромбоз артерий/вен	64%
Невынашивание	Ранний/поздний выкидыш Ранние роды	63%
Ревматические жалобы	Артралгия Артрит	68%
Неврологические появления	Мигрень Инсульт	66%
Кожные проявления	Livedo reticularis Язвы ног	40%
Гематология	Тромбоцитопения Гемолитическая анемия	30%
Сердечные проявления	Утолщение клапанов Инфаркт миокарда	27%
Легочные проявления	ТЭЛА Легочная гипертензия	20%
Другие АИЗ	**СКВ, СС, ХТ**	50%

Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома

Sydney Consensus Workshop

(Miyakis et al., J Thrombosis & Haemostasis, 2006)

Клинические критерии	Серологические
• Сосудистый тромбоз (артериальный или венозный) • Акушерско гинекологические проявления (рецидивирующие выкидыши, презклампсия, ПФ недостаточность и т.д.)	• Волчаночный антикоагулянт • Антитела к кардиолипину (IgG/IgM) • Антитела к бета2 гликопротеину 1(IgG/IgM)

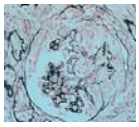
1 критерий + 1 критерий

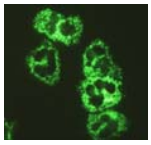
⇒ АФС

Лабораторная диагностика АФС

1. Коагулогические тесты: АЧТВ и волчаночный антикоагулянт
2. Антитела к кардиолипину IgG/IgM
3. Антитела к бета 2-гликопротеину (IgGAM)
4. Антинуклеарный фактор и другие антинуклеарные антитела

Антитела к кардиолипину, β2-гликопротеину и ВАК могут быть транзиторно повышены после вирусных инфекций – требуется повторное определение через 12 недель.





ДИАГНОСТИКА ВАСКУЛИТОВ И БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

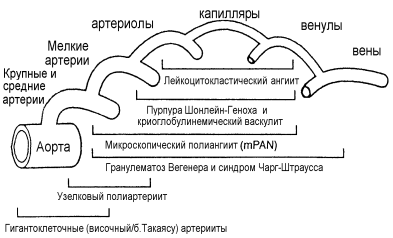
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Chapel Hill 2012 Classification

(N. Rasmussen. [SP0065] Ann Rheum Dis 2012;71 (suppl3):16)

- Large Vessel Vasculitis (LVV): Takayasu Arteritis (TAK); Giant Cell Arteritis (GCA)
- Medium Vessel Vasculitis (MVV): Polyarteritis Nodosa (PAN); Kawasaki Disease (KD)
- Small Vessel Vasculitis:
- ANCA associated SSV (AAV): Microscopic Polyangiitis (MPA); Granulomatosis with Polyangiitis (GPA); Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA
- Immune complex SVV: Anti-GBM disease; Cryoglobulinemic Vasculitis; IgA Vasculitis (HSP); Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis
- Variable Vessel Vasculitis (VVV): Behçet Disease (BD); Cogan's Syndrome
- Single Organ Vasculitis (SOV): Cutaneous Leukocytoclastic Angiitis; Cutaneous Arteritis; Primary Angiitis of the CNS (PACNS); Isolated Aortitis
- Vasculitis Associated with Systemic Disease: Lupus vasculitis; Rheumatoid vasculitis; Sarcoid vasculitis
- Vasculitis with Probable Etiology: HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis; Drug-associated immune complex vasculitis; Drug-associated ANCA-associated Vasculitis; Cancer associated vasculitis

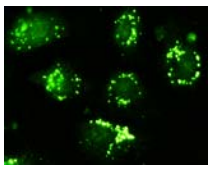
Уровень поражения сосудов при разных васкулитах



Диагностика васкулитов

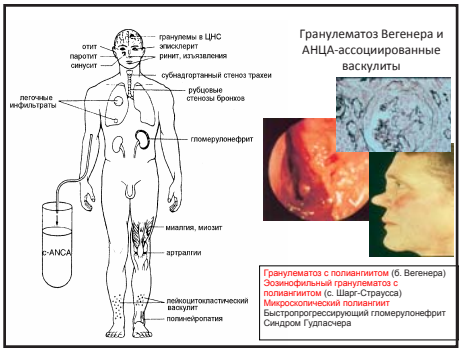
Васкулиты крупных и средних сосудов (**Воспалительные**)	**СОЭ, СРБ (колич.), Антитела к эндотелию, Биомаркеры воспаления (sCD25, FvW, IL6)**
Мелких сосудов (гранулематозные или **АНЦА-ассоциированные**)	**Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)**
Мелких сосудов (**Иммунокомплексные**)	**Антитела к базальной мембране клубочка, Антитела к C1q фактору, Криоглобулины, Иммунофиксация, РФ, C3, C4, Биопсия ткани с прямой РИФ (IgG/IgA/IgM/C3)**

Антитела к эндотелию на клетках эндотелию пупочной вены (HUVEC)



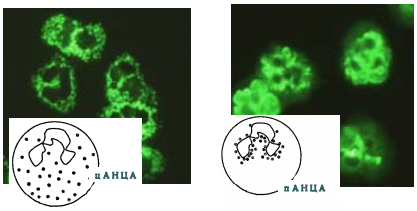
- Антитела к эндотелию направлены на неохарактеризованные антигены цитоплазмы
- Имеют перекрестную реакцию с антифосфолипидными антителами и антитромбоцитарными антителами
- Отмечаются в 50-70% случаях при болезни Кавасаки, аортоартерите Такаясу, гранулематозных васкулитах, пурпуре Шенлейн-Геноха, а также при синдроме Бехчета
- Взаимодействуя с антигенами эндотелия, запускают острофазовую реакцию с выработкой провопалительных цитокинов

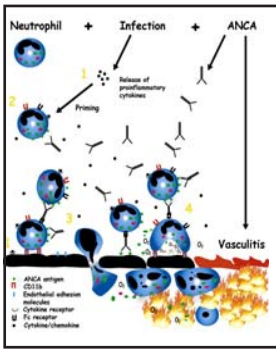
Гранулематоз Вегенера и АНЦА-ассоциированные васкулиты



Гранулематоз с полиангиитом (б. Вегенера)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (с. Шарг-Страусса)
Микроскопический полиангиит
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит
Синдром Гудпасчера

Семейство антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА)





АНЦА участвуют патогенезе васкулитов

1. Индукция АНЦА (Staph. aureus)
2.Инфекционный агент увеличивает синтез цитокинов
3. Антитела связываются с антигенами на поверхности НФ и приводят к их дегрануляции
4. Формируется гранулема

Kallenberg et al. 2006

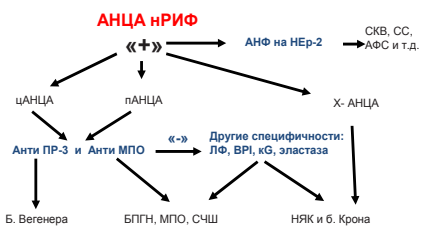
Клиническое значение АНЦА при васкулитах

Hagen and van Gurp. *Arthritis Care Res.* 2000;13:341-2

Форма ВМК	ПРЗ-АНЦА	МПО-АНЦА
МПА	5-20%	70-80%
ГПА (ГВ)	75-90%	5-15%
ЭГПА (СЧС)	<5%	30-50%

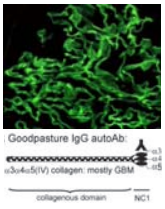
- ПРЗ – основной маркер ГПА (ГВ), преимущественно в Северной Европе, связь с S.aureus, чаще обострения заболевания
- МРО – основной маркер МПА и ЭГПА, в странах Южной Европы, чаще тяжелое поражение почек, выше смертность
- нРИФ чувствительнее ИФА; нРИФ подтверждать ИФА (Wiik A., 2006)
- Наиболее чувствительно выявление ПРЗ-цАНЦА – более 90% при активном Гранулематозе с полиангиитом (ГВ) и 60% при ограниченных формах
- Специфичность: цАНЦА 95%, пАНЦА- 81%, ПРЗ- 87%, МПО-91%
- Встречаются при туберкулезе, муковисцидозе, ревматоидном артрите
- Диагностическое значение: воспалительные заболевания кишечника и ПБЦ

Подозрение на гранулематозный васкулит/ВЗК



Антитела к базальной мембране клубочка при синдроме Гудпасчера

- Антитела к базальной мембране клубочка направлены против неколлагенового участка альфа 3 цепи коллагена IV типа
- Линейные отложения IgG по базальной мембране, антитела выявляются в сыворотке крови и коррелируют с активностью заболевания
- Введение антител приводит к симптоматике синдрома Гудпасчера у лабораторных животных
- В 10-20% случаев ассоциированы с АНЦА



Криоглобулинемия

- ЦИК, аггрегирующие при низкой t°
- 3 типа КГ: I - моноклональный Ig,
  II -моноклональный ревматоидный фактор,
  III - поликлональный ревматоидный фактор
- Клиника: рецидивирующая кожная пурпура, полиневрит и артрит, редко гломерулонефрит
- Обычно на фоне вирусного гепатита С (II –тип), болезнь Вальденстрема (I тип), ревматодный артрит и СКВ (III тип).

Выявление криоглобулинов

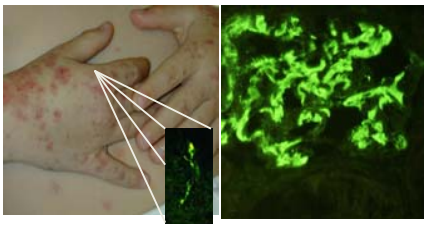
- Смешанная криоглобулинемия возникает на фоне гематоонкологии, вирусных инфекций (ВГС) и ревматических заболеваний

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Выявление криоглобулинов

- Кровь забирается в теплый шприц и доставляется в лабораторию в термосе при температуре 35-37°С
- Выпадение КГ занимает 5 дней
- Подтверждается обратимость преципитации
- В составе КГ измеряется активность РФ
- Оценивается клональность криопреципитата
- Наличие моноклонального компонента указывает на смешанный характер КГ

Отложения IgA в коже и мезангии клубочка при ПГШ (30% АНЦА IgA)



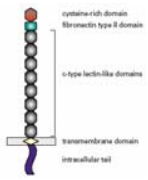
ДИАГНОСТИКА НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Мембранозный гломерулонефрит (МГН) и аутоантитела к PLA2R

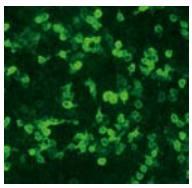
- Идиопатический МГН обусловлен субэпителиальными отложениями иммуноглобулинов и белков матрикса соединительной ткани
- До 40-60% всех случаев идиопатического НС во взрослом и пожилом возрасте
- Антигеном аутоантител при МГН является трансмембранный гликопротеин – рецептор фосфолипазы А2 (PLA2R), экспрессирумый на подоците (Beck LH NEJM 2009)
- Иммунные комплексы запускают синтез коллагена IV и ламина, и активацию комплемента с разрушением БМК и цитоскелета подоцита
- Антитела к рецептору ФЛА2 отмечаются у 40-70% пациентов с идиопатическим МГН и позволяют отличать его от вторичных форм и других гломерулонефритов
- Титры снижаются при эффективной иммуносупрессивной терапии

Выявление антител в РФЛА2

Рецептор ФЛА2 – трансмембранный гликопротеин

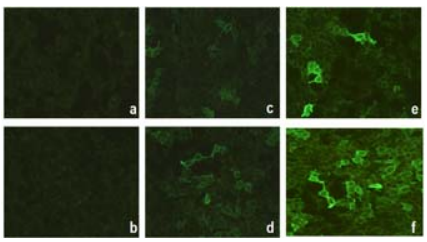


Антитела к РФЛА2 на клетках HEK293, трансфецированных геном рецептора



Выявление антител к РФЛА2 у 35% больных МГН

(Добронравов В.А., Лапин С.В. и др. Клин Нефрология 2012)



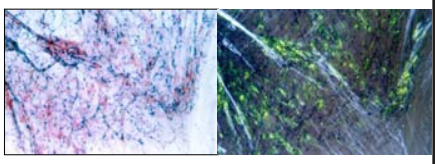
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Амилоидоз

- Амилоидоз одна из ведущих причин нефротического синдрома у лиц взрослого и пожилого возраста
- Соотношение AL/AA ~2:1 (Европа) и ~17:1 (США)
- Цели терапии: лечение онкогематологического заболевания при AL амилоидозе (ТКМ) и контроль воспаления при AA амилоидозе
- Диагноз основан на прямом морфологическом выявлении амилоидоза
- **Новый малоинвазивный скрининговый метод** – биопсия подкожного жира с окраской по Конго-Рот

Простая малоинвазивная биопсия – 2 мл жира

Положительное окрашивание



Обычный свет **Поляризованный свет**

Точность метода по сравнению с 120 биопсий органа (Van Gameren at al. Arthritis Rheum 2006)

Amyloidosis type	Fat No. of patients	Fat F+	Rectum No. of patients	Rectum R+
Established group				
AA	38	35 (92)	26	24 (92)
AL	70	96 (94)	22	17 (77)
ATTR	12	10 (83)	11	8 (72)
All	120	111 (93)	59	49 (83)
Screening group				
AA	25	25 (100)	22	18 (82)
AL	27	25 (93)	18	9 (50)
ATTR	17	16 (94)	9	6 (67)
All	69	66 (96)	49	33 (67)

* Values are the number (%). F = fat tissue; R = rectal biopsy.

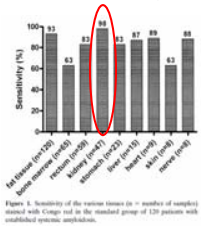


Figure 1. Sensitivity of the various tissues (n = number of samples) stained with Congo red in the standard group of 120 patients with established systemic amyloidosis.

Дальнейшее обследование в зависимости от формы амилоидоза

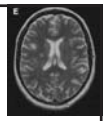
Тип амилоидоз	Основное заболевание	Лабораторные тесты
AA	Ревматоидный артрит	РФ, АЦЦП, АМЦВ
	ХОБЛ или другое хроническое воспаление	СОЭ, СРБ количествено
AL	Множественная миелома	Иммунофиксация сыворотки, Иммунофиксация мочи
	Болезнь отложения легких цепей	Определение свободных легких цепей
ATTR	Транстиретиновый наследственный амилоидоз	Биопсия жира у родственников

Диагностика аутоиммунных неврологических заболеваний

Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания ЦНС	**Олигоклональный IgG в ликворе и сыворотке, Каппа/лямбда легкие цепи Ig, Основной белок миелина Индекс проницаемости ГЭБ (Qalb) Антитела к аквапорину-4 (NMO), анти-MOG**
Паранепластические эцефалиты	**Антинейрональные антитела (Антитела Hu, Ri, Yo-1, CV2, Ma2, амфифизину, миелину) GAD 65**
Полирадикулоневропатии	**Антитела к ганглиозидам (GM1-3,GQ1,GD,GA,GT)**
Полиневриты	**Антитела к MAG/SGPG, диагностика гастрита типа А, Диагностика системных заболеваний и васкулитов, Иммунофиксация парапротеинов, криоглобулины**
Полимиозит	**АНФ, иммуноблот антинуклеарных антител RNP, PM-Scl, Mi-2, Ku, SRP, анти-Jo1 и другие антисинтетазные антитела**
Миастения	**Антитела к скелетным мышцам (титин) Антитела к ацетилхолиновому рецептору**
Дифференциальный диагноз: васкулиты, саркоидоз, системные заболевания	

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Рассеянный склероз



- Хроническое воспалительное заболевание ЦНС, сопровождающееся тканевым воспалением, ассоциированным с HLA-A3, B7, DRB1, контролируемое иммуносупрессивной терапией (солюмедрол, ФНГ, НАТ)
- Поражает лиц в возрасте 20-40 лет, ♀/♂ - 3/1, популяционная частота 50-100/100 000, в СПб зарегистрировано 2300 пациентов
- Разнообразная неврологическая симптоматика (неврит зрительного нерва, миелит, мозжечковые симптомы, спастичность, недержание и т.д.)
- В дебюте ремиттирующая форма 85%, первично-проградиентная – 15%, в дальнейшем более 50% реммиттирующих форм трансформируется во вторично-проградиентное течение

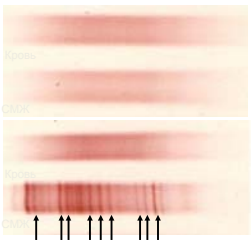
Изменение клональности синтеза и олигоклональный IgG (ОКП)

- При РС в ЦСЖ изменяется клональность иммуноглобулинов - вместо поликлонального Ig синтезируются олигоклональные молекулы
- Местный олигоклональный синтез иммуноглобулинов при других АИЗ: синдром Шегрена - слеза, ревматоидный артрит- СЖ
- Синтез олигоклонального IgG (ОКП) выявляется у 80-95% пациентов с РС
- Метод изоэлектрофокусирования Ig для определения олигоклонального IgG признан наилучшим лабораторным тестом диагностики РС (*Thompson EJ,Freedman MS, 2006, Polman CH 2005*)

Варианты иммунного ответа в СМЖ (изоэлектрофокусирование IgG)

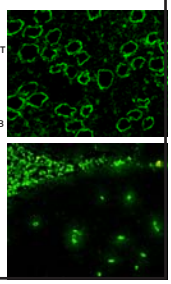
•Норма
(поликлональный ответ в крови и в ликворе)

•Рассеянный склероз
(олигоклональный ответ только в ликворе)



Антитела к аквапорину 4 при нейромиелите (болезнь Девика)

- Клиническая картина: изолированные неврит зрительного нерва и острый миелит
- Цитоз ЦСЖ более 50 кл/мкл, более 5 ПМН/мкл, цитоз выше при текущем обострении, часто повышен Qalb
- Антитела к аквапорину-4 реагируют против трансмембранного водного канала, экспрессируется в дистальных канальцах почки и менингиальных сосудах
- Антитела к аквапорину 4 отмечаются у 90-100% больных с оптикомиелитом



Паранеопластические энцефалиты и мозжечковая дегенерация

- Паранеопластические процессы – аутоиммунные заболевания, обусловленные противоопухолевым иммунным ответом
- До 5% пациентов с опухолями страдают от различных ПНП (в т.ч. пузырчатка, мембранозный ГН, энцефалиты, ЛЭМС)
- Наиболее частые причины - МРЛ, рак яичника, рак груди
- В 80% неврологическая симптоматика предшествует выявлению опухоли
- Лимбический энцефалит – потеря памяти, расстройства личности, депрессия, эпилепсия, ольфакторные галюцинации.
- Поражение ствола мозга – диплопия, дисфагия, дизартрия
- Сенсорная полинейропатия - параэстезии, онемение
- Мозжечковая дегенерация – атаксия, нарушения письма, тремор
- Сопровождаются появлением антинейрональных антител

Диагностика паранеопластических энцефалитов

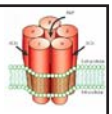
Аутоантитело	Неврологическая симптоматика	Опухоли
Анти Hu	Сенсорная невропатия, лимбический энцефалит	Мелкоклеточный рак
Анти Yo-1	Мозжечковая дегенерация (паранеопластическая атаксия)	Яичник, молочная железа
Анти CV2	Хорея, атаксия, невропатия	Рак бронха, тимома
Анти Ma2	Энцефалит ствола мозга, атаксия	Семинома
Анти Ri	Энцефалит ствола мозга	Молочная железа, мелкоклеточ. рак
Амфифизин Анти-GAD	Синдром «ригидного человека»	Молочная железа
Анти NMDA-R	Аутоиммунный энцефалит и судороги	Овариальная тератома
Анти- LGI1, анти-CASPR-2, другие NSA	Миастенический синдром Ламберта-Итона	Тимома и опухоли легких

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Миастения

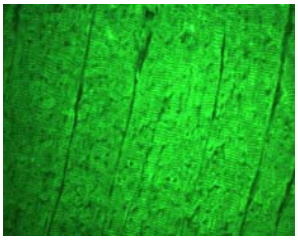
- Аутоиммунное заболевание, сопровождающееся иммуноопосредованным нарушением нервно-мышечной проводимости, около 10/100 000
- Ассоциирована с HLA-B8, HLA-DRw3, HLA-DQw2 часто возникает на фоне СКВ и РА
- Окулярная и генерализованная форма, миастенические кризы, миастеноподобное у новорожденных
- Утомляемость дистальных мышц, нарушения мелкой моторики, птоз века и слабость окулярных мышц, нарушения глотания и дизартрия, слабость дыхательных мышц и остановка дыхания
- Частая ассоциация миастении с гиперплазией тимуса (до 40%) и тимомой (10-15%). Миоэпителиальные клетки тимуса экспрессируют ряд белков скелетных мышц

Аутоантитела при миастении



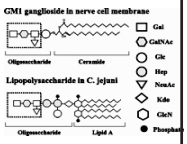
- Антитела к рецептору ацетилхолина связываются с активным сайтом рецептора на альфа субъединице
- Блок связывании медиатора, ускоренному катаболизму рецептора, уплощению постсинаптической мембраны (активация комплемента)
- Антитела отмечаются у 80% пациентов с генерализованной миастенией, могут быть серонегативны окулярные формы
- Коррелируют с активностью у больных миастенией
- Аутоантител способны проходить через плаценту
- Антитела к скелетной мышце (белок титин) встречаются у 30-40% больных генерализованной миастенией и у 80-90% больных с паранеопластической миастенией на фоне тимомы
- Антитела к MuSK отмечаются у 10% пациентов с серонегативной миастений

Диагностика паранеопластической миастении – АТ к скелетной мышце



Диагностика полирадикулоневритов – антитела к ганглиозидам

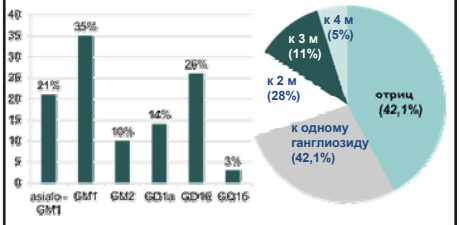
- Ганглиозиды – компонент миелиновой оболочки (6% липидов), экспрессия на аксонах и шванновских клетках.
- Представлены IgM реже IgG
- Молекулярная мимикрия: *C.jejuni, CMV, M.pneumoniae*
- Предшествующая инфекция: показано увеличение титров антител в парных сыворотках, возбудителей можно выделить в дебюте заболевания
- Распределение ганглиозидов уникально на различных нервах – особенности симптоматики



Антиген	Клиническая форма
GM1	- Классический синдром Гийена Барре (AIDP); - Другие острые полирадикулоневриты (AMAN, AMSAN); - Мультифокальная моторная нейропатия с блоком проведения; - Моторная нейропатия с моноклональным компонентом;
GM2, GM3, GM4	- Синдром Гийена-Барре после инфекции LJMB; - Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и другие родственные хронические полинейропатии;
GD1a	-Острые полирадикулоневриты (AMAN, AMSAN); -Синдром Гийена-Барре со слабостью плечевых, шейных и орофарингеальных мышц; -Редко другие острые и хронические полинейропатии
GD1b	-Атаксия при синдроме Гийена-Барре; -Синдром CANOMAD (хроническая атактическая нейропатия, офтальмоплегия, моноклональный компонент IgM, холодовые агглютинины) - Моторная нейропатия с моноклональным компонентом;
GD2, GD3	-Синдром CANOMAD (хроническая атактическая нейропатия, офтальмоплегия, моноклональный компонент IgM, холодовые агглютинины)
GT1a	- Атаксия при синдроме Гийена-Барре; -Синдром Гийена-Барре со слабостью плечевых, шейных и орофарингеальных мышц; - Синдром Миллера-Фишера -Энцефалит Бикерстафа (сочетание атаксии, офтальмоплегии, стволовые нарушения)
GT1b	-Синдром CANOMAD (хроническая атактическая нейропатия, офтальмоплегия, моноклональный компонент IgM, холодовые агглютинины)
GQ1b	-Синдром Миллера-Фишера; -Энцефалит Бикерстафа (сочетание атаксии, офтальмоплегии, стволовые нарушения); -Синдром Гийена-Барре со слабостью плечевых, шейных и орофарингеальных мышц; - Атаксия и офтальмоплегия при синдроме Гийена-Барре; -Синдром CANOMAD (хроническая атактическая нейропатия, офтальмоплегия, моноклональный компонент IgM, холодовые агглютинины)
Сульфатиды	- Редко отмечаются при хронической воспалительная демиелинизирующей полинейропатии

Аутоантитела к ганглиозидам при СГБ отмечаются 55/95 (57,9%)

(Супонева Н.А., Лапин С.В, и др., 2012 в печати)



Парапротеинемические полинейропатии

Моноклональная гаммапатия невыясненного значения	Плазмаклеточная дискразия
• IgM 60% IgA,IgG – 40% (криоглобулины 40%) • **Легкая цепь** – каппа • **Аутоантитела**– РФ, холодовые гемолизины, миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG) , параглобозид (SGPG) • **Заболевания:** б.Вальденстрема, гемолитическая анемия криоглобулинемия • **Тесты:** парапротеин сыворотки, криоглобулины, РФ, гемолизины, С3, С4	• IgG/IgA – 60%, FLC – 30% , IgM – редко • **Легкая цепь** – лямбда • Моноклональные аутоантитела не выявляются • **Заболевания:** амилоидоз, болезнь Бенс-Джонса, POEMS синдром,болезнь Кастелмана • **Тесты:** парапротеин сыворотки и мочи (БДП), Freelight test, стернальная пункция, биопсия Конго-Рот

ДИАГНОСТИКА ПАРАПРОТЕИНЕМИЙ

Выявление моноклонального иммуноглобулина - парапротеина

- Парапротеин (ПП) является первым среди описанных **онкомаркеров** (MacIntyre1846, Apitz 1940)
- Фактически представляет новую «фракцию» белков сыворотки, синонимы М-пик или М-градиент
- Состоит из моноклонального иммуноглобулина или компонентов молекул иммуноглобулина
- Концентрация отражает общую опухолевую массу, синтез других иммуноглобулинов подавлен
- В моче ПП представлен белком Бенс-Джонса
- Основным методом детекции является ЭФ в сочетании с иммунофиксацией

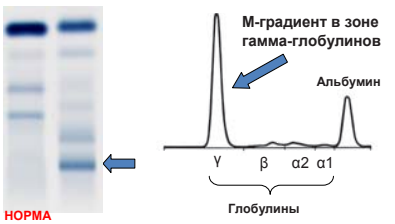
Состояния, сопровождающиеся парапротеинемией

Характеристика процесса	Состояние	Встречаемость при парапротеинемии
Злокачественные процессы	Миелома	61%
	Лимфома	5%
	Макроглобулинемия	4%
	Плазмацитома	3%
	ХЛЛ	1%
Не злокачественные	Амилоидоз	2%
	Моноклональный РФ/криоглобулинемия	2%
	Периферическая нейропатия	5%
Асимптоматические	MGUS (без прогресса за 5 лет)	18%
	Транзиторное (пожилой возраст)	1-3%

Клиническая картина парапротеинемии

- Боли в спине (70%)
- Спонтанные переломы костей
- «Штампованные» деструкции в костях
- Гиперкальциемия (30%)
- Лихорадка (15%)
- Синдром повышенного СОЭ
- Гипервязкость крови – головные боли, тромбозы, кожный васкулит (криоглобулинемия)
- Анемия (15%)
- Полиневрит
- Нефротический синдром (10%)
- Амилоидное поражение почек и сердца

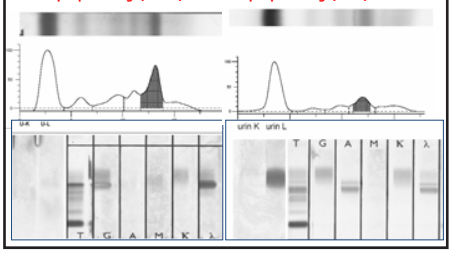
Парапротеин (М-градиент) при электрофорезе белков сыворотки



Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Иммунофиксация сыворотки и мочи
для количественного определения содержания парапротеина и его типирования

Парапротеин *IgG/L 17 г/л* **Парапротеин *IgA/L 8 г/л***

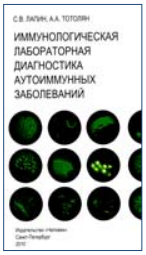


Тесты в диагностике парапротенемий

Название теста	Что выявляет	Показания к
Скрининг парапротеинов в сыворотке с иммунофиксацией	Наличие и количество парапротеина, также описание изменений протеинограммы	Подозрение на парапротеинемию, мониторинг миеломы
Скрининг парапротеинов в моче с иммунофиксацией	Наличие и количество белка Бенс-Джонса, описание изменений протеинограммы мочи	Подозрение на парапротеинемию, амилоидоз, нефротический
Типирование парапротеинов сыворотки с помощью иммунофиксации	Количество и состав парапротеина	Постановка диагноза миеломы, определение изотипа парапротеина
Типирование парапротеинов мочи с помощью иммунофиксации	Количество и состав белка Бенс-Джонса в моче	Постановка диагноза болезни легких цепей, амилоидоза

Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний
Лапин С.В.,Тотолян А.А. - 2010

- Основные представления об аутоиммунных заболеваниях
- Принципы диагностического использования иммунологических тестов
- Иммунологические методы
- Лабораторные показатели
- Клиническое использование в диагностике АИЗ
- 270 страниц, 50 таблиц, 35 рисунков



Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний

- Комбинированные тесты и алгоритмы
- Лабораторная интерпретация каждого результата
- Служба дежурного врача
- Рассылка ответов по факсу и E-mail
- Контроль качества
- Время работы: с 10 до 17 часов кроме выходных

Тел. (812) 499-71-94, 234-90-39
E-mail: autoimmun@mail.ru
WWW.AUTOIMMUN.RU

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Therapeutic apheresis in Japan. Current Therapeutic Apheresis for Rheumatic Diseases.

Ken Yamaji (Tokyo, Japan)

Anniversary International Conference 2013, Saint-Petersburg

Aspects of therapeutic apheresis in Japan

Current therapeutic apheresis technologies for rheumatic diseases

Juntendo University,
Internal Medicine and Rheumatology,
Tokyo, JAPAN

Ken Yamaji M.D., Ph.D.

Today's Topics

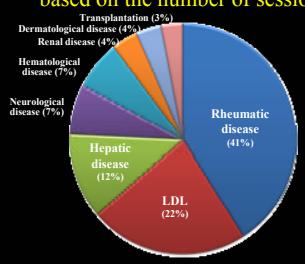
Aspects of therapeutic apheresis in Japan
- Aspects of therapeutic apheresis
- Reimbursed diseases approved by National Health Insurance
- Aspects of therapeutic procedures and commercially available products

Current therapeutic apheresis technologies for rheumatic diseases
- Rheumatoid arthritis
- Systemic lupus erythematosus

Aspects of therapeutic apheresis

- Approximately 100,000 procedures of therapeutic apheresis are performed annually in Japan.
- The indication for therapeutic apheresis is gradually expanding, and approximately 30 diseases are approved for reimbursement for therapeutic apheresis by the National Health Insurance (NHI).
- This includes types of diseases such as neurological, hematological, dermatological, hepatic, rheumatic, renal disease and others.

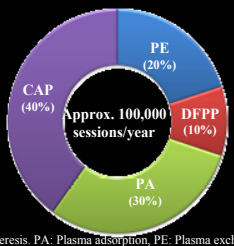
The rate of an object disease based on the number of sessions



Japanese journal of apheresis 2005;24:110-116

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

The rate of a technique based on the number of sessions



CAP: Cytapheresis. PA: Plasma adsorption, PE: Plasma exchange, DFPP: Double filtration plasmapheresis.

Estimated figures from Survey of Medical Care Activities in Public Health Insurance. 2011

Today's Topics

Therapeutic apheresis in Japan
- Aspects of therapeutic apheresis
- Reimbursed diseases approved by National Health Insurance
- Aspects of therapeutic procedures and commercially available products

Current therapeutic apheresis for rheumatic diseases
- Rheumatoid arthritis
- Systemic lupus erythematosus

Financial reimbursement of therapeutic apheresis in Japan

【Plasmapheresis】
- Multiple myeloma
- Macroglobulinemia
- Fulminant hepatitis
- Drug intoxication
- Myasthenia gravis
- Rheumatoid arthritis with va
- Systemic lupus erythematosu
- Thrombotic thrombocytopen
- Severe blood-type incompatib
- Post-operative hepatic failure
- Acute hepatic failure
- Multiple sclerosis
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
- Guillain-Barré syndrome
- Pemphigoid
- Pemphigus vulgaris
- Focal glomerular sclerosis

Hepatic Diseases
- Fulminant hepatitis
- Acute hepatic failure
- Post operative hepatic failure
- Chronic hepatitis C

【Endotoxin adsorption】
- Septic shock (Endotoxinemia)

【Cytapheresis】
- Rheumatoid arthritis
- Ulcerative colitis
- Crohn's disease
- Pustular psoriasis

(30 diseases)

Financial reimbursement of therapeutic apheresis in Japan

【Plasmapheresis】
- Multiple myeloma
- Macroglobulinemia
- Fulminant hepatitis
- Drug intoxication
- Myasthenia gravis
- Rheumatoid arthritis with vasculitis
- Systemic lupus erythemato
- Thrombotic thrombocyt
- Severe blood-type
- Post-operative hep
- Acute hepatic failu
- Multiple sclerosis
- Chronic inflamma polyneuropathy
- Guillain-Barré sy
- Pemphigoid
- Pemphigus vulgaris
- Focal glomerular sclerosis
- Hemolytic uremic syndrome
- Familial hypercholesterolemia
- Arteriosclerosis obliterans
- Toxic epidermal necrolysis
- Stevens-Johnson syndrome
- Kidney transplantation (ABO mismatched, antilymphocyte antibody positive)
- Hepatitis C
- Pustular psoriasis

Rheumatic diseases
- Rheumatoid arthritis with vasculitis
- Systemic lupus erythematosus

(30 diseases)

Financial reimbursement of therapeutic apheresis in Japan

【Plasmapheresis】
- Multiple myelo
- Macroglobuline
- Fulminant hepa
- Drug intoxicatio
- Myasthenia gra
- Rheumatoid art
- Systemic lupus e
- Thrombotic thr
- Severe blood-ty
- Post-operative he
- Acute hepatic failur
- Multiple sclerosis
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
- Guillain-Barré syndrome
- Pemphigoid
- Pemphigus vulgaris
- Focal glomerular sclerosis

Neurological diseases
- Myasthenia gravis (MG)
- Guillain-Barré syndrome (GBS)
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)
- Multiple sclerosis (MS)

【Endotoxin adsorption】
- Septic shock (Endotoxinemia)

【Cytapheresis】
- Rheumatoid arthritis
- Ulcerative colitis
- Crohn's disease
- Pustular psoriasis

(30 diseases)

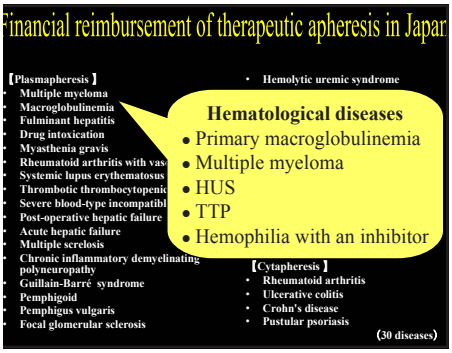
Financial reimbursement of therapeutic apheresis in Japan

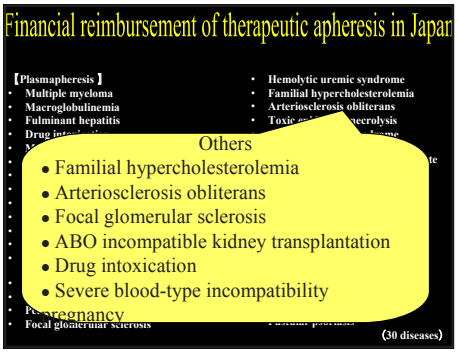
【Plasmapheresis】
- Multiple myeloma
- Macroglobulinemia
- Fulminant hepatitis
- Drug intoxication
- Myasthenia gravis
- Rheumatoid arthritis with vasculitis
- Systemic lupus erythematosus
- Thrombotic thrombocytope
- Severe blood-type incompa
- Post-operative hepatic failu
- Acute hepatic failure
- Multiple sclerosis
- Chronic inflammatory den polyneuropathy
- Guillain-Barré syndrome
- Pemphigoid
- Pemphigus vulgaris
- Focal glomerular sclerosis
- Hemolytic uremic syndrome
- Familial hypercholesterolemia
- Arteriosclerosis obliterans
- Toxic epidermal necrolysis
- Stevens-Johnson syndrome
- Kidney transplant (ABO mismatch mphocyte antibody no

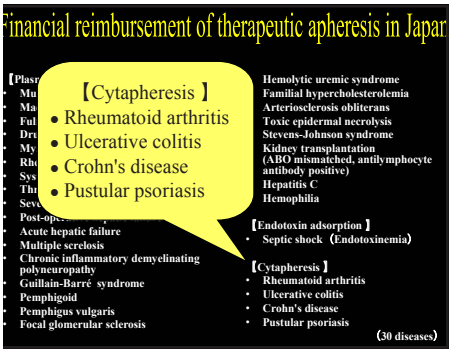
Dermatological diseases
- Pemphigus vulgaris
- Pemphigoid
- Toxic epidermal necrosis
- Stevens-Johnson syndrome

ses)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments







Today's Topics

Therapeutic apheresis in Japan
- Aspects of therapeutic apheresis
- Reimbursed diseases approved by National Health Insurance
- Aspects of therapeutic procedures and commercially available product

Current therapeutic apheresis for rheumatic diseases
- Rheumatoid arthritis
- Systemic lupus erythematosus

Various types of Apheresis

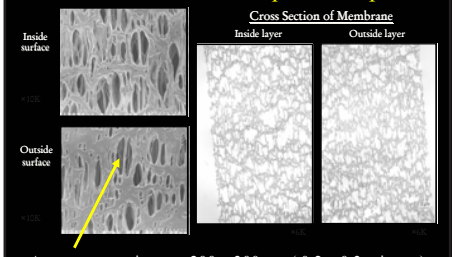
- Plasma exchange: PE
  (single filtration plasmapheresis: SFPP)
- Double filtration plasmapheresis: DFPP
- Immunoadsorption plasmaperesis: IAPP
- Cytaphresis
  - Leukocytapheresis: LCAP
  - Granulocytapheresis: GCAP
- Endotoxin adsorption

Membrane Plasma Separator

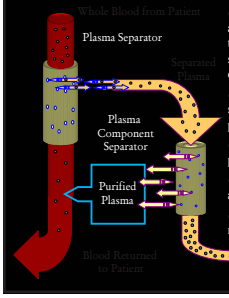
Specifications

	OP-02W	OP-05W	OP-08W
Hollow Fiber	Polyethylene + EVAL Coating		
Inside Diameter	330 micron		
Wall Thickness	50 micron		
Pore size	300 nm (0.3 micron)		
Membrane surfaace	0.2 m^2	0.5 m^2	0.8 m^2
Priming Volume	25 mL	55 mL	80 mL
Effective Length	160 mm	220 mm	220 mm
Filling Solution	Saline		
Sterilization Method	Gamma Irradiation		

Scanning electron micrograph of the hollow fiber of the plasma separator



Double Filtration Plasmapheresis: DFPP



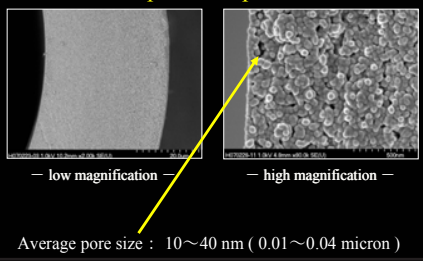
- Plasma proteins and pathogens such as antibodies and immune complex pass through the large pores of the plasma separator membrane and into the plasma component separator.
- The plasma component separator, of smaller pore size, selectively removes pathogenic substances from the plasma.
- The treated plasma is returned to the patient.
- Pathogenic substances and some plasma are discarded.
- Approximately 5% of albumin solution may be added as a substitution fluid .

Membrane plasma component separator

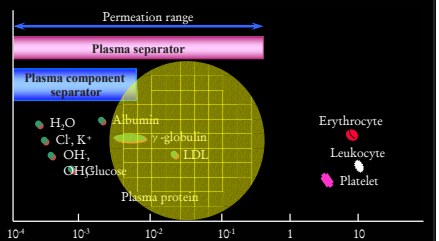
Specifications

	Cascadeflo EC
Hollow Fiber	Ethylenevinylalcohol Copolymer
Inner Diameter	175 micron
Wall Thickness	40 micron
Effective Surface Area	2.0 m^2
Sterilization Method	Gamma Irradiation

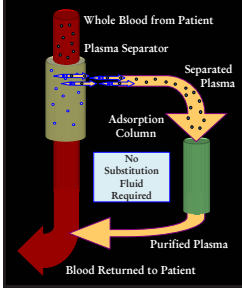
Scanning electron micrograph of the hollow fiber of the plasma component separator



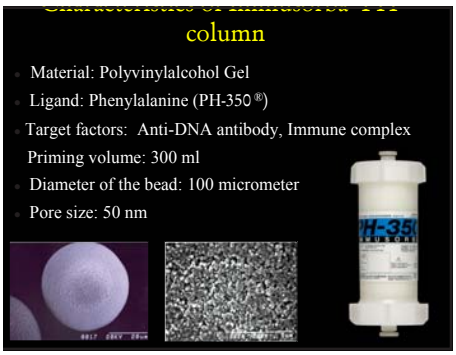
Sizes of Blood Components

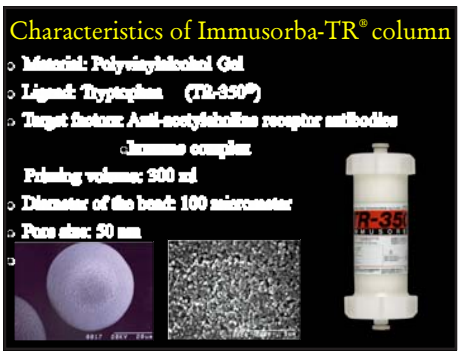


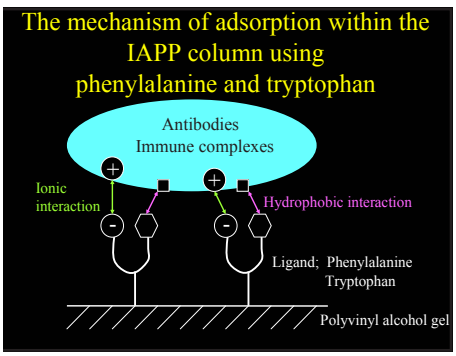
Immunoadsorption (IAPP)

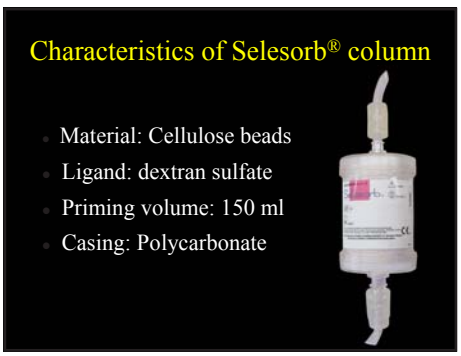


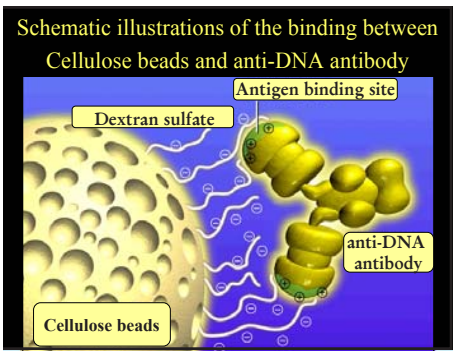
- Plasma passes through the large pores of the plasma separator membrane and into the adsorption column.
- The adsorption column selectively removes pathogenic substances from the plasma.
- The treated plasma is returned to the patient.
- No substitution fluid is needed in this procedure

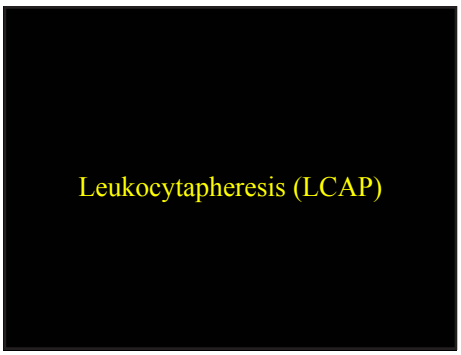

column
Material: Polyvinylalcohol Gel
Ligand: Phenylalanine (PH-350 ®)
Target factors: Anti-DNA antibody, Immune complex
Priming volume: 300 ml
Diameter of the bead: 100 micrometer
Pore size: 50 nm


Characteristics of Immusorba-TR® column

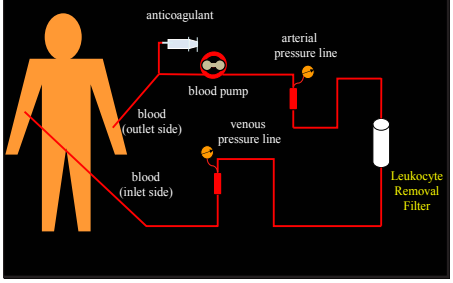

The mechanism of adsorption within the IAPP column using phenylalanine and tryptophan
Antibodies
Immune complexes
Ionic interaction
Hydrophobic interaction
Ligand; Phenylalanine Tryptophan
Polyvinyl alcohol gel


Characteristics of Selesorb® column
Material: Cellulose beads
Ligand: dextran sulfate
Priming volume: 150 ml
Casing: Polycarbonate


Schematic illustrations of the binding between Cellulose beads and anti-DNA antibody
Antigen binding site
Dextran sulfate
anti-DNA antibody
Cellulose beads


Leukocytapheresis (LCAP)

LCAP Circuit

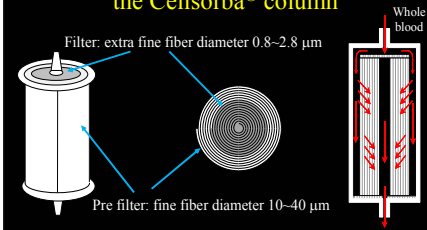


LCAP Column: Cellsorba®

Specifications

	CS-100	CS-180S
Materials	Non-woven fabric made of Polyethylene terephtalate	
Column volume	170 ml	270 ml
Column dimensions	200mm L 45mm I.D.	274mm L 45mm I.D.
Sterilization Method	Gamma Irradiation	
Developer	Asahikasei Medical Co., Ltd	

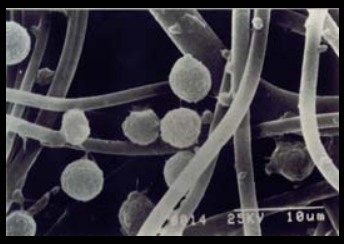
Cross-sectional diagram of the Cellsorba® column



Composed of two different kinds of non-woven fabric made of extra fine polyester fibers that are rolled up into two concentric layers and then are packed into a column.

Trapped leukocytes on the fine fiber

Fiber diameter 1μm



Cell removal ability of Pulse LCAP on healthy volunteers

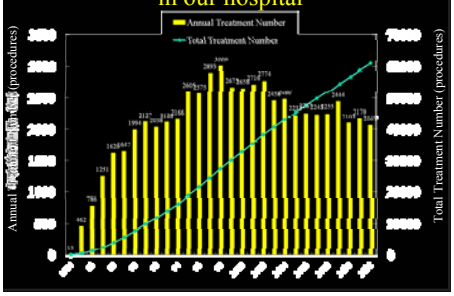
	The number of removed cells	The rate of cell removal
leukocytes	2.0×10^{10}	92.5 %
granulocytes	1.6×10^{10}	100 %
lymphocytes	2.9×10^{9}	59.4 %

The rate of cell removal was evaluated with 5000ml of blood treated

Ken Yamaji, *Ther Apher Dial* 10(5) 396-403, 2006

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Treatment number of therapeutic apheresis in our hospital



Treatment number according to the disease categories in our hospital in 2012

	Treatment number	(%)
Rheumatology	1483	71.7
Digestive Internal Medicine	272	13.2
Dermatology	114	5.5
Digestive Surgery	62	3.0
Neurology	46	2.2
Pediatrics	26	1.3
Gynecology	21	1.0
Cardiac Surgery	12	0.6
Others	31	1.5
Total	2067	100

Today's Topics

Therapeutic apheresis in Japan
- Aspects of therapeutic apheresis
- Reimbursed diseases approved by National Health Insurance
- Aspects of therapeutic procedures and commercially available products

Current therapeutic apheresis technologies for rheumatic diseases
- Rheumatoid arthritis
- Systemic lupus erythematosus

The aspect of therapeutic apheresis for rheumatic diseases in Japan

Although positive effectiveness has been reported, it is only specific diseases that the government health insurance covers for apheresis in Japan, such as
- Rheumatoid arthritis (RA)
- RA with vasculitis
- Systemic lupus erythematosus (SLE)
- Complications such as TTP and macroglobulinemia

Approved treatment regimens for rheumatic diseases

Disease	PE	DFPP	PA	LCAP
Systemic lupus erythematosus (SLE)	○	○	○	×
Rheumatoid arthritis with vasculitis (MRA)	○	○	○	×
Rheumatoid arthritis (RA)	×	×	×	○

Disease	Approved treatment regimens
Systemic lupus erythematosus (SLE)	≦4 sessions/month
Rheumatoid arthritis with vasculitis (MRA)	≦1 session/week
Rheumatoid arthritis	1 session/week for 5 weeks

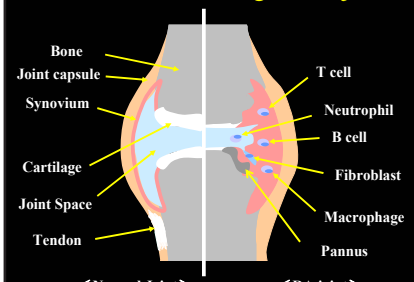
PE: Plasma exchange. DFPP: Double filtration plasmapheresis. PA: Plasma adsorption

Today's Topics

Therapeutic apheresis in Japan
- Aspects of therapeutic apheresis
- Reimbursed diseases approved by National Health Insurance
- Aspects of therapeutic procedures and commercially available products

Current therapeutic apheresis technologies for rheumatic diseases
- Rheumatoid arthritis
- Systemic lupus erythematosus

Schematic drawing of the joint



- Leukocytes play a crucial role in the inflammatory process of RA.
- Restraining the inflammatory process by leukocytapheresis creates clinical benefits in the treatment of RA

Pulse LCAP for effect augmentation

Because augmentation of the effect was expected by increasing removal cell count, we performed large volume leukocytapheresis (Pulse LCAP) which treats 5000 ml of blood instead of the conventional LCAP which treats 3000 ml.

Pulse LCAP for RA

Subjects and Methods

- Subjects: 51 RA patients
- Leukocyte removal filter: Cellsorba®
- Blood flow volume: 50 ml/min
- Target blood volume: 5,000 ml
- Anticoagulant: Nafamostat mesilate (at a rate of 50 mg/h)
- Treatment: total of 5 times at a rate of once a week
- Efficacy Assessment: 4, 12 weeks after completion of treatment

Clinical response according to the European League Against Rheumatism (EULAR) response criteria

Response	4 weeks after	12 weeks after
Good (> 1.2)	35.3 %	39.2 %
> Moderate (> 0.6)	52.9 %	60.8 %

(n=51)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

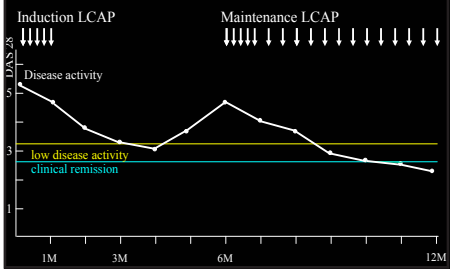
Treat to Target Recommendations

- The treat to target recommendations are meant to inform rheumatologists and patients about strategies to reach optimal outcomes of RA based on evidence and expert opinion defined by the EULAR.
- The algorithm indicates 2 targets: the main target of remission, and the alternative target of low disease activity.
- In order to sustain the remission and/or low disease activity, in LCAP, the maintenance therapy is needed like in pharmacotherapy.

The trial of the LCAP as a maintenance therapy for RA

- The maintenance therapy was performed on the patients who reached low disease activity and/or remission with induction therapy.
- LCAP was performed once every two weeks as the maintenance therapy following induction therapy.

The Change of Disease Activity Score during induction and maintenance LCAP



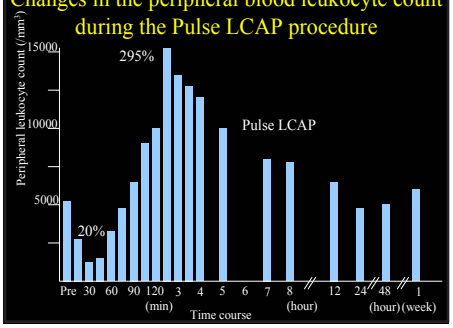
Possible mechanisms of the effect of LCAP for RA

- Down regulation of the adhesion molecule expression
- Expression of the juvenile cells during the "overshoot phenomenon"
- Decrease of effector memory T lymphocytes
- Down regulation of the activated monocytes

What is "overshoot phenomenon" ?

- It is a transient leukocytosis which occurs just after the LCAP procedure
- It is observed about 2 hours after the start of treatment and continues for several hours.

Changes in the peripheral blood leukocyte count during the Pulse LCAP procedure

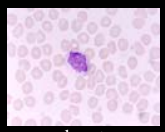


The mechanisms of the "overshoot phenomenon"

- Leukocytes are rapidly mobilized from the bone marrow pool and marginal pools such as organs and vessel walls into the circulating pool.
- Juvenile cells are included in the peripheral blood leukocytes which are mobilized by the bone marrow.

Peripheral blood hemogram at the time of the "Overshoot phenomenon"

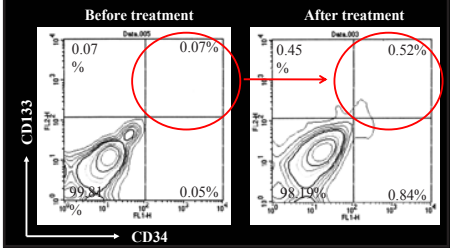
- Juvenile cells such as myelocytes and metamyelocytes of 385±282 /mm^3 were observed during the "Overshoot phenomenon"



myelocyte

metamyelocyte

Comparison of the CD34+ / CD133+ cells before and after therapy



The increase of juvenile cells in the peripheral blood during LCAP

- The increase of juvenile cells in peripheral blood may participate in the down regulation of cell-mediated immunity.
- This increase of the hematopoietic progenitor cells may contribute to the repair of the inflamed tissue.

Summary of Pulse LCAP for rheumatoid arthritis

- Pulse LCAP is safer than conventional pharmacotherapy when considering possible adverse effects, and it provides beneficial clinical effect.
- It is possible to reach a clinical remission and/or low disease activity by enforcing a maintenance therapy following induction therapy.

Today's Topics

Therapeutic apheresis in Japan
- Aspects of therapeutic apheresis
- Reimbursed diseases approved by National Health Insurance
- Aspects of therapeutic procedures and commercially available products

Current therapeutic apheresis for rheumatic diseases
- Rheumatoid arthritis
- Systemic lupus erythematosus

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

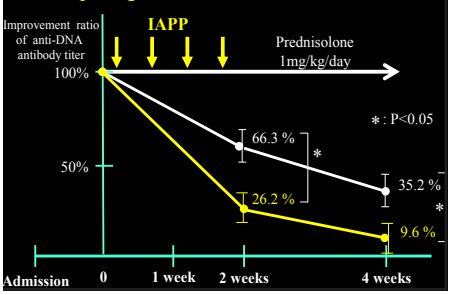
Major manifestations of SLE

- lupus nephritis: LN
- CNS lupus

Immunoadsorption plasmapheresis (IAPP) as an effective treatment for LN

Kaoru Sugimoto, Ken Yamaji, *Ther Apher Dial* 10(2) 187-192, 2006

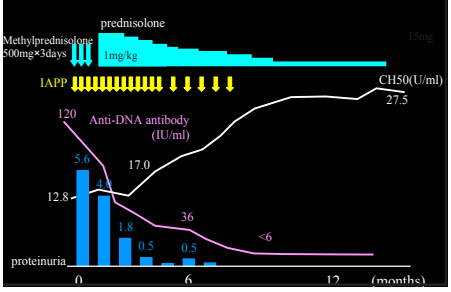
Improvement ratio of anti-DNA antibodies Comparing with and without IAPP in LN



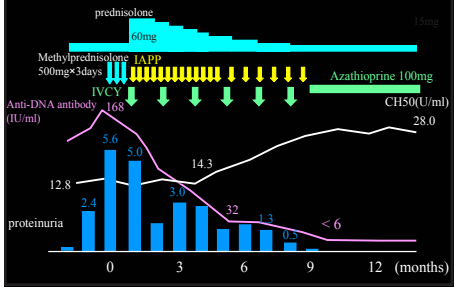
Significance of apheresis

- The removal of pathologically relevant auto-antibodies or immune complex by apheresis seems rational.
- The Synchronized therapy of apheresis and pharmacotherapy create normalization of pathologically relevant factors in the early phase of the disease.
- The Synchronized therapy is the treatment that may result in a more beneficial effect of treatment.

The clinical course of a representative onset case of proliferative LN



The clinical course of a representative recurrence case of proliferative LN



Long-term clinical outcomes of synchronized therapy with apheresis and IVCY in the treatment of steroid-resistant LN

Ken Yamaji, *Ther Apher Dial* 12(4) 298-305, 2008

Patient objectives

- 38 SLE patients who underwent steroid therapy combined with either PP, IVCY or synchronized PP-IVCY, and were followed for a minimum of 5 years.
- All were previously treated with steroid agents, but these agents were ineffective in the treatment of LN

Comparisons of prednisolone in combined therapy with

(1) PP : 9 cases
(2) IVCY : 16 cases
(3) PP-IVCY : 13 cases

Treatment methods

(1) PP

	DFPP（n=12）	IAPP（n=10）
PP	6 cases	3 cases
IVCY-PP	6 cases	7 cases

Treated volume: 2000 ml of plasma was treated in one session

(2) IVCY (intra venous cyclophosphamide) therapy

once a month with an average dose of 500 mg/day (200-800 mg/day) of cyclophosphamide, generally for 6 times.

Long-term renal outcome in lupus nephritis according to the treatment

	PP (n=9)	IVCY (n=16)	PP-IVCY (n=13)	Total (n=38)
Complete remission	5	8	9	22
Incomplete remission	4	7	3	14
% remission	100 %	93.8 %	92.3 %	94.7 %
% Complete remission	55.6 %	50.0 %	69.2 %	57.9 %
No change	0	1	0	1
Worsening	0	0	1	1
Relapse	3	3	1	7
% Relapse	33.3 %	18.8 %	7.7 %	18.4 %

P value was not significantly different.

Adverse effects

Adverse effects	IVCY group (n=16)	PP-IVCY group (n=13)	P value
Hair loss	3 (18.8%)	2 (15.4%)	N.S.
Leukocytopenia	2 (12.5%)	0	N.S.
Hemorrhagic cystitis	1 (6.3%)	0	N.S.
SIADH	1 (6.3%)	0	N.S.
Total	6/16 (37.5%)	2/13 (15.4%)	N.S.

N.S.: not significant
SIADH: syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone

Summary of "Therapeutic apheresis for lupus nephritis"

- IVCY has become the standard treatment of proliferative LN. However, the treatment regimen is still controversial because of relapse, end stage renal disease, and the high toxicity of cyclophosphamide.
- There is a possibility that the synchronized PP-IVCY therapy is superior to only PP or IVCY in achieving the complete remission of LN, and in minimizing the risk of renal relapses and adverse effects.
- The synchronized PP-IVCY therapy may be less-aggressive due to lower dosages of cyclophosphamide while promoting superior renal outcome and survival.

Conclusion

- The gold standard in the treatment of rheumatic diseases is pharmacotherapy.
- However, there are cases in which appropriate treatment cannot be performed, because of organ damage, allergy and/or adverse effects.
- Also, it is a fact that there are cases of drug resistance.
- It is significant to add apheresis as a therapeutic option for such cases.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Cryofiltration Apheresis in United State

Ghodrat A. Siami (Nashville, USA)

Cryofiltration Apheresis In the United States

Ghodrat A. Siami MD, PhD, FACP, FASN
Professor of Medicine and Nephrology
President of Int. Society For Apheresis
2007 - 2009
Vanderbilt University School Of Medicine
Nashville, TN USA

Content of the talk

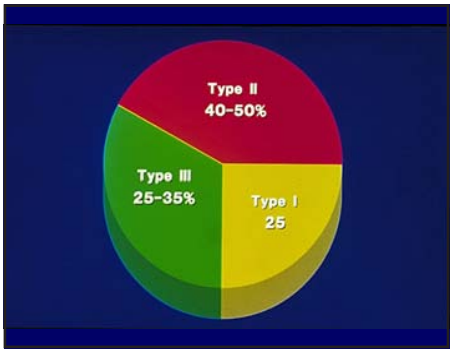
- Cryoprotein Induced Diseases
- Cryofiltration Apheresis
- Dual Cryofiltration Apheresis
- Tandem Cryofiltration and Hemodialysis
- Cold IgM Agglutinine Disease

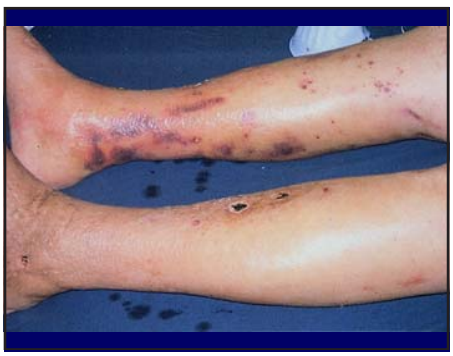
Cryoglobulinemia

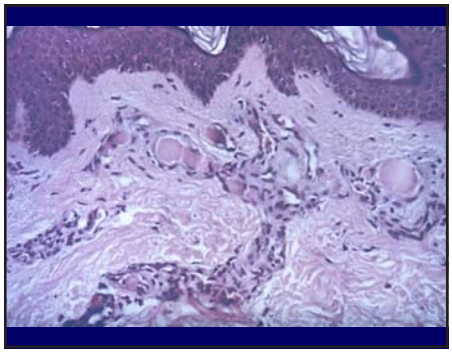
A pathological condition, immunoglobulins in the blood precipitate or form a gel in cold temp. and resolubilize upon warming

Types of Cryoglobulinemia

Type I:	*Monoclonal IgG or IgM, rarely IgA; It is associated with lymphoproliferative diseases, such as multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia.*
Type II:	*Mixed, monoclonal IgM with rheumatoid factor activity and polyclonal IgG; It is associated with autoimmune disorders and infections, especially Hepatitis C Virus.*
Type III:	*Mixed, polyclonal IgM and IgG; It is associated with autoimmune disorders and infections.*


Type II
40-50%
Type III
25-35%
Type I
25

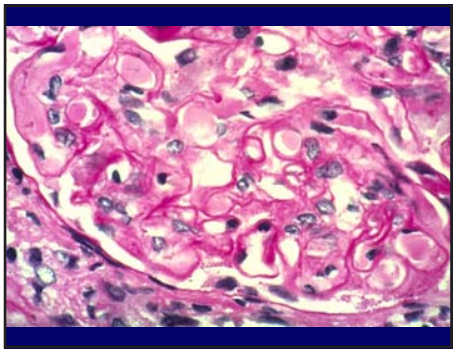




LABORATORY FINDINGS

Cryocrit, demands proper collection technique, wide variation of levels

- collection in tubes warmed to 37° C
- tubes maintained at 37° C during clotting and separation
- serum stored at 4° for 72 hours
- concentration measured directly as percentage after centrifugation of cold serum



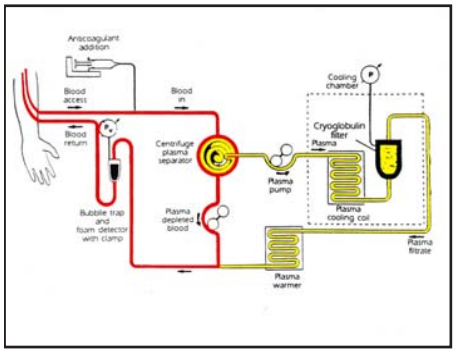
Cryofiltration Plasmapheresis

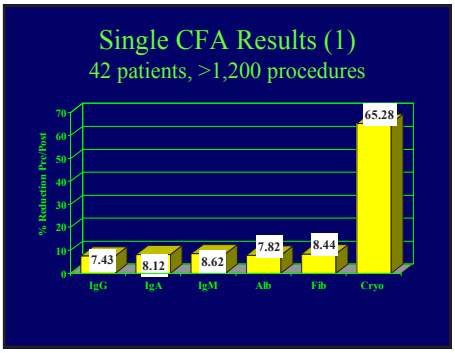
- A procedure that removes cryoproteins.
- Patient's plasma is separated from cells using the COBE spectra.
- Plasma is exposed to 4° C.
- Cryoproteins are removed using the high capacity cryofilter.
- Plasma is rewarmed to 37°C, mixed with the cell, and returned to the patient

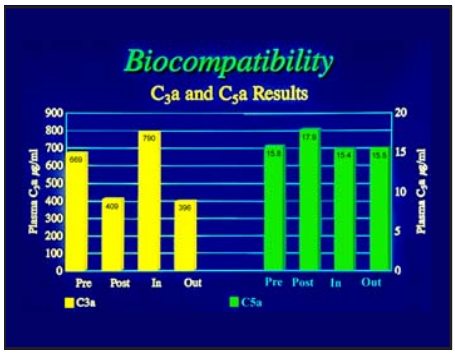
Procedure

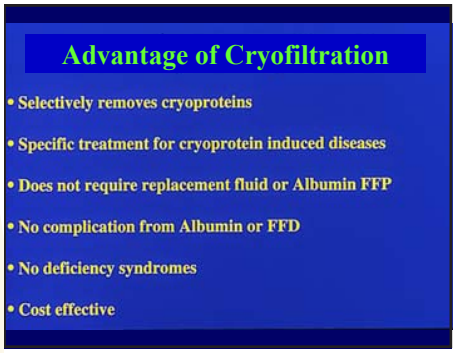
- Cryofiltration apheresis (CFA)
  - Spectra centrifugal plasma separator
  - Thermoregulator unit at 4°C
  - Cryoglobulin filter
    - Pore size 4.3 microns
    - Surface area 0.135 m^2
  - SpectraTherm plasma warmer
- CFA Experience
  - Used to treat cryoprecipitate-induced diseases
  - 1,300 procedures in 49 patients

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

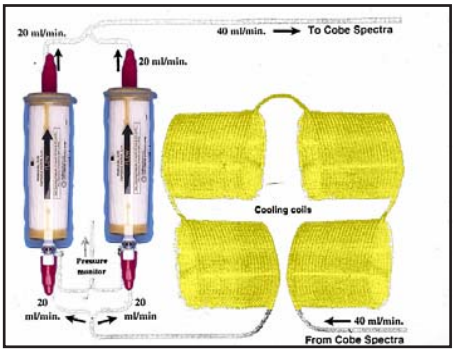








Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



Indications For Dual Cryofiltration

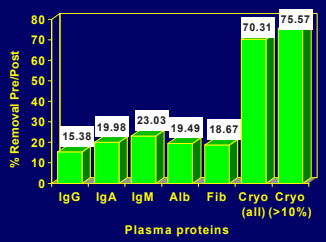
1. Very high cryoglobulin plasma levels
2. Severe cryoglobulinemia requiring intensive cryofiltration
3. To prevent cryoglobulin filter plugging
4. To shorten the procedural time almost in half in critically ill patients
5. To save nursing time and patient comfort

Results

Patients Requiring Dual Cryofiltration	# Pts
Cryo, Type 1 Cryocrit > 20 up to 54%	5
Cryo, Mixed Cryocrit > 17%	1
Number of Patients	6
Number of Dual Cryofiltration	150
Cryoglobulin Removed	76%
Maximum Cryo Removed	90%

Dual CFA Results (1)

6 patients - 105 procedures



Advantage of Dual Cryofiltration

1.Use in patients with very high and severe cryoglobulinemia

2.Quick and very effective removal of very high cryoglobulin

3.Prevents cryofilter clogging

4.Double the plasma flow rate

5.Shorten the procedural time about 50%

6.Saving nursing time and patient comfort

Conclusion

1.Dual cryofiltration was safe in critically ill patients

2.It effectively removed 76% of cryoglobulins

3.It conserved 90% of plasma proteins

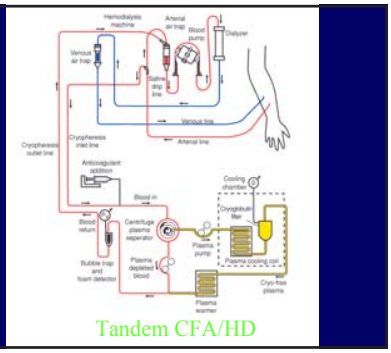
4.No replacement fluid

5.No complement activation

6.Removes a large amount of cryoglobulins in less time

7.It is selective and specific for cryoglobulinemia

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



Tandem CFA/HD

Advantages of CFA/HD

- Shorter procedure time
  - Eliminate 3 ½ hr CFA
  - ↑ patient comfort
    - ↓ stress
- Cost-effective
  - No replacement fluid
  - ↓ RN procedure time
  - Duplicate labs not drawn
  - Preserves vein access
  - > 1 PV can be processed
- Fluid management
  - Remove extra CFA primer
  - May prevent citrate toxicity
- Conserves plasma proteins
  - Prevent Ig deficiency
- Closed system
  - ↓ chance of infection

Conclusion

- Intensive tandem CFA/HD is safe
  - No complement activation
  - No adverse events observed
- Tandem CFA/HD is effective
  - Removes 73% CGs in this patient population
  - Conserves > 90% plasma proteins
  - No replacement fluid required
  - Better fluid and citrate management
  - Saves time (entire CFA performed during HD)
  - Saves money (staff, no albumin)

Over all conclusions

- Single CFA
  - Removes 65% Cryoglobulins
  - Conserves plasma proteins (SC ≤ 0.080)
  - No complement activation observed
  - Does not require replacement fluid
- Dual CFA
  - Removes 70-75% Cryoglobulins (Median 82%)
  - Conserves plasma proteins (SC ≤ 0.097)
- Tandem CFA/HD
  - Removes 60% Cryoglobulins
  - Conserves plasma proteins (SC ≤ 0.097)
  - Entire CFA procedure can be performed during HD

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Session 5

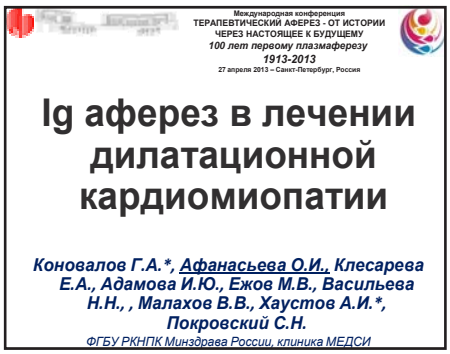
Therapeutic Apheresis for Autoimmune Diseases

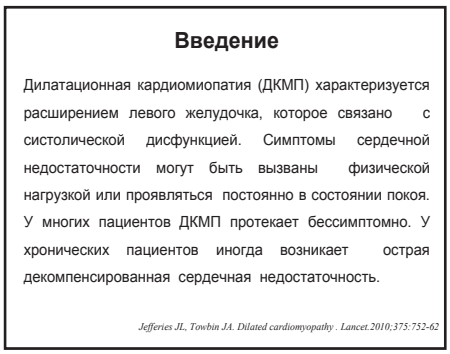
Moderators: :

prof. Valeriy A.Voinov (Russia)
prof. Gennady A. Konovalov (Russia)
prof. Tatyana A. Fedorova (Russia)

IgG-аферез в лечении дилатационной кардиомиопатии

Ольга Ильинична Афанасьева, Г.А.Коновалов, Е.А.Клесарева, И.Ю.Адамова, М.В.Ежов, Н.Н.Васильева, В.В.Малахов, А.И.Хаустов, (Москва, Россия)

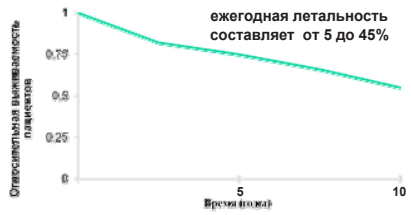




Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

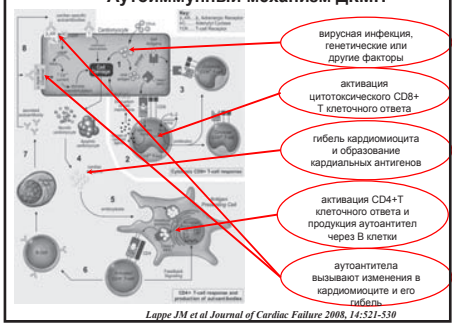
При ДКМП, под воздействием некоторых экзогенных или эндогенных факторов уменьшается количество полноценно функционирующих кардиомиоцитов, что приводит к расширению камер сердца и нарушению сократительной функции миокарда.

Смертность при идиопатической кардиомиопатии (ДКМП)



G. M. Felker et al. NEJM 2000; 342 :1077-1084.

Аутоиммунный механизм ДКМП



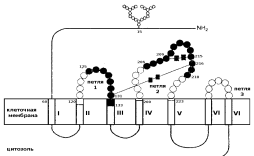
Lappe JM et al Journal of Cardiac Failure 2008, 14:521-530

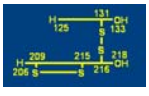
Основные типы аутоантител в крови больных с ДКМП

Ауто-Ат против:

- **мембранных белков кардиомиоцитов** (β1 адренорецептор, мускариновый рецептор);
- **сократительных белков** (актин, ламинина, тропомиозина)
- **белков митохондрий;**
- **рибосомальным белкам;**
- **т-РНК-синтетаз и др.**

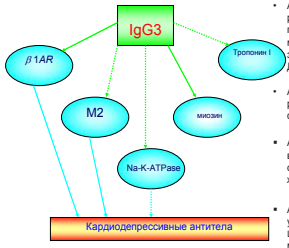
Структура и аминокислотная последовательность β_1 – адренорецептора и синтетического антигена





Конформационный антиген с нативной локализацией дисульфидных связей (химерная молекула)

Кардиодепрессивные аутоантитела – как мишень для терапевтического воздействия

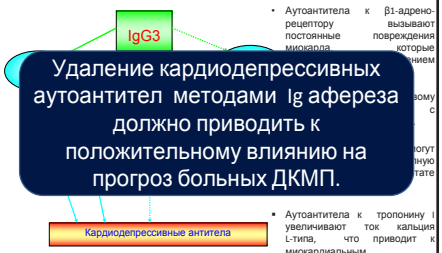


- Аутоантитела к β1-адренорецептору вызывают постоянные повреждения миокарда, которые заканчиваются возникновением ДКМП и тахиаритмий.
- Антитела к мускариновому рецептору связаны с фибрилляцией предсердий.
- Антитела к Na-K-АТФазе могут вызывать внезапную сердечную смерть в результате желудочковых аритмий.
- Аутоантитела к тропонину I увеличивают ток кальция L-типа, что приводит к миокардиальным повреждениям.

Yoshikawa T, et al. Circ J. 2009; 73:602-7.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Кардиодепрессивные аутоантитела – как мишень для терапевтического воздействия



- Аутоантитела к β1-адрено-рецептору вызывают постоянные повреждения миокарда, которые
- Аутоантитела к тропонину I увеличивают ток кальция L-типа, что приводит к миокардиальным повреждениям.

Yoshikawa T, et al. Circ J. 2009;73:602-7.

Сорбенты для Ig афереза:

с белком А

с пептидом

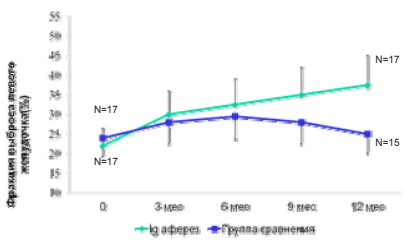
Иммуносорбенты

TheraSorb-Ig | TheraSorb-Ig flex | Ig Адсопак | Иммунопак

Иммуносорбция и ДКМП

Автор	Тип исследования	Пациенты аферез / контроль	Курс афереза (дни)	Время наблюдения
Wallukat G et.al., 1996	**неконтролируемое**	**8**	**4-5**	**4 мес**
Dorffel W. et al, 1997	неконтролируемое	9	5	6 дней
Felix S. et al, 2000	контролируемое	9/9	9 (3-2-2-2)	3 мес
Muller J. et al, 2000	**случай-контроль**	**17/17**	**5**	**12 мес**
Staudt A. et.al, 2001	рандомизированное, контролируемое	12/13	9 (3-2-2-2)	3 мес
Felix S. et.al, 2002	неконтролируемое	11	3	3 дня
Wallukat G. et al, 2002	неконтролируемое	8	5	12 мес
Коновалов и др., 2002	**неконтролируемое**	**2**	**2 курса по 5**	**36 мес**
Cooper L. et al, 2007	неконтролируемое	4	5	6 мес
Trimpert C. et al, 2010	неконтролируемое	17	5	12 мес
Nagatomo Y. et al, 2011	неконтролируемое	17	3-5 еженедельно	3 мес
Pokrovsky S. et al, 2013	**рандомизированное, контролируемое**	**9/7**	**5**	**1 год**

ФВЛЖ в двух группах больных ДКМП.



Muller et al Circulation. 2000; 101:385-91

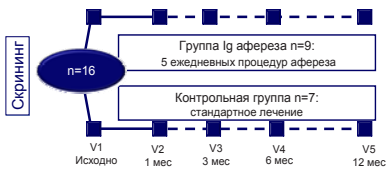
Динамика клинических показателей пациента Р. при проведения курсов процедур Ig-афереза на колонках «Ig Адсопак®».

Показатель	Первый курс процедур (апрель 2001 г.)		Через 2 нед.	Через 4 мес.	Второй курс процедур (октябрь 2001 г.)		Через 3 года после начала наблюдения (январь 2003 г.)
	До курса	После курса			До курса	После курса	
ФВ ЛЖ(%)	37	41	37	38	38	42	56
КДР ЛЖ (см)	7,6	7,6	7,8	7,4	7,4	7,2	6,3
ЛП (см)	4,7	4,7	5,2	4,7	4,6	4,1	3,9
КДР ГЖ (см)	3,3	3,4	3,3	3,2	3,3	3,0	3,2
Аритмия	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Коновалов Г.А. и др., Кардиология, 2002, 6:123-127

Цель исследования – оценить эффективность воздействия Ig афереза на клинический статус и кардиальные показатели пациентов с ДКМП.

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование



Методы: 6 мин тест, ЭхоКГ, натрийуретический пептид (BNP), аутоАт к β1-АР

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Критерии включения	Критерии исключения
• Мужчины и женщины ≥18 лет; • ДКМП; • Хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК; • ФВЛЖ < 40%; • Подписанное информированное согласие пациента для участия в исследовании	• Острые инфекционные заболевания; • Острый коронарный синдром или хирургическое вмешательство за 3 месяца до включения; • Онкологические заболевания; • Хроническая интоксикация (алкоголизм); • Жизнеугрожающая аритмия; • Клинически значимая дисфункция печени, почек и щитовидной железы

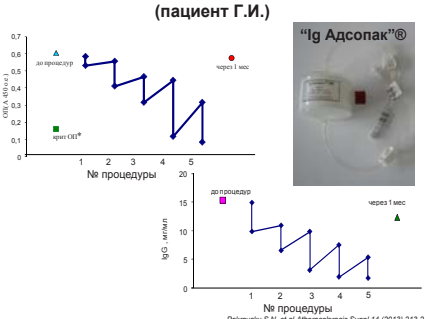
Pokrovsky S.N. et al Atherosclerosis Suppl 14 (2013) 213-218

Характеристика больных

Характеристика	Группа Ig афереза n=5	Контрольная группа n=7	p
Мужчин	8 (90%)	7 (100%)	1.0
Возраст, годы	50.1±8.8 (32-73)	49.6±9.8 (31-70)	0.73
NYHA II/**III/IV** класс, Среднее	1/**4/4** 3.3±0.7	2/**3/2** 3.2±0.8	0.78
ИМТ, кг/м²	30±5	29±4	0.42
Фибрилляция предсердий	4 (44%)	3 (43%)	1.0
Тест 6 мин ходьбы, м	260±130	330±110	0.23
Вч СРБ, мг/л	6.4±4.6	5.6±3.7	0.69
BNP, пг/мл	507±279	443±209	0.59
ФВЛЖ, %	29.7±6.2	29.4±6.8	0.92
КДР ЛЖ, см	7.6±0.7	7.5±0.7	0.77
КДО ЛЖ, мл	259±72	242±81	0.64
Левое предсердие, см	4.8±0.8	4.9±0.9	0.80
Пациенты с аутоАт-β1АР, n (%)	5 (55%)	3 (44%)	-
аутоАт-β1АР, (E492)	0.395±0.145	0.425±0.142	0.66

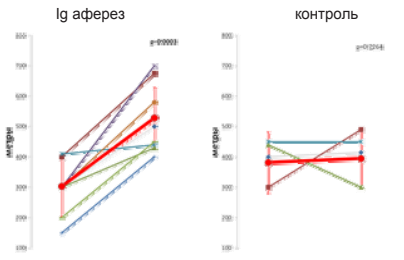
Pokrovsky S.N. et al Atherosclerosis Suppl 14 (2013) 213-218

Динамика аутоантител к β1АР и IgG (пациент Г.И.)



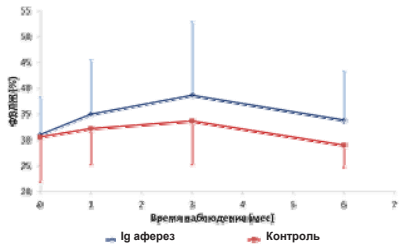
Pokrovsky S.N. et al Atherosclerosis Suppl 14 (2013) 213-218

Результаты теста 6 мин ходьбы через 6 мес.



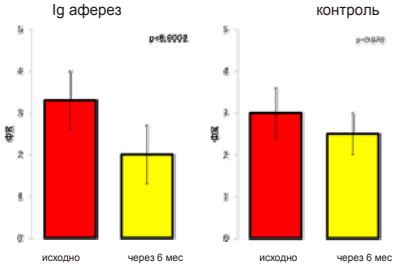
Pokrovsky S.N. et al Atherosclerosis Suppl 14 (2013) 213-218

Динамика ФВЛЖ у пациентов с ДКМП за 6 мес наблюдения



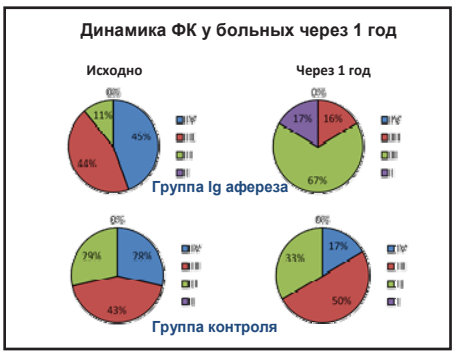
Pokrovsky S.N. et al Atherosclerosis Suppl 14 (2013) 213-218

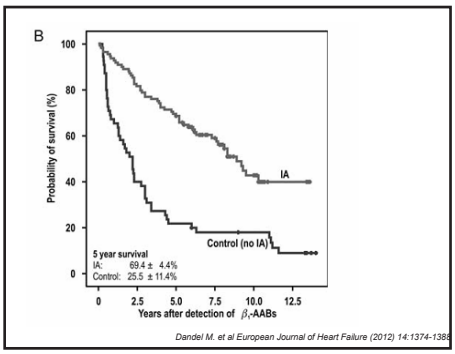
Динамика функционального класса ХСН через 6 мес наблюдения

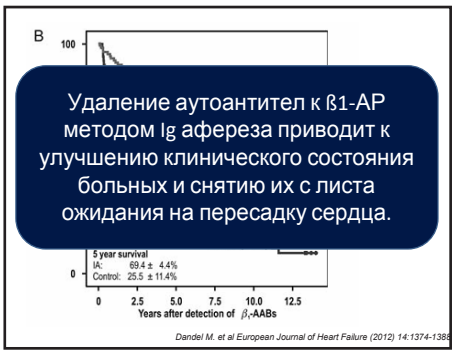


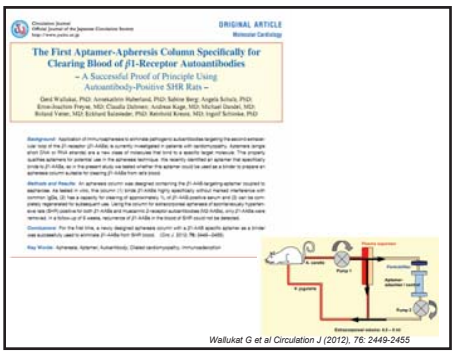
Pokrovsky S.N. et al Atherosclerosis Suppl 14 (2013) 213-218

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments









Выводы:

Проведение короткого курса из 5 процедур Ig афереза пациентам с дилатационной кардиомиопатией и сердечной недостаточностью позволяет:

- снизить титр кардиодепрессивных аутоантител, в том числе аутоантител к β1 - адренорецептору,

- достоверно улучшить клиническое состояние больных с тяжелой сердечной недостаточностью

Ig аферез является безопасным и эффективным методом лечения тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов ДКМП.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Работа была выполнена при финансовой поддержке Правительства г. Москвы, Госконтракты № 8/3-280н-10 и № 8/3-284н-10

Plasmapheresis in the treatment of patients having interstitial lung diseases

Valeriy A.Voinov, M.M. Ilkovich, K.S. Karchevskjy, O.V.Isaulov, L.N. Novikova, O.P.Baranova (Saint-Petersburg, Russia)

Plasmapheresis in the treatment of patients having Interstitial Lung Diseases

V.A.Voinov, M.M.Ilkovich, K.S.Karchevskji, L.N.Novikova, O.P.Baranova

Saint-Petersburg Pavlov's State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Pathogenesis

Fibrosing alveolitis and pulmonary sarcoidosis are autoimmune diseases. They are characterized by the deposition of complexes of autoantigens and autoantibodies (immune complexes) in vascular bed and lung tissue, where generalized immune inflammation with local fibrosis and granulomatosis are formed by them.

Treatment

The treatment of fibrosing alveolitis (FA) and IV stage of pulmonary sarcoidosis (PS) is the most important ones in modern pulmonology. The basic remedy used in this category of patients is corticosteroides (CS) with different combination of d-Penicillamin and immunosupressants (azathioprin or cyclophosphan).

There are limited possibilities of such treatment. Together with this the prolonged treatment by CS leads to different complications, such as: Kushing syndrome, osteoporosis and steroid diabetes.

Plasmapheresis

Only direct removal of the autoantibody, circulating immune complexes and cytokines by plasmapheresis has been effective in reducing the symptoms of such pulmonary disorders.

During last 25 years we used plasmapheresis (PA) in the complex treatment of patients with such interstitial lung diseases (ILD).

The aim of this investigation was the analyzing the effect of Plasmapheresis in the complex treatment of patients with interstitial lung diseases.

Patients and methods

For the estimation of treatment effect we conducted comparative analysis of two groups patients: basic and control ones. These groups were formed from patients who had not had aggravation of disease during last 6 months.

43 patients in **control** group received the supporting dose of corticosteroids (10-15 mg prednisolon in a day) for this period only.

73 patients of **basic** group were treated by combination of plasmapheresis and oral CS in supporing dose.

Patients with interstitial lung diseases

Diseases	Basic group	Control group	Σ
Idiopatic pulmonary fibrosis	23	12	35
Exogenous allergic alveolitis	8	5	13
Collagen vascular disorders	21	8	29
Pulmonary sarcoidosis	21	18	39
Σ	73	43	116

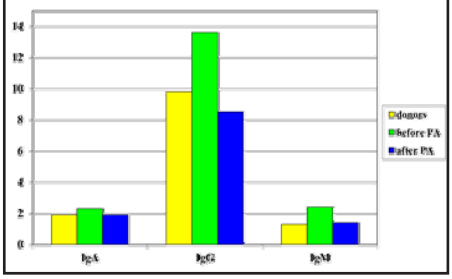
The course of Plasmapheresis

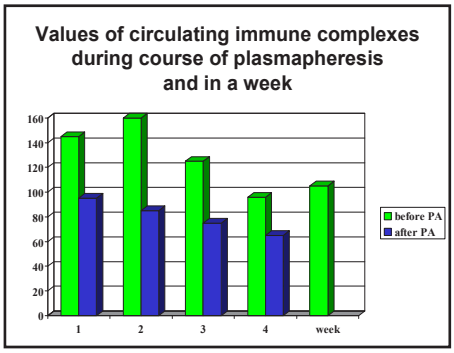
- 4 procedures per 1-2 days.
- During one procedure we removed 700-900 ml of plasma.
- Replacement solutions were crystalloids only.
- Next courses in 6 months.

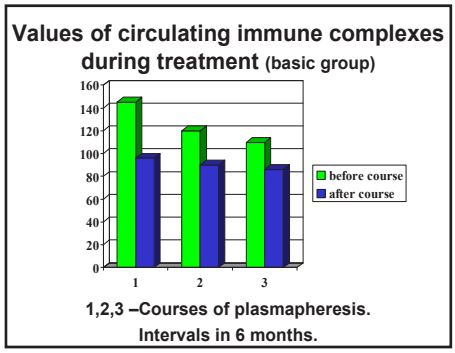
The effects of plasmapheresis
(Control in 12 months)

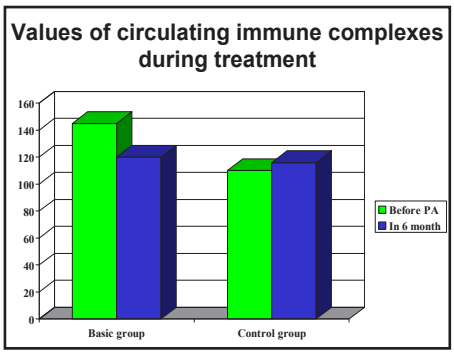
The effects	Basic group	Control group
Decrease of clinical symptoms	0,59	0,33
Improvement of immunologic and functional signs	0,41	0,24
Lovering of corticosteroids dose	0,44	0,19

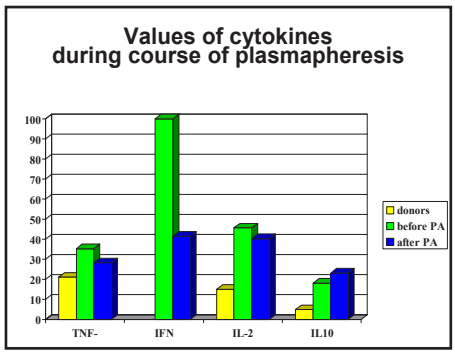
Values of immunoglobulins during course of plasmapheresis

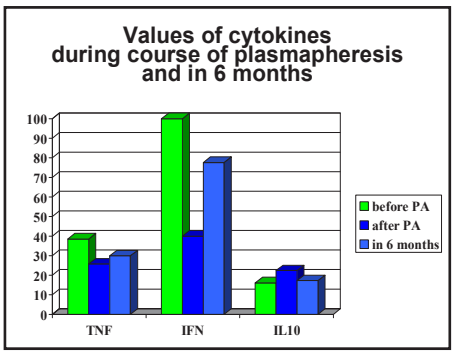


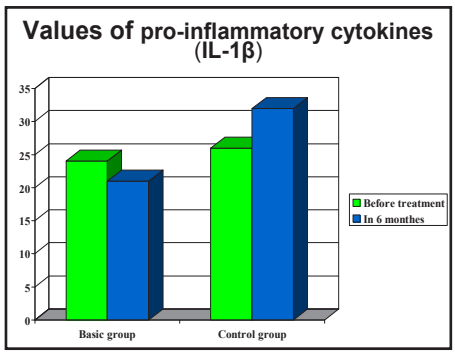

Values of circulating immune complexes during course of plasmapheresis and in a week
160
140
120
100
80
60
40
20
0
1
2
3
4
week
before PA
after PA


Values of circulating immune complexes during treatment (basic group)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
1
2
3
before course
after course
1,2,3 –Courses of plasmapheresis.
Intervals in 6 months.

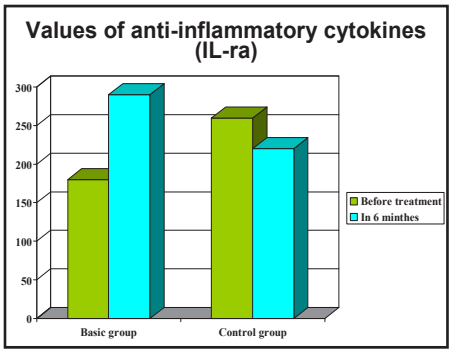

Values of circulating immune complexes during treatment
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Basic group
Control group
Before PA
In 6 month

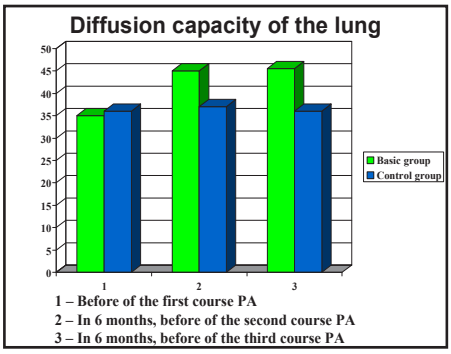

Values of cytokines during course of plasmapheresis
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
TNF-
IFN
IL-2
IL10
donors
before PA
after PA

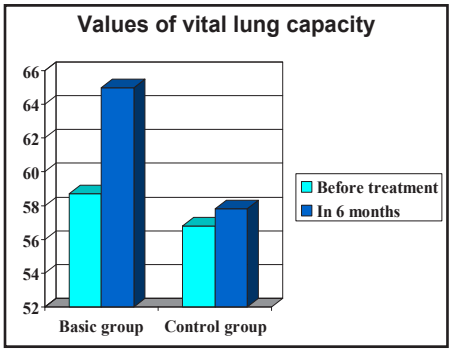

Values of cytokines during course of plasmapheresis and in 6 months
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
TNF
IFN
IL10
before PA
after PA
in 6 months

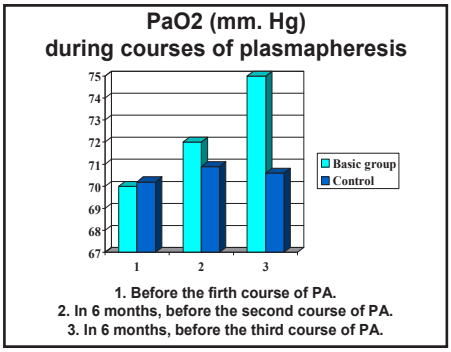

Values of pro-inflammatory cytokines (IL-1β)
35
30
25
20
15
10
5
0
Basic group
Control group
Before treatment
In 6 monthes

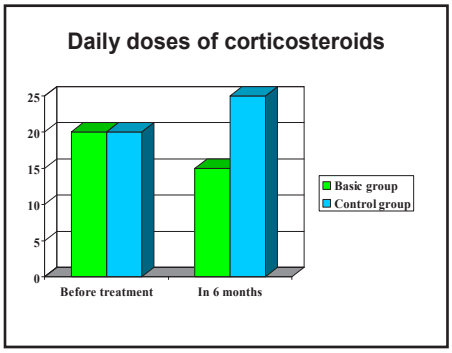
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments











Conclusion

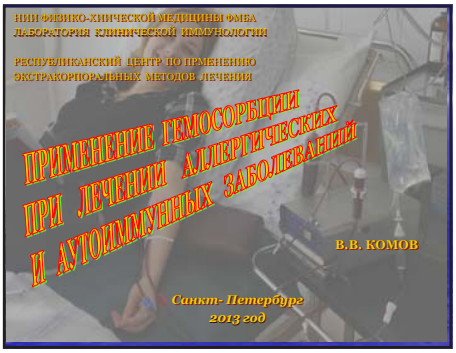
1. Our investigations show that plasmapheresis increase effectiveness of complex treatment in interstitial pulmonary diseases, leads to stabilization of pathologic processes and permits to decrease dose of corticosteroids in 44% cases.

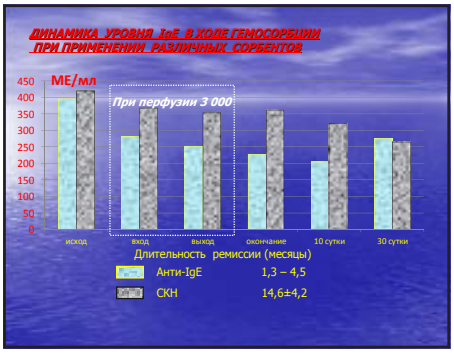
2. Moderate course of 4 sessions plasmapheresis with removing of 30% of circulating plasma volume is quite enough and optimal in the treatment of intersticial lung diseases.

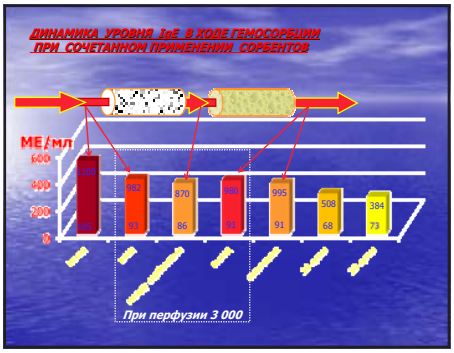
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

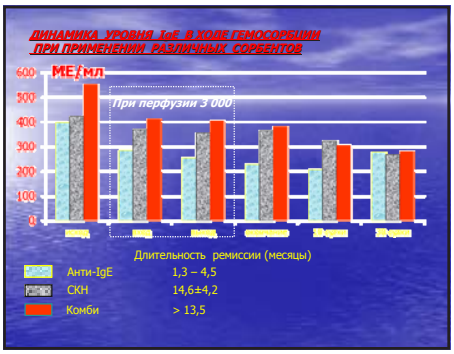
Применение гемосорбции при лечении аллергических и аутоиммунных заболеваний

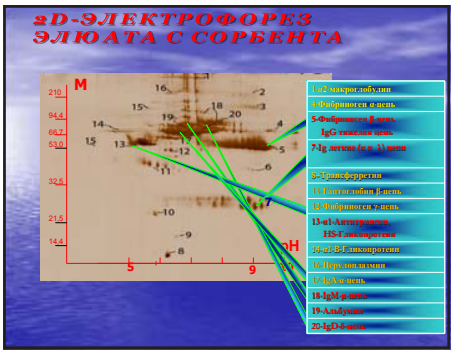
Владимир Викторович Комов
(Москва, Россия)



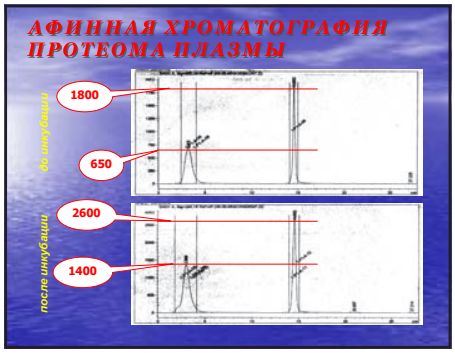






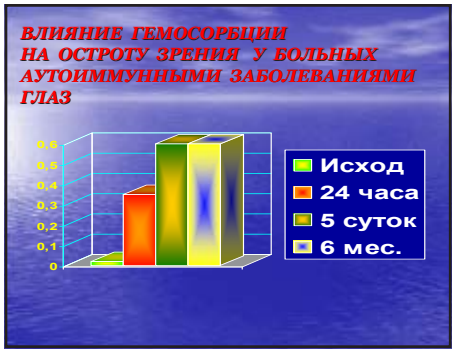


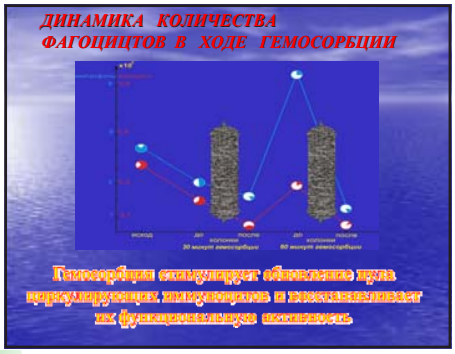
Вид сорбента	Алюминиевый		ARI		СКТ-6а-ВЧ	
	Не покрытый	Покрытый	Не покрытый	Покрытый	Не покрытый	Покрытый
Сорбционная емкость (мг/см²)	6,93 ±0,2	11,54 ±0,4	24,74 ±0,5	13,59 ±0,6	21,66 ± 0,9	10,75 ±0,7

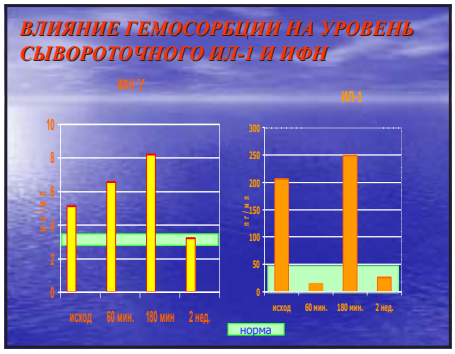

АФИННАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ПРОТЕОМА ПЛАЗМЫ
1800
650
2600
1400
до инкубации
после инкубации

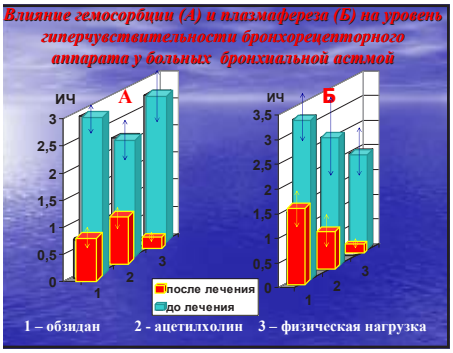
ТАКИМ ОБРАЗОМ:
В РЕЗУЛЬТАТЕ СОРБЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ИЗМЕНЯЮТСЯ АФИННЫЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ – УСИЛИВАЕТСЯ РЕЦЕПТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ И
ПОВЫШАЕТСЯ ЛАБИЛЬНОСТЬ ОБРАЗУЕМЫХ СВЯЗЕЙ

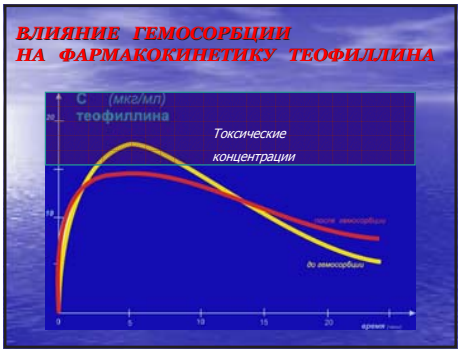
ВЛИЯНИЕ ЭМ НА УРОВЕНЬ ЦИК
У.Е.
до Сорбнта
после сорбента
30 СУТКИ
Гидросорб
СКТ-6А
СКН
ПА

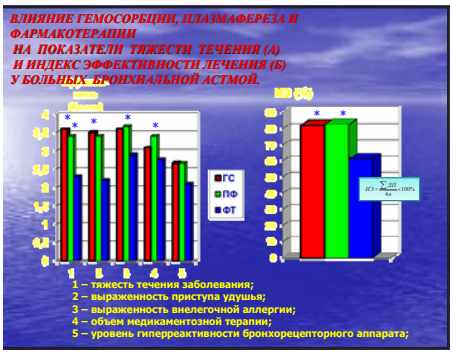

ВЛИЯНИЕ ГЕМОСОРБЦИИ НА ОСТРОТУ ЗРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЛАЗ
Исход
24 часа
5 суток
6 мес.


ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ФАГОЦИТОВ В ХОДЕ ГЕМОСОРБЦИИ
Гемосорбция стимулирует обновление пула циркулирующих лимфоцитов и восстанавливает их функциональную активность


ВЛИЯНИЕ ГЕМОСОРБЦИИ НА УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО ИЛ-1 И ИФН
ИФН-γ
ИЛ-1
исход
60 мин.
180 мин.
2 нед.
норма

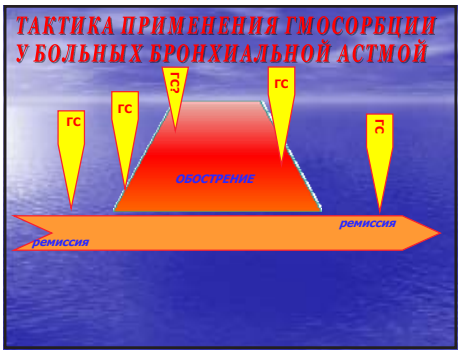

Влияние гемосорбции (А) и плазмафереза (Б) на уровень гиперчувствительности бронхорецепторного аппарата у больных бронхиальной астмой
ИЧ
А
Б
после лечения
до лечения
1 – обзидан
2 - ацетилхолин
3 – физическая нагрузка


ВЛИЯНИЕ ГЕМОСОРБЦИИ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ТЕОФИЛЛИНА
С (мкг/мл) теофиллина
Токсические концентрации
после гемосорбции
до гемосорбции
время

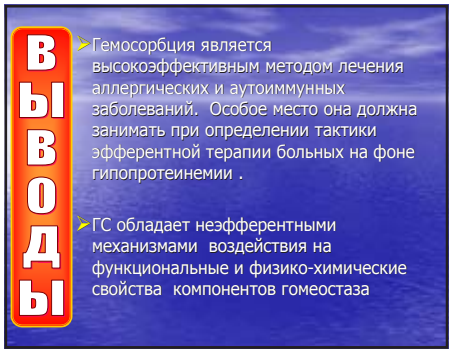

ВЛИЯНИЕ ГЕМОСОРБЦИИ, ПЛАЗМАФЕРЕЗА И ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ (А) И ИНДЕКС ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ (Б) У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.
ИЭЛ (%)
ГС
ПФ
ФТ
1 – тяжесть течения заболевания;
2 – выраженность приступа удушья;
3 – выраженность внелегочной аллергии;
4 – объем медикаментозной терапии;
5 – уровень гиперреактивности бронхорецепторного аппарата;

ТАКИМ ОБРАЗОМ:
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОРБЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ДР. ПОКАЗАТЕЛИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ БОЛЬШИНСТВА ЗАБОЛЕВАНИЙ «НЕ УСТУПАЮТ»* ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И ФАРМАКОТЕРАПИИ.

ТАКИМ ОБРАЗОМ:
В РЕЗУЛЬТАТЕ СОРБЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВОССТАНАВЛИВАЕТСЯ СЕКРЕТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК, ОБЕСПЕЧИВАЮЩАЯ НОРМАЛИЗАЦИЮ КЛЕТОЧНОГО, ГУМОРАЛЬНОГО И ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА


ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ ГМОСОРБЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
гс
гс
гс
гс
гс
обострение
ремиссия
ремиссия

ВЛИЯНИЕ ЭМЛ НА ТРАНСФОРМАЦИЮ ПРЕДАСТМЫ
В группе из 22 больных предастмой , в терапевтический комплекс которых были включены экстракорпоральные методы лечения, трансформация в бронхиальную астму произошла в 4 случаях.
В группе сравнения (24 чел.), в которой применялись только традиционные методы лечения, трансформация произошла в 20 случаях.
Период наблюдения – 3 года.


ВЫВОДЫ
Гемосорбция является высокоэффективным методом лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний. Особое место она должна занимать при определении тактики эфферентной терапии больных на фоне гипопротеинемии .
ГС обладает неэфферентными механизмами воздействия на функциональные и физико-химические свойства компонентов гомеостаза

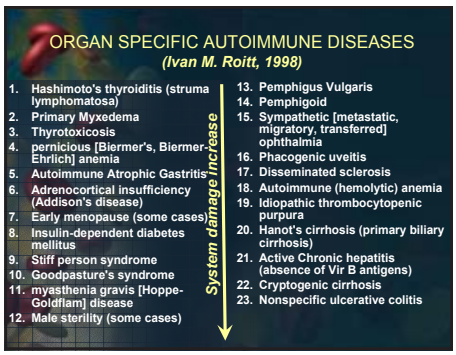
ВЫВОДЫ
ГС оказывает модулирующее воздействие на уровень основных показателей, включая клеточный, белковый, липидный и др. компоненты гомеостаза
Возвращение ГС в широкую клиническую практику позволит существенно повысить клиническую, медико-социальную и экономическую эффективность отечественного здравоохранения
Необходимо проведение всесторонних исследований эффективности эфферентных методов лечения

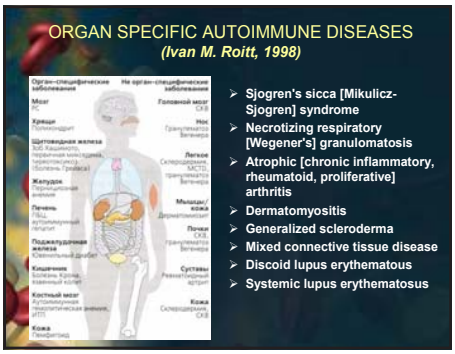
ПРИЧИНЫ ВНЕДРЕНИЯ ГЕМОСОРБЦИИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
НЕДОКАЗАННОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ВЫСОКАЯ ИНВАЗИВНОСТЬ
ДИСКРЕДИТАЦИЯ ОПЫТА
ЛОББИРОВАНИЕ ИНТЕРЕСОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ
МЕНТАЛЬНОСТЬ
Недостаточная информированность врачей и пациенов
ОТСУТСТВИЕ ДОСТУПНЫХ СОВРЕМЕННЫХ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННЫХ СОРБЦИОННЫХ КОЛОНОК

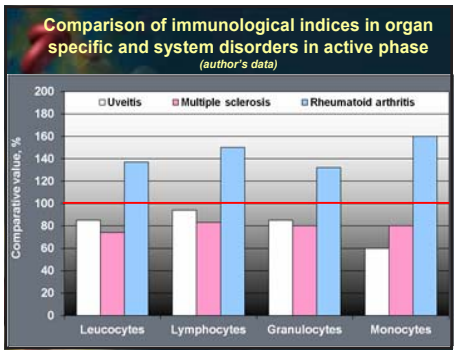
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

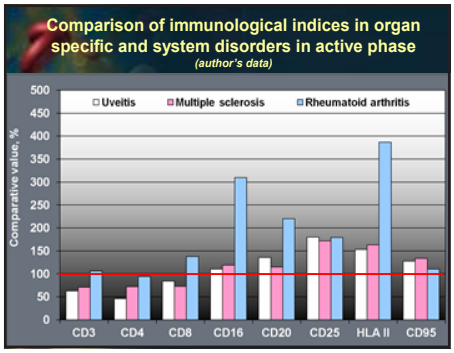
Therapeutic apheresis in treatment of organ-specific autoimmune diseases (an example of a multiple sclerosis and autoimmune uveitis)

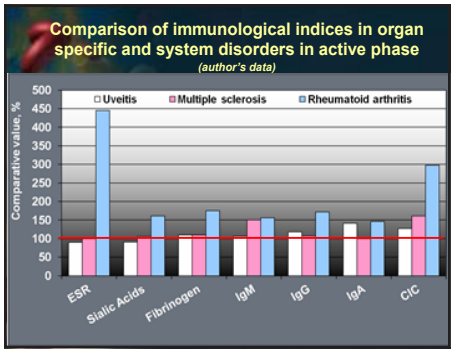
Alexey A. Sokolov, G.N.Bisaga, V.F.Danilitchev, M.I. Karpov, M.R.Chshieva
(Saint-Petersburg, Russia)

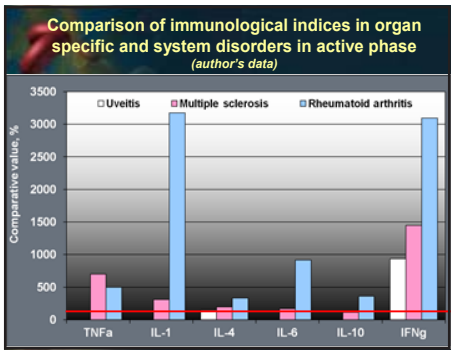


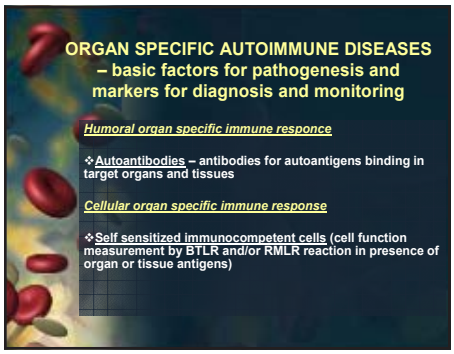




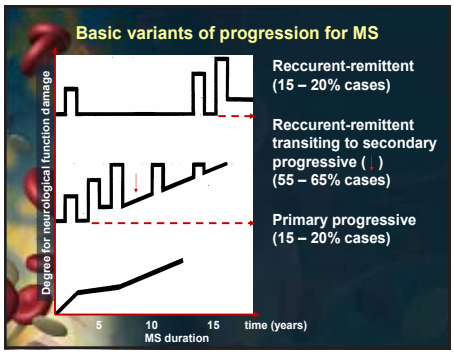

Comparison of immunological indices in organ specific and system disorders in active phase
(author's data)
Uveitis
Multiple sclerosis
Rheumatoid arthritis
Comparative value, %
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
CD3
CD4
CD8
CD16
CD20
CD25
HLA II
CD95


Comparison of immunological indices in organ specific and system disorders in active phase
(author's data)
Uveitis
Multiple sclerosis
Rheumatoid arthritis
Comparative value, %
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
ESR
Sialic Acids
Fibrinogen
IgM
IgG
IgA
CIC

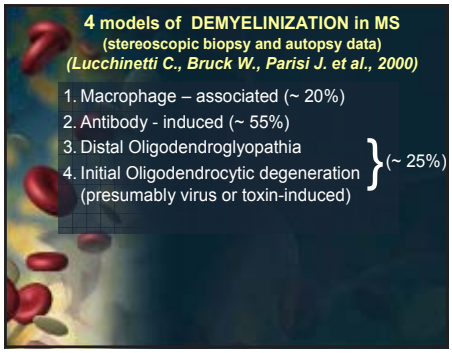

Comparison of immunological indices in organ specific and system disorders in active phase
(author's data)
Uveitis
Multiple sclerosis
Rheumatoid arthritis
Comparative value, %
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
TNFa
IL-1
IL-4
IL-6
IL-10
IFNg

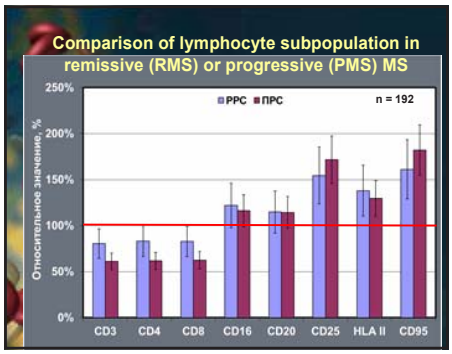

ORGAN SPECIFIC AUTOIMMUNE DISEASES – basic factors for pathogenesis and markers for diagnosis and monitoring
Humoral organ specific immune responce
❖Autoantibodies – antibodies for autoantigens binding in target organs and tissues
Cellular organ specific immune response
❖Self sensitized immunocompetent cells (cell function measurement by BTLR and/or RMLR reaction in presence of organ or tissue antigens)

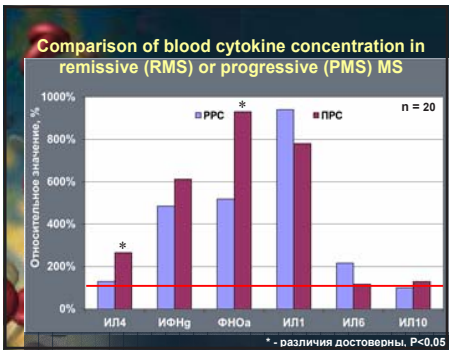
Extracorporeal haemocorrection in organ specific autoimmune disorders
Multiple Sclerosis (MS)
Chronic, progressive demyelinating disorder with multifocal CNS damage.

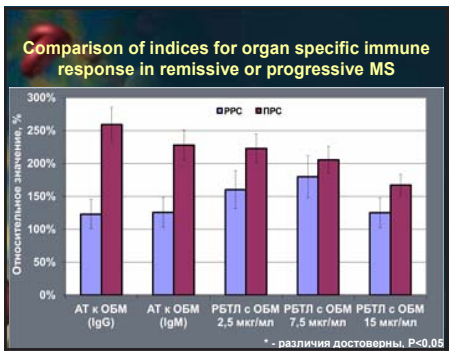

Basic variants of progression for MS
Degree for neurological function damage
5
10
15
time (years)
MS duration
Reccurent-remittent (15 – 20% cases)
Reccurent-remittent transiting to secondary progressive (↓) (55 – 65% cases)
Primary progressive (15 – 20% cases)

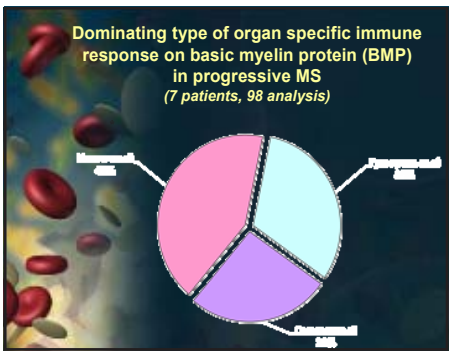
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



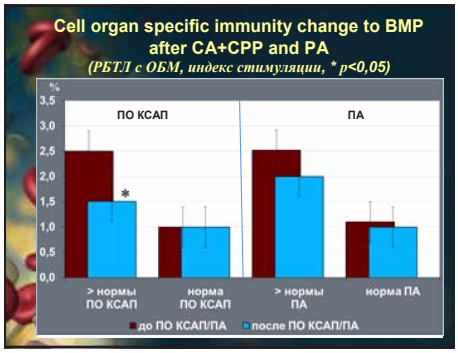


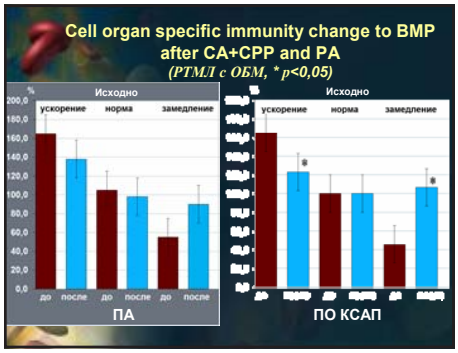


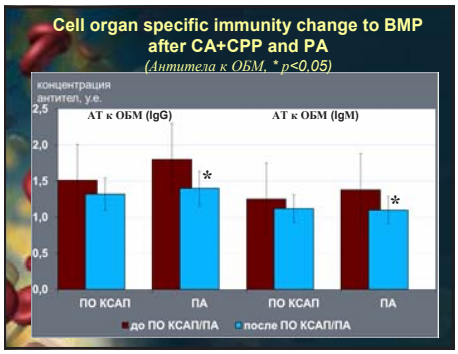


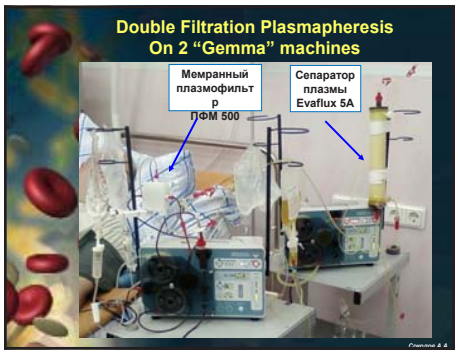


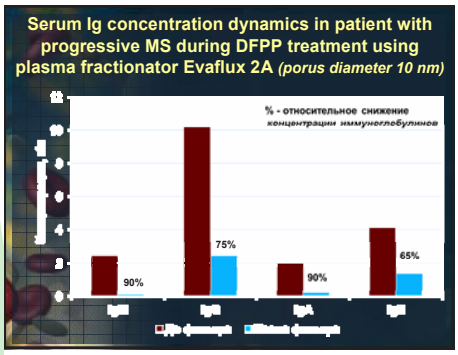
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



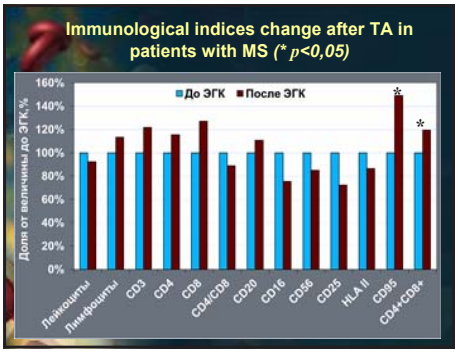


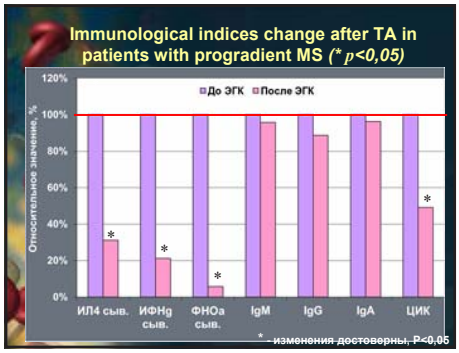


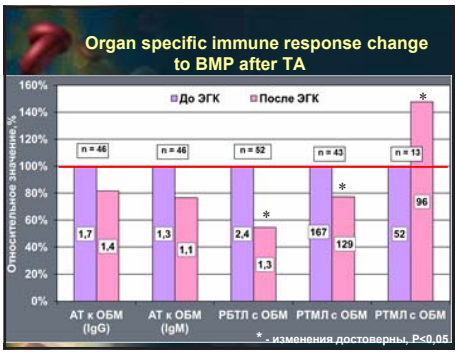


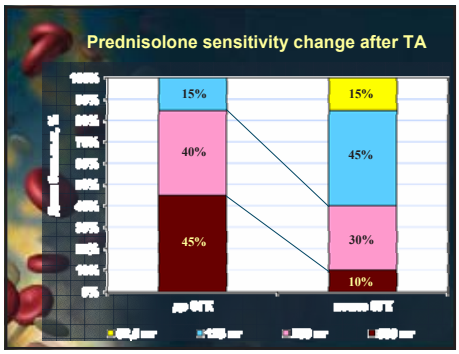


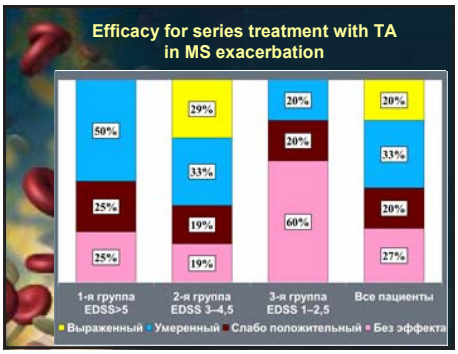
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

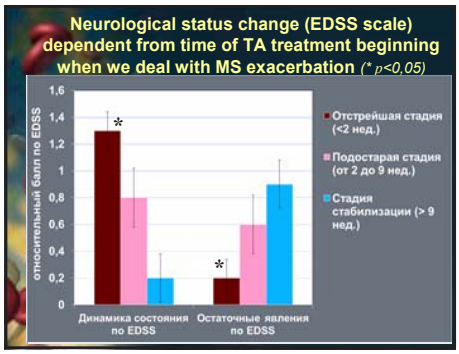




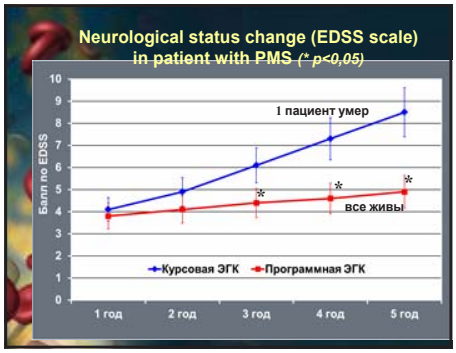


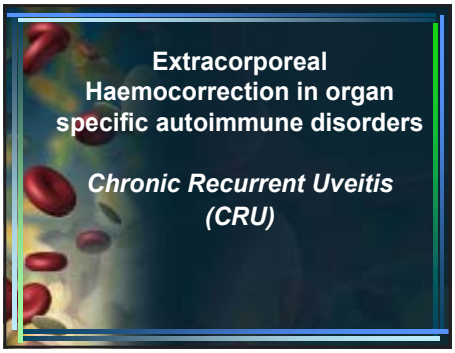






Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments





Design Study

Период исследования – 8 лет, с 2003 по 2011 гг.

Тип исследования: клиническое, ретроспективно-проспективное

Место проведения – Кафедра офтальмологии и Центр экстракорпоральной детоксикации Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Медицинский центр ОАО «Адмиралтейские верфи», Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС РФ, СПб филиал ФГУ МНТК «Микрохирургии глаза» им.акад. С.Н.Федорова

Количество больных, вошедших в исследование – 144

- хронический рецидивирующий увеит – 92
- осложненная увеальная катаракта – 52

Количество видов экстракорпоральной гемокоррекции – 2

- плазмаферез
- плазмообмен криосорбированной аутоплазмой

Основное показание к проведению экстракорпоральной гемокоррекции – неэффективность традиционной терапии

Diagnostic algorithm

1. Топическая диагностика внутриглазного повреждения
2. Выявление аутосенсибилизации иммунной системы к тканям глаза *(наличие антител или сенсибилизированных лимфоцитов к антигенам тканей глаза)*
3. Исключение наличия системного аутоиммунного заболевания
4. Выявление латентно протекающего инфекционного заболевания *(гепатита В и С, герпесвирусных инфекций – ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-3, ВПГ-4 (ВЭБ), ВПГ-5 (ЦМВ), ВПГ-6, ВПГ-7, туберкулеза, хламидиоза, токсоплазмоза, токсокароза, микозов, боррелиоза, уреоплазмоза)* и скрытых очагов инфекции
5. Выявление возможной генетической предрасположенности *(HLA типирование, обнаружение HLA-B27, HLA-A29, HLA-DR2, HLA-DR15)*

Complex treatment for patients with Chronic Uveitis (CRU)

Treatment placement: hospital or day hospital

1.Pharmacotherapy:

- Этиотропные (антибактериальные, противовирусные и противогрибковые) препараты
- Глюкокортикостероиды
- Нестероидные противовоспалительные
- Протеолитические ферменты
- Мидриатики
- Антигистаминные препараты
- Системная антиоксидантная терапия

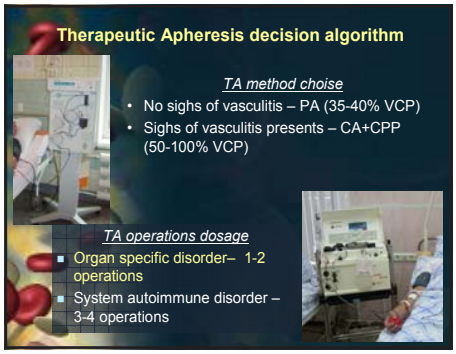
2.Chronic infection sanation

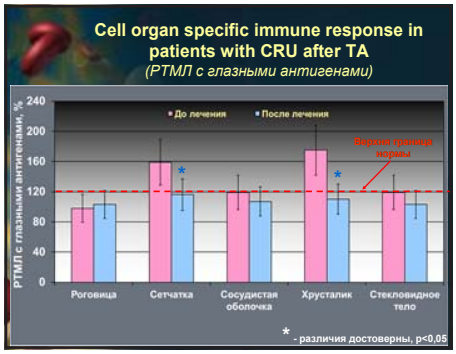
3.TA (Plasmapheresis - PA, Cryoapheresis with charcoal plasmaperfusion)

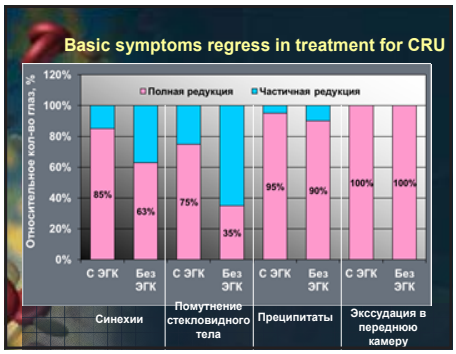
Complex treatment for complicated cataract in patients with CRU

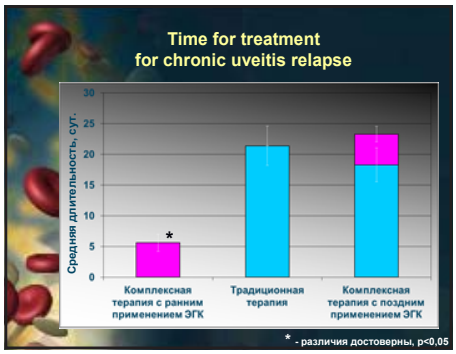
1. Подготовка к операции:
   - Экстракорпоральная гемокоррекция (плазмаферез)
2. Операция: ультразвуковая факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ
3. Послеоперационное лечение:
   - Местная терапия (противовоспалительная, антибактериальная)
   - Вобэнзим (по показаниям)
   - Плазмаферез (по показаниям)
   - Общая противовирусная и антибактериальная терапия (при соответствующей этиологии ХРУ)

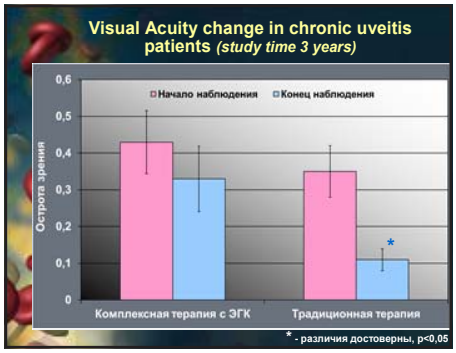
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

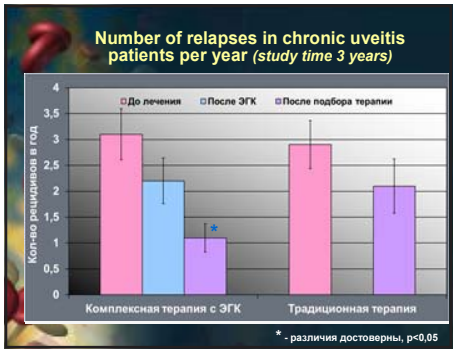




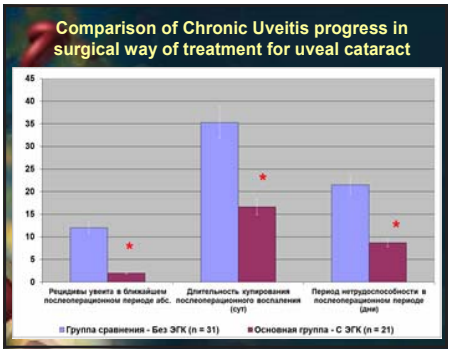


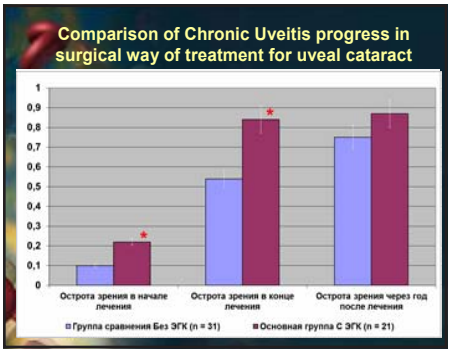


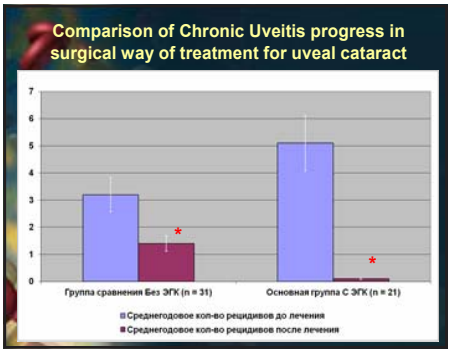


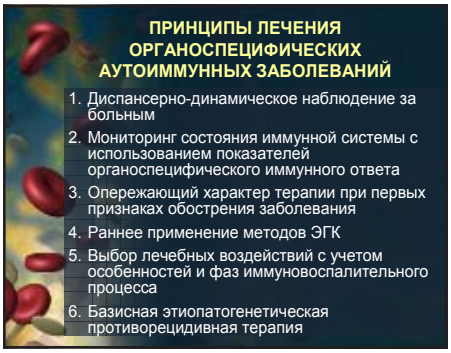


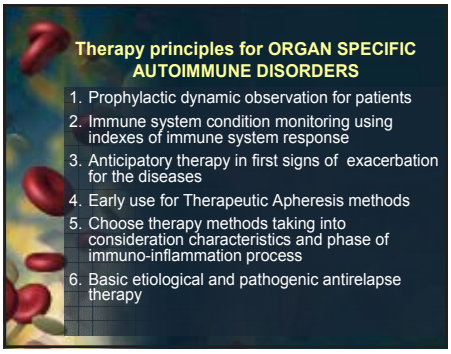
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

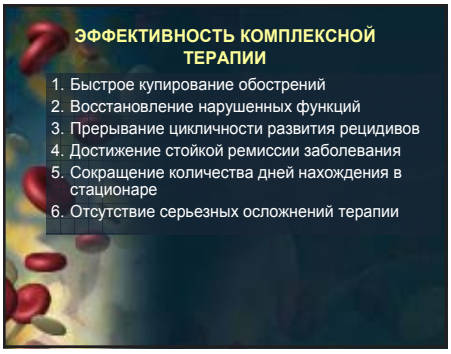












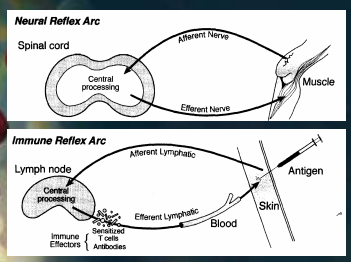
EFFECTIVENESS of COMPLEX THERAPY

1. Fast symptoms relieve
2. Damage functions recovery
3. Stop cyclic reccurence
4. Reliable remission for disorder
5. Hospital stay time reduction
6. Absence of serious side effects for the therapy

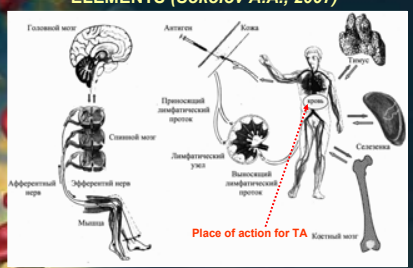
COMPARATTIVE CHARACTERITICS FOR NERVOUS ENDOCRINE AND IMMUNE REGULATION SYSTEMS (V.A. Chereshnev et. al. 2002)

Признак	Нервная система	Эндокринная система	Иммунная система
Сигнал к изменению функциональной активности	Избыток или недостаток специфического раздражителя	Избыток или недостаток метаболита или гормона	Избыток или недостаток специфических органных антигенов
Врспринимающая сигнал клетка	Фиксирована	Фиксирована	Фиксирована или подвижна (антигенпредстав-ляющая клетка)
Способ передачи сигнала	Потенциал действия (электрический)	Гормон (химический)	Медиатор или гормон (химический)
Выделение регулятора	В месте непосред-ственного контакта с клеткой-эффектором - синапсе	В кровь, лимфу или тканевую жидкость	В тканевую жидкость вблизи эффектора

NERVOUS AND IMMUNOLOGICAL REFLEX ARCH (J.W.Streilein, 1999)



NERVOUS AND IMMUNOLOGICAL REFLEX ARCH ELEMENTS (Sokolov A.A., 2007)



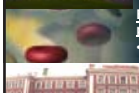
Соавторы доклада

Работа выполнена в
Клиническом Центре экстракорпоральной детоксикации ВМедА

Соавторы:

Кафедра офтальмологии ВМедА
- *проф. В.Ф. Даниличев и сотр.*

Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»
- *М.Р. Чшиева*



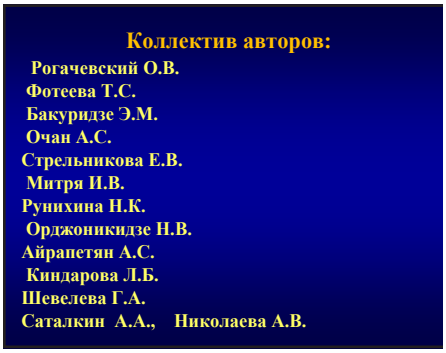
Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС РФ
- *Н.И.Давыдова и сотр.*

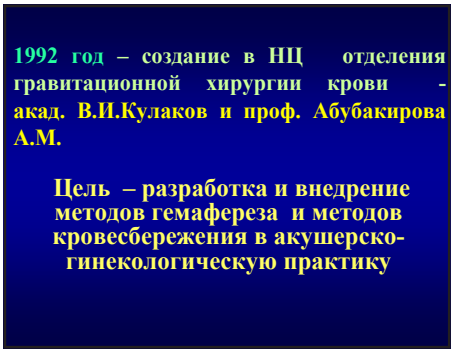
Кафедра и клиника нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ВМедА
- *проф. Г.Н. Бисага и сотр.*
- *М.И. Карпов*

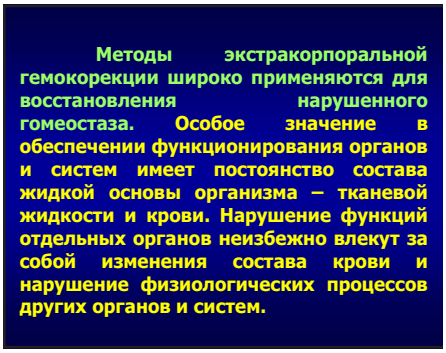
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Роль и место методов гемафереза в акушерско-гинекологической практике

Татьяна Анатольевна Федорова, А.С. Айрапетян, Э.М. Бакуридзе, Л.Б. Киндарова, И.В. Митря, Н.В. Орджоникидзе, А.С. Очан, О.В. Рогачевский, Н.К. Рунихина, Е.В. Стрельникова, Т.С. Фотеева, Г.А. Шевелева (Москва, Россия)







Специфическими эффектами методов гемафереза являются:

Детоксикация;
Реокоррекция и снижение гиперкоагуляционного потенциала крови;
Иммунокоррекция;
Улучшение показателей кинетики кислородного метаболизма, тканевого дыхания;
Стимуляция эндокринной системы;
Повышение чувствительности к эндогенным и медикаментозным веществам

Когда возникает необходимость проведения процедур гемокоррекции в практике акушера-гинеколога?

Когда общепринятая терапия не может быть применена и/или оказывается недостаточно эффективной, когда заболевание носит полисистемный характер

Протоколы

«Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения»

Под. Редакцией проф. Калинина Н.Н.
Рекомендовано в качестве учебного пособия для системы послевузовского образования

2006 год, Московское общество гемафереза

Различные варианты гемафереза в сочетании с инфузионной терапией и замещением некоторых функций представляют комплекс возможных воздействий при критических состояниях

Использование гемафереза в акушерстве и гинекологии

- преэклампсия, HELLP- синдром
- плацентарная недостаточность различного генеза
- невынашивание беременности
- ДВС синдром, антифосфолипидный синдром
- беременность, осложненная экстрагенитальными заболеваниями
- Синдром гиперстимуляции яичников
- Тяжелый климактерический синдром

Использование гемафереза в акушерстве и гинекологии

- гнойно-септических осложнения послеродового и послеоперационного периодов
- синдром полиорганной недостаточности
- профилактика гемолитической болезни плода и новорожденного
- Кровесберегающие технологии

СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА (ССВО)

системная воспалительная реакция на одну из множества клинических причин (инфекция, повреждение тканей, травма, ишемия, воздействие провоспалительных медиаторов) с развитием эндотоксикоза, нарушений в системе гемостаза, микроциркуляции, иммунной системы, метаболических нарушений

Выбор метода гемафереза

1. С учетом показаний и противопоказаний для каждого метода ГА
2. Зависит от времени и условий, которые определяют состояние больной и лабораторные показатели
3. Строго соблюдать методику проведения ГА
4. Проводят только сертифицированные специалисты

Критические состояния в акушерстве

- Преэклампсия
- Массивные кровотечения
- Сепсис
- АФС
- HELLP-синдром
- ДВС-синдром

Полиорганная недостаточность

Преэклампсия

Гемаферез в комплексной терапии

Позволяют пролонгировать беременность в 60% случаев и снижают перинатальную смертность в 2 раза

Массивные кровотечения (более 200 больных)

Плазмаферез в комплексе терапии (первые 12 часов реанимационного периода)

Снижение смертности более чем в 4,5 раза

Использование плазмафереза в терапии сепсиса

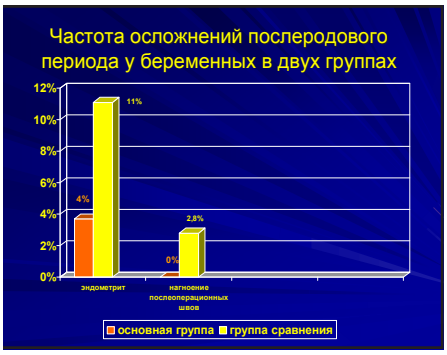
- В комплексную терапию сепсиса следует включать плазмаферез на 1-2 сутки с момента клинической манифестации сепсиса
- В качестве предоперационной подготовки с целью стабилизации гемодинамики: на первом этапе - плазмаферез в объеме 50% ОЦП, в раннем послеоперационном периоде - плазмообмен в объеме 70% ОЦП с целью удаления токсических субстанций

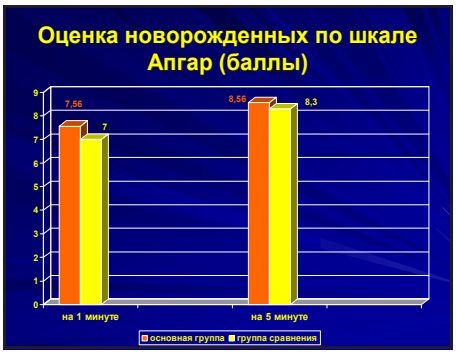
Использование плазмафереза в терапии сепсиса

- В качестве плазмозамещения показано использование донорской СЗП, при уровне общего белка < 60 г/л - 10% раствор альбумина, 6% или 10% растворы ГЭК
- Противопоказание к проведению плазмафереза - выраженная полиорганная недостаточность, т.к. в этом случае летальность увеличивается

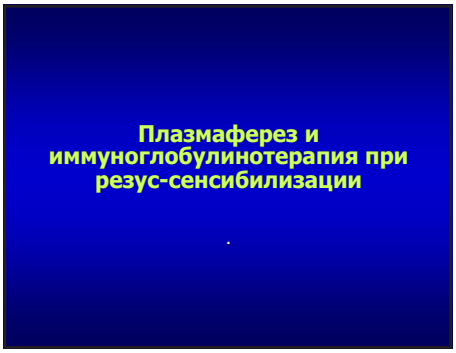
Внутрипеченочный холестаз

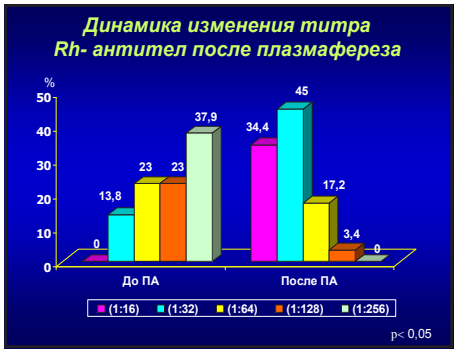
Снижение креатинина на 13%
Снижение холестерина на 30%
Снижение ЩФ на 23%
Снижение уровня билирубина на 25%
Снижение уровня трансаминаз на 40%
Позволяет пролонгировать беременность в среднем на 4 недели, снизить медикаментозную нагрузку на 25%

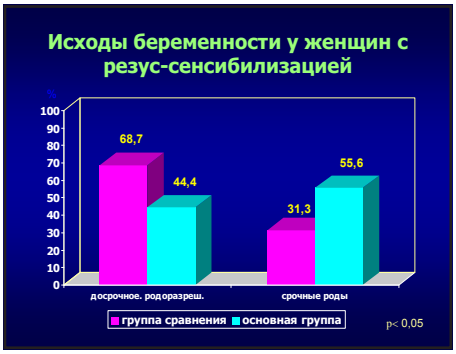


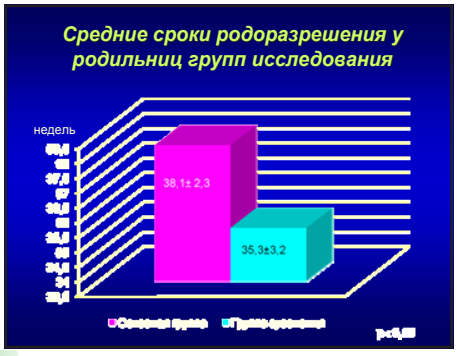


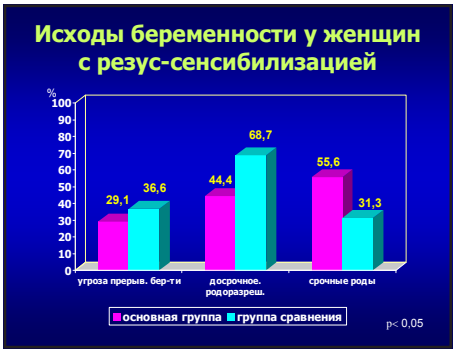
Масса новорожденных, родившихся у обследованных женщин
граммы
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
2348
2148
3191
2953
недоношенные новорожденные
доношенные новорожденные
основная группа
группа сравнения

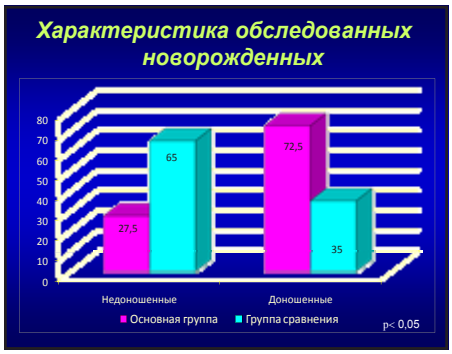

Плазмаферез и иммуноглобулинотерапия при резус-сенсибилизации

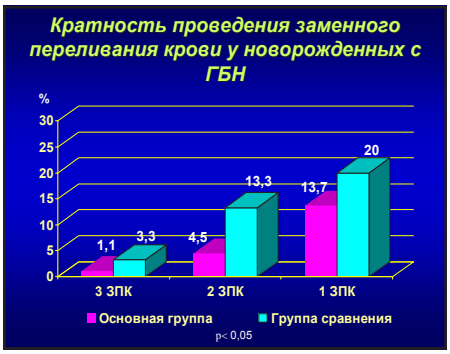

Динамика изменения титра Rh- антител после плазмафереза
%
50
40
30
20
10
0
0
13,8
23
23
37,9
34,4
45
17,2
3,4
0
До ПА
После ПА
(1:16)
(1:32)
(1:64)
(1:128)
(1:256)
p< 0,05

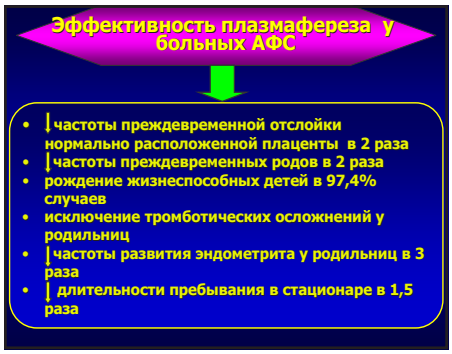

Исходы беременности у женщин с резус-сенсибилизацией
%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
68,7
44,4
31,3
55,6
досрочное. родоразреш.
срочные роды
группа сравнения
основная группа
p< 0,05

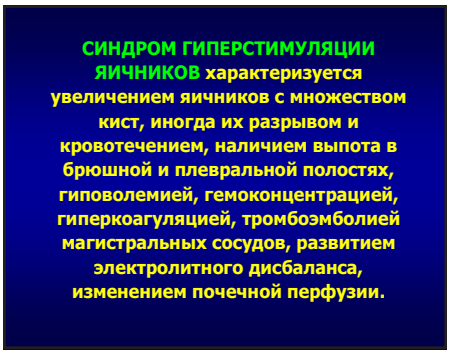

Средние сроки родоразрешения у родильниц групп исследования
недель
38,1± 2,3
35,3±3,2

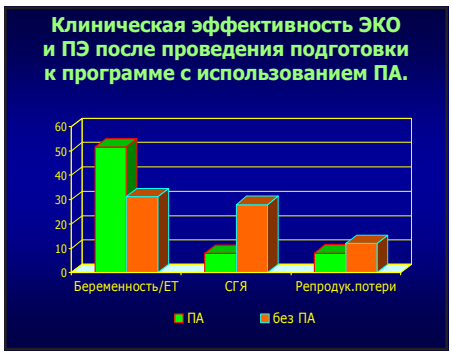

Исходы беременности у женщин с резус-сенсибилизацией
%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
29,1
36,6
44,4
68,7
55,6
31,3
угроза прерыв. бер-ти
досрочное. родоразреш.
срочные роды
основная группа
группа сравнения
p< 0,05

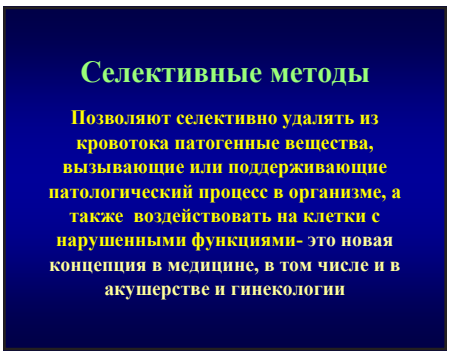

Характеристика обследованных новорожденных
80
70
60
50
40
30
20
10
0
27,5
65
72,5
35
Недоношенные
Доношенные
Основная группа
Группа сравнения
p< 0,05


Кратность проведения заменного переливания крови у новорожденных с ГБН
%
30
25
20
15
10
5
0
1,1
3,3
4,5
13,3
13,7
20
3 ЗПК
2 ЗПК
1 ЗПК
Основная группа
Группа сравнения
p< 0,05


Эффективность плазмафереза у больных АФС
↓частоты преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в 2 раза
↓частоты преждевременных родов в 2 раза
рождение жизнеспособных детей в 97,4% случаев
исключение тромботических осложнений у родильниц
↓частоты развития эндометрита у родильниц в 3 раза
↓ длительности пребывания в стационаре в 1,5 раза


СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ характеризуется увеличением яичников с множеством кист, иногда их разрывом и кровотечением, наличием выпота в брюшной и плевральной полостях, гиповолемией, гемоконцентрацией, гиперкоагуляцией, тромбоэмболией магистральных сосудов, развитием электролитного дисбаланса, изменением почечной перфузии.


Клиническая эффективность ЭКО и ПЭ после проведения подготовки к программе с использованием ПА.
60
50
40
30
20
10
0
Беременность/ЕТ
СГЯ
Репродук.потери
ПА
без ПА


Селективные методы
Позволяют селективно удалять из кровотока патогенные вещества, вызывающие или поддерживающие патологический процесс в организме, а также воздействовать на клетки с нарушенными функциями- это новая концепция в медицине, в том числе и в акушерстве и гинекологии

Показания для проведения сорбционных методик Evaflux 2A в акушерстве и гинекологии

Аутоиммунные заболевания (СКВ, АФС, ИТП, рассеянный склероз, тиреоидит, поливалентная аллергия пр.) как подготовка к беременности

Аутоиммунные заболевания и беременность (высокие титры антител, ЦИК, гиперкоагуляция, гипервязкость)

Резус и АВ0- сенсибилизация - подготовка к беременности и при беременности

Показания для проведения селективных методов афереза Evaflux 5A в акушерстве гинекологии

- Метаболический синдром в сочетании с гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, триглицеридемией, сахарный диабет.

-Беременность и нарушения липидного обмена, плацентарная недостаточность, обусловленная гипервязкостью крови.

-Выраженная гипервязкость крови, обусловленная гиперлипидемией, гипертриглицеридемией

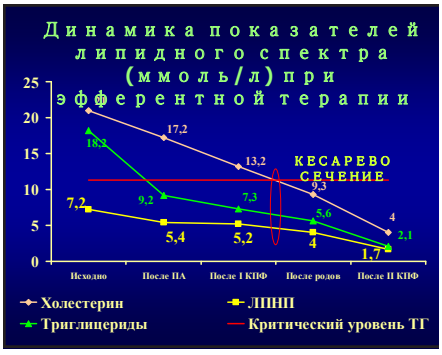
Противопоказания для проведения сорбционных методик в акушерстве и гинекологии

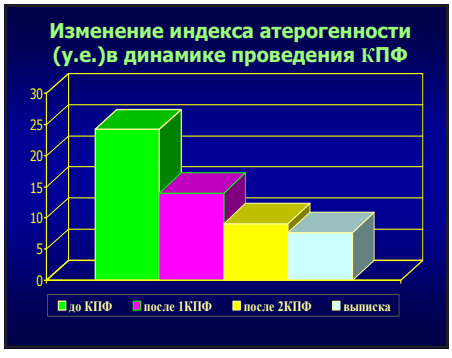
-Непереносимость экстракорпорального контура

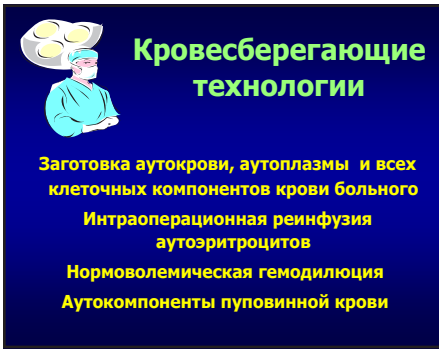
-Аллергия на компоненты процедуры

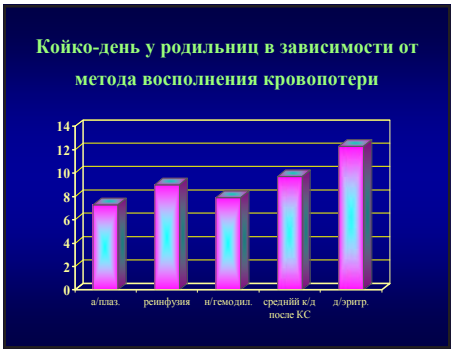
-Выраженные нарушения гемодинамики (сердечная недостаточность, пороки сердца с декомпенсацией, аневризма аорты и пр.)

- Гипокоагуляция








Койко-день у родильниц в зависимости от метода восполнения кровопотери
14
12
10
8
6
4
2
0
а/плаз.
реинфузия
н/гемодил.
средний к/д после КС
д/эритр.

Заключение
Методы гемафереза - являются эффективными методами коррекции гомеостаза при акушерских и гинекологических осложнений, лечении экстрагенитальных аутоиммунных, метаболических заболеваний, избежать посттрансфузионных осложнений, позволяя достичь качественно нового клинического и лабораторного эффекта, снизить материнскую и перинатальную заболеваемость и летальность

Session 6

Therapeutic Apheresis for Autoimmune Diseases

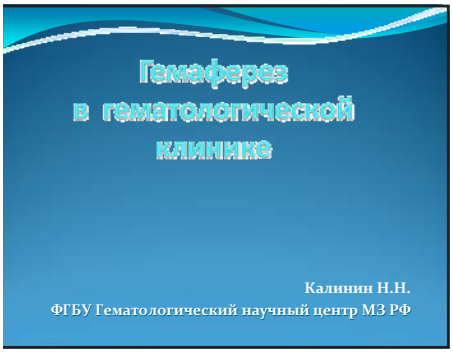
Moderators:

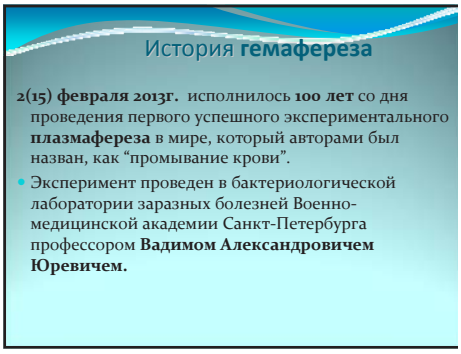
prof. Nikolay N. Kalinin (Russia)
prof. Alexey A. Sokolov (Russia)
prof. Vladimir G. Nikolaev (Ukraine)

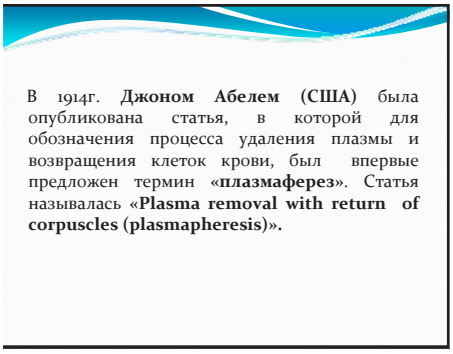
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

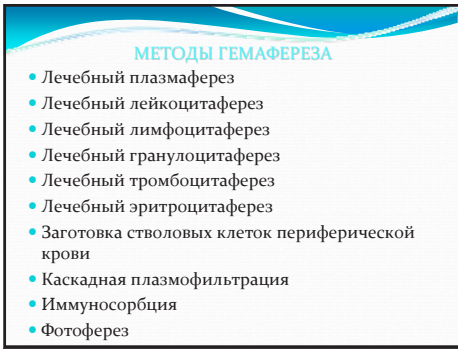
Гемаферез в гематологической клинике

Николай Николаевич Калинин
(Москва, Россия)









Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

РАЗВИТИЕ МЕТОДА ГЕМАФЕРЕЗА

- пластикатная тара
- рефрижераторные центрифуги
- сепараторы
- непрерывно-поточного фракционирования
- прерывистого-поточного фракционирования
- центрифужно-фильтрационной сепарации
- мембранный плазмаферез

ЛЕЧЕБНЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ

Начало клинического применения ПФ относится к середине 20 века.

Впервые в клинической практике ПФ был проведен Waldenstrom в 1944г. у больного с макроглобулинемией с синдром повышенной вязкости крови

В нашей стране лечебный ПФ впервые был выполнен в 1964г. в ЦОЛИПКе Р.А. Мокеевой у больного с макроглобулинемией Вальденстрема

Плазмаферез на центрифугах – дискретный плазмаферез

1.Удаление до 0,25 ОЦП

2.Заготовка аутоплазмы

3. Одноигольный, однокатетерный доступ

4.Выраженный гипервискозный синдром

5.Комбинированные методики

- лечебный ТЦФ
- УФО крови
- гипохлорит натрия и т.п.

6.Криогепаринопреципитация (криоферез)

Современные режимы центрифугирования консервированной крови при проведении лечебного дискретного ПФ

1. **Режим «мягкого» центрифугирования**- 1800-2000 об/мин, g < 2000 , в течение 15-20 мин, при температуре 22 ° С
   - удаление с плазмой тромбоцитов,
   - получение ЭМ с гематокритом не более 65%
   - применение:
     * кардиологическая патология
     * сосудистая патология
     * бронхиальная астма
     * патология эритроцитов
2. **Режим «жесткого» центрифугирования** – 2800- 3200 об/мин, g > 2000, в течение 10 мин при температуре 22 ° С
   - сохранение тромбоцитов и лейкоцитов
   - первичная величина гематокрита 85- 95 %, при реинфузии эритроцитов - снижение до 65-70%.

АППАРАТУРА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ МЕТОДОВ ГЕМАФЕРЕЗА

ЦЕНТРИФУГИ (фирма «Биофизприбор»)

Плазмаферез на фракционаторах крови

1. Удаление больших объёмов, в том числе:
   - частичный и полный плазмообмен
   - полуторный, двухкратный плазмообмен
2. Малые параметры ОЦК и ОЦП
3. Малый вес (менее 45 кг)
4. Дети (возраст менее 8-10 лет)
5. Инфекционная патология
6. Плазмосорбция
7. Отмывание эритроцитов
8. Сочетание ПФ + ТЦФ
9. Сочетание ПФ + ЛфЦФ

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

АППАРАТЫ ДЛЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРЕРЫВИСТО-ПОТОЧНОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

ПФ-0,5-04

АППАРАТЫ ДЛЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРЕРЫВИСТО-ПОТОЧНОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

PCS 2 (фирма Haemonetics)

АППАРАТ ФИЛЬТРАЦИОННО-РОТАЦИОННОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

Autopheresis C (фирма Baxter)

АППАРАТ ДЛЯ МЕМБРАННОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Гемофеникс - Роса (фирма Трекпор Технолоджи)

Лечебные факторы плазмафереза

- Экстракорпоральное пребывание крови
- Гемодинамические и концентрационные изменения
- Деплазмирование эритроцитов
- Экстракорпоральная стабилизация крови (воздействие избытка антикоагулянта)
- Кровопотеря (изменение объема циркулирующей крови)
- Выброс эндорфинов, адреналина, стероидов, эндогенных адаптогенов в ответ на временную кровопотерю > повышение защиты организма к стрессовым ситуациям
- Выведение патологических субстанций и избытка нормальных веществ, которые поддерживают воспаление, повышают проницаемость клеточных мембран
- Элиминация иммунных комплексов, иммуноглобулинов, макрофагов
- Дренирующее действие – освобождение патологических субстанций, бактерий из тканей и депо
- Улучшение гемодинамики
- Нормализация системы гемостаза

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА

I. Установленные механизмы

Удаление или уменьшение:

1. избытка моноклональных иммуноглобулинов (мн. миелома)
2. аллоантител (АТ к VIII ф.)
3. аутоантител (с-м Гудпасчера, ИТП)
4. липопротеидов (гиперхолестеринемия)

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА

II. Предполагаемые механизмы
Удаление или уменьшение:

4. циркулирующих иммунных комплексов (СКВ, криоглобулинемия)
5. факторов, взаимодействующих с РЭС (гломерулонефрит)
6. плазменных факторов, усиливающих тканевое повреждение (васкулиты, РА)
7. факторов, взаимодействующих с иммунными клетками

ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕБНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА

- **ДЕТОКСИКАЦИЯ** - элиминация токсических субстанций, «деблокирование» биологических систем детоксикации
- **РЕОКОРРЕКЦИЯ** - снижение вязкости крови, повышение пластичности клеток крови, снижение агрегации клеток крови, уменьшение количества клеток крови, вазодилятация
- **ИММУНОКОРРЕКЦИЯ** - элиминация антигенов, антител, ЦИК, «деблокирование» иммунной системы (разблокирование системы фагоцитирующих мононуклеаров, повышение фагоцитирующей активности лейкоцитов)

МЕТОДЫ ГЕМАФЕРЕЗА В ГЕМАТОЛОГИИ

- Донорский тромбоцитоплазмаферез (ТПФ)
- Донорский тромбоцитаферез (ТЦФ)
- Аутодонорство -заготовка аутоэритроцитов
  -заготовка аутоплазмы
- Интраоперационная реинфузия крови
- Лечебный плазмаферез
- Лечебный лейкоцитаферез
- Лечебный лимфоцитаферез
- Лечебный гранулоцитаферез
- Эритроцитаферез
- Заготовка стволовых клеток периферической крови (СКК)
- Фотоферез

СЕПАРАТОР КЛЕТОК КРОВИ НЕПРЕРЫВНО-ПОТОЧНОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

Spectra (фирма TERUMO BCT)

СЕПАРАТОР КЛЕТОК КРОВИ НЕПРЕРЫВНО-ПОТОЧНОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

Amicus (Baxter)

Фракционатор крови прерывисто-поточного фракционирования

MCS +(фирма Haemonetics)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Аппарат для интраоперационной реинфузии крови
Cell Saver 5 (фирма Haemonetics)

Аппарат для интраоперационной реинфузии крови OrthoPAT (фирма Haemonetics)

ЛЕЧЕБНЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ (основные протоколы)

- при парапротеинемических гемобластозах
- при апластической анемии
- при порфирии
- при тромбофилиях
- при антифосфолипидном синдроме
- при несовместимости реципиента с донором по антигенам системы АВо перед аллотрансплантацией костного мозга
- при ДВС-синдроме

ЛЕЧЕБНЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ (продолжение)

- при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (болезнь Мошкович)
- при идиопатической тромбоцитопении (ИТП)
- при болезнях накопления (Гоше, гистиоцитоз Х)
- при аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА)
- при рефрактерности к трансфузиям компонентов крови
- при токсических гепатитах
- при сывороточной болезни, крапивнице и др.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

ПОКАЗАНИЯ
- парапротеинемическая кома (общий белок больше 130-140г/л)
- гиперпарапротеинемия (общий белок больше 90-100 г/л)
- кровоточивость

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА
- снижение уровня общего белка сыворотки крови до 85 г/л
- снижение уровня парапротеинов (М-градиент меньше 30 г/л)
- нормализация (улучшение) реологических показателей крови (вязкости крови, вязкости плазмы, агрегации эритроцитов)

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА
- плазмозамещение
  - использование кристаллоидных растворов
  - белковые среды (альбумин) - при гипоальбуминемии

Курс
- ежедневно до стабилизации контролируемых показателей (общий белок, реология крови),
- в последующем - повторные процедуры при тенденции к гиперпарапротеинеии (неэффективности курса химиотерапии)

ОСНОВНЫЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ДВС - СИНДРОМЕ

1. **Предоперационная подготовка:**
   -выбор сосудистого доступа
   -заготовка ТК (8-10 доз) или плазмы, обогащенной тромбоцитами
   -восполнение дефицита альбуминов по формуле:
   Д = (ТК-ИК) х МТ х 0,04
   -выбор аппаратуры
2. **Контроль:** общий белок, гематокрит, эритроциты, тромбоциты
3. **Определение объема удаленной плазмы:** не менее 75-100% ОЦП
4. **Плазмозамещение:**
   -СЗП в объеме 20-30 мл/кг + 300-400 мл 10% раствора альбумина
   -коррекция содержания Na, K, Ca
5. **В отдельных случаях:**
   -трансфузия ТК не менее 4 х 10 ^{11}
   -трансфузия эритроцитов

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

ЛЕЧЕБНЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ У БОЛЬНЫХ С АВо-НЕСОВМЕСТИМОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КОСТНОГО МОЗГА

- Курс - 2-3 ПФ
- Интервалы - ежедневно
- Объем удаляемой плазмы - 1,0-1,5 ОЦП
- Плазмозамещение - 5% альбумин - 1,5-2 л
  - СЗП (преимущественно АВ(IV) - 1,5-2 л)
- Контроль изоагглютининов

АУТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ (АИГА)

Иммунный гемолиз, вызываемый аутоантителами, связанными с эритроцитами

Варианты:
- Идиопатическая АИГА
- Симптоматическая АИГА (при инфекциях, лимфопролиферативных заболеваниях, коллагенозах)
- С холодовыми антителами (Ig M)
- С тепловыми антителами (Ig G)

Лабораторные изменения:
- анемия
- ретикулоцитоз
- повышение билирубина (преимущественно непрямой фракции)
- повышение свободного гемоглобина
- положительная проба Кумбса

Тактика плазмафереза:

Интенсивный ПФ - 1-1,5 ОЦП, 3-4 раза в неделю, с проведением плазмозамещения 5% р-ром альбумина

При холодовых АТ - поддержание температуры 37°С в экстракорпоральном контуре

Апластическая анемия

- **Показания:**
  неэффективность гемотрансфузий тромбоконцентрата при геморрагическом синдроме
- **Методика проведения:**
  - 2 раза в неделю в объеме 0,5 ОЦП в количестве 5-10 процедур
  - замещение СЗП из расчета 20-25 мл/кг, желательно через лейкоцитарный фильтр
  - при низком содержании альбумина- замещение 5% раствором альбумина (40% от объема удаленного белка)
  - перед процедурой вводится 30-60 мл преднизолона, 1-2 мл антигистаминных препаратов
- **Критерии эффективности:**
  - снижение уровня антилейкоцитарных и антитромбоцитарных АТ
  - увеличение прироста тромбоцитов
  - уменьшение или отсутствие геморрагического синдрома

Порфирия

Показания:
- купирование клинических проявлений (периферической полинейропатии, нарушений функции центральной нервной системы, повышенной светочувствительности)
- снижение повышенного уровня порфиринов.

Методика

Курс ПФ 8 - 10 ПА с интервалом от 3 до 5 дней

Удаляемые объемы плазмы за один ПА :
- при острой перемежающейся форме порфирии - 1 ОЦП,
- при кожной форме порфирии - 0,25 - 0,5 ОЦП (в зависимости от степени повышения уровня порфиринов).

Плазмозамещение:
- изотонический раствор натрия хлорида (при удалении 0,25 ОЦП);
- изотонический раствор натрия хлорида + 6% раствор реополиглюкина в соотношении 2:1 (при удалении 0,5 ОЦП);
- изотонический раствор натрия хлорида + белковые растворы (СЗП, 5% раствор альбумина с замещением на 50 - 60% от удаленного белка) (при удалении >ОЦП).

Критерии эффективности
- улучшение клинических показателей: исчезновение периферической полинейропатии, нарушений функции центральной нервной системы, повышенной светочувствительности
- нормализация лабораторных показателей порфиринового обмена

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

- **Показания к лечебному плазмаферезу:**
  -наличие ингибитора к фактору VIII
  -забрюшинная гематома
- **Курс плазмафереза :**
  8-10 процедур (4-5 ОЦП)
  2-3 раза в неделю
- **Объем удаляемой плазмы:** 0,5 - 1 ОЦП
- **Плазмозамещение:**
  5% р-р альбумина, р-ры кристаллоидов, фактор VIII и СЗП по показаниям

ЛЕЧЕБНЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОФИЛИЕЙ

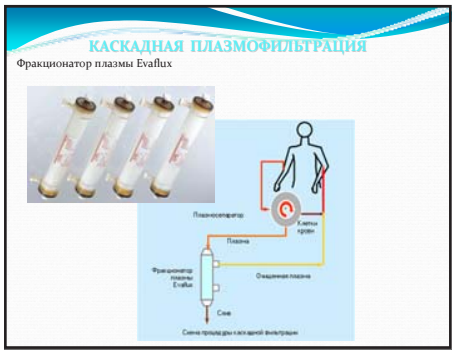
Показания:
- антифосфолипидный синдром с наличием волчаночного антикоагулянта (ВА)
- определение антифосфолипидных антител (АФА)
- значительное повышение уровней VIII фактора и фактора Виллебранда
- аутоагрессивные состояния, осложненные тромбозами
- недостаточность эффективности антикоагулянтной терапии
- полиглобулинемия

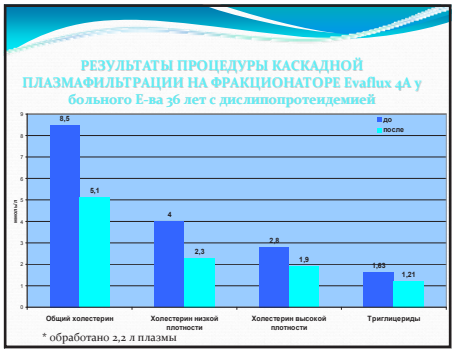
Курс:
- 6-10 процедур плазмафереза

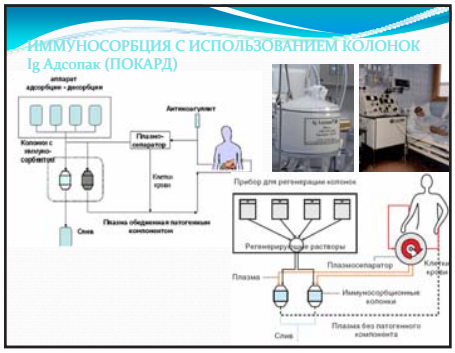
Удаляемые объемы:
- 300 – 400 мл за одну процедуру

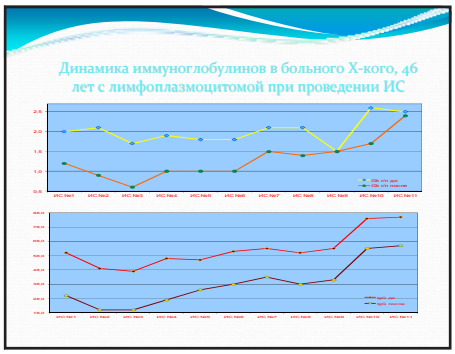
Клиническая эффективность:
- нормализация показателей коагулограммы, исчезновение или уменьшение количества ВА, титра АФА
- отсутствие образования новых тромбов

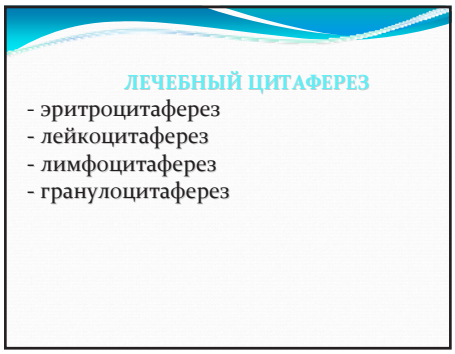
Динамика процедур плазмаферезов у пациенток с тромбофилией (бесплодие, невынашивание беременности и подготовка к ЭКО)
количество
906
630
387
339
213
151
105
62
57
40
2008
2009
2010
2011
2012
год
количество пациентов
количество процедур


КАСКАДНАЯ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИЯ
Фракционатор плазмы Evaflux


РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОЦЕДУРЫ КАСКАДНОЙ ПЛАЗМАФИЛЬТРАЦИИ НА ФРАКЦИОНАТОРЕ Evaflux 4A у больного Е-ва 36 лет с дислипопротеидемией
ммоль/л
8,5
5,1
4
2,3
2,8
1,9
1,83
1,21
до
после
Общий холестерин
Холестерин низкой плотности
Холестерин высокой плотности
Триглицериды
* обработано 2,2 л плазмы


ИММУНОСОРБЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОЛОНОК Ig Адсопак (ПОКАРД)
Антикоагулянт
Плазмо-сепаратор
Клетки крови
Слив
Прибор для регенерации колонок
Регенерирующие растворы
Плазмосепаратор
Плазма
Иммуносорбционные колонки
Плазма без патогенного компонента
Слив


Динамика иммуноглобулинов в больного Х-кого, 46 лет с лимфоплазмоцитомой при проведении ИС


ЛЕЧЕБНЫЙ ЦИТАФЕРЕЗ
- эритроцитаферез
- лейкоцитаферез
- лимфоцитаферез
- гранулоцитаферез

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

эритроцитаферез

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭРИТРОЦИТАФЕРЕЗА

Истинная полицитемия, вторичные эритроцитозы

- плетора
- эритроцитоз, при увеличении следующих гематологических показателей:
  - -эритроциты > 6,0x10¹²/л
  - -гематокрит > 0,50
  - -Нв > 160 г/л
  - -вязкость крови > 5 ед.

КРИТЕРИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЭЦФ

- эритроциты < 5x10¹²/л
- гематокрит < 0,50 (не менее 0,30)
- снижение Нв < 160 г/л (не менее 110г/л)

ЛЕЧЕБНЫЙ ЛЕЙКОЦИТАФЕРЕЗ (ЛЦФ)

- ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗ ПРИ ЛЕЙКОЗАХ
- АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ
- РТПХ

ЛЕЙКОЦИТАФЕРЕЗ ПРИ ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗАХ

Показания

ОМЛ, ОММЛ гиперлейкоцитоз > 50-100x10⁹/л

ХМЛ, ХЛЛ гиперлейкоцитоз > 150-200x10⁹/л

ЛЕЙКОЦИТАФЕРЕЗ

Обработка 2-х и более ОЦК

Эффективность выделения лейкоцитов более 25 %

Курс - при экстренных ситуациях (ОМЛ, ОММЛ) - ежедневно, до редукции лейкоцитов (менее 50x10⁹/л)

При **ХМЛ, ХЛЛ** - индивидуально, исходя из уровня гиперлейкоцитоза (в большинстве случаев редукция лейкоцитов 50% и более)

ЛИМФОЦИТАФЕРЕЗ У БОЛЬНЫХ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ (АА)

Показания:

- Тяжелая форма АА
- Отсутствие эффекта от иммуносупрессивной терапии
- Лимфоцитоз периферической крови > 80-90%

Механизм действия:

При ЛЦФ осуществляется иммунокоррегирующее, иммуномодулирующее действие за счет изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови

Критерии эффективности ЛЦФ:

- отсутствие прогрессирования болезни
- относительная стабилизация показателей периферической крови
- уменьшение потребностей в гемотрансфузиях

Курс лечения:5-7 процедур ЛЦФ 2 раза в неделю. Эффективность выделения лимфоцитов у больных АА в среднем составила 45-50%

ГРАНУЛОЦИТАФЕРЕЗ

- **Показания:** апластическая анемия, длительный агранулоцитоз, сепсис, инвазивный аспергиллез
- Гранулоциты заготавливаются у доноров-родственников, кровь которых типируется по группе крови, а также совмещается в непрямой пробе Кумбса и лимфоцитотоксическом тесте
- **Подготовка донора:** за 20 часов до гранулоцитафереза донору вводится нейпоген или граноцит в дозе 10 мкг/кг подкожно и дексаметазон в дозе 8 мг per os
- **Методика:**процедура проводится на сепараторе клеток крови Spectra TERUMO BCT, программа PNC

Сбор гранулоцитов начинается при уровне лейкоцитов не менее 20x10⁹/л, нейтрофилов - 70-80%

В линию взятия подсоединяется раствор 6% HES с гепарином - 5 тыс. ед.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

ДОЗЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА

Количество мононуклеаров > 2 x10⁸/ кг (4-8 x 10⁸/ кг)

CD34+ клетки 2 x 10⁶/ кг

(маркеры ПСК - иммунологическое тестирование методом проточной цитометрии)

КОЕ-ГМ - 20-50 x 10⁴ /кг

(исследование колониеобразующей активности)

За последние 5 лет работы проведено:
887 афереза СКК
у 285 больных и 20 доноров

средний возраст – 42 года
(от 19 до 64 лет)

Результаты, полученные при сборе СКК

Показатели	Медиана	Диапазон
Исходные показатели		
Лейкоциты, 10^9/л	23,0	1,2 – 89,8
СД 34+ клетки, %	3,8	0,02 – 22,2
Данные за 1 процедуру		
Количество мононуклеаров в лейкоконцентрате, MN * 10^9	33,0	11,2 – 182,3
MN * 10^8 / кг	5,5	0,5 – 16
СД 34+ клетки, 10^6 /кг	5,6	0,05 – 10,3
Результаты за 1 курс СКК		
MN * 10^9	99,0	65,7 – 546,9
MN * 10^8 / кг	16,5	3,5 - 18,6
СД 34+, 10^6 /кг	16,8	0,7 - 23,6
Количество процедур за курс	3	2 - 5

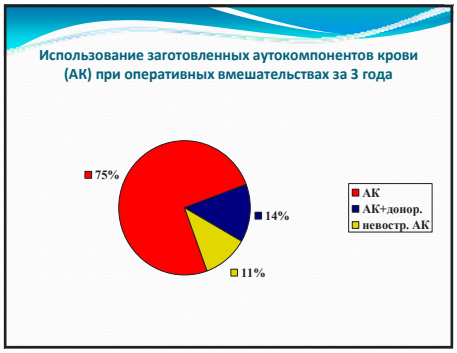
ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ АУТОГЕМОТРАНСФУЗИИ

- Предоперационная заготовка аутокрови с обязательным последующим ее фракционированием на плазму и эритроциты
- Предоперационная заготовка аутоплазмы, аутоэритроцитов и аутотромбоцитов
- Изоволемическая гемодилюция
- Плазмосеквестрация
- Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов
- Сбор и обработка дренажной крови с выделением из нее аутоэритроцитов

Заготовка аутокомпонентов крови за 2010 - 2012 годы в ГНЦ РАМН

Год	Кол-во больных	Количество заготовок			Средний объем заготовл. аутоплазмы (мл)	Кол-во интраоперационных реинфузий
		Аутоэритроциты		Аутоплазма		
		1 доза	2 дозы			
2010	18	7	11	13	810 (600-1400)	6
2011	35	12	23	27	490 (230-680)	5
2012	50	17	33	41	560 (300-620)	3

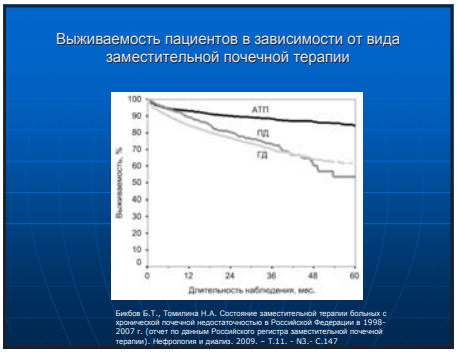
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

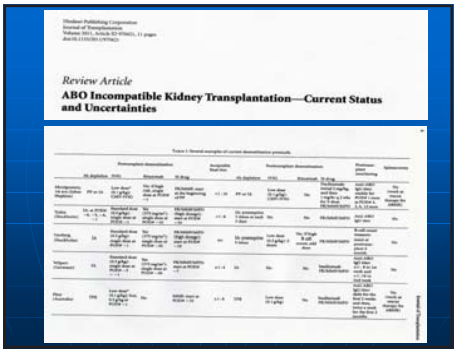


Первый опыт преодоления барьера АВО-групповой несовместимости при трансплантации почки от живого родственного донора в ФГБУ НИИ Урологии

Сергей Викторович Арзуманов, А.Е. Митиш, Р.Б. Ахметшин (Москва, Россия)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments





Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Японский подход

- 1949 - 2001 г 494 АВ0 несовместимых трансплантаций почки
- 98% - спленэктомий

K. Tanabe, "Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation," *Transplantation*, vol. 84, supplement 12, pp. S4–S7, 2007.

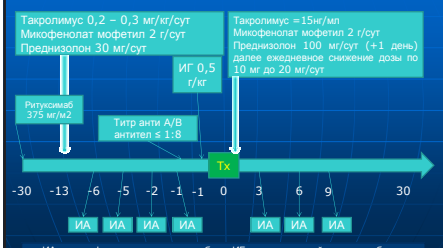
Американский подход

- Ритуксимаб
- Стандартная иммуносупрессия
- ТРЕ (с замещением плазмой группы АВ)
- Титр изоагглютининов <1:16

Европейский подход

- Ритуксимаб
- Стандартная иммуносупрессия
- Селективная IA
- Титр изоагглютининов <1:16

Стокгольмский протокол проведения АВ0 несовместимой трансплантации от живого родственного донора

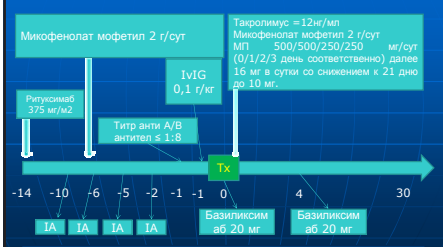


ИА – специфическая иммуноадсорбция; ИГ – сывороточный иммуноглобулин

Данные пациентов

Наблюдение	Возраст	пол	Диагноз	ABO	Титр анти-А/В-антител до начала лечения	Cross-match
1	16	м	ХГН	AB/B	64	Отр
2	36	м	ХГН	AB/B	8	Отр
3	34	ж	Сах. диабет, д/нефропатия	A/0	128	Отр
4	20	м	ХГН	A/B	32	Отр
5	40	ж	ХГН	A/B	32	Отр
6	28	м	ХГН	B/A	16	Отр
7	36	м	Альпорт	B/A	32	Отр

Протокол подготовки

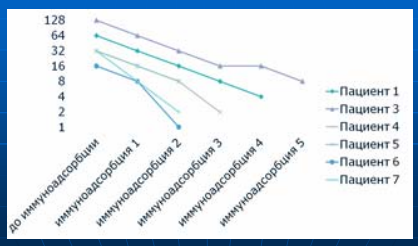


ИА – специфическая иммуноадсорбция; IvIG – сывороточный иммуноглобулин

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Селективная IA с использованием регенерирующей сорбционной колонки АВО-Адсопак

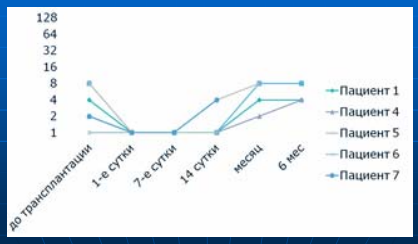
Динамика снижения титра изоагглютининов



Показатели функции пересаженной почки (креатинин\мочевина)

Наблюдение	2е сутки	21е сутки	6 месяцев	1 год п/о
1	55/3,2	70\6,4	70/10	80\6
2	360\8	100\5,6	120\8	110\8
3	380\9	120\10	90\9,6	100\7,6
4	120\9	90\6	90\6	
5	163\11	100\6		
6	600\13	110\8		
7	340\20	120\9		

Динамика снижения титра изоагглютининов



Результаты*

- Первичная функция трансплантата - 7
- Послеоперационная IA - 0
- BPAR - 0
- AMR - 0
- Потери трансплантата 0

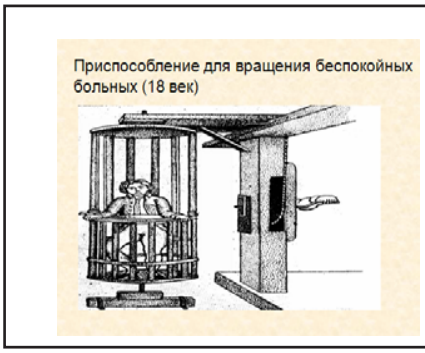
*Сроки наблюдения от 1 месяца до 1,5 лет

Заключение

Результаты операций полностью оправдывают идею АВО-несовместимой пересадки почки, которая в условиях дефицита донорских органов для многих пациентов может стать единственным доступным методом лечения.

Эфферентная терапия неотложных состояний в психиатрии

Алексей Трофимович Давыдов,
Н.В. Буркова, А.И. Тюкавин
(Санкт-Петербург, Россия)



Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Революционным и не только в лечении явилось **снятие цепей с душевнобольных** французским психиатром **Филиппом Пинелем** (конец 18 века).
Начало биологической терапии было положено в 20-30 годах 20 века с введением так называемой **маляротерапии (Венгер-Яурегг, 1918), наркотического сна (Клэси, 1922), ИКТ (Закель, 1936), медикаментозной судорожной терапии (Герлети, 1938).**

Основные методы лечения психических расстройств

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ	СОЦИОРЕАБИЛИТАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ
Психофармакотерапия	Психотерапия
Инсулинокоматозная	Психодинамическая терапия (психоаналитическая)
Электросудорожная	Экзистенциально-гуманистическая
Психохирургия	Суггестивная
Эфферентная	Лично-ориетированная патогенетическая терапия
Наркопсихотерапия	

Основные причины отказа

1. Частые осложнения
2. Побочные эффекты
3. Низкая эффективность
4. Отсутствие эффективности
5. Ухудшение самочувствия
6. Предпочтение отдается психотерапии и нетрадиционным методам

Эфферентная терапия

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

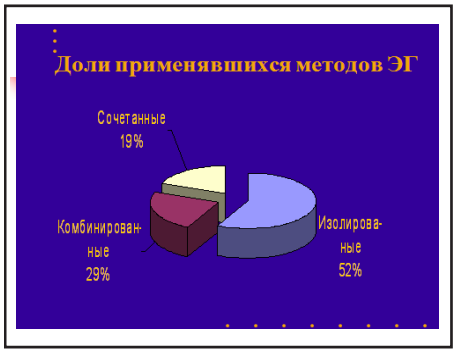
Эфферентная терапия

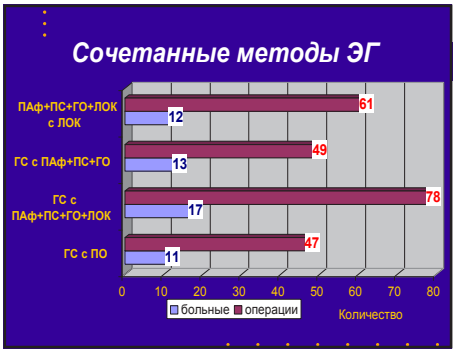
Основные показания:

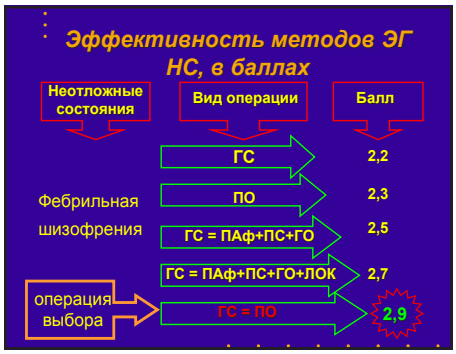
1. Неотложные показания: фебрильная шизофрения, Злокачественный нейролептический синдром;
2. Острые отравления психоактивными и сильнодействующими препаратами, ядами (этиленгликоль, метиловый, технический спир антифриз);
3. Фармакорезистентные состояния (безуспешность психофармакотерапии и других методов).

Основные противопоказания:

1. Гиповолемия, гипопротеинемия, анемия, гипокоагуляционные нарушения);
2. Агональное (предагональное) состояние.


Доли применявшихся методов ЭГ
Сочетанные 19%
Комбинированные 29%
Изолированные 52%


Сочетанные методы ЭГ
ПАф+ПС+ГО+ЛОК с ЛОК
ГС с ПАф+ПС+ГО
ГС с ПАф+ПС+ГО+ЛОК
ГС с ПО
12
61
13
49
17
78
11
47
0 10 20 30 40 50 60 70 80
больные
операции
Количество

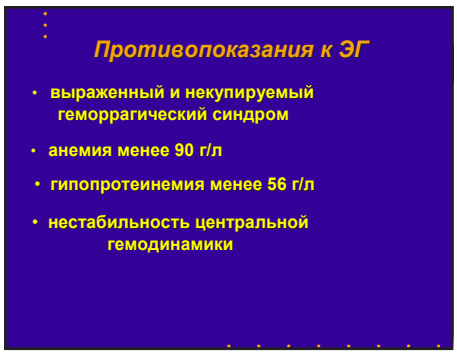

Эффективность методов ЭГ НС, в баллах
Неотложные состояния
Вид операции
Балл
Фебрильная шизофрения
ГС
ПО
ГС = ПАф+ПС+ГО
ГС = ПАф+ПС+ГО+ЛОК
ГС = ПО
2,2
2,3
2,5
2,7
2,9
операция выбора

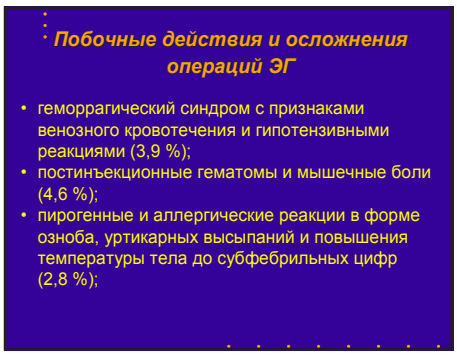
Кататоническая форма шизофрении
Восковая гибкость

Кататоническая форма шизофрении
Пассивный негативизм
Симптом «воздушной подушки»

Эффективность методов ЭГ НС, в баллах
Неотложные состояния
Вид операции
Балл
Злокачественный нейролептический синдром
ГС
ГС = ПАф+ПС+ГО
ГС = ПО
ГС = ПАф+ПС+ГО+ЛОК
1,8
2,4
2,5
2,7
операция выбора

Клиническая эффективность методов ЭГ
Отрицатель-ная 1%
Отсутство-вала 5%
Незначитель-ная 10%
Выраженная 33%
Умеренная 51%

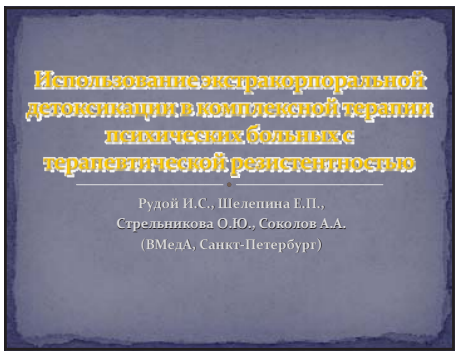

Противопоказания к ЭГ
• выраженный и некупируемый геморрагический синдром
• анемия менее 90 г/л
• гипопротеинемия менее 56 г/л
• нестабильность центральной гемодинамики

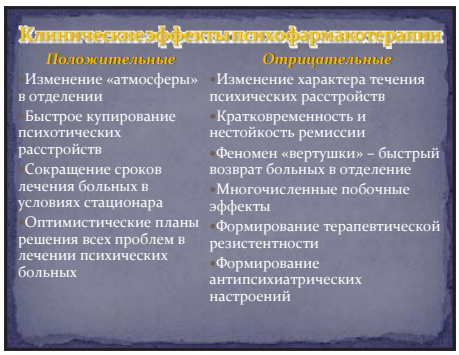

Побочные действия и осложнения операций ЭГ
• геморрагический синдром с признаками венозного кровотечения и гипотензивными реакциями (3,9 %);
• постинъекционные гематомы и мышечные боли (4,6 %);
• пирогенные и аллергические реакции в форме озноба, уртикарных высыпаний и повышения температуры тела до субфебрильных цифр (2,8 %);

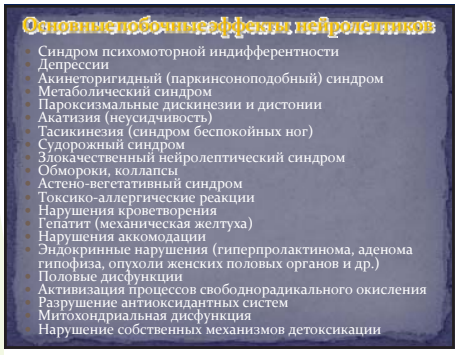
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

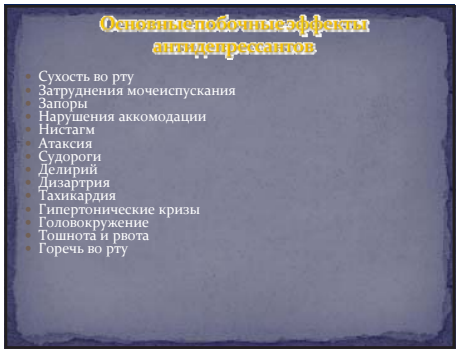
Терапевтический аферез в комплексном лечении психических больных с фармакологической резистентностью

Иван Степанович Рудой, А.А.Соколов, Е.П.Шелепина, Д.И.Рудой (Санкт-Петербург, Россия)









Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Пути преодоления терапевтической резистентности

- Повышение дозировок психофармакологических препаратов до высоких и сверхвысоких доз
- Комбинирование препаратов различных фармакологических групп
- Одномоментная отмена фармакологических препаратов с форсированным диурезом
- Электросудорожная терапия
- Инсулинокоматозная терапия
- Атропинокоматозная терапия
- Амизилокоматозная терапия
- Психохирургическое лечение
- Экстракорпоральная детоксикация

Современные алгоритмы психофармакотерапии

Тактика экстракорпоральной детоксикации:

Курс из 5 процедур (эмпирически подобранный)

- 2 гемосорбции с использованием мезопористых углеродных гемосорбентов СКН-2К (объем перфузии 1 ОЦК)
- 3 плазмафереза с лазерным облучением крови (объем эксфузии плазмы 25-30% ОЦП)
- Сосудистый доступ кубитальные вены
- Стабилизация крови: гепарин (150-200 Ед./кг) или гепарин (100-150 Ед./кг) + цитрат натрия (1:16)

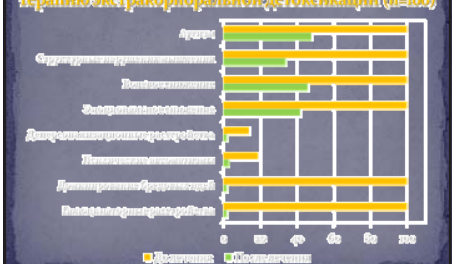
Характеристика пациентов

- Шизофрения параноидная форма – 81 чел.
- Шизофрения с шубообразным типом течения – 14 чел.
- Шизофрения с рекуррентным типом течения – 4 чел.

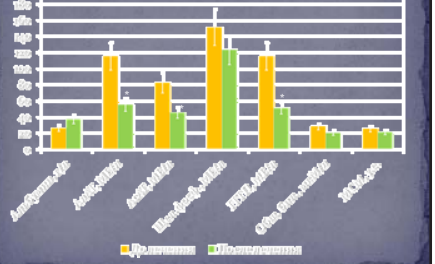
- Возраст манифестации заболевания 28,8 ± 7,6 лет
- Время от постановки диагноза до начала ЭКД 8,2 ± 6,6 лет
- Возраст начала экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) 39,2 ± 14,5 лет

- Экстракорпоральная детоксикация назначалась после неоднократных госпитализаций в психиатрические стационары (в среднем после 4 госпитализаций) и при наличии выраженной терапевтической резистентности на фоне приема психофармакологических препаратов.

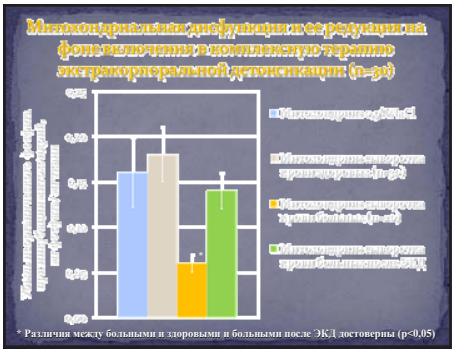
Динамика фармакорезистентных психических расстройств при включении в комплексную терапию экстракорпоральной детоксикации (n=100)

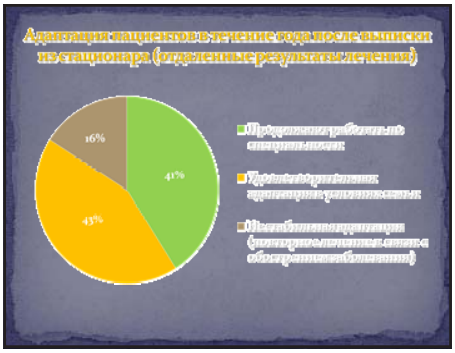


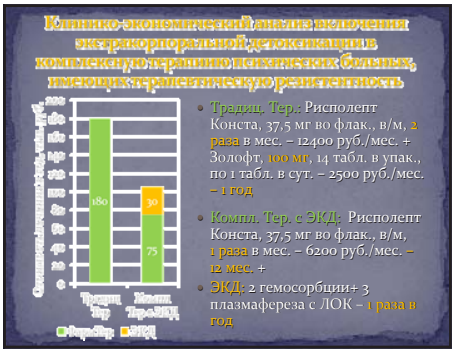
Динамика биохимических показателей (n=30)

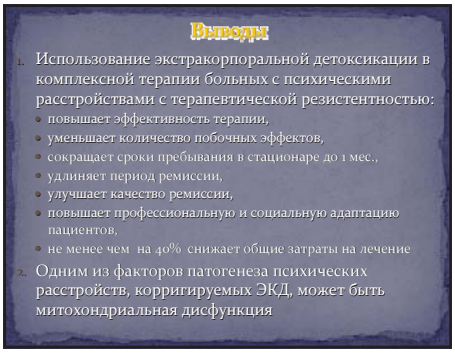


* Различия между показателями до и после лечения достоверны (p<0,05)


Митохондриальная дисфункция и ее редукция на фоне включения в комплексную терапию экстракорпоральной детоксикации (n=30)
* Различия между больными и здоровыми и больными после ЭКД достоверны (p<0.05)


Адаптация пациентов в течение года после выписки из стационара (отдаленные результаты лечения)
16%
41%
43%


Клинико-экономический анализ включения экстракорпоральной детоксикации в комплексную терапию психических больных, имеющих терапевтическую резистентность
180
30
75
Традиц. Тер.
Компл. Тер.+ЭКД
Затраты
ЭКД
Традиц. Тер.: Рисполепт Конста, 37,5 мг во флак., в/м, 2 раза в мес. – 12400 руб./мес. + Золофт, 100 мг, 14 табл. в упак., по 1 табл. в сут. – 2500 руб./мес. – 1 год
Компл. Тер. с ЭКД: Рисполепт Конста, 37,5 мг во флак., в/м, 1 раза в мес. – 6200 руб./мес. – 12 мес. +
ЭКД: 2 гемосорбции+ 3 плазмафереза с ЛОК – 1 раза в год


Выводы:
1. Использование экстракорпоральной детоксикации в комплексной терапии больных с психическими расстройствами с терапевтической резистентностью:
повышает эффективность терапии,
уменьшает количество побочных эффектов,
сокращает сроки пребывания в стационаре до 1 мес.,
удлиняет период ремиссии,
улучшает качество ремиссии,
повышает профессиональную и социальную адаптацию пациентов,
не менее чем на 40% снижает общие затраты на лечение
2. Одним из факторов патогенеза психических расстройств, корригируемых ЭКД, может быть митохондриальная дисфункция

Session 7

Therapeutic apheresis and blood viscosity

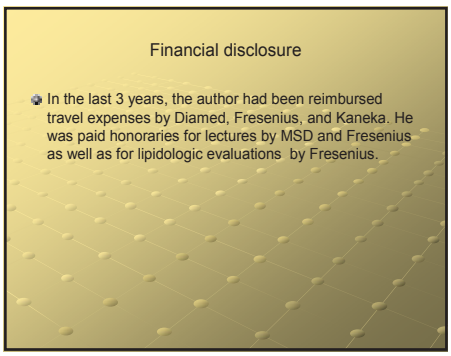
Moderators:

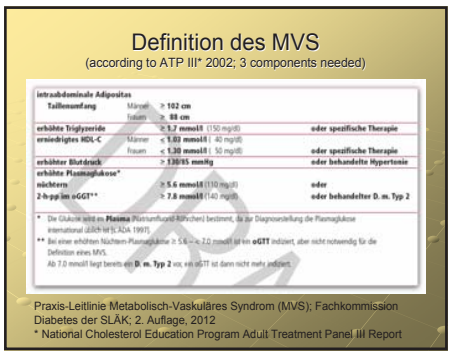
prof. Gennady A. Konovalov (Russia)
prof. Alfonso Ramunni (Italy)
prof. Ulrich Julius (Germany)
prof. Peter Schuff-Werner (Germany)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

To which proportion rheological effects contribute to the clinical effects of lipid apheresis?

Ulrich Julius (Dresden, Germany)





Metaanalysis of 87 studies

Metabolisches Syndrom defined according to 2001 National Cholesterol Education Program (NCEP) and 2004 revised National Cholesterol Education Program (rNCEP) definitions
87 studies with 951083 patients (NCEP: 63 studies, 497651 patienten; rNCEP: 33 studies, 453432 patients)

Consequences	Relative risk	95 % confidence interval
Cardiovascular Disease (CVD)	2.35	2.02 – 2.73
Mortality due to CVD	2.40	1.87 – 3.08
Mortality due to all causes	1.58	1.39 – 1.78
Myocardial infarction	1.99	1.61 – 2.46
Stroke	2.27	1.80 – 2.85

Patients with the MVS, but without diabetes, also had a high cardiovascular risk

Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1113-1132

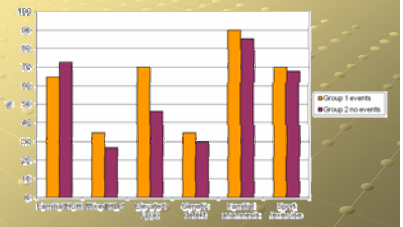
Methodology

- Comparison of those patients who suffered from events in 2009 and 2010 **(Group 1); N=20** with those who did not develop events in these years **(Group 2); N=44**
- All patients underwent a regular apheresis treatment

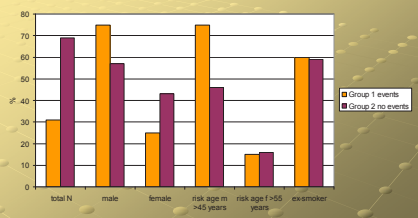
Cardiovascular events in 20 patients (Group 1) during apheresis (2009- 2010)

- Major cardiovascular events
  - Stroke 4
  - Myocardial infarction 1
  - Bypass (aortocoronary, aortobifemoral) 2
  - Percutaneous coronary interventions 22
- Non-major cardiovascular events
  - Angina pectoris 7
  - Intermittent atrial fibrillation 1
  - High grade ACI stenosis and thrombo-endarterectomy 3
  - ACI occlusion 3
  - Pacemaker implantation 1
  - Implantable cardioverter defibrillator 1

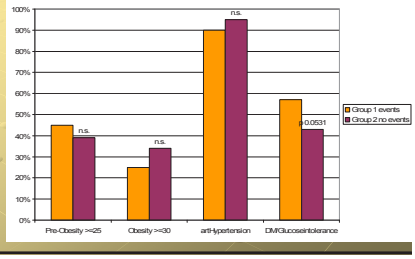
Characterization of both groups



Gender and age distribution in both groups

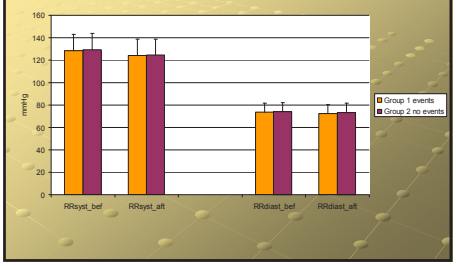


Classical risk factors in 2009 and 2010 in group 1 with events and group 2 without events

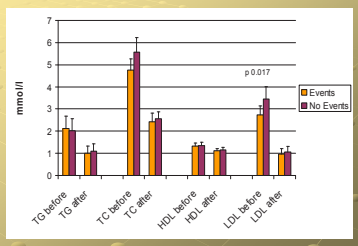


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

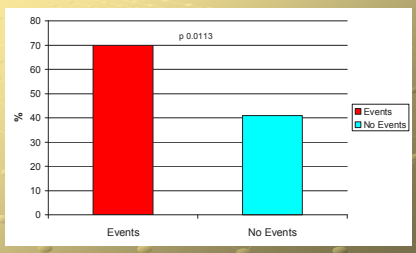
Blood pressure in 2009 and 2010 in group 1 with events and group 2 without events before and after apheresis



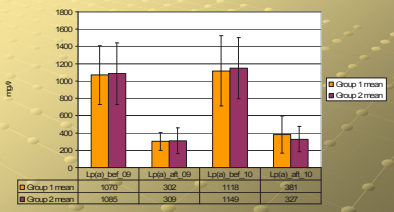
Lipid levels in patients treated with lipoprotein apheresis with events in 2009 and 2010 (Group 1) and without events (Group 2)



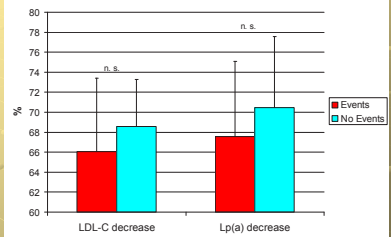
Percentage of patients treated with lipoprotein apheresis with events in 2009 and 2010 (Group 1) and without events (Group 2) with Lp(a) levels > 250 mg/l



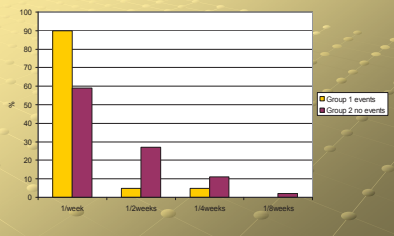
Elevated Lp(a) > 250 mg/l in patients with lipoprotein apheresis in 2009 and 2010 Group 1 events and Group 2 without events



Percentage of decrease of LDL-C and of Lp(a) in patients treated with lipoprotein apheresis with events in 2009 and 2010 (Group 1) and without events (Group 2)

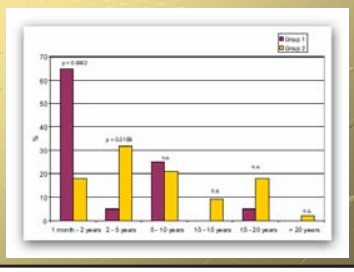


Intervals between apheresis sessions in Group 1 and Group 2

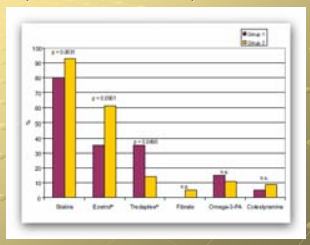


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

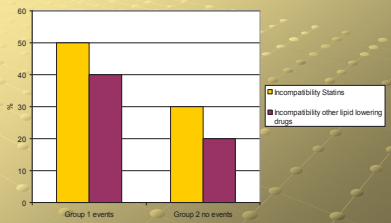
Duration of lipoprotein apheresis treatment in Group 1 and Group 2



Lipid lowering drugs in patients treated with lipoprotein apheresis (Group 1 with events, Group 2 without events)



Difference in the uncompatibility of lipid lowering drugs

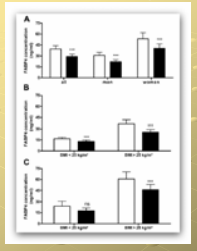


Adipocyte fatty acid-binding protein (A-FABP, FABP4)

- A 14.6 kDa cytosolic protein, highly expressed in adipocytes and to a lesser extent in macrophages.
- The main function of cytoplasmic FABP4 is to mediate the intracellular trafficking and targeting of fatty acids.
- Increasing evidence points to a key role of FABP4 in the pathogenesis of atherosclerosis, type 2 diabetes and heart dysfunction.

V. Lamounier-Zepter, et al. Lipoprotein apheresis reduces adipocyte fatty acid-binding protein serum levels. Atherosclerosis Supplements 14 (2013) 129-134
S. Kralisch, M. Fasshauer. Adipocyte fatty acid binding protein: a novel adipokine involved in the pathogenesis of metabolic and vascular disease? Diabetologia 56 (2013) 10-21

LA effect on Adipocyte fatty acid-binding protein



FABP4 levels were significantly reduced by 23.2 ± 1.8% by apheresis treatment.

We observed the greatest reduction on circulating FABP4 with TheraSorb LDL.

V. Lamounier-Zepter, et al. Lipoprotein apheresis reduces adipocyte fatty acid-binding protein serum levels. Atherosclerosis Supplements 14 (2013) 129-134

Conclusions

- Hypertension, obesity, T2DM and elevated TG concentrations are very often seen in patients being treated with LA. They may have contributed to the increased cardiovascular risk in LA patients. Evidently they do not play an important role in the development of new events during LA therapy.
- A DM or a MVS do not represent an indication for LA themselves.
- Major causes for cardiovascular events are elevated LDL cholesterol (first of all on a genetic basis) and especially elevated lipoprotein(a) levels which are not related to DM or MVS but are effectively reduced by LA.
- The acute reduction of the adipocyte fatty acid-binding protein by LA may lead to a decrease in the atherosclerotic risk.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

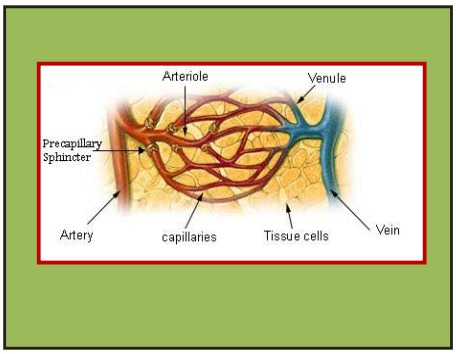
Many thanks for your attention

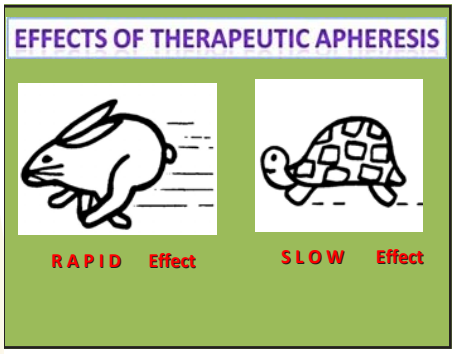
Topics

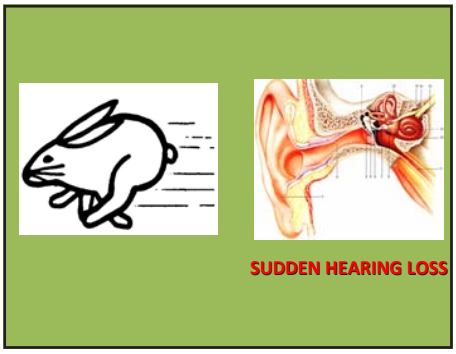
- Number of physicians and patients in whole Germany (official data)
- Patients being treated by lipoprotein apheresis in Germany and in the end of 2010 in Saxony
- Comparing the situation in the University Hospital Dresden (UHD) with other centers
  - Women and men; Age; Risk factors in these patients
  - Cardiovascular events in these patients; use of lipid-lowering drugs
  - Number of patients treated in the apheresis centers in Saxony;
  - Apheresis methods used; intervals between sessions
  - Lipid concentrations before and after apheresis, interval mean values in 2009 and 2010; fibrinogen concentrations
- Conclusions

Therapeutic apheresis experience in microcirculation disorders treatment in Italy

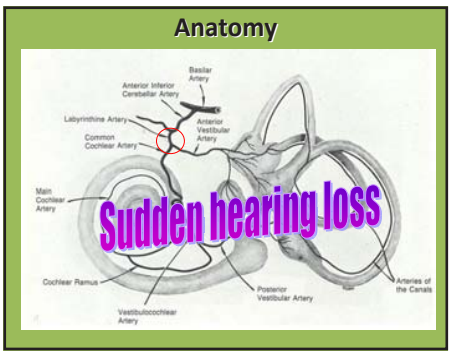
Alfonso Ramunni (Bari, Italy)

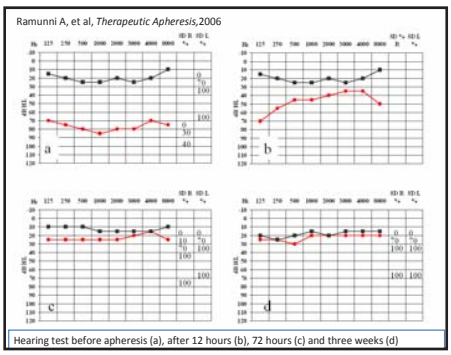


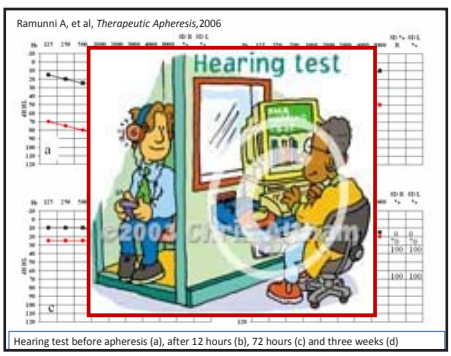


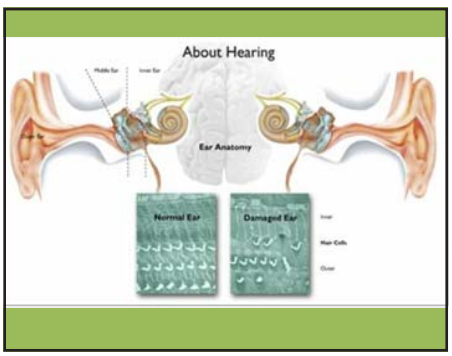


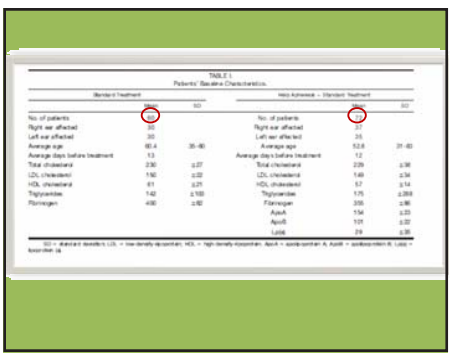
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

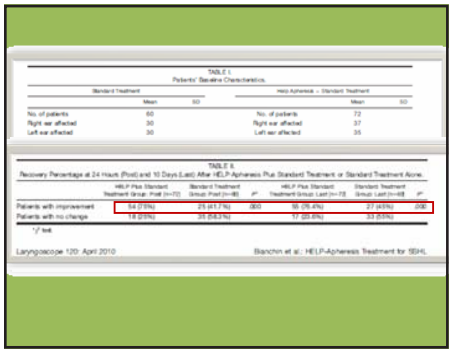


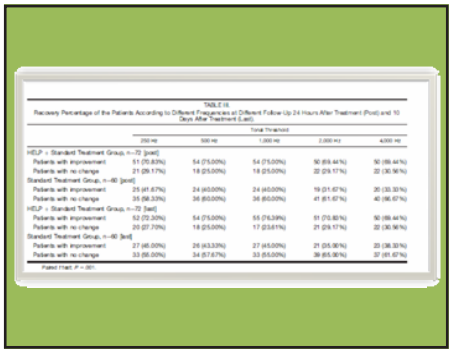


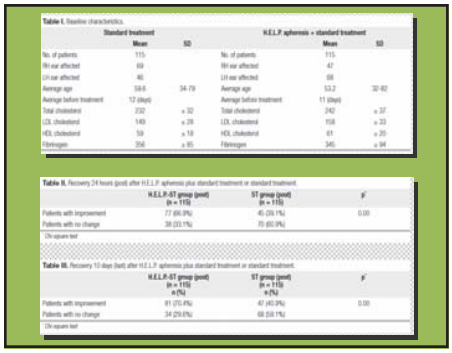












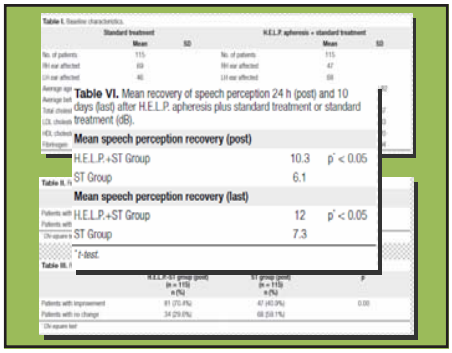
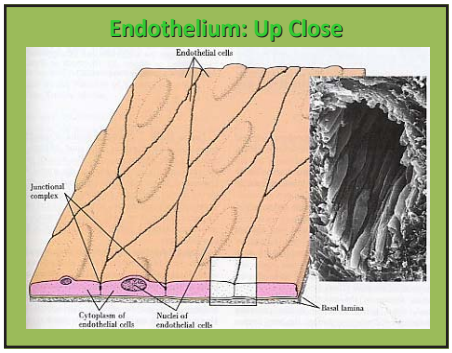


Table VI. Mean recovery of speech perception 24 h (post) and 10 days (last) after H.E.L.P. apheresis plus standard treatment or standard treatment (dB).
Mean speech perception recovery (post)
H.E.L.P.+ST Group 10.3 p* < 0.05
ST Group 6.1
Mean speech perception recovery (last)
H.E.L.P.+ST Group 12 p* < 0.05
ST Group 7.3
* t-test.

•Audiometric Test;
•Speech Perception;
•Tinnitus;
•Feeling of pressure


Endothelium: Up Close
Endothelial cells
Junctional complex
Cytoplasm of endothelial cells
Nuclei of endothelial cells
Basal lamina

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Does a Reduction of Adhesion Molecules by LDL-Apheresis Have a Role in the Treatment of Sudden Hearing Loss?

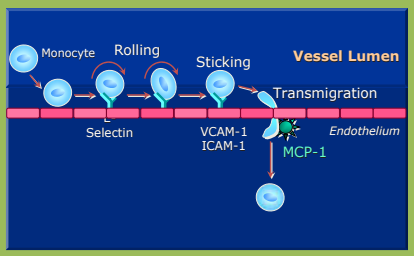
Alfonso Ramunni,[1] Nicola Quaranta,[2] Maria Teresa Laiani,[1] Rosa Anna Fallacara,[2] Roberto Ria,[2] and Giuseppe Ranieri[2]

[1]Section of Nephrology, Department of Internal and Public Medicine, [2]Otolaryngology Clinic 'G. Lugli', Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, and [3]Section of Internal Medicine, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari, Bari, Italy

Ramunni A, et al, *Therapeutic Apheresis*, 2006

	Pre-	Post-	% reduction
Tot Cholesterol mg/dl	258	115	55.4
LDL Cholesterol mg/dl	184	78	57.6
Fibrinogen mg/dl	268	130	51.4
sE-Selectin ng/ml	6.1	4.3	29.5
sICAM -1 ng/ml	49.2	39.5	19.7
sVCAM -1 ng/ml	294	257	12.6

Plasma level of total cholesterol, LDL, Fibrinogen, Adhesion Molecules before and after LDL-apheresis

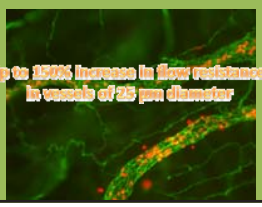


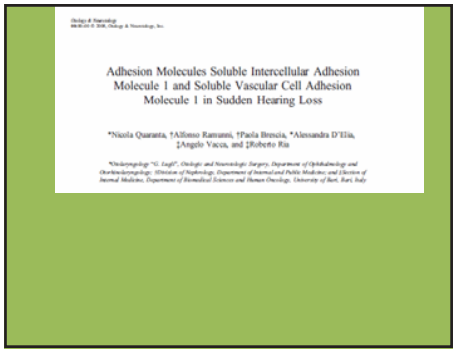
Charo IF. *Curr Opin Lipidol* 1992;3:335-343.

House SD, Lipowsky HH.
Microvasc Res. 1987 Nov;34(3):363-79

Leukocyte-endothelium adhesion: microhemodynamics in mesentery of the cat.

"adhesive interactions between WBCs and endothelium are a major determinant of blood flow resistance in the microcirculation."





Adhesion Molecules Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1 and Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule 1 in Sudden Hearing Loss

*Nicola Quaranta, †Alfonso Ramunni, †Paola Brescia, *Alessandra D'Elia, ‡Angelo Vacca, and ‡Roberto Ria

TABLE 2. *Levels of total and fractionated cholesterol, triglycerides, fibrinogen, ESR, sICAM-1, and sVCAM-1*

Parameters	SSHL patients (n = 37)	Controls subjects (n = 47)	p
Total cholesterol, mg dl^{-1}	183.94 ± 50.22	186.8 ± 42.06	NS
Cholesterol LDL, mg dl^{-1}	119.06 ± 39.74	112.46 ± 36.32	NS
Cholesterol HDL, mg dl^{-1}	52.37 ± 17.61	43.73 ± 8.19	NS
Triglycerides, mg dl^{-1}	105.61 ± 77.26	133.80 ± 78.68	NS
Fibrinogen, mg dl^{-1}	275.66 ± 65.42	272.21 ± 65.85	NS
ESR, mm h^{-1}	17.22 ± 16.61	11.33 ± 8.88	NS
sICAM-1, ng ml^{-1}	81.75 ± 97	38.70 ± 10.11	<0.001
sVCAM-1, ng ml^{-1}	504.47 ± 293.84	356.76 ± 135.40	<0.001

ESR indicates erythrocyte sedimentation rate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; NS, not significant; sICAM-1, soluble intercellular adhesion molecule 1; SSHL, sudden sensorineural hearing loss; sVCAM-1 soluble vascular cell adhesion molecule 1.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Acta Oto-Laryngologica, 2010; Early Online, 1–4

ORIGINAL ARTICLE

Endothelial progenitor cells in sudden sensorineural hearing loss

NICOLA QUARANTA[1], ALFONSO RAMUNNI[2], CONCETTA DE LUCA[1], PAOLA BRESCIA[2], PORZIA DAMBRA[1], GIACOMINA DE TULLIO[2], ANGELO VACCA[2] & ANTONIO QUARANTA[1]

[1]*Otolaryngology Clinic "G. Logli", Otology and Neurotologic Surgery,* [2]*Division of Nephrology, Department of Internal and Public Medicine and* [3]*Section of Immunology and Allergology, Department of Biomedical Science and Human Oncology, University of Bari, Italy*

Table I. Demographics of the SSHL patients and controls.

Parameter	SSHL patients (n = 21)	Controls (n = 21)
Age (years)	51 (33–69)	48 (26–68)
Sex	8 F/13 M	13 F/8 M
Side of HL	12 right/9 left	–
Tinnitus	71.4%	NA
Ear fullness	71.4%	NA
Vestibular disturbances	33%	NA
Hypertension	29%	24%
Diabetes	9%	5%

HL, hearing losss; NA, not available; SSHL, sudden sensorineural hearing loss.

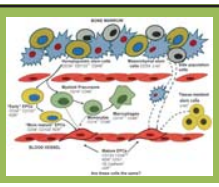


Table II. Levels of total and fractionated cholesterol, triglycerides, fibrinogen, and erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Parameter	SSHL patients (n = 21)	Control subjects (n = 21)	p value
Total cholesterol (mg/dl)	206 ± 41	196 ± 39	NS
LDL cholesterol (mg/dl)	126 ± 33	114 ± 35	NS
HDL cholesterol (mg/dl)	54 ± 14	56 ± 11	NS
Triglycerides(mg/dl)	147 ± 83	103 ± 62	NS
Fibrinogen (mg/dl)	286 ± 62	267 ± 55	NS
ESR (mm/h)	14 ± 9	11 ± 9	NS
CD34+ KDR+ (%)	0.00193 ± 0.001	0.01 31 ± 0.008	<0.001
CD34+ CD133+ KDR+ (%)	0.00378 ± 0.001	0.00595 ± 0.006	0.018

HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; NS, not significant; SSHL, sudden sensorineural hearing loss.

BIOMARKERS

- Audiometric Test;
- Speech Perception;
- Tinnitus;
- Feeling of pressure

- High levels of AMs;
- Lower percentage of EPCs;
- Lower Flow Mediated Dilation

Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy

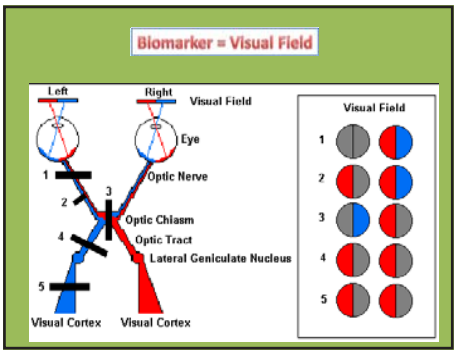
Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy

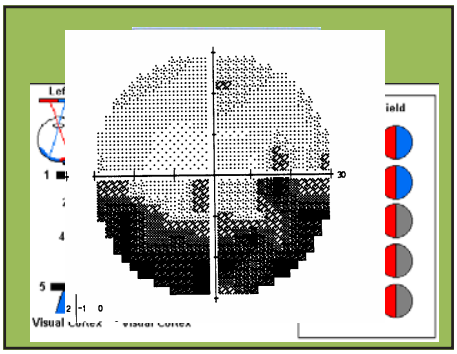
FIG. 2. Scanning electron photomicrograph of the vasculature of the posterior globe. Superior (*long solid arrow*) and inferior (*long empty arrow*) anastomoses from the medial (*short solid arrow*) and lateral (*short empty arrow*) short posterior ciliary arteries (SPCAs) suggest a possible anatomic correlation for the altitudinal pattern of optic nerve damage often seen in NAION. Reprinted with permission (16).

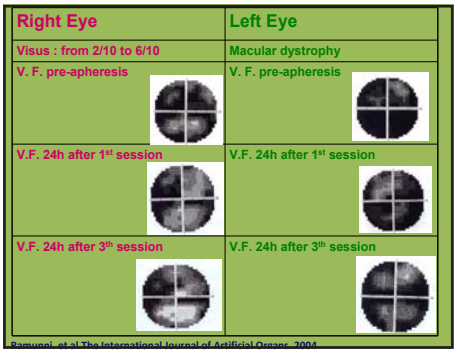
Olver JM, *Eye*, 1990

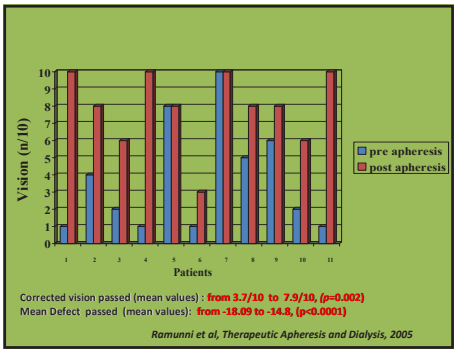
Onda E, *Am J Ophthalmol*, 1995

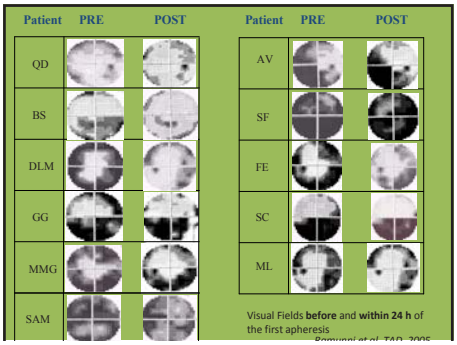
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

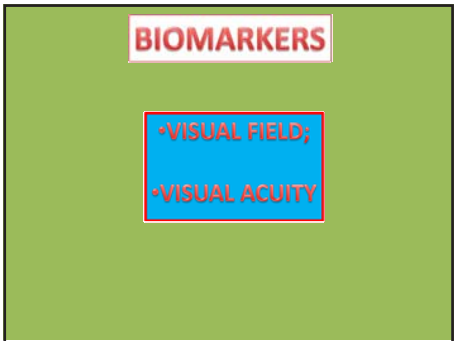




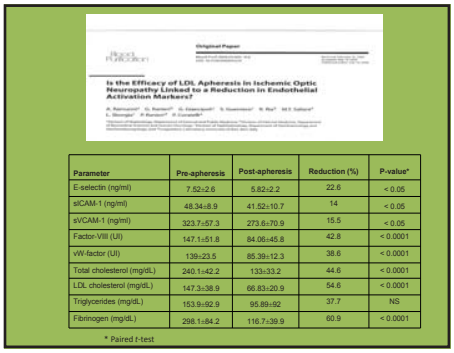








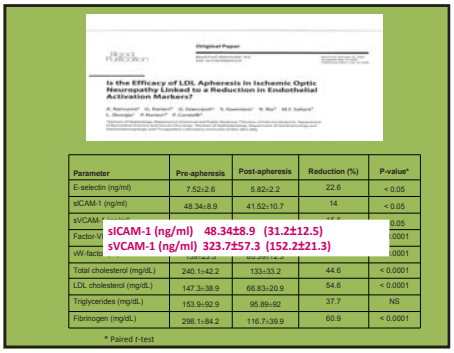
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



Is the Efficacy of LDL Apheresis in Ischemic Optic Neuropathy Linked to a Reduction in Endothelial Activation Markers?

Parameter	Pre-apheresis	Post-apheresis	Reduction (%)	P-value*
E-selectin (ng/ml)	7.52±2.6	5.82±2.2	22.6	< 0.05
sICAM-1 (ng/ml)	48.34±8.9	41.52±10.7	14	< 0.05
sVCAM-1 (ng/ml)	323.7±57.3	273.6±70.9	15.5	< 0.05
Factor-VIII (UI)	147.1±51.8	84.06±45.8	42.8	< 0.0001
vW-factor (UI)	139±23.5	85.39±12.3	38.6	< 0.0001
Total cholesterol (mg/dL)	240.1±42.2	133±33.2	44.6	< 0.0001
LDL cholesterol (mg/dL)	147.3±38.9	66.83±20.9	54.6	< 0.0001
Triglycerides (mg/dL)	153.9±92.9	95.89±92	37.7	NS
Fibrinogen (mg/dL)	298.1±84.2	116.7±39.9	60.9	< 0.0001

* Paired *t*-test

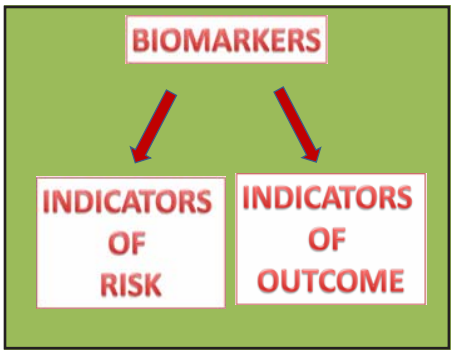


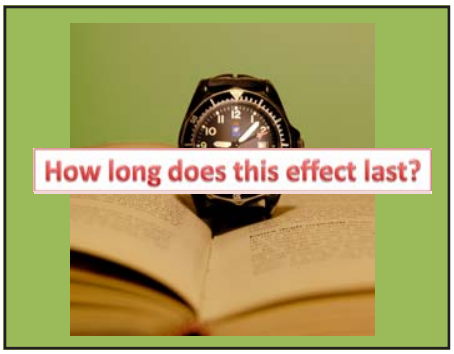
Is the Efficacy of LDL Apheresis in Ischemic Optic Neuropathy Linked to a Reduction in Endothelial Activation Markers?

Parameter	Pre-apheresis	Post-apheresis	Reduction (%)	P-value*
E-selectin (ng/ml)	7.52±2.6	5.82±2.2	22.6	< 0.05
sICAM-1 (ng/ml)	48.34±8.9	41.52±10.7	14	< 0.05
sVCAM-1 (ng/ml)	323.7±57.3	273.6±70.9	15.5	< 0.05
Factor-VIII (UI)	147.1±51.8	84.06±45.8	42.8	< 0.0001
vW-factor (UI)	139±23.5	85.39±12.3	38.6	< 0.0001
Total cholesterol (mg/dL)	240.1±42.2	133±33.2	44.6	< 0.0001
LDL cholesterol (mg/dL)	147.3±38.9	66.83±20.9	54.6	< 0.0001
Triglycerides (mg/dL)	153.9±92.9	95.89±92	37.7	NS
Fibrinogen (mg/dL)	298.1±84.2	116.7±39.9	60.9	< 0.0001

sICAM-1 (ng/ml) 48.34±8.9 (31.2±12.5)
sVCAM-1 (ng/ml) 323.7±57.3 (152.2±21.3)

* Paired *t*-test





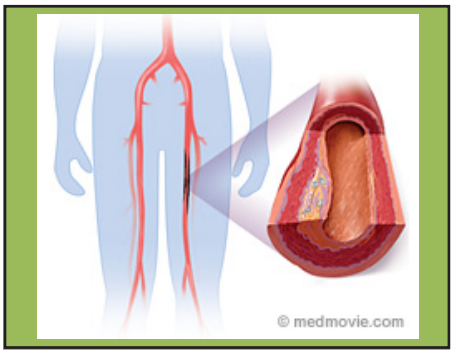
LDL apheresis in the treatment of non-arteritic ischaemic optic neuropathy: a 6-month follow-up study.

Ramunni A, et al, EYE 2008

Table 1: Mean deviation (MD) in the two groups

MD	Group 1	Group 2	*p*
admitted	-16.53±10.03	-14.14±9.42	0.61
discharged	*-11.08±6.51	-17±5.24	0.05
after 6 months	-16.83±10.72	-13.56±3.60	0.41

* p=0.039, within group, between admission and hospital discharge



Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Original Paper

Blood Purification

Fibrinogen Apheresis in the Treatment of Peripheral Arterial Disease

A. Ramunni[a] P. Brescia[a] D. Quaranta[b] M. Plantamura[c] R. Ria[d] P. Coratelli[a]

[a]Division of Nephrology, Department of Internal and Public Medicine, [b]Division of Dermatology, [c]Division of Vascular Surgery and [d]Division of Internal Medicine, University of Bari, Bari, Italy

Original Paper

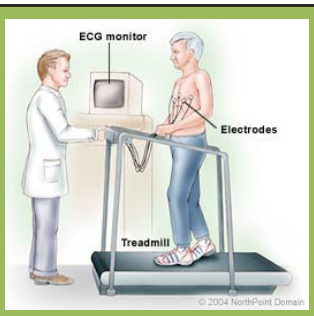
Blood Purification

Fibrinogen Aphe... ...ment of Peripheral ...

Only one session

A. Ramunni[a] P. Bresc... ...arita[b] M. Plantamura[c] R. Ria[d] P. Coratelli[a]

[a]Division of Nephrology, Department of Internal and Public Medicine, [b]Division of Dermatology, [c]Division of Vascular Surgery and [d]Division of Internal Medicine, University of Bari, Bari, Italy



Ramunni, et al, *Blood Purification*, 2007

ECG monitor

Parameters	Pre-apheresis	Post-apheresis	*p* value
Total walking distance in meters	79±60	194±80	0.006
Pain-free walking distance in meters	60±52	173±76	0.003
Ankle-brachial index	0.47±0.2	0.47±0.1	NS
Basal Laser Doppler AU	3.35±1.7	3.9±1.8	NS
Warm test Laser Doppler AU	9.3±6	11.6±5.6	NS

© 2004 NorthPoint Domain

Ramunni, et al, *Blood Purification*, 2007

BIOMARKERS

•TREADMILL TEST;

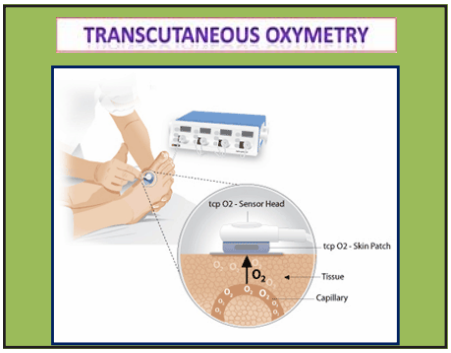
•PAIN EVALUATION

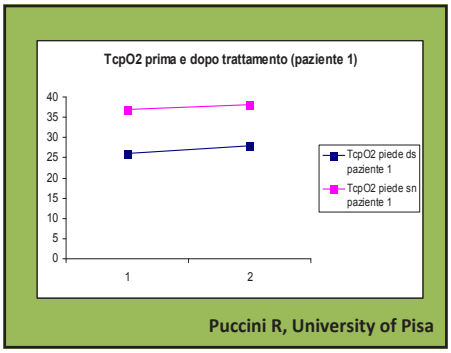
Pathophysiology of ischemic lesion in peripheral arterial disease

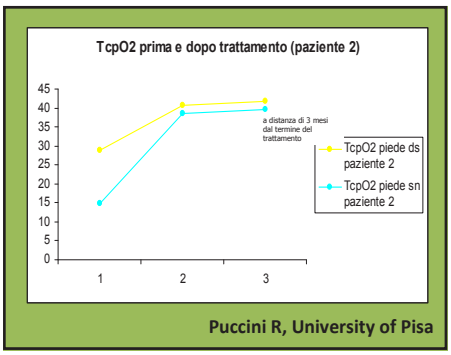
Macrovascular PAD
↓perfusion pressure
↓endothelial function
↓shear rate

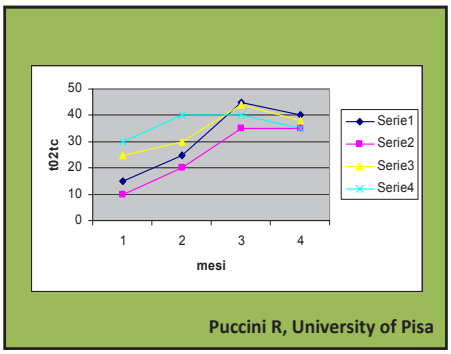
Microvascular disease of skin and muscle
↓perfusion pressure & shear rate
↓capillary vasodilation
↑plasma viscosity

↓capillary blood flow
↓oxygen and nutritional supply
→Ischemic lesion

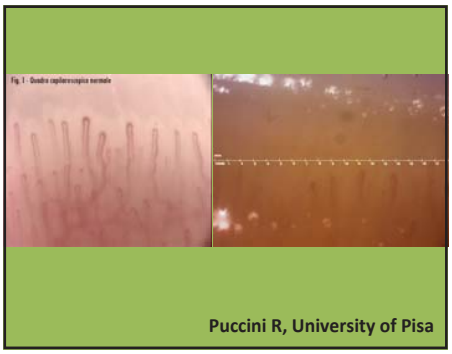

TRANSCUTANEOUS OXYMETRY
tcp O2 - Sensor Head
tcp O2 - Skin Patch
O_2
Tissue
Capillary

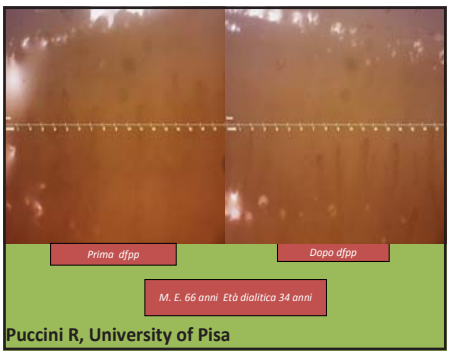

TcpO2 prima e dopo trattamento (paziente 1)
TcpO2 piede ds paziente 1
TcpO2 piede sn paziente 1
Puccini R, University of Pisa

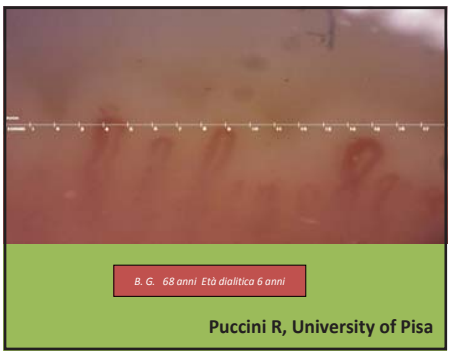

TcpO2 prima e dopo trattamento (paziente 2)
a distanza di 3 mesi dal termine del trattamento
TcpO2 piede ds paziente 2
TcpO2 piede sn paziente 2
Puccini R, University of Pisa

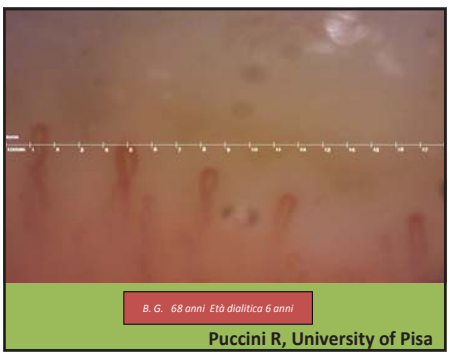

tO2tc
mesi
Serie1
Serie2
Serie3
Serie4
Puccini R, University of Pisa

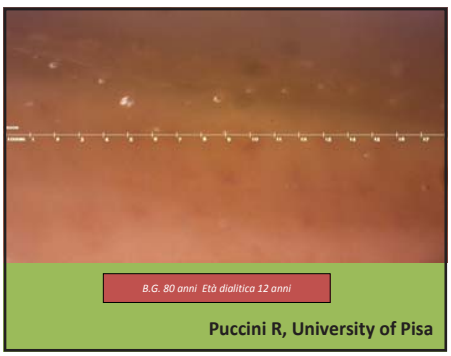
CAPILLAROSCOPY

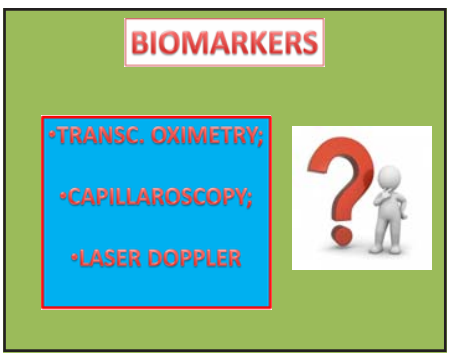

Puccini R, University of Pisa

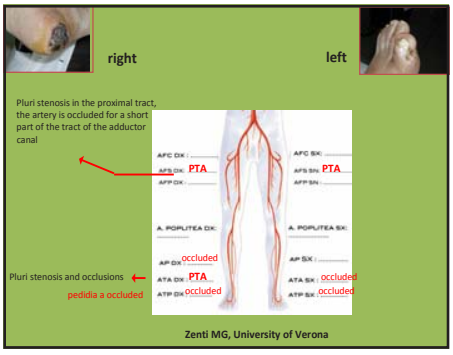

Prima dfpp
Dopo dfpp
M. E. 66 anni Età dialitica 34 anni
Puccini R, University of Pisa


B. G. 68 anni Età dialitica 6 anni
Puccini R, University of Pisa


B. G. 68 anni Età dialitica 6 anni
Puccini R, University of Pisa


B.G. 80 anni Età dialitica 12 anni
Puccini R, University of Pisa

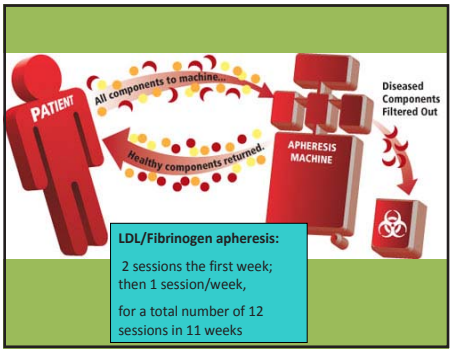

BIOMARKERS
•TRANSC. OXIMETRY;
•CAPILLAROSCOPY;
•LASER DOPPLER



Treatment

- Endovascular surgery
- amputation distal phalanx left toe
- antibiotics
- Strict glucose control
- Medical therapy
- Global and coordinated management of the cutaneous lesions

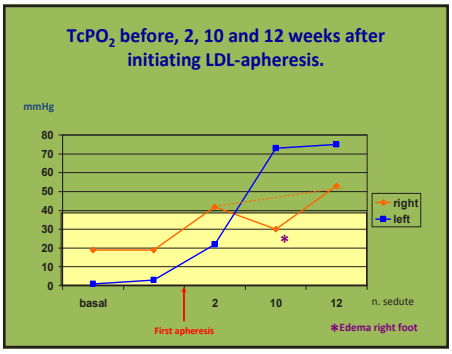
Both lesions progressively worsened



LDL/Fibrinogen apheresis:

2 sessions the first week; then 1 session/week,

for a total number of 12 sessions in 11 weeks



basal
right
2nd month follow-up
3rd month follow-up
7 th month follow-up

«C. Poma» Hospital – Mantova, Italy
Before apheresis
After 6 sessions
Brescia P, Mantua Hospital

«C. Poma» Hospital – Mantova, Italy
After 14 sessions
After 22 sessions
Brescia P, Mantua Hospital

«C. Poma» Hospital – Mantova, Italy
After 30 sessions
After 37 sessions
Brescia P, Mantua Hospital

After 33 sessions
After 42 sessions
Pre-apheresis

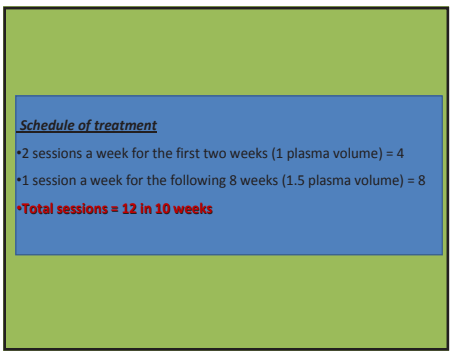
First patient
Baseline
Second patient
Ramunni A, Atherosclerosis, 2013

First patient
Baseline
Second patient
Schedule of treatment
•3 sessions a week for the first two weeks (1 plasma volume) = 6
•2 sessions a week in the third and fourth week (1 plasma volume) = 4
•1 session a week in the second month (1 plasma volume) = 4
•1 session a week in the third and fourth month (1.5 plasma volume) = 8
•Total sessions = 22 in 4 months
Ramunni A, Atherosclerosis, 2013

First patient
After six sessions
Second patient
Ramunni A, Atherosclerosis, 2013

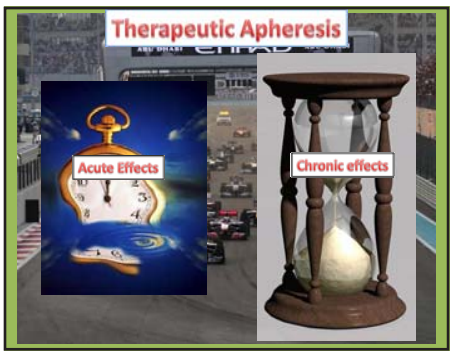
After 19 sessions
First patient
Second patient
Ramunni A, Atherosclerosis, 2013

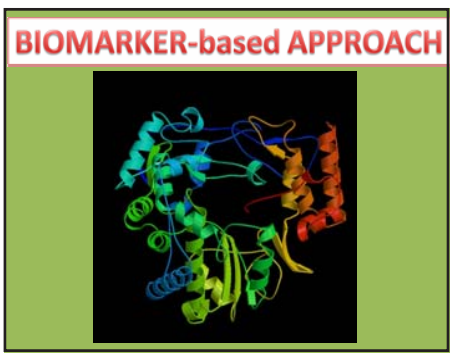
After 22 sessions
First patient
Second patient
Ramunni A, Atherosclerosis, 2013


Schedule of treatment
•2 sessions a week for the first two weeks (1 plasma volume) = 4
•1 session a week for the following 8 weeks (1.5 plasma volume) = 8
•Total sessions = 12 in 10 weeks

•TRANSC. OXIMETRY;
•CAPILLAROSCOPY;
•LASER DOPPLER

NO anatomical modifications of the capillary bed
CHANGES IN VISCOSITY WITH IMPROVED BLOOD RED CELL AGGREGATION AND DEFORMABILITY
YES ulcer healing


Therapeutic Apheresis
Acute Effects
Chronic effects

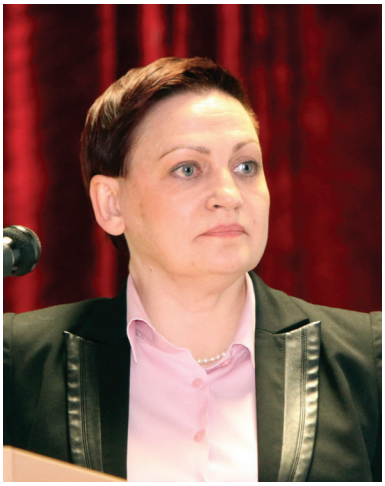

BIOMARKER-based APPROACH

Session 8

Extracorporeal treatment options in sepsis and septic shock

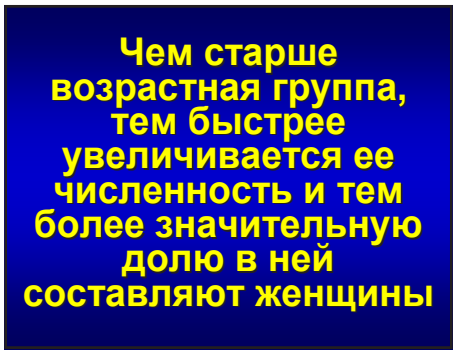
Moderators:

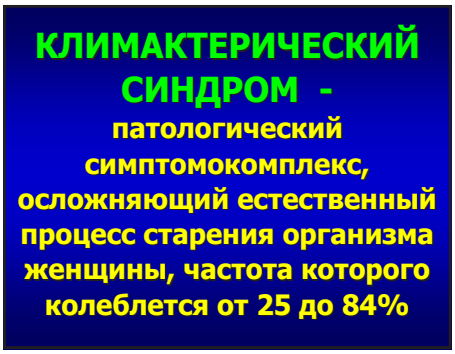
prof. Konstantin Ya. Gurevich (Russia)
prof. Dieter Falkenhagen (Austria)
prof. Yutaka Eguchi (Japan)
ass. prof. Sergey M. Zakharenko (Russia)

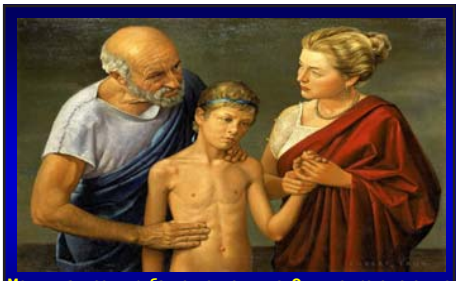


Плазмаферез в лечении больных с тяжелой формой климактерического синдрома

Татьяна Степановна Фотеева
(Москва, Россия)







Медицина – есть прибавление и отнятие. Отнятие всего того, что излишне, прибавление же недостающего. И кто это наилучше делает, тот наилучший врач.

Гиппократ V век до н.э.

Экспериментальное обоснование

32 старых, ранее рожавших неимбредных крыс-самок, массой 380-400 г разделены на 4 группы (8 в статистической группе):

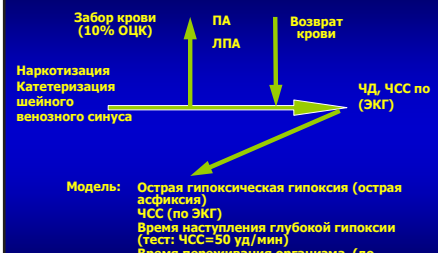
I группа – ПА и острая гипоксия

II группа – ПА и острая гипоксия через 3 дня

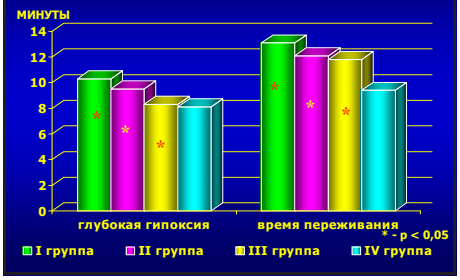
III группа - ложный ПА и острая гипоксия

IV группа – острая гипоксия (контрольная группа)

СХЕМА ЭКСПЕРИМЕНТА



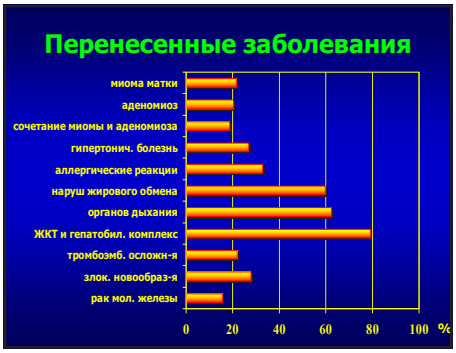
РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ У ЖИВОТНЫХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ



Антигипоксический эффект плазмафереза подтверждается проведенными экспериментальными исследованиями, позволившими установить снижение тяжести гипоксических повреждений и предотвращение срыва системы компенсации в условиях патологического процесса, что позволило применить его при лечении женщин с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома

Группа исследования – 186 больных с климактерическим синдромом средний возраст 51,95±6,51 лет длительность менопаузы 4,4±4,69 года

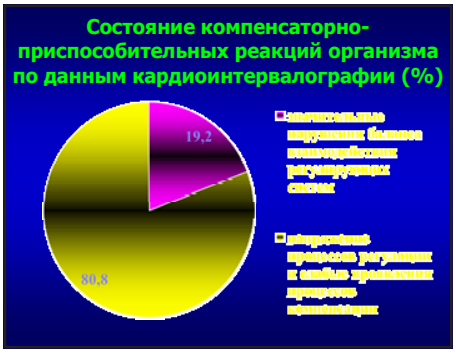
перименопауза - 82 (44,1%) женщины (средний возраст 48,88±4,48 лет)
постменопауза – 104 (55,9%) больные (средний возраст 53,62±6,74 лет).


Перенесенные заболевания
миома матки
аденомиоз
сочетание миомы и аденомиоза
гипертонич. болезнь
аллергические реакции
наруш жирового обмена
органов дыхания
ЖКТ и гепатобил. комплекс
тромбоэмб. осложн-я
злок. новообраз-я
рак мол. железы
0
20
40
60
80
100
%

Наиболее частые симптомы
утомляемость
потливость
головные боли
изменения настроения
ослабление памяти
раздражительность
нарушения сна
сердцебиения
головокружения
боли в мышцах
возбудимость
приливы
симпато-адрен. Кризы
сонливость
прибавка в весе
0
20
40
60
80
100
120
%

Состояние системы гемостаза у больных с КС до проведения курса плазмафереза
%
100
80
60
40
20
0
нарушения гемостаза
гиперкоагуляция
агр.Тр
ДВС

Состояние липидного спектра крови у больных с КС до проведения курса плазмафереза
%
100
80
60
40
20
0
нарушения липид.спектра
↑ ХС
↑ ХС + ↓ ЛПВП
↓ ЛПВП


Состояние компенсаторно-приспособительных реакций организма по данным кардиоинтервалографии (%)
19,2
80,8

Исходное состояние цитохимических показателей у женщин с климактерическим синдромом
Низкая активность СДГ
Разбалансированность клеточных пулов с высокой и низкой ферментативной активностью
Недостаток клеток с «типичной» активностью фермента

Показатели реактивной и личностной тревожности у больных с КС

Показаниями к проведению плазмафереза у больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома явились полисистемные нарушения адаптивно-регуляторных механизмов в комплексе с патологическими изменениями состояния систем гемостаза, эндокринной, липидного обмена, в психоэмоциональном статусе, наличием гипоксии

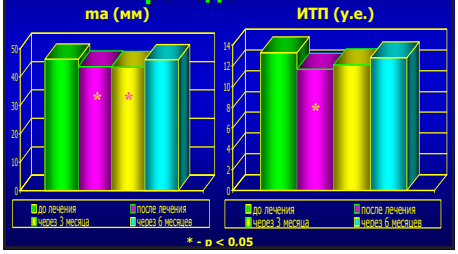
КУРС ПЛАЗМАФЕРЕЗА

- Плазмоэксфузия 25-30% ОЦП
- Плазмовозмещение коллоидными и кристаллоидными растворами в соотношении 1,0:1,2
- 3 процедуры через день

Всего проведено 830 сеансов ПА

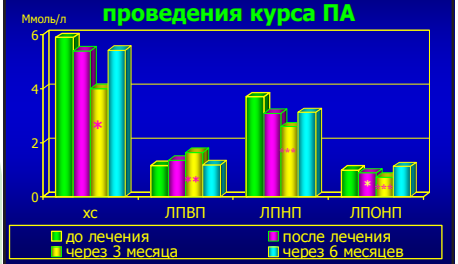
Осложнения: 3 случая (1,6%) – аллергические реакции на плазмозамещающие растворы

Изменение показателей тромбоэластограммы после проведения ПА



* - p < 0.05

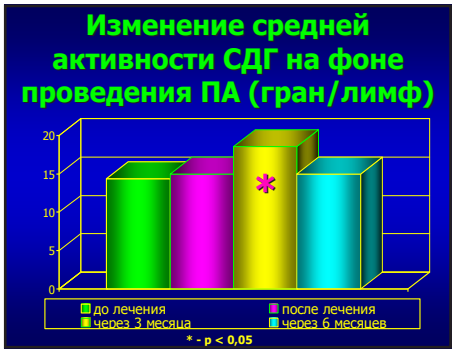
Динамика содержания различных классов липопротеинов на фоне проведения курса ПА

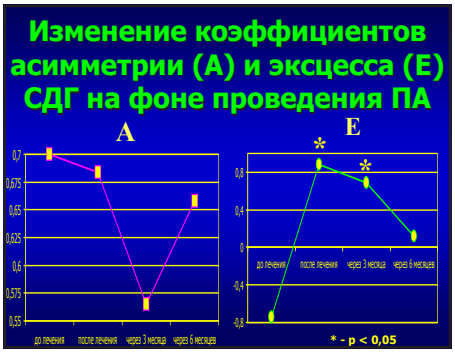


* - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001

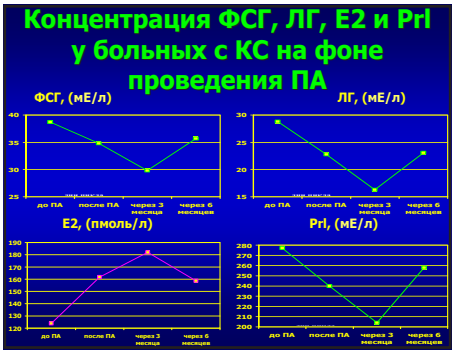
Изменение индекса атерогенности на фоне проведения ПА

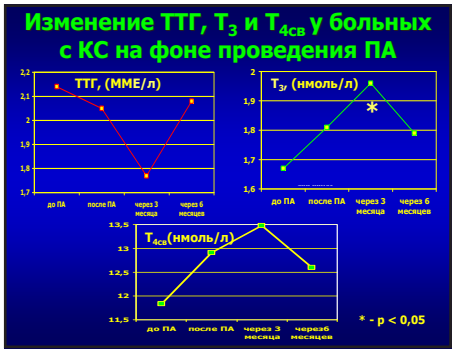
* - p < 0,05, *** - p < 0,001

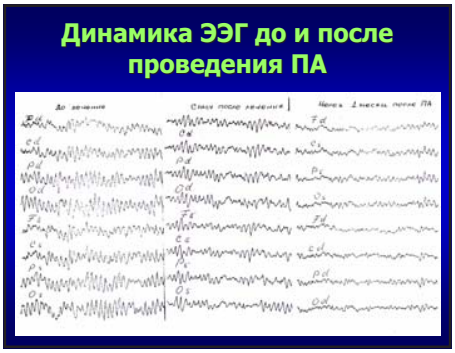

Изменение средней активности СДГ на фоне проведения ПА (гран/лимф)
20
15
10
5
0
*
до лечения
после лечения
через 3 месяца
через 6 месяцев
* - p < 0,05

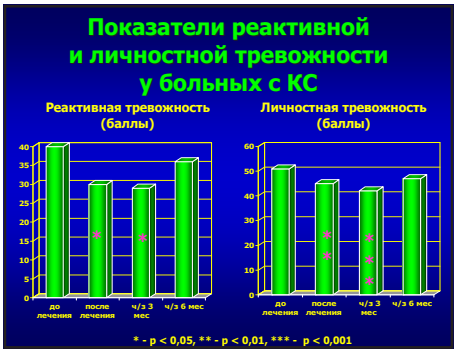

Изменение коэффициентов асимметрии (А) и эксцесса (Е) СДГ на фоне проведения ПА
A
E
0,7
0,675
0,65
0,625
0,6
0,575
0,55
0,8
0,4
0
-0,4
-0,8
до лечения
после лечения
через 3 месяца
через 6 месяцев
* - p < 0,05

Эффективность ПА у женщин с КС по данным кардиоинтервалографии
10%
90%
Нормализация баланса регулирующих систем, повышение эффективности сниженных компенсаторно-защитных механизмов, увеличение функциональных резервов

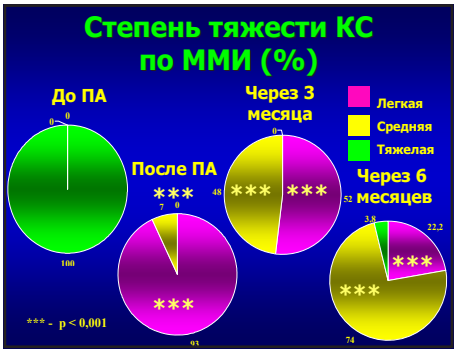

Концентрация ФСГ, ЛГ, Е2 и Prl у больных с КС на фоне проведения ПА
ФСГ, (мЕ/л)
ЛГ, (мЕ/л)
Е2, (пмоль/л)
Prl, (мЕ/л)
до ПА
после ПА
через 3 месяца
через 6 месяцев

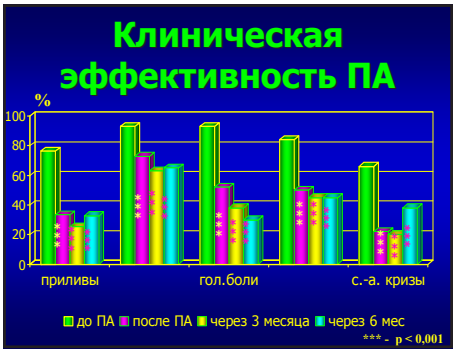

Изменение ТТГ, T_3 и $T_{4св}$ у больных с КС на фоне проведения ПА
ТТГ, (МЕ/л)
T_3, (нмоль/л)
$T_{4св}$(нмоль/л)
до ПА
после ПА
через 3 месяца
через6 месяцев
* - p < 0,05

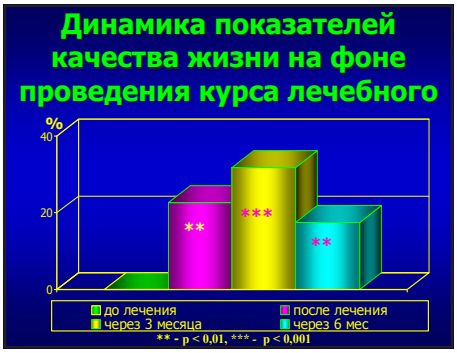

Динамика ЭЭГ до и после проведения ПА



Высокая лечебная эффективность плазмафереза у всех больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома обусловлена сочетанным воздействием различных механизмов плазмафереза: детоксикационного, коагулокорригирующего, антигипоксического, приводящих к нормализации системы гемостаза и микроциркуляции, улучшению активности регуляторных нейро-гуморальных систем







Плазмаферез у женщин с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома является эффективным, патогенетически обоснованным методом лечения, который способствует оптимальному проявлению адаптивных реакций организма за счет нормализующего влияния на состояние основных органов и систем, вовлеченных в патологический процесс, что клинически выражается в улучшении общего состояния и повышения качества жизни

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Efferent therapy in the multiple organ dysfunction syndrome treatment in obstetrics and gynaecology

Valeriy A. Voinov
(Saint-Petersburg, Russia)

EFFERENT THERAPY OF MULTI-ORGAN FAILURE IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

V.A. Voinov, K.S. Karchevsky, N.V. Deryabina

I.P. Pavlov SPbSMU,
O.D. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology,
Saint Petersburg.

Pregnancy complications

- Gestosis, pre-eclampsia, eclampsia
- Amniotic fluid embolism
- Endometritis, sepsis
- Bleedings

Endotoxicosis

- Medium molecules
- Bacterial toxins
- Products of lipid peroxidation
- Inflammatory mediators, cytokines

MULTI-ORGAN FAILURE

- Respiratory distress syndrome
- Acute renal failure
- Acute liver failure
- Toxic encephalopathy
- Toxic myocardiopathy

EFFERENT THERAPY

Hemosorption
Volume 1-1,5 CVP (4-6 liters)

Membrane plasmapheresis
Volume 0,5-0,7 CVP (1,0-1,5 liters)

Extracorporal membrane blood oxygenation

Laser irradiation of blood

ADVANTAGES OF MEMBRANE PLASMAPHERESIS WITH "HEMOFENIX" DEVICE

- Small filling volume (up to 70 ml)
- Portability
- Possibility of performing membrane plasmapheresis even with unstable hemodynamics
- Possibility of performing membrane plasmapheresis with DIC
- Possibility of performing hemosorption

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Современные методы диагностики и эфферентной терапии акушерских осложнений, сопровождающихся синдромом эндогенной интоксикации

Светлана Владимировна Чермных (Донецк, Украина)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Дискретный центрифужный ПА на центрифуге «ROTANTA 460 RS+» (Германия)

ВОЗМОЖНЫЕ СОЧЕТАНИЯ ЭМЛ

- ПА + экстракорпоральная антибиотикотерапия
- ПА + озонотерапия
- ПА + АУФОК
- ПА + рентгеноблученная аутокровь

Интраоперационная реинфузия в акушерстве

СЕАНС ДОНОРСКОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА

АКУШЕРСКОМУ ЦЕНТРУ ГЕМОКОРРЕКЦИИ в 2014 г. - 20 лет !

Пролечено более 30 000 больных, проведено более 100 000 операций

ЕЖЕГОДНО В ОГХК получают помощь 2500 пациентов выполняется 9 400 операций

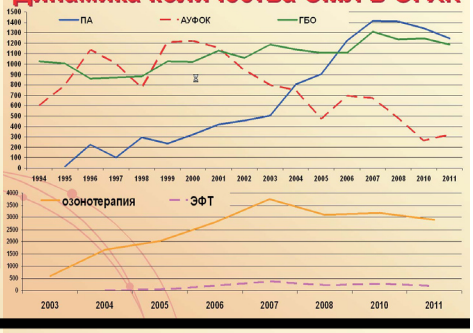
Применяемые трансфузиологические технологии

- Плазмаферез
- ЭФТ (экстракорпоральная фармакотерапия)
- АУФОК
- Плазмосорбция
- РОВОАК (рентгеноблучение вне организма аутокрови)
- Озонотерапия: - интравенозная - локальная (брюшная полость, полость матки и др.)
- Аутоплазмодонорство
- Заготовка и хранение пуповинной крови
- Комбинации и сочетания методов

ПОКАЗАНИЯ:

1. В плановом порядке
2. При критических состояниях

Динамика количества ЭМЛ в ОГХК



Структура заболеваемости, вызвавшая неотложные состояния у беременных и родильниц ДРЦОМД

Количество больных, пролеченных в ОРИТ за 2004-2013 гг. - более 10 000, из них с болезнью критических состояний - 15,4 %

Преэклампсии и эклампсии, HELLP-синдром,
Кровотечения (геморрагический шок, ДВС-синдром)
Сепсис (септический шок)
Перитониты, кишечная непроходимость
СГЯ, АФС катастрофический,
СПОН
Экстрагенитальная патология (аллергический и анафилактический шок, отек Квинке, тромбозы и тромбоэмболии аутоиммунного генеза и околоплодными водами, панкреонекроз, пиелонефриты с ОПН и сепсисом)

СЭИ В АКУШЕРСТВЕ

Среди основных повреждающих факторов у беременных и родильниц, приводящих к развитию тяжелых акушерских осложнений, следует в первую очередь выделить **эндогенную интоксикацию**.

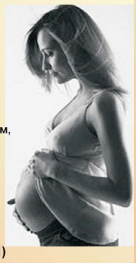
Отличительной особенностью у акушерских больных является **сочетание нескольких факторов** формирования синдрома эндогенной интоксикации, что и определяет ее тяжесть.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Факторы, способствующие накоплению ЭТС в системе мать–плод

Внешние:
- Экология
- Лекарства
- Курение
- Социальные условия
- Физический и эмоциональный стресс

Внутренние:
- Материнские:
  - влияние беременности – неизбежный иммуноконфликт, гиперметаболизм,
  - хронические и острые заболевания до и во время беременности
  - акушерские осложнения,
  - генетические особенности
- плодовые и плацентарные:
  - аллотрансплантат,
  - ВУИ,
  - плацентарная недостаточность,
  - гипоксия



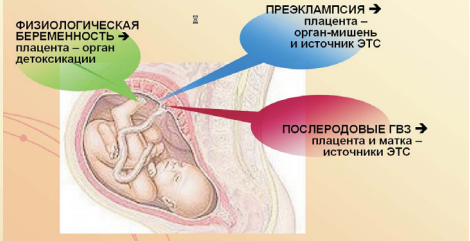
Смешанные факторы (Ветров В.В., 2001)

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СЭИ В АКУШЕРСТВЕ

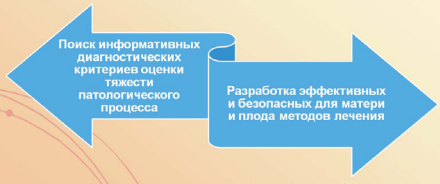
- Начальным повреждающим фактором при формировании СЭИ в системе мать – плод выступает физиологический процесс гестации, при котором появляется много первичных ЭТС
- Плод и плацента могут выступать в качестве повреждающих факторов и источников ЭТС
- У беременных любые патологические процессы, формирующиеся на фоне экстрагенитальных, инфекционных заболеваний, приводящие к гипоксии, способствуют повреждению клеток и запускают компенсаторные механизмы по обезвреживанию и удалению образующихся эндогенных токсических веществ

(Ветров В.В., 2003)

СЭИ имеет место при физиологической беременности и акушерских осложнениях

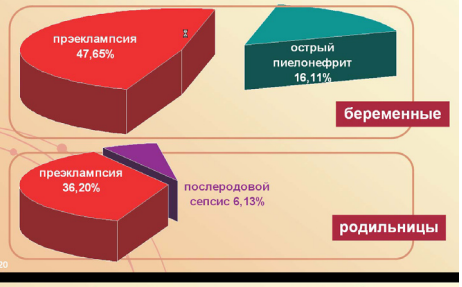


Основные задачи в решении проблемы ЭИ в акушерстве



I этап

Ретроспективный анализ 772 историй болезни беременных и 1240 родильниц, находившихся в отделении акушерской реанимации и интенсивной терапии ДРЦОМД



II этап

Проспективное исследование: обследование беременных и родильниц с осложнениями, сопровождающимися СЭИ (n=293) и группы контроля (n=58)

Основная группа (n=135)
беременные и родильницы с осложнениями, сопровождающимися СЭИ, получавшие комплексное лечение с включением ПА, и их новорожденные:
- I ПЭБ, n=51 – беременные с ПЭ и их новорожденные
- I ПНБ, n=33 – беременные с ПН и их новорожденные
- I ПС, n=51 – родильницы с ПС

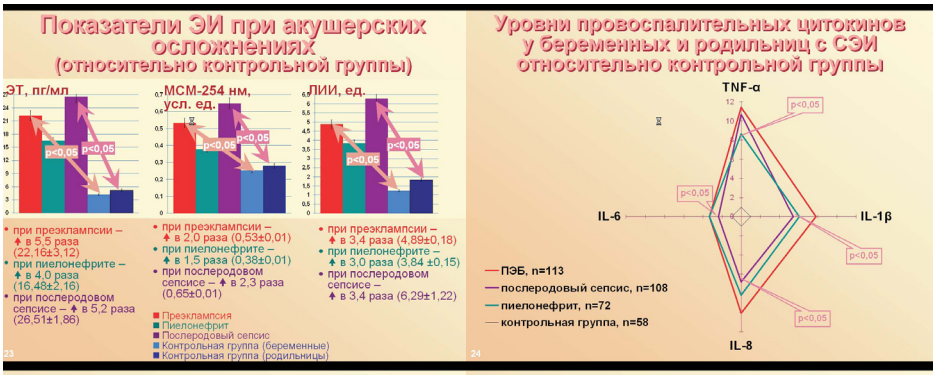
Группа сравнения (n=158)
беременные и родильницы с осложнениями, сопровождающимися СЭИ, получавшие традиционную комплексную терапию, и их новорожденные
- II ПЭБ, n=62 – беременные с ПЭ и их новорожденные
- II ПНБ, n=39 – беременные с ПН и их новорожденные
- II ПС, n=57 – родильницы с ПС

Спектр исследований

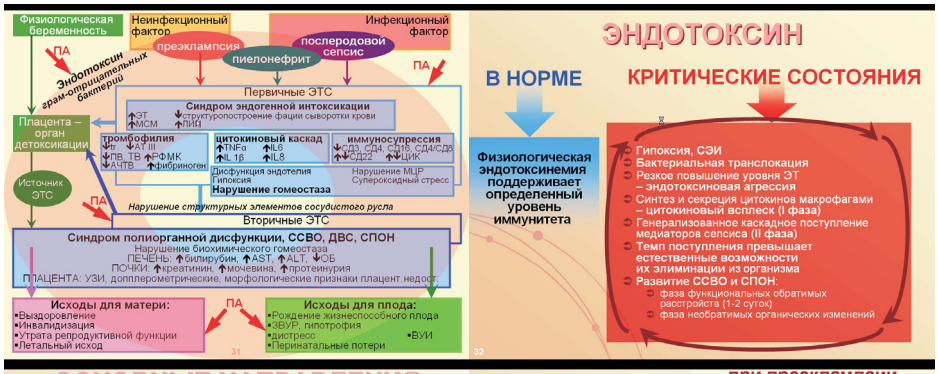
- **Эпидемиологические:** истории болезни беременных, родильниц, новорожденных
- **Клинические:** общий анализ крови у беременных, родильниц, новорожденных, общий анализ мочи
- **Биохимические:** общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, билирубин, аспарагиновая и аланиновая трансаминазы, щелочная фосфатаза, мочевая кислота, холестерин, глюкоза
- **Иммунологические:** клеточное звено иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+), гуморальное звено иммунитета (Ig G, A и M, ЦИК), уровни интерлейкинов (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α)
- **Гемостазиологические:** ПВ, ТВ, фибриноген, РМФК, АЧТВ, ПДФ, АТ III
- **Микробиологические:** бак.посевы выделений из влагалища, лохий, плацент
- **Гистологические:** морфологические и гистох плацент по Ван Гизону
- **Кристаллографические:** морфотипирование сыворотки крови
- **Функциональные:** УЗИ, кардиотокография плода, допплерометрия, пульсовая оксиметрия
- **Статистические**

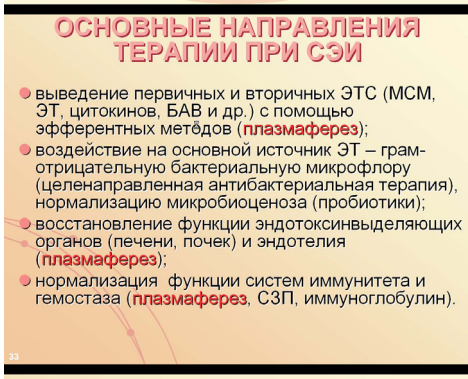
Критерии эндогенной интоксикации:
- Эндотоксин грамотрицательных бактерий
- Молекулы средней массы
- Лейкоцитарный индекс интоксикации

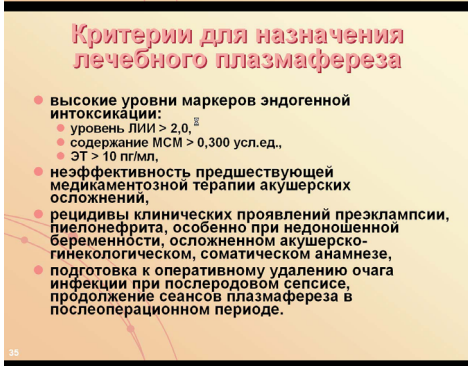
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

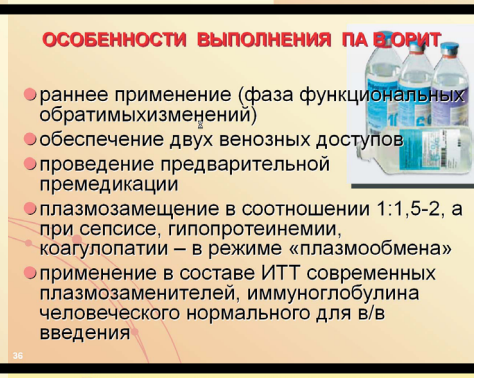


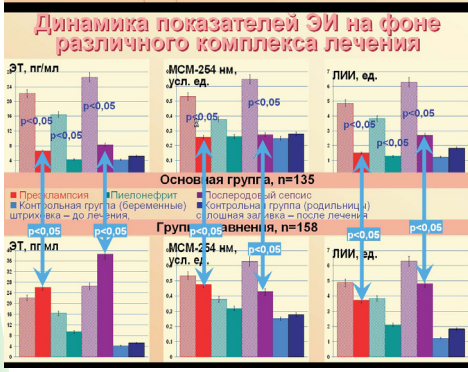
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

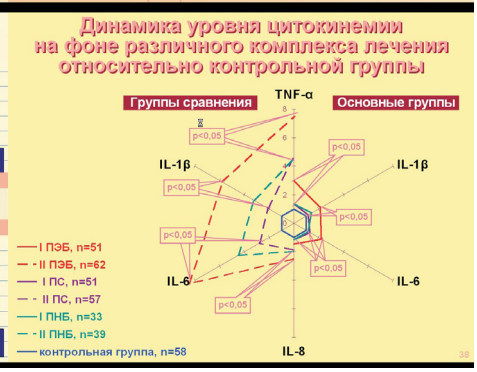


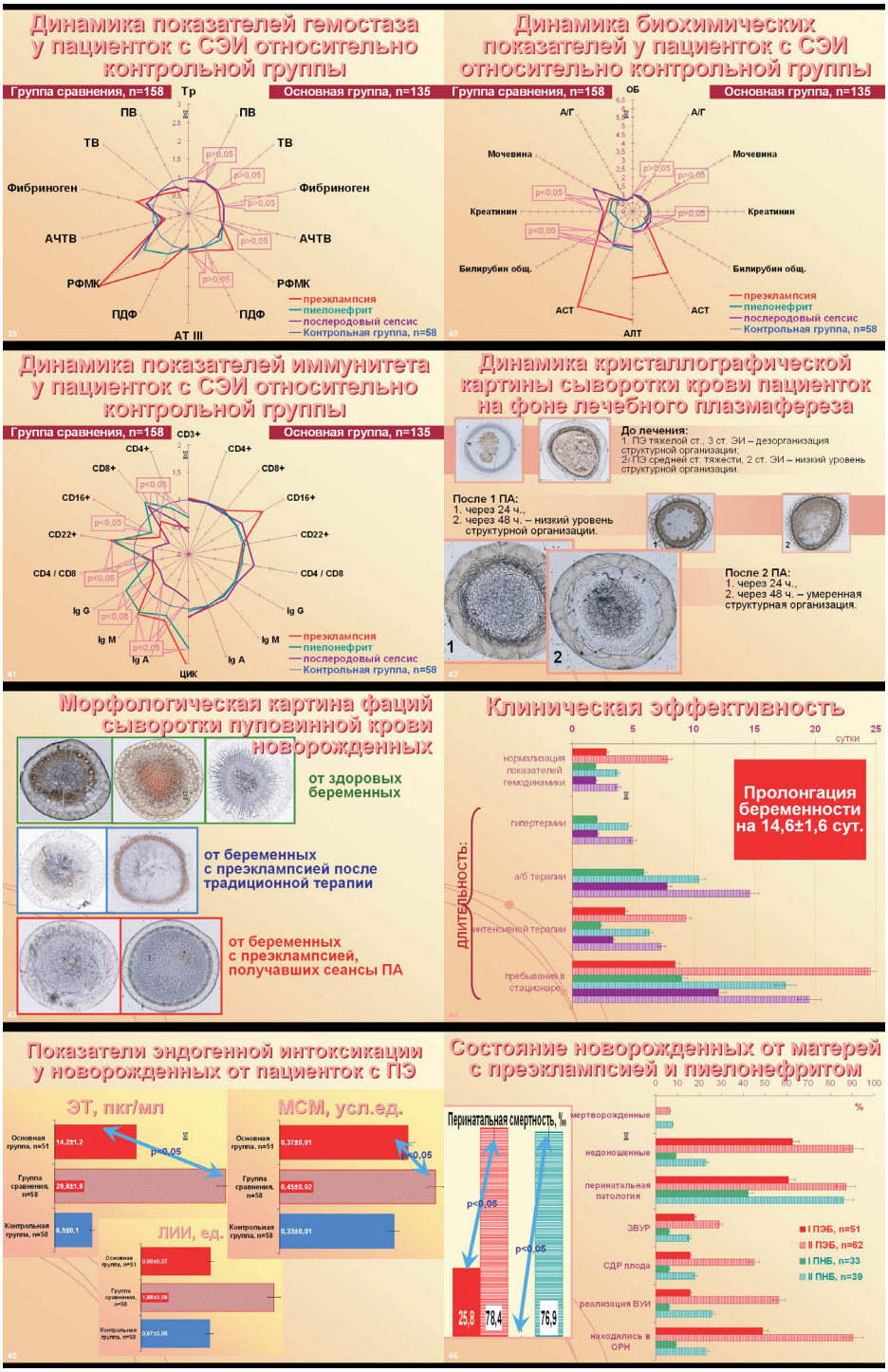


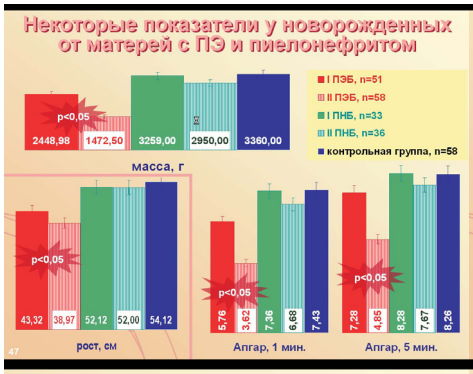









Динамика показателей гемостаза у пациенток с СЭИ относительно контрольной группы
Группа сравнения, n=158
Основная группа, n=135
ПВ
ТВ
Фибриноген
АЧТВ
РФМК
ПДФ
АТ III
преэклампсия
пиелонефрит
послеродовый сепсис
Контрольная группа, n=58
Динамика биохимических показателей у пациенток с СЭИ относительно контрольной группы
Группа сравнения, n=158
Основная группа, n=135
ОБ
А/Г
Мочевина
Креатинин
Билирубин общ.
АСТ
АЛТ
преэклампсия
пиелонефрит
послеродовый сепсис
Контрольная группа, n=58
Динамика показателей иммунитета у пациенток с СЭИ относительно контрольной группы
Группа сравнения, n=158
Основная группа, n=135
CD3+
CD4+
CD8+
CD16+
CD22+
CD4 / CD8
Ig G
Ig M
Ig A
ЦИК
преэклампсия
пиелонефрит
послеродовый сепсис
Контрольная группа, n=58
Динамика кристаллографической картины сыворотки крови пациенток на фоне лечебного плазмафереза
До лечения:
1. ПЭ тяжелой ст., 3 ст. ЭИ – дезорганизация структурной организации;
2. ПЭ средней ст. тяжести, 2 ст. ЭИ – низкий уровень структурной организации.
После 1 ПА:
1. через 24 ч.,
2. через 48 ч. – низкий уровень структурной организации.
После 2 ПА:
1. через 24 ч.,
2. через 48 ч. – умеренная структурная организация.
Морфологическая картина фаций сыворотки пуповинной крови новорожденных
от здоровых беременных
от беременных с преэклампсией после традиционной терапии
от беременных с преэклампсией, получавших сеансы ПА
Клиническая эффективность
сутки
нормализация показателей гемодинамики
гипертермии
а/б терапии
интенсивной терапии
пребывание в стационаре
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ:
Пролонгация беременности на 14,6±1,6 сут.
Показатели эндогенной интоксикации у новорожденных от пациенток с ПЭ
ЭТ, пкг/мл
МСМ, усл.ед.
ЛИИ, ед.
Основная группа, n=51
Группа сравнения, n=58
Контрольная группа, n=58
p<0,05
Состояние новорожденных от матерей с преэклампсией и пиелонефритом
Перинатальная смертность, ‰
25,0
78,4
76,9
p<0,05
мертворожденные
недоношенные
перинатальная патология
ЗВУР
СДР плода
реализация ВУИ
находились в ОРН
I ПЭБ, n=51
II ПЭБ, n=62
I ПНБ, n=33
II ПНБ, n=39



Клинический пример (сепсис)

Больная Г., 34 лет (история родов № 5197, ДРЦОМД) находилась в ОРИТ с

DS: Беременность II, 20 -21 неделя, псевдомонадно-иерсиниозный сепсис, полиорганная недостаточность, анемия средней степени, ДВС-синдром, плацентарная недостаточность, ЗВУР плода, маловодие, хронический ПН, лекарственная болезнь.

Больная продолжала высоко лихорадить с ознобами, сохранялись боль в суставах, мышцах, сыпь, конъюнктивит, прогрессировала полиорганная дисфункция.

Консилиумом принято решение о прерывании беременности по медицинским показаниям путем экстирпации матки с плодом

Выполнено 6 сеансов мембранного и дискретного центрифужного ПА.

Переведена в г/о на 6 сутки, выписана-на 12 сутки.

Больная С., 25 лет, поступила в клинику с диагнозом: Беременность V, 36-37 нед. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Прэклампсия средней степени тяжести. Кровотечение. Лапаротомия. Кесарево сечение в нижнем сегменте.

СЕАНС ПА ПРОВОДИТСЯ В ОПЕРАЦИОННОЙ

При извлечении плода произошла эмболия околоплодными водами. Интерстициальный отек легких. ОРДС.Продленная ИВЛ в течение 3 часов, гормонотерапия, антибактериальная терапия, инфузионно-трансфузионная терапия (СЗП). По окончании операции произведен ПА в объеме 35% ОЦП с 100% замещением донорской СЗП. К концу сеанса отек легких купирован, восстановлена микроциркуляция. Дыхание самостоятельное. На Rö – в легких патологии не выявлено.

Выписана на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример (ПЭ, ГБ, АФС)

Больная Б., 28 лет, поступила в клинику с диагнозом: Беременность III, 24 нед. Прэклампсия средней степени тяжести на фоне ГБ 2 ст. АФС.

В анамнезе 2 самопроизвольных аборта.

Гипертензия до 160-170/100 мм рт ст, протеинурия 1,5-2,0 г/л. Семья категорически отказалась от прерывания настоящей беременности.

*В комплексном лечении ПЭ проведено **3 сеанса ПА в сочетании с иммуноглобулинотерапией.** Удалось стабилизировать гемодинамику и снизить протеинурию, **пролонгировать беременность на 10 дней, провести профилактику СДР плода.***

Затем в связи с ухудшением состояния родоразрешена путем операции кесарево сечение, родилась недоношенная девочка весом 520 гр., которая после длительного пребывания в ОРН была переведена на 2-й этап выхаживания.

Мама выписалась домой с ребенком.

Клинический пример (ПЭ, ПН, ДВС)

Беременная Д., 21 г. (ист.№ 3375, ДРЦОМД), поступила с диагнозом:

«Берем. I, 30 нед. Двойня. Прэклампсия тяжелой степени. Гепатоз беременных. Острый пиелонефрит. Гидронефроз справа II-III ст. Угроза преждевременных родов.

Общее состояние тяжелое, кожные покровы и слизистые оболочки желтушные, с множественными телеангиоэктазиями, на губах – герпетические высыпания.

В клинических анализах: Hb – 109 г/л, Ht – 29 %, tr – 172 г/л, L – 8,0 т/л (мл. – 1, ю – 3, п – 18, з – 56, л – 18, м – 4), ШОЕ – 40 мм/ч, ПВ – 22 сек, ТВ – 18 сек, фибриноген – 3,4 г/л, АЧТВ – 41 сек, РФМК – 4,5 мг %, общий белок – 52 г/л, билирубин – 77,9 мкмоль/л, АЛТ – 410 Е/л, АСТ – 665,2 Е/л, мочевина – 8,6 ммоль/л, креатинин – 262 ммоль/л, мочевая кислота – 631 мкмоль/л; в анализах мочи: белок – 1,2 г/л; лейкоциты – ½ поля зрения, ЛИИ – 4,7 ед.

Клинический пример (ПЭ, ПН, ДВС)

По жизненным показаниям произведено родоразрешение путем операции кесарево сечение. Извлечены недоношенные дети весом 1600 і 1400 г, к сожалению, не выжили.

Сразу после родоразрешения отмечалось улучшение некоторых показателей : АЛТ – 253,8 Е/л, АСТ – 386,0 Е/л, билирубин – 48,4 мкмоль/л;

Затем стали появляться лабораторные (фибриноген – 1,5 г/л, ПВ – 25 сек, АЧТВ – 67 сек, ПИ – 55 %, РФМК – 6,5 мг%)

и клинические проявления ДВС-синдрома в виде желудочно-кишечного, носового кровотечения;

Признаки тяжелой ЭИ (общий белок – 55 г/л, креатинин – 286 ммоль/л, мочевина – 10,0 ммоль/л, билирубин – 38,4 мкмоль/л, АЛТ – 81,8 Е/л, АСТ – 113,5 Е/л).

Несмотря на интенсивную терапию, состояние родильницы постепенно ухудшалось и на 4 сутки послеоперационного периода развернулась картина отека-набухания головного мозга, острая токсико-метаболическая энцефалопатия с симптомом психомоторного возбуждения, настала кома II-III. Переведена на ИВЛ.

С целью коррекции показателей гемостаза и активной детоксикации на 4 и 6 сутки послеоперационного периода проведены сеансы ПА

55

Клинический пример (ПЭ, ПН, ДВС)

Сразу после 1 сеанса ПА отмечалась положительная динамика указанных показателей,

после 2 ПА: АЧТВ – 30 сек, ПВ – 18 сек, РФМК – 4,0 мг%, фибриноген – 2,4 г/л, общий белок – 56 г/л, креатинин – 130,4 ммоль/л, мочевина – 7,8 ммоль/л, билирубин – 32,4 мкмоль/л, АЛТ – 23,7 Е/л, АСТ – 40,4 Е/л.

На 11 сутки комплексного лечения пришла в сознание, проводилась вспомогательная ИВЛ.

На 13 сутки удалена трахеостомическая трубка, дыхание самостоятельное. Переведена в гинекологическое отделение, откуда выписана домой.

Таким образом, своевременное применение ПА позволило быстро справиться с гемокоагуляционными нарушениями, вывести ЭТС, сохранить не только жизнь, но и детородный орган молодой женщине.

56

РЕЗУЛЬТАТ СОВМЕСТНОЙ РАБОТЫ

57

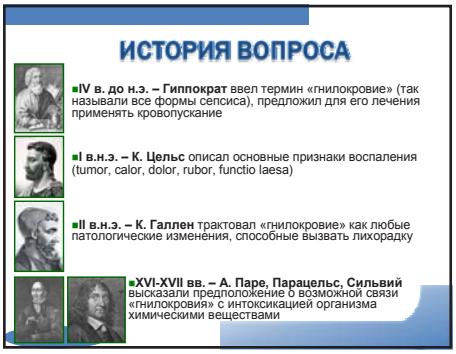
ПРОБЛЕМЫ

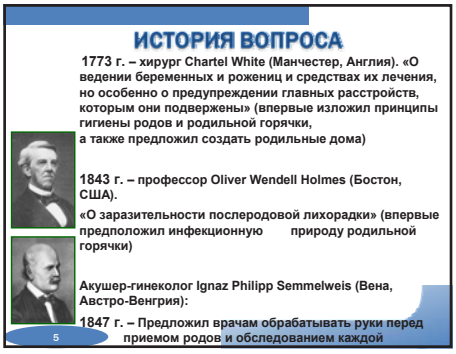
- **Создание специализированных подразделений** – кабинетов или отделений эфферентной терапии во всех перинатальных центрах 2-3 уровня
- **Создание и оснащение современной аппаратурой выездных трансфузиологических бригад** или усиление существующих бригад экстренной помощи оборудованием и специалистами по эфферентной терапии
- **Теоретическая и практическая подготовка медицинского персонала по вопросам гемафереза**
- **Включение методов трансфузиологической гемокоррекции в клинические протоколы оказания помощи в акушерстве**

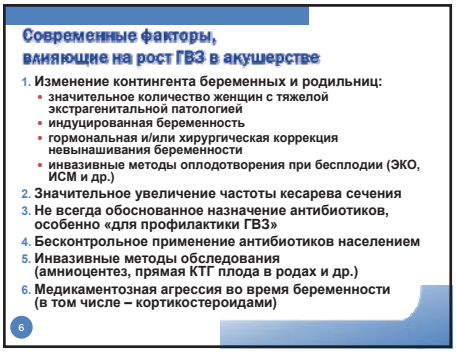
58

Дифференцированный подход к применению методов экстракорпоральной гемокоррекции при гнойно-воспалительных заболеваниях в акушерстве и гинекологии

Ольга Николаевна Долгошапко,
А.Н. Роговой
(Донецк, Украина)







АКТУАЛЬНОСТЬ

- В России и в Украине частота акушерских ГВЗ составляет от 6 до 27%, в структуре материнской смертности эта патология на II-III месте.
- Частота перитонита после кесарева сечения в России за 18 лет (1991-2009 гг.) ⬇ в 25 раз (с 4,66 до 0,19 на 1000 операций).
- Частота септических осложнений после вагинальных родов ⬆ в 2 раза (с 0,75 до 1,34 на 1000 родов).

ПРОБЛЕМА СЕПСИСА – ЭТО ПРОБЛЕМА ВАГИНАЛЬНЫХ РОДОВ !

Суханова Л.П., Леонов С.А. Родовспоможение в России – состояние, тенденции развития, пути совершенствования // Эл. научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2010. - № 2 (14).

7

Акушерский сепсис: что изменилось за эти годы?

- Терминология
- Спектр возбудителей
- Новые данные о патогенезе
- Новые подходы к антибактериальной терапии
- Профилактические мероприятия при оперативном родоразрешении
- Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции

8

Критерии тяжелой инфекции согласно Конференции согласия American College of Chest Physicians (ACCP, 1991):

- Сепсис — системный воспалительный ответ на достоверно выявленную инфекцию при отсутствии других возможных причин подобных нарушений, которые характерны для SIRS/
- Тяжелый сепсис — сепсис, который сопровождается дисфункцией органов, гипоперфузией или гипотензией (АД < 90/40 мм рт.ст.). Гипоперфузия включает, но не ограничивается лактатацидозом, олигурией, либо нарушением сознания.

9

Классификация акушерских ГВЗ согласно МКБ-X

O85-O92 – Осложнения, связанные преимущественно с послеродовым периодом

- O85 – Послеродовой сепсис: послеродовой (ая) эндометрит; лихорадка; перитонит; септицемия
- O86 – Другие послеродовые инфекции:
- O86.0 – Инфекция хирургической раны: инфицированная (ый) рана кесарева сечения; шов промежности
- O86.1 – Другие инфекции половых путей после родов: цервицит; вагинит
- O86.2 – Инфекции мочевых путей после родов
- O86.4 – Гипертермия неясного происхождения, возникшая после родов: послеродовая инфекция БДУ; пирексия БДУ
- O91 – Инфекции молочной железы, связанные с деторождением:
- O91.1 – Абсцесс молочной железы: абсцесс; гнойный мастит; субареолярный мастит
- O91.2 – Негнойный мастит, связанный с деторождением

O75.3 – Другие инфекции во время родов: септицемия во время родов

O41.1 – Инфекции амниотической полости и плодных оболочек: амнионит; хорионамнионит; мембранит; плацентит

Спектр возбудителей акушерских ГВЗ

30-е гг. XX в.
- стрептококки

40-60-е гг. XX в.
- стафилококки

70-80-е гг. XX в.
- грам-отрицательные аэробы (E.coli)

Конец XX – начало XXI вв.
- аэробно-анаэробная микст-инфекция с преобладанием анаэробов

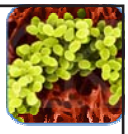
11

Повреждающие факторы микроорганизмов

ТОКСИНЫ	ФЕРМЕНТЫ
лейкоцидин	*коагулаза*
гемолизины	*гиалуронидаза*
кардиотоксины	*лецитиназа*
энтеротоксины	*фибринолизин*
эксфолиантные токсины	

12

Повреждающее действие *Staphylococcus aureus*



Фибринолизин – отрицательное влияние на свертывающую систему крови ➡ генерализация патологического процесса

Коагулаза – ⬇ свертывающей способности периферической крови, нарушение гемодинамики ➡ тканевая гипоксия

Эксфолиантные токсины – пузырчатка у новорожденных, локальное

13

Повреждающее действие микроорганизмов

Streptococcus –
- О-стрептолизин ⇨ кардиотоксическое действие; деструктивное влияние на ткани;
- цитотоксины ⇨ повреждение почечных клубочков

Klebsiella – токсины, усиливающие выпот жидкости в ткани

Proteus – содержит липосахариды клеточной мембраны

Pseudomonas aeroginosa
- эндотоксин А
- гемолизины
- лейкоцидин
- коагулаза
- эластаза

Патогенез сепсиса и септического шока

Основа патогенеза сепсиса – **повреждение эндотелия сосудов**

Медиаторы повреждения эндотелия при сепсисе:
- Туморнекротизирующий фактор (TNF)
- Провоспалительные цитокины (IL 1, 6, 8)
- Фактор активации тромбоцитов (PAF)
- Лейкотриены (B4, C4, D4, F4)
- Тромбоксан А2
- Простагландины (E2, E1)

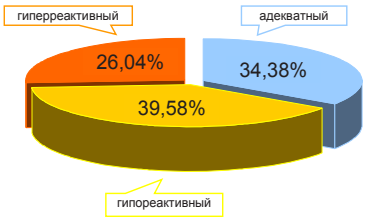
15

Биологические эффекты медиаторов воспаления

Медиатор	Умеренное ↑	Резкое ↑↑↑
TNF	▪ Активация нейтрофилов ⬇ ▪ Активация фагоцитоза ➡ лизис бактерий ▪ Митогенное влияние на фибробласты ➡ регенерация тканей, заживление ран	▪ Блокада вазопрессорных рецепторов ➡ циркуляторный коллапс ▪ Ишемическое повреждение тканей, некроз ▪ Тромбоз сосудов, ДВС
IL-1	▪ Пирогенный эффект ➡ гипертермия ▪ Синтез белков острой фазы ▪ Активация нейтрофилов ▪ Усиливает синтез Т- и В-лимфоцитов, Ig	▪ Выраженная гипертермия (до 40ºС и выше) ▪ Повреждение тканей, некроз ▪ Блокада вазопрессорных рецепторов ➡ гипотензия вплоть до шока

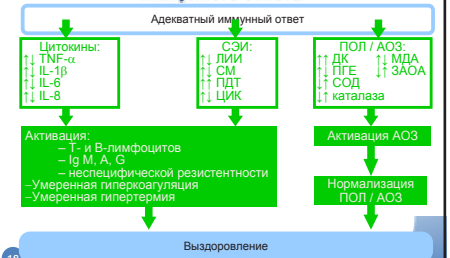
16

Типы иммунного ответа у обследованных женщин (n=96)



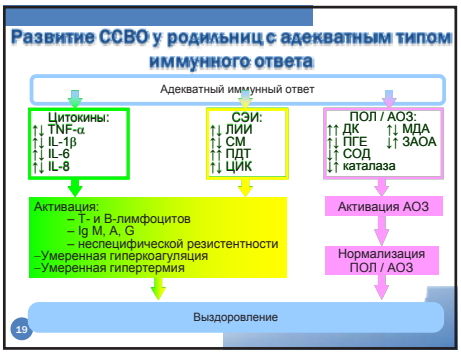
17

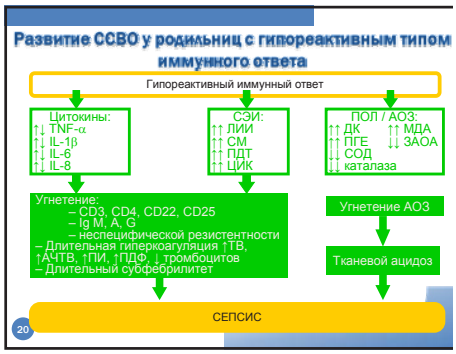
Развитие ССВО у родильниц с адекватным типом иммунного ответа

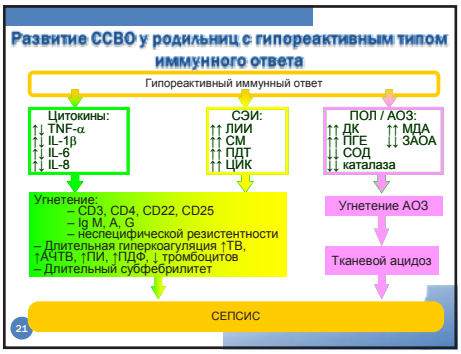


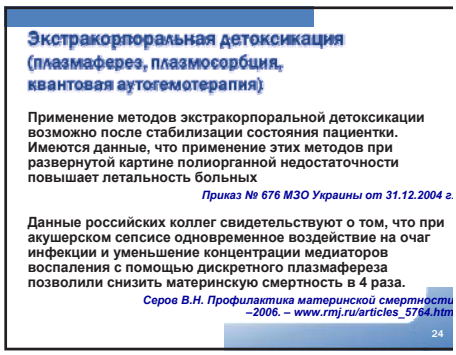
18

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments









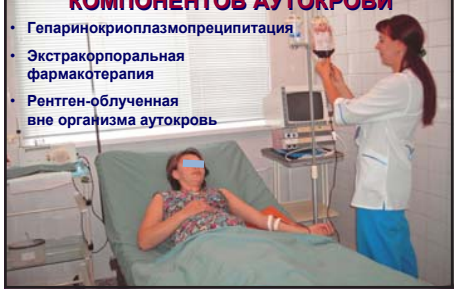
МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ДРЦОМД

- ОЗОНОТЕРАПИЯ
- ЭФТ
- ПЛАЗМАФЕРЕЗ
- ПЛАЗМОСОРБЦИЯ
- АУФОК
- РЕНТГЕН-ОБЛУЧЕННАЯ ВНЕ ОРГАНИЗМА АУТОКРОВЬ (РОВОАК)

25

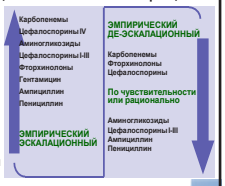
МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ КОМПОНЕНТОВ АУТОКРОВИ

- Гепаринокриоплазмопреципитация
- Экстракорпоральная фармакотерапия
- Рентген-облученная вне организма аутокровь



Антибактериальная терапия

- Антибактериальная терапия должна начинаться в течение первого часа с момента распознавания тяжелого сепсиса после проведения бак.посевов из предполагаемых очагов инфекции
- Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия может проводиться двумя разными способами:
- Начало а/б терапии 1 или 2 препаратами, действующими на предполагаемый источник инфекции
- При выборе препаратов следует руководствоваться данными бак.мониторинга в данном лечебном учреждении
- Антибактериальный режим следует переоценивать через 48-72 часа, и при неэффективности антибиотика заменять его другим



27

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- Эксфузия крови (5-7мл/кг)
- Центрифугирование с целью получения клеточной массы
- Введение в клеточную массу высшей разовой дозы растворенного антибактериального препарата с добавлением 0,5-2 мл АТФ
  - Инкубация клеточной смеси с АБ в течение 20-25 мин при 22-25°С
  - Аутогемотрансфузия
  - Повторение сеансов каждые 24-48 ч 3-5 раз

28

ПОКАЗАНИЯ К ЭАТ

- Метроэндометрит (в т. ч. после кесарева сечения); гнойные заболевания придатков матки (пиосальпинкс); пельвиоперитонит,перитонит,сепсис;
- Урогенитальная инфекция
- Экстрагенитальная патология
- Абсцедирующие заболевания легких; остеомиелит; острая пневмония; эмпиема плевры; острый холецистит, панкреатит; пиелонефрит; диабетическая остеоартропатия

ЭФФЕКТЫ ЭАТ

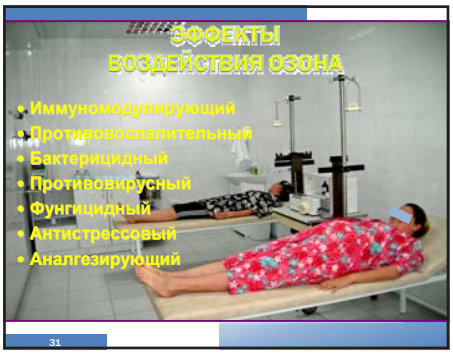
- сокращение длительности заболевания и лечения
- снижение количества осложнений
- органосохраняющие операции
- более быстрое очищение ран и разрастание грануляций
- иммуностимуляция

29

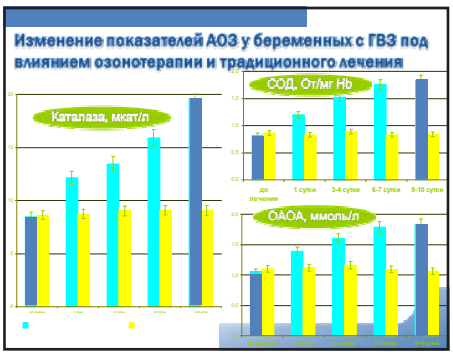
ОЗОНОТЕРАПИЯ

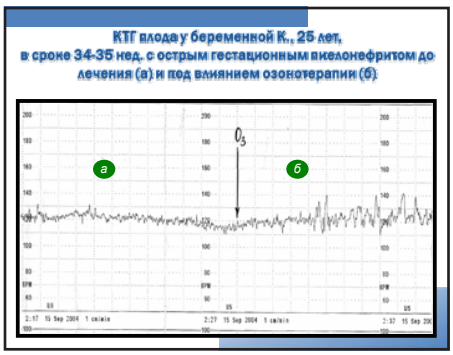
- Острая внегоспитальная пневмония у беременных и родильниц
- Гестационный пиелонефрит
- ССВО
- Преэклампсия и другие гипертензионные состояния у беременных и родильниц
- ОРВИ любой этиологии
- Хр. внутриутробная гипоксия плода

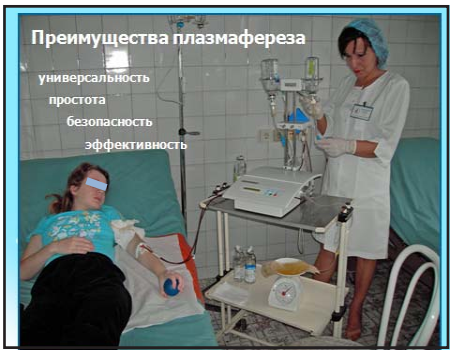
30


ЭФФЕКТЫ
ВОЗДЕЙСТВИЯ ОЗОНА
• Иммуномодулирующий
• Противовоспалительный
• Бактерицидный
• Противовирусный
• Фунгицидный
• Антистрессовый
• Аналгезирующий
31

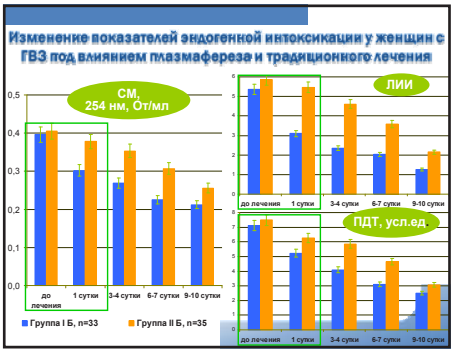
Динамика уровней провоспалительных цитокинов у беременных с ГВЗ под влиянием озонотерапии и традиционного лечения (пкг/мл)
TNF-α
IL-1β
до лечения
1 сутки
3-4 сутки
6-7 сутки
9-10 сутки
Группа II А, n=37

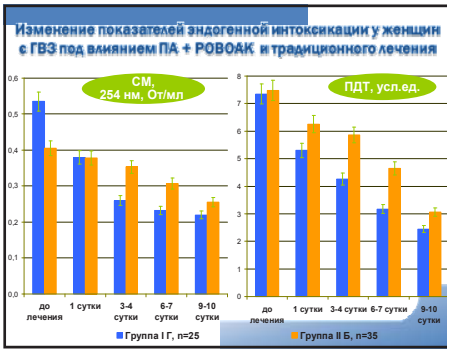

Изменение показателей АОЗ у беременных с ГВЗ под влиянием озонотерапии и традиционного лечения
Каталаза, мкат/л
СОД, От/мг Hb
ОАОА, ммоль/л

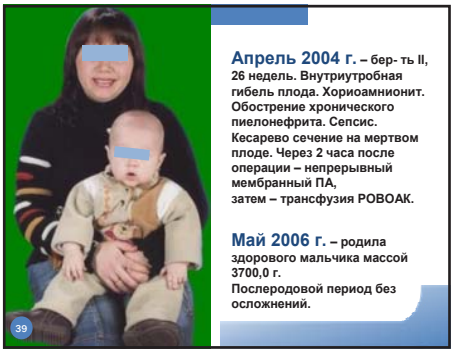

КТГ плода у беременной К., 25 лет, в сроке 34-35 нед. с острым гестационным пиелонефритом до лечения (а) и под влиянием озонотерапии (б)
а
б
O3

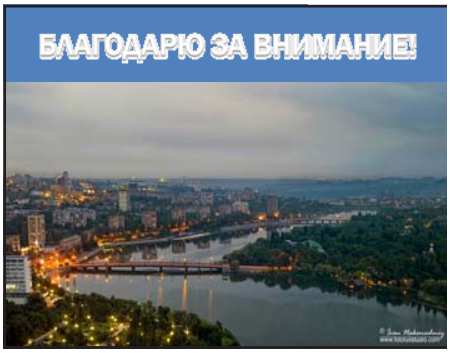

Преимущества плазмафереза
универсальность
простота
безопасность
эффективность

Динамика уровней провоспалительных цитокинов у пациенток с ГВЗ под влиянием плазмафереза и традиционного лечения (пкг/мл)
TNF-α
IL-1β
IL-6
IL-8
Группа I Б, n=33
Группа II Б, n=35
до лечения
1 сутки
3-4 сутки
6-7 сутки
9-10 сутки
36


Измененке показателей эндогенной интоксикации у женщин с ГВЗ под влиянием плазмафереза и традиционного лечения
СМ, 254 нм, От/мл
ЛИИ
ПДТ, усл.ед.
до лечения
1 сутки
3-4 сутки
6-7 сутки
9-10 сутки
Группа I Б, n=33
Группа II Б, n=35


Измененке показателей эндогенной интоксикации у женщин с ГВЗ под влиянием ПА + РОВОАК и традиционного лечения
СМ, 254 нм, От/мл
ПДТ, усл.ед.
до лечения
1 сутки
3-4 сутки
6-7 сутки
9-10 сутки
Группа I Г, n=25
Группа II Б, n=35


Апрель 2004 г. – бер- ть II, 26 недель. Внутриутробная гибель плода. Хориоамнионит. Обострение хронического пиелонефрита. Сепсис. Кесарево сечение на мертвом плоде. Через 2 часа после операции – непрерывный мембранный ПА, затем – трансфузия РОВОАК.
Май 2006 г. – родила здорового мальчика массой 3700,0 г. Послеродовой период без осложнений.
39


БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Аферезные технологии в профилактике и лечении гемолитической болезни плода и новорожденного

Владимир Васильевич Ветров, М.А.Вьюгов, Г.Г.Бараташвили, С.В.Сидоркевич, Н.В.Пугина, В.А.Воинов, Д.О.Иванов, И.В.Мызникова, В.Е.Васильев (Санкт-Петербург, Россия)

ФБГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»
Институт Перинатологии и Педиатрии

Аферезные технологии в профилактике и лечении гемолитической болезни плода и новорожденного

Ветров В.В., Вьюгов М.А., Бараташвили Г.Г., Сидоркевич С.В., Пугина Н.В., Воинов В.А., Иванов Д.О., Мызникова И.В., Васильев В.Е.

Санкт- Петербург, 2013 г.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на этиопатогенетическую сущность, аферезные технологии до сих пор не нашли широкого применения при резус-иммунизации у беременных

История вопроса

Резус-иммунизация была первой акушерской патологией, при которой стали применять плазмаферез (ПА)

Поначалу, в 70 – 90 гг. XX века, врачи увлекались большими объемами плазмоэксфузий (до 45-56 литров за беременность) с заменой на донорскую свежезамороженную плазму (СЗП) от разных доноров. То есть, на один иммуноконфликт наслаивали другие и сами исследователи отмечали недостаточную эффективность метода, отказываясь от него (Gaham-Pole J. et al., 1977; Прошина И.В. и Харчева Ж.Э., 1995).

По сути, метод был дискредитирован

Тактика в США

Согласно Руководства по применению терапевтического афереза, основным методом лечения аллоиммунизации у беременных считается переливание донорских эритроцитов внутриутробному плоду.

Курс плазмообмена (3 процедуры через день-два) и/или использование внутривенного введения иммуноглобулина рекомендуются до 20 недель беременности, а иногда и позднее, при наличии высокого риска потери плода из-за развития симптомов водянки (Szczepiorkowski Z. M. et al., 2010)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Ведущая точка зрения к

- Только при иммунизации ПА следует использовать с беременности, а при иных ситуациях – нельзя;

- Предлагается наблюдение, лишь при развитии тяжелой анемии плоду ему проводится внутрисосудистое вливание донорских эритроцитов, часто - и повторное;

Однако, переливания донорских эритроцитов плоду более сложное, чем ПА, доступно лишь специализированным центрам.

При этом осложнения достигают 10-15%, а перинатальная смертность составляет 138/1000 -182/1000

(Айламазян Э.К. и соавт., 2009; Савельева Г.М. и соавт., 2011;

Другая точка зрения

- Применение курсов среднеобъемного плазмафереза (эксфузия 20-40% от расчетного ОЦП), как в изолированном варианте, так и в сочетании с иммуноглобулином, является действенной мерой профилактики ГБП и ГБН; -При этом осложнений, как правило, не отмечается и, по сравнению с вышеупомянутой тактикой, в 2,5 раза, снижается частота средне - тяжелых форм ГБН, а потребность в заменном переливании крови (ЗПК) плоду – в 3 раза (Сухих Г.Т. и соавт., 2012).

Аналогичные данные при применение АТ (ПО) есть и в зарубежной литературе (Ruma M.S. и др., 2010; Isojima S. et al., 2011).

Свой опыт и цель исследования

Мы располагаем 15-летним опытом использования при резус-иммунизации у беременных различных аферезных технологий

Целью работы явилось сравнение результатов применения у беременных с резус-иммунизацией аферезных технологий (АТ) и традиционных мер, включая переливания крови внутриутробному плоду

Варианты аферезных технологий

АТ проводились в трех разных учреждениях, в разных вариантах у 129 женщин (основная группа), в зависимости от технических возможностей учреждения, наличия сопутствующей патологии у пациентки, уровней антител в крови.

Учреждение	Основная группа (n=129)	Контрольная группа (n=88)
Роддом № 10, г. С.Петербург (n=103; 1:32-1:256)	Мало-, среднеобъемный центрифужный ПА – 84	15
Роддом г. Таганрога (n=51; 1:32-1:256)	Среднеобъемный мембранный ПА – 36	19
Перинатальный центр, г. С...	КПС, КПФ, ПО	

Особенности курсов АТ

- 1-й вариант - центрифужный ПА с ранних сроков беременности, в среднем 8,7 процедур. Вв сочетании с УФОК 8-10 раз. Общее количество эксфузированной за беременность плазмы не превышало 2000 – 5000 мл (1- 2 ОЦП).

- 2-й вариант - мембранный ПА, начиная с 23-24 недель беременности, сеансы с интервалом в 1-2 недели, на курс в среднем 4,2 процедуры. Эксфузия 600±25,5 плазмы за сеанс, на курс 1-1,5 ОЦП. Помимо этого, в 28 недель пациентки получали иммуноглобулинотерапию (интратект в дозе по 5,0 грамм дважды с интервалом в два дня).

Возмещение потерь плазмы проводили кристаллоидами 200 мл 10% глюкозы и раствором ГЭК 300-400 мл.

-3-й вариант - в 20-28 недель беременности проводили курсы ПО на криосорбированную аутоплазму (КПС - 3 женщины), ПО на 5% раствор альбумина (3 женщины) и чередования этой операции с КПФ (3 женщины).

Показания, противопоказания для АТ

Показания для процедур:

- резус-иммунизация с титром антител 1:32 и выше.

Противопоказания:

АБСОЛЮТНЫЕ –

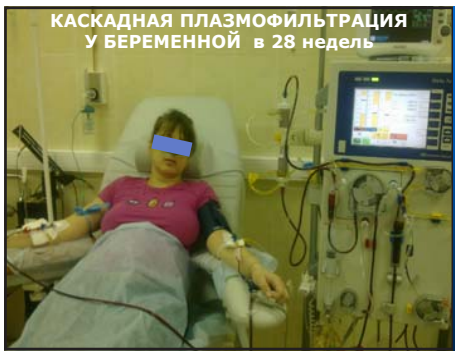
- необратимые изменения со стороны жизненно-важных органов и кровотечение, отмирающий плод

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ-

- анемия (гемоглобин менее 90 г/л) и гипопротеинемия (общий белок крови менее 60 г/л).

ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ

В динамике беременным основной и контрольной групп проводили общеклинические, акушерские исследования, методы УЗИ, кардиотокографии (КТГ), допплерометрии (ДПИ), использовали скрининг-идентификацию титра резус-антител. Количественные данные подвергали стандартной статистической обработке.



Данные анамнеза в группах женщин практически не отличались

Повторнобеременных женщин – 98,1%;
Роды - у 74,8%;
Аборты – 23,2%
Профилактику анти-D-глобулином получили только пять из них

- гибель плода при предыдущих родах от ГБН – у восьми (4,5%) женщин;
- гинекологитческая патология – у 54,1%;
- соматическая патология – 92,4%

Осложнения при беременности, %%

Осложнения беременности	Основная группа (n=129)	Контрольная группа (n=53)
Угроза Невынашивания	26,9±4,3%	34,0±7,0%
Пиелонефрит	9,3±2,5%	16,7±5,9%
Преэклампсия	10,2±2,9%	30,2±6,9%*
Холестатический гепатоз	4,6±2,0%	15,1± 5,5*
Синдром ЗВУР плода	8,2±2,5%	35,8±7,1%*

Динамика титра антител резус

У ВСЕХ БОЛЬНЫХ ИСХОДНО И В ДИНАМИКЕ ВЫЯВЛЯЛИСЬ РЕЗУСНЫЕ АНТИТЕЛА ПОДКЛАССОВ IgG1 и IgG3, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ГЕМОЛИЗУ ЭРИТРОЦИТОВ ПЛОДА

НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АТ ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ СРОКА БЕРЕМЕННОСТИ В АБСОЛЮТНОМ БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ ТИТР АНТИТЕЛ ДЕРЖАЛСЯ НА ПРЕЖНИХ УРОВНЯХ, ИЛИ СНИЖАЛСЯ К МОМЕНТУ РОДОВ НА 2-3 ПОРЯДКА

В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ ТИТР АНТИТЕЛ, КАК ПРАВИЛО, ПОСТОЯННО ВОЗРАСТАЛ, ДОСТИГАЯ НЕРЕДКО КРИТИЧЕСКИХ УРОВНЕЙ (1 : 2048 – 1 : 8192)

Исходы беременности и родов

Показатель	Основная группа (n=129)	Контрольная группа (n=53)
Преждевременные	37,0%	62,3%*
Кесарево сечение, в т.ч.	17,6%	47,2*
	26,3%	56,6%*
Оценка по Апгар 7	25,0%	52,8%*
Проявления средне-тяжелой ГБ у	67,0%	88,7%*
Перинатальная смертность,	1 (9,2/1000)	4 (75,5/1000)
Заменное переливание	11,0%	50,0%*
Средний койко-день в	6,9	11,8*

Потребность в ЗПК у детей

Учреждение	Основная группа (n=109)	Контрольная группа (n=53)
Роддом №. 10, г. С.Петербург (n=103)	11,9%	26,3%
Роддом г. Таганрога (n=31)	Нет	53,3%*
	22,2%	80,0*
Перинатальный центр,		
Итого (n=154)	11,0%	51,0%*

Данные Перинатального центра

Показатель	КПС, ПО, КФ (n=9)	ВПДЭ (n=19)
Титр антител с	1:32-1:64	1:32-1:64
Титр антител	1:1024-1:2048	1:1024-1:2048
Титр антител к	1:512-1024;	1:2048- 4096
Срок беременност	36-38	32-35
Кесарево сечение	22,2%	73,7%
Перинатальн	Нет	4 (210,6/1000)
Масса плодов, гр.	2750-3420	2300 –2780

Данные Перинатального центра (продолжение)

Показатель	КПС,ПО,КПФ (9 чел.)	Переливаания крови Плоду (19чел.)
Апгар менее 7	1 из 9	10 из 15 живых
Тяжелая ГБ	2 из 9	14 из 15
Другие б-ни	2	у 11 из 15 живых
Судороги	Нет	у 3 из 15 живых
ЗПК	у 2 (по 1 разу)	13 (по 2,3 раза)
Лечение в реанимации-	у 1 (до 1	у 12 из 15 живых (от 1 до 15 суток)
Средний	10,8	15,1

Некоторые особенности

Процедура ВПДЭ очень опасна:

- пять раз были неудачные попытки (тромбоз иглы, выход иглы из сосуда и др.);
- четыре плода погибли в ближайшие дни;
- в трех наблюдениях отмечено резкое ухудшение состояния плодов сразу после ВПДЭ, что потребовало срочного оперативного родоразрешения.

При проведении АТ угрожающих жизни матери и плода осложнений не было, все женщины родоразрешались в плановом порядке в основном через естественные родовые пути.

Повторимся

Осложнений в курсе ПА, как правило, не отмечается и, по сравнению с выжидательной тактикой и переливаниями крови внутриутробному плоду, в 2,5 раза, снижается частота средне - тяжелых форм ГБН, а потребность в заменном переливании крови (ЗПК) плоду – в три раза

(Сухих Г.Т. и соавт., 2012).

Аналогичные данные при применение АТ (ПО) есть и в зарубежной литературе

(Ruma M.S. и др., 2010; Isojima S. et al., 2011).

Лечебные свойства АТ для системы мать-плацента-плод

- детоксикация (удаление фрагментов разрушенных клеток крови плодв);
- иммунокоррекция (удаление избытка антител, антигенов, ЦИК);
- реокоррекция.

А ТАКЖЕ:

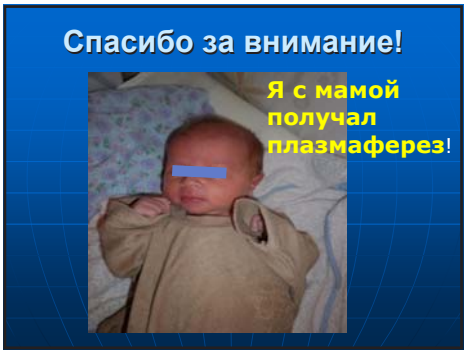
- разгрузка систем естественной детоксикации;
- усиление компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте;
- нормоволемический;
- противоотечный и пр. эффекты

Особенность АТ

Аферезные методики, в силу указанных лечебных эффектов, обладают **профилактическими и лечебными свойствами** в отношении развития, прогрессирования ГБПН при резус-иммунизации у беременных

Выводы

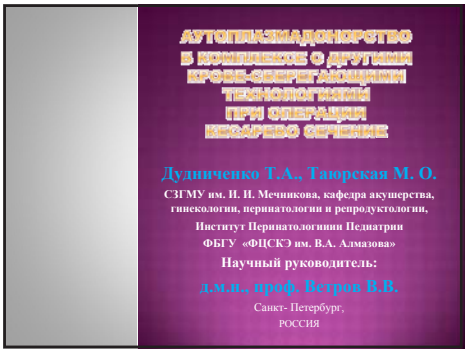
1. Выжидательная тактика при резус иммунизации опасна и губительна для плода
2. Курсы АТ должны проводиться при подготовке к беременности и при беременности под контролем уровня резус-антител (выше 1:32), в сочетании с иммуноглобулинотерапией (в 28 недель)
3. Процедура ВПДЭ должна быть операцией резерва для запущенных случаев, при отсутствии эффекта от АТ, чего, при раннем назначении процедур, не бывает

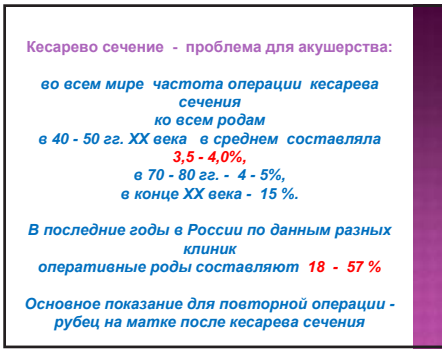

Спасибо за внимание!
Я с мамой
получал
плазмаферез!

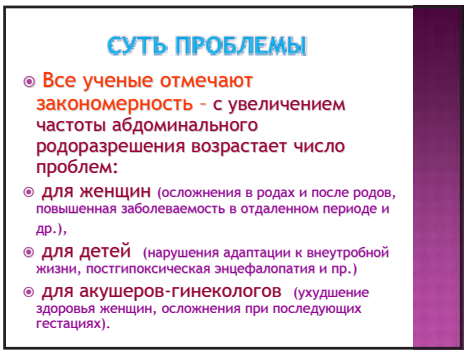
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

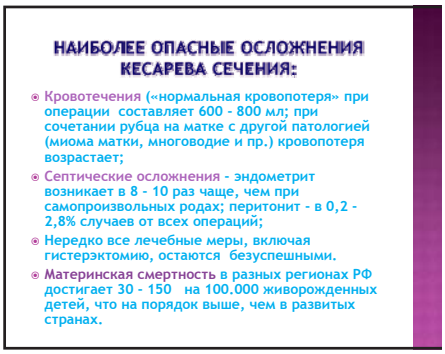
Аутоплазмодонорство в комплексе с другими кровесберегающими технологиями при операции кесарево сечение

Татьяна Александровна Дудниченко, Мария Олеговна Таюрская
(Санкт-Петербург, Россия)









Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ ДЛЯ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

- Экстрагенитальная и генитальная патология (инфекции, заболевания печени, почек и пр.);
- Осложнения беременности (анемия, гестоз, холестатический гепатоз и пр.);
- Осложнения, операции и пособия в родах ;
- Ятрогении (наркоз, переливания донорской крови, аллергия на синтетические коллоиды и пр.);
- Прочие (профредности и др.).

При наличии неблагоприятных факторов ***в комплексе мер профилактики патологической кровопотери при оперативном родоразрешении у беременных широко применяется предоперационная заготовка аутоплазмы, но также*** требуется применение современных кровесберегающих технологий, в частности аппаратной реинфузии крови, и временной эмболизации маточных артерий.

ЦЕЛИ ДАННОЙ РАБОТЫ

- **1. Изучение возможности использования у *беременных с рубцом на матке после кесарева сечения программу аутоплазмодонорства для профилактики патологической кровопотери в родах и для уменьшения применения при родоразрешении донорских гемокомпонентов*.**
- **2. Изучение возможности сочетания аутоплазмодонорства, аппаратной реинфузии крови (АРК) и временной эмболизации маточных артерий (ВЭМА) при проведении операции кесарево сечение (КС).**

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

- Основная группа (n = 198) :
- **1-я подгруппа (n=177)** , родили путем кесарева сечения;
- **2-я подгруппа (n=21),** родили естественным путем
- Контрольная группа (n = 100) :
- **3-я подгруппа (n=82)** , родили путем кесарева сечения;
- **4-я подгруппа (n=18),** родили естественным путем

ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА (В ЦЕЛОМ В ОСНОВНОЙ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ ДАННЫЕ ПРАКТИЧЕСКИ ИДЕНТИЧНЫ)

- Чаще возраст старше 30 лет (56,7± 2,9%);
- У 68,1% пациенток в анамнезе были гинекологические, чаще воспалительные, заболевания;
- У 71,5% в анамнезе были аборты, чаще повторные;
- Соматическая патология (ожирение, заболевания почек и пр.) была 89% обследованных женщин, при этом у каждой второй было по несколько болезней;
- 13,8% женщин - хронические курильщицы;
- 10% страдали аллергией различного генеза;
- У 7,4% имелись профессиональные вредности.
- Особенность - чаще эти признаки были у женщин из 1-й и 3-й подгрупп

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

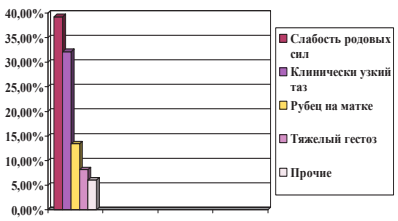
ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ В АНАМНЕЗЕ

1 операция - 86,6%;
2 операции - 11,7%;
3 операции - 1,7 %

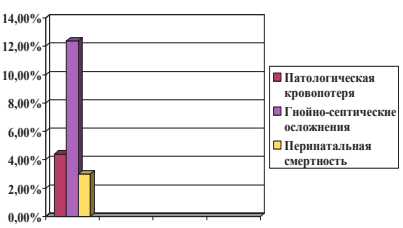
Еще у 18 из 298 беременных (6,0 %) ранее были выполнены гинекологические операции на матке (13 - миомэктомия, 5 - трубная беременность с иссечением маточного угла).

Таким образом, всего с несколькими рубцами на матке было 58 из 298 наблюдавшихся женщин (19,5 %) и абсолютное большинство из них (54) были из 1-й и 3-й подгрупп.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРЕДЫДУЩЕГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ (ЧАЩЕ - ЭКСТРЕННЫЕ)



ОСЛОЖНЕНИЯ ПРЕДЫДУЩИХ РОДОВ (ВСЕ - У ПАЦИЕНТОК ИЗ 1-Й И 3-Й ПОДГРУПП)



СРОКИ НАСТУПЛЕНИЯ НАСТОЯЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ПРЕДЫДУЩИХ РОДОВ

- До 2 лет - 8,1 % обследованных (все из 1-й и 3-й подгрупп) ;
- 2-5 лет - 41,6 % женщин ;
- Более 5 лет - 50,3% беременных (в т.ч. большинство из 2-й и 4-й подгрупп)

Представленные данные показывают, что из - за отягощенного акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, заболеваний и осложнений при беременности, предстоящих, чаще оперативных, родов *беременные с рубцом на матке представляют собой группу крайне высокого риска по развитию патологической кровопотери в родах.*

ВАРИАНТЫ ПРОГРАММ АУТОПЛАЗМОДОНОРСТВА У БЕРЕМЕННЫХ С РУБЦОМ НА МАТКЕ

- **1 вариант** (145 женщин с предполагаемой обычной кровопотерей в родах) - 1 сеанс ПА и УФОК с заготовкой = **300 мл плазмы;**
- **2 вариант** (40 женщин - при сочетании неблагоприятных факторов риска по развитию патологической кровопотери) - 2 - 3 сеанса ПА и УФОК с заготовкой **600-900 мл плазмы**
- **3 вариант** (4 женщины - при предполагаемом расширении объема операции до гистерэктомии (миома матки - 2), и предполагаемой массивной кровопотерей (полное предлежание плаценты - 2) - 1 - 2 сеанса ПА и УФОК с заготовкой = **300-600 мл** плазмы плюс заготовка цельной крови в среднем 175 мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

- Возмещение при эксфузии плазмы проводили физиологическим раствором натрия хлорида, 200 мл 10% раствора глюкозы (у большинства родильниц - и свежезамороженной аутоплазмой) в общем объеме на 30-40% превышающем объем плазмопотери при ПА;
- У всех беременных и у 21 родильницы сохраняли аутоплазму путем замораживания при температуре минус 30 градусов по Цельсию;
- Всего при 311 операциях ПА было запасено 82,8 литров аутоплазмы, возвращено больным после операции и в ходе лечения (родильницам) 81,0 литр (97,8%);
- Осложнений при заготовке и переливании АП не было

ОСОБЕННОСТИ СЛУЧАЕВ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ КРОВОПОТЕРЬ ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ РОДАХ

- Патологическая кровопотеря в основной группе отмечалась только при сочетании рубца на матке с предлежанием плаценты и сопутствующей операцией по поводу миомы матки (миомэктомия, гистерэктомия);
- В контрольной группе избыточная кровопотеря была у женщин с этой же патологией и еще у трех женщин, перенесших гестоз при беременности;
- Дозы переливаемой донорской ЭМ и СЗП больным из контрольной группы были соответственно в 1,9 и в 2,4 раза больше, чем в контроле и от разных доноров;

ВЫВОДЫ:

- Предлагаемая программа аутодонорства для беременных с рубцом на матке после кесарева сечения отличается от рекомендаций других авторов избирательностью и сочетанностью;
- Широкое использование аутоплазмы способствует снижению частоты применения донорских гемокомпонентов и синтетических коллоидов как в родах, так и в курсе ЭТ у родильниц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы располагаем успешным опытом комплексного использования указанных кровесберегающих технологий у 33 больных.

У **11 пациенток** с предлежанием плаценты операцию проводили планово, в два этапа:

1) катетеризация устьев маточных артерий перед операцией КС;

2) сразу после извлечения плода выполняли собственно (ВЭМА) частицами гемостатической губки с целью остановки профузного кровотечения.

Еще **у 4** пациенток с продолжающимся маточным кровотечением на второй день после КС была выполнена экстренная ВЭМА частицами гемостатической губки, как кровоостанавливающее средство.

Технически ВЭМА проводили под местной анестезией (лидокаин) после катетеризации бедренной артерии и рентген-визуальной катетеризации устьев маточных артерий катетерами Roberts Uterine Curve диаметром 4-6 F. (выполнено **у 18 пациенток**).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Осложнений при проведении ВЭМА и в отдаленном периоде не было.

У всех пациенток ВЭМА **способствовала уменьшению кровопотери** при кесаревом сечении, суммарная кровопотеря не превышала **900 мл**.

У родильниц после операции кесарева сечения ВЭМА также была успешной, **способствовала прекращению кровотечения, сохранению матки.**

Во всех случаях контрольные допплер-исследования (на 2,7 сутки) показали восстановление кровотока в матке, инволюция ее была нормальной, послеродовой период протекал без осложнений.

ВЫВОДЫ:

Комплексное применение кровесберегающих технологий (АПД, АРК и ВЭМА) безопасно, способствует профилактике массивной кровопотери, позволяет полностью исключить использование донорских гемокомпонентов при КС по поводу полного предлежания плаценты и рубцов на матке.

Плазмаферез как метод лечения новорожденных с синдромом эндогенной интоксикации

Ростислав Валентинович Зауральский, И.А.Лоринец
(Кременчуг, Украина)

Метод лечения новорожденных с синдромом эндогенной интоксикации

Зауральский Р.В.

г. Кременчуг (Украина)

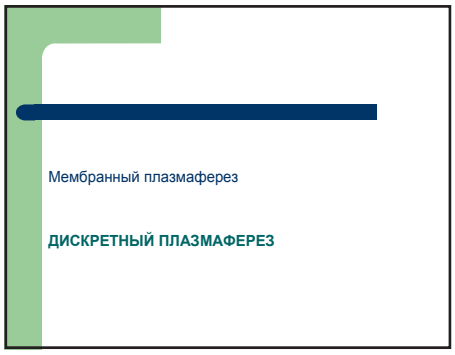
2013 г

Показания к заменному переливанию крови .
(Гомелла Т.Л., Каннигам М.Д.)

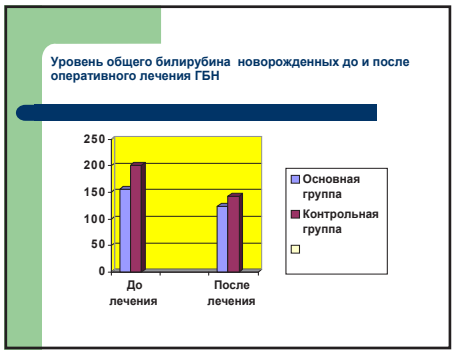
- А. Гипербилирубинемия любого генеза (например, резус-изоиммунизация, несовместимость крови по системе АВО). Если новорожденных с высоким уровнем билирубина оставить без лечения, это может привести к токсическому поражению ЦНС (т.е. к ядерной желтухе).
  - 1) в пуповинной крови уровень билирубина более 76, 95 мкмоль и гемоглобина менее 168,1 ммоль/л
  - 2) прирост билирубина превышает 6,0 мкмоль/ч.
  - 3) уровень билирубина 340 мкмоль\л или вероятность повышения уровня билирубина до 340 мкмоль\л
- Б. Сепсис. Неонатальный сепсис может сопровождаться развитием шока, вызванного бактериальными токсинами.
- В. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.
- Г. Метаболические расстройства, обусловливающие тяжелый ацидоз.
- Д. Тяжелые нарушения водно-электролитного баланса.
- Е. Полицитемия.

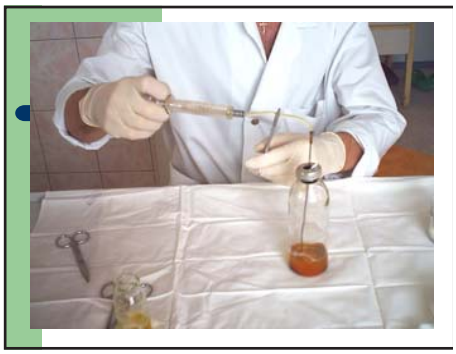
Преимущества плазмафереза

- ОТКАЗ ОТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОНОРСКОЙ КРОВИ
- МЕХАНИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ
- ПОВЫШАЕТ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
- МЕНЕЕ ОПАСНЫЙ МЕТОД


Мембранный плазмаферез
ДИСКРЕТНЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ

Сравнительные характеристики основных показателей при плазмаферезе и заменном переливании крови
Основная группа
Контрольная группа
До лечения
После лечения
Количество тромбоцитов Г\л
Гематокрит


Уровень общего билирубина новорожденных до и после оперативного лечения ГБН
Основная группа
Контрольная группа
До лечения
После лечения



Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Консервативное лечение ГБН включает:

- Фототерапия;
- Увеличение объема и каллоража питания;

Комплекс мероприятий при септических состояниях

- Плазмаферез
- Инфузионная терапия
- Антибактериальная терапия
- Респираторная поддержка

Результаты и их обсуждение

• Ранняя диагностика (данные пуповинной крови, прямая проба Кумбса

• Почасовое измерение билирубина

• Своевременное и адекватное лечение

	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	2012
ГБН по Rh	4	7	7	3	6	7	9	7	8	10	16	14	9
Сепсис				1	4	7	12	16	20	12	11	16	15
ГБН по АВО	26	24	33	29	15	11	5	4	1	5	2		
ОЗПК	8	5	4	-	-	1	1	1	1	1	2	3	2
Фильтрац. плазмаферез			3	6	4	1	2	3		2		1	1
Дискретный плазмаферез			22	12	11	4	6	16	9	12	18	16	18

Проведено

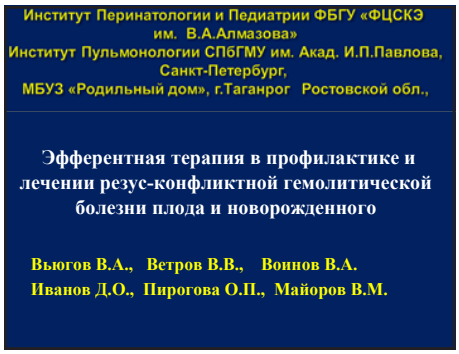
- Лечебных дискретных плазмаферезов 402
- Пролечено новорожденных 136

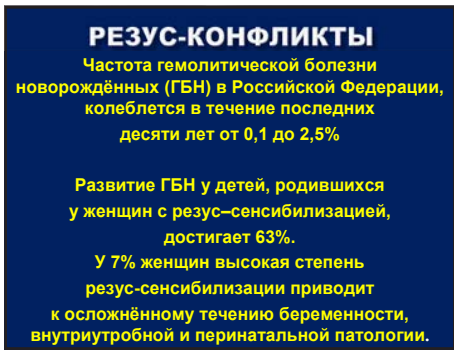
Выводы

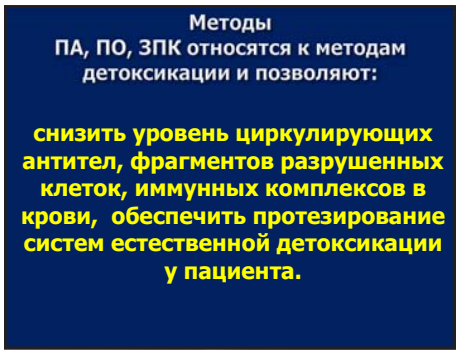
- **Полученные клинические результаты лечения эндогенной интоксикации у новорожденных свидетельствуют о том, что возможно проведение плазмафереза, как альтернативного метода ЗПК в целях дезинтоксикационной терапии без применения донорской крови и с минимальным использованием компонентов крови.**

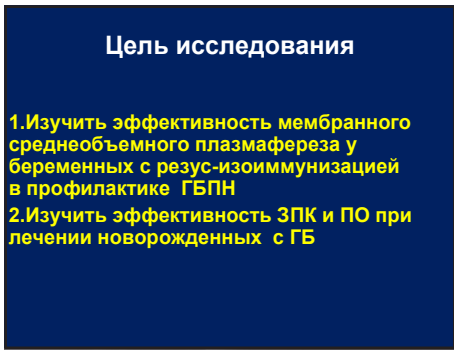
Заменное переливание крови и шприцевой мембранный плазмообмен при гемолитической болезни у новорожденных детей RhD-этиологии (15-летний опыт)

Михаил Алексеевич Вьюгов
(Санкт-Петербург, Россия)









В исследовании представлены исходы для плода у 113 беременных с резус-изоиммунизацией

- 1-я группа (основная): 36 женщин с титром резус-антител (от 1/32 до 1/256). С курсом ПА до 5-и сеансов удалением до 600-750 мл аутоплазмы. Восполнение изотоническим раствором натрия хлорида 400,0 мл +(стабизол,рефортан) 300 мл. Использование плазмофильтров ПФМ-800 и «Роса».
- 2-я группа (контроль): 77 женщин с резус-сенсибилизацией, которым проведена стандартная медикаментозная терапия (СТ).

В исследование включены 113 новорожденных детей ГБН от матерей с резус-иммунизацией

- 36 новорожденных (1-я основная группа) были от матерей, получавших ПА при беременности – данные представлены в докладе проф. Ветрова В.В.
- 77 новорожденых детей составили 2-ю контрольную группу, их матери при беременности получали традиционные лечебные средства

Особенность:
- Детям основной группы с проявлениями легкой и средней формы ГБН при рождении ЗПК и ПО не требовалось.
- У всех детей контрольной группы были тяжелые проявления ГБН и требовали ЗПК.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

2 Подгруппа А – 41 ребенок с ГБН, которые получали ЗПК на 1 сутки, затем - ПО на 2 сутки, который в половине случаев повторяли на 3 сутки жизни.

2 Подгруппа Б – 36 детей, которым проводили по два-три ЗПК на 1-е, 2-е и 3-4-е сутки жизни.

Показаниями для ЗПК у детей контрольной группы служили:

- Уровень НБ в пуповинной крови после рождения свыше 50 мкмоль/л.
- Почасовой прирост НБ в 1е сутки жизни свыше 15 мкмоль/л
- НБ превышающий 340 мкмоль/л

ЗПК проводили из расчета 170-200 мл/кг массы тела (до 2,5 ОЦК)

Курс ЗПК состоял из двух-трех операций в 1-е, 2-е и 3-4-е сутки жизни детей, всего было проведено 134 операций ЗПК, в том числе - 41 в подгруппе А.
- 93 в подгруппе Б.

Показаниями для шприцевого мембранного ПО у детей служили

- После проведения ЗПК НБ превышает 340 мкмоль/л. и прирост НБ свыше 15 мкмоль/л за час (Использовался шприцевой мПО разработанный и внедренный в практику проф. В.А.Воиновым)
- За сеанс ПО удалялось до 240-260 мл аутоплазмы (в объёме до 2 -2,5 ОЦП) с синхронным восполнением донорской СЗП).
- После первого ЗПК проводилось 1-2 сеанса ПО на 2-3-е сутки.

Выполнено было 68 операций (Использованы плазмофильтры ПФМ-800 и «Роса»).

ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ ВКЛЮЧАЛО:

- общеклиническое обследование (осмотр, клинико-лабораторные исследования, УЗИ).

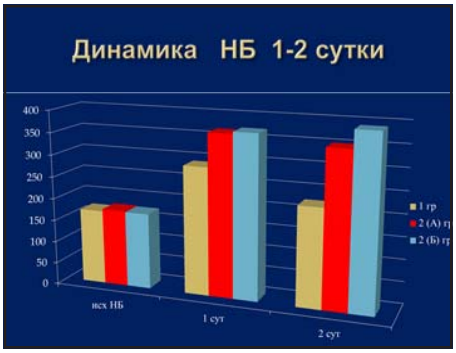
Критериями эффективности ЗПК и ПО на 1-й, 3-й, 5-е дни жизни служили:

- уровень в плазме крови непрямого билирубина НБ (мкмоль/л)
- уровень внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ)
- осмотическую стойкость эритроцитов (ОСЭ) –

ВЭГ и ОСЭ определяли до и после операций ПО и ЗПК

Динамика НБ 1-е, 2-е сутки

Группы	Исходный НБ	1 сутки	2 сутки
1гр. n=36 дети от матерей с ПА во время беременности	170,1 ± 11,5	290,1 ± 12,9	224,4 ± 10,1 *
2гр. (А) n = 41 ПО	175,9 ± 35,1	365,9 ± 35,1	350,1 ± 13,4*
2гр. (Б) n = 36 ЗПК	173,5 ± 33,5	370,5 ± 33,5	390,3 ± 10,2



Динамика НБ после ПО и ЗПК 3-5сут

Группы	3 сутки	4 сутки	5 сутки
1гр. n=36 дети от матерей с ПА во время беременности	125,1 ± 16,9	66,2 ± 15,3	42,3 ± 5,3 *
2 гр. (А) n = 41 ПО	194,5 ± 95,5	85,5 ± 10,5	56,5 ± 4,5*
2 гр. (Б) n=36 ЗПК	275,4 ± 75,6	195,3 ± 15,7	116,5 ± 5,5

Динамика ВЭГ до и после операций ПО и ЗПК

Группы	Первая операция		Вторая операция	
	До	После	До	После
2 гр. (А) П0 n=41	2,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,5 ± 0,3
2 гр. (Б) ЗПК n=36	2,5 ± 0,2	3,5 ± 0,3	2,2 ± 0,3	3,6 ± 0,3

Динамика ОСЭ до и после операций ПО и ЗПК

	Первая операция		Вторая операция	
	До	После	До	После
2 гр. (А) ПО n=37	0,75 ±.0,04	0,43 ±.0,07	0,58 ±.0,01	0,42 ±.0,03
2 гр. (Б) ЗПК n=17	0,74 ±.0,03	0,65 ±.0,05	0,67 ±.0,02	0,63 ±.0,06

ВЫВОДЫ

1. Профилактическое назначение мембранного плазмафереза во время беременности при повышенном титре антител и угрозой ГБП и ГБН позволяет значительно снизить НБ у детей при рождении, не прибегая к ЗПК.

ВЫВОДЫ

2. ЗПК способствует удалению дефектных эритроцитов, но не освобождает в достаточной мере организм новорожденного ребенка от билирубина, токсичных метаболитов свободного гемоглобина, поскольку они распределяются не только в циркуляции, но и в интерстициальном пространстве.
3. Плазмообмен показан детям, нуждающимся в повторном ЗПК, что позволяет добиться более быстрой динамики снижения НБ у новорождённых детей с ГБН

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Экстракорпоральная гемокоррекция при лечении инфекционных заболеваний: история и перспективы

Анатолий Константинович Шведов (Санкт-Петербург, Россия)

Экстракорпоральная гемокоррекция

в лечении инфекционных заболеваний: история и перспективы

Шведов А.К.
Санкт-Петербург,2013

Определение

- Под экстракорпоральной гемокоррекцией понимается совокупность физических и физико-химических методов обработки крови, лимфы, ликвора, направленных на **выведение из организма бактерий, их токсинов, вирусов,** эндогенных и экзогенных токсинов, избытка метаболитов с одновременной коррекцией состава биологических жидкостей

Предшественники эфферентных методов при инфекционной патологии

- форсированный диурез
- очистительные клизмы
- кровопускание
- заменные переливания крови
- гирудотерапия
- природные энтеросорбенты (каолин, древесный уголь, пищевые волокна)

Направленность эфферентной терапии при инфекционных процессах

1. **Детоксикация (выведение из организма эндо- и экзотоксинов, бактерий, вирусов, избытка токсичных метаболитов и т.д.)**
2. Иммунокоррекция (удаление избытка антител, антигенов, ЦИК, иммунокомпетентных клеток)
3. Реокоррекция (длительное снижение вязкости крови)
4. Неспецифический стрессорный эффект

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

История применения ЭГ при инфекционных заболеваниях

- **1913 г. – первый опыт плазмафереза (профессора кафедры инфекционных болезней ВМА Юревич В.А. и Розенберг Н.К.)**
- **1946 г. – первый диализ при тропической малярии,**
- **1956 г. – первый плазмаферез при лептоспирозе,**
- **1963 г. – гемосорбция при вирусном гепатите,**
- **1970 - 1989 гг. – широкое применение гемосорбции при различных инфекциях (Покровский В.И., Иванов К.С., Гуревич К.Я.),**
- **1970 – 1979 гг. – применение ксеноперфузий при вирусных гепатитах (Рахманова А.Г.),**
- **1985 - 2010 гг. – внедрение в практику лечения инфекционных больных плазмафереза, плазмосорбции, гемодиализа, каскадного плазмафереза (ВГ С)**

Достижения отечественных специалистов в ЭГ при инфекционных заболеваниях

1. **Создание системы экстракорпоральной гемокоррекции (ГС, ПА) при массовом поступлении тяжелых инфекционных больных в РА , 1979- 1989гг (Матковский В.С., Иванов К.С,Ляшенко Ю.И., Гуревич К.Я., Волжанин В.М.): снижение летальности при брюшном тифе и вирусных гепатитах более, чем в 10 раз**
2. **Выездная трансфузиологическая бригада СПб (2000-2013 гг), 50,0- 9,0% экстренной работы в крупнейшей инфекционной больнице Европы - ГБ№30: сокращение летальности при лептоспирозах вдвое, при ОПН- в 3 раза**

Современные проблемы терапии инфекционных заболеваний

1. Появление «новых» инфекций за последние 50 лет (ВИЧ, клещевой бореллиоз, легионеллез, тропические геморрагические лихорадки, прионные инфекции)
2. **Нарастающая резистентность бактерий и вирусов к этиотропным средствам**
3. Провал усилий по искоренению опасных и тяжелых инфекций (кроме оспы и полиомиелита)
4. Значительный процент тяжелого и осложненного течения инфекций, высокая летальность
5. Атипичное и тяжелое течение обычных инфекций на фоне ВИЧ

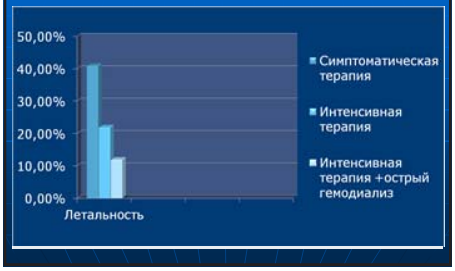
Общие синдромальные показания к экстракорпоральной гемокоррекции в инфектологии

1. Острая печеночная недостаточность или угроза ее развития
2. Острая почечная недостаточность
3. Полиорганная недостаточность
4. Инфекционно-токсический шок
5. Инфекционно-токсическая энцефалопатия
6. Постинфекционные полиартриты и осложнения, связанные с ЦИК

Инфекции, при которых экстракорпоральная гемокоррекция необходима

1. Лептоспирозы (плазмообмен, плазмосорбция, гемофильтрация, диализ)
2. ГЛПС (острый гемодиализ, перитонеальный диализ, гемофильтрация)
3. Ботулизм (плазмосорбция, плазмообмен)- при отсутствии

Летальность при тяжелом лептоспирозе



Инфекции, при которых экстракорпоральная гемокоррекция возможна

1. Острые вирусные гепатиты A,B,C,D,E,tt
2. Хронические вирусные гепатиты
3. Менингококковая инфекция-генерализованные формы
4. Брюшной тиф и паратифы
5. Сепсис (при дренировании очага)
6. Генерализованные бактериальные инфекции (салмонеллезы, иерсиниозы, …)

Инфекции, при которых эффективность ЭГ отсутствует, не доказана или не изучена

1. Грипп и другие ОРЗ
2. Кишечные диарейные инфекции
3. Болезни кожных покровов и слизистых
4. Дифтерия
5. ВИЧ-инфекция/СПИД, кроме синдрома ВИЧ-ассоциированной нефропатии
6. Паразитарные инфекции и микозы

Принципы применения экстракорпоральных методов в инфектологии

1. СВОЕВРЕМЕННОСТЬ и экстренность (возможно более раннее применение)
2. ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ методик под особенности конкретного больного
3. КОМПЛЕКСНОСТЬ лечения с учетом базисной терапии
4. Учет противопоказаний

Потребность в ЭГ при инфекционной патологии

- **В среднем оценивается в 0,5 - 1,5% к числу госпитализированных инфекционных больных**
- Интенсивная терапия с активной детоксикацией –область наиболее частого применения экстракорпоральной гемокоррекции при тяжелых инфекциях
- При некоторых инфекциях ЭГ входит в современные стандарты терапии

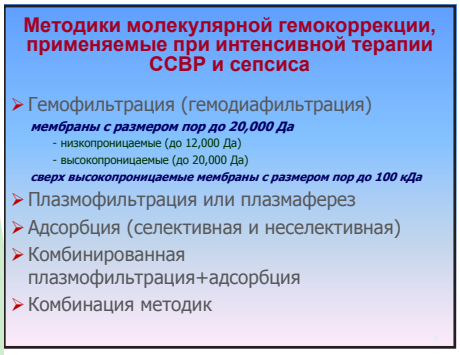
Перспективы экстракорпоральной гемокоррекции /ЭГ/ при инфекционной патологии

1. **Необходимость включения ЭГ в стандарты лечения инфекций**
2. **Необходимость включения ЭГ в стандарты интенсивной терапии по синдромам критических состояний**
3. **Взаимодействие специалистов при проведении ЭГ инфекционным больным**
4. **Отработка эффективности и параметров ЭГ с позиций доказательной медицины**
5. **Внедрение острого перитонеального диализа при ОПН**
6. **Разработка иммуносорбентов при некоторых инфекциях (ботулизм, вирусные инфекции)**
7. **Апробация современных мембранных технологий при тяжелых вирусных инфекциях: лихорадка Ласса,**

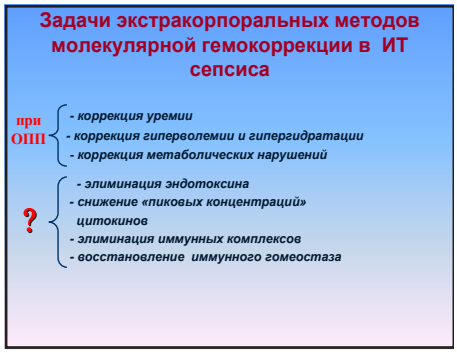
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Экстракорпоральная этиопатогенетическая гемокоррекция сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце

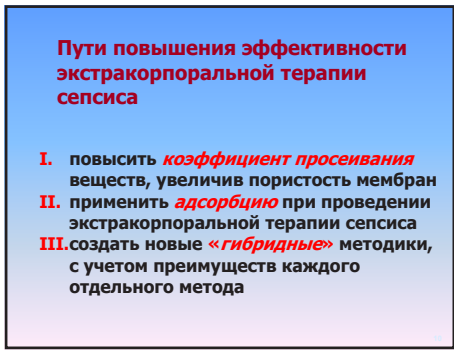
Марина Владимировна Абрамян,
М.Б. Ярустовский,
Н.П. Кротенко, Д.А. Попов,
М.Г. Плющ
(Москва, Россия)

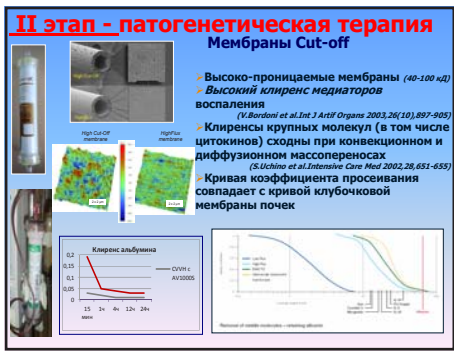


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



Внедрение комбинированных методик экстракорпоральной терапии сепсиса нацелено на повышение клиренса медиаторов воспаления

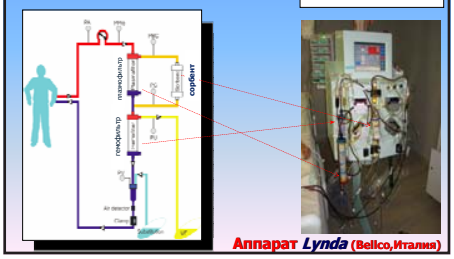




Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

II этап - Комбинированная плазмофильтрация и адсорбция

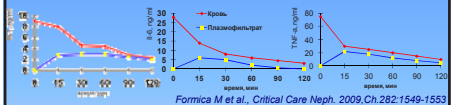
CPFA - Coupled plasmofiltration and adsorption



Аппарат *Lynda* (Belico,Италия)

Влияние на патогенетическое звено сепсиса

CPFA



Formica M et al., Critical Care Neph. 2009,Ch.282:1549-1553

СВЕРХВЫСОКОПРОНИЦАЕМЫЕ ФИЛЬТРЫ

Показатель	*Сверх ВПМ*	*ВПМ*	*P*
IL-6	-13,5%	0,9%	0,023
IL-8	-7,2%	2,2%	0,012
IL-10	-17,5%	0,8%	0,006
IL-18	-17,1%	1,8%	0,018

Haase M, Bellomo R, Baldwin I, et all. Am J Kidney Dis. 2007;50:296–304

Оценка эффективности и безопасности комбинации сорбционных и фильтрационных методов экстракорпоральной гемокоррекции в составе комплексной интенсивной терапии сепсиса у больных после операций на сердце и сосудах

Дизайн исследования

- *Каждому пациенту ежедневно последовательно проводились процедуры селективной гемоадсорбции эндотоксина с помощью картриджей PMX (Toray, Japan), а затем процедуры интермиттирующего ГД с применением высокопроницаемых мембран (EMiC2, Fresenius, Germany) или процедур CPFA (Belico, Italy)*
- *Оценка эффективности комбинированной экстракорпоральной терапии проводилась на основании анализа выживаемости к 28 суткам*

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст > 18 лет

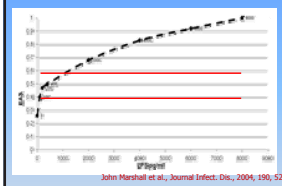
2. Наличие тяжелого сепсиса: SIRS при наличии очага инфекции и недостаточности более 2 органов и систем

3. Подтвержденная или предполагаемая грамотрицательная этиология процесса по данным бактериологических исследований биосред

4. Уровень активности эндотоксина > 0,6 или титр по LAL-тесту > 0,72

5. Прокальцитонин - более 2 нг/мл

Новый маркер сепсиса – показатель активности эндотоксина (ЕАА)



John Marshall et al., Journal Infect. Dis., 2004, 190, 527

Метод хемолюминисценции

	низкий	повышенный	высокий
ЕАА	**0- 0,39**	**0,4 - 0,59**	**0,6-1**
LAL	**<0,72 ЕдЭ/мл**	**0,72 ЕдЭ/мл**	**>0,72 ЕдЭ/мл**

Клиническая характеристика больных

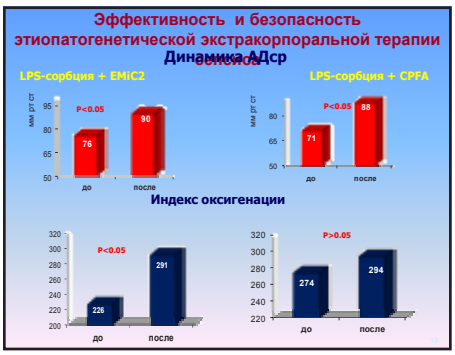
PMX +EMiC2

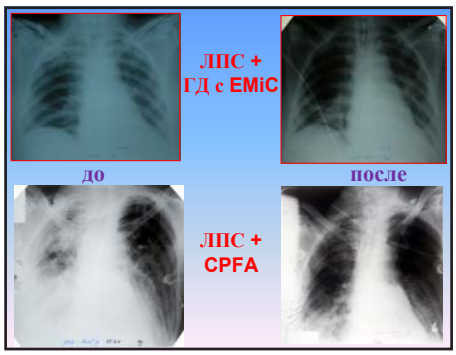
- n = 23
- Возраст – 50 (38–56,5)
- APACHE II – 28 (26–32,5) баллов
- SOFA – 13 (11–14) баллов
- Инотропная поддержка – 100%
- ИВЛ – 100%
- Микробиологические данные:
  - гемокультура, n=16 (K. pneumonia, St. haemolyticus; Acinetobacter baumanii)
  - БАЛ, n=19 (K. pneumonia; P.aeruginosa; Acinetobacter baumanii; Stenotrophomonas maltophilia; E. coli)

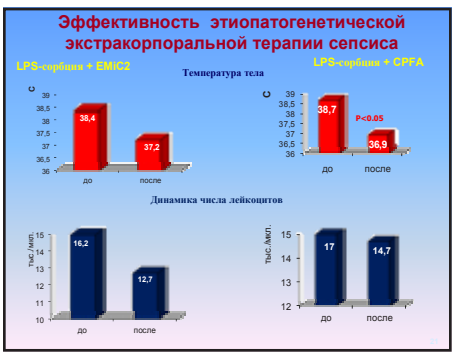
PMX +CPFA

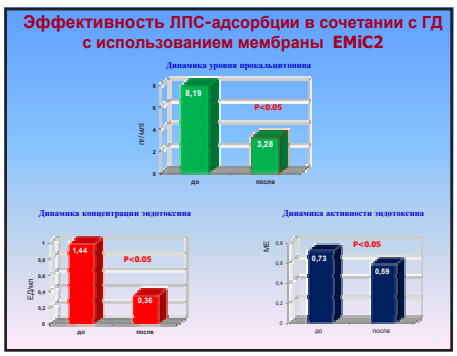
- n = 9
- Возраст – 52 (38–60)
- APACHE II – 31 (27–32) баллов
- SOFA – 13(12-14) баллов
- Инотропная поддержка – 100%
- ИВЛ – 100%,
- Микробиологические данные:
  - гемокультура, n=5 (K. pneumoniae)
  - БАЛ, n=9 (K. pneumonia; Acinetobacter baumannii; Serratia marcescens)

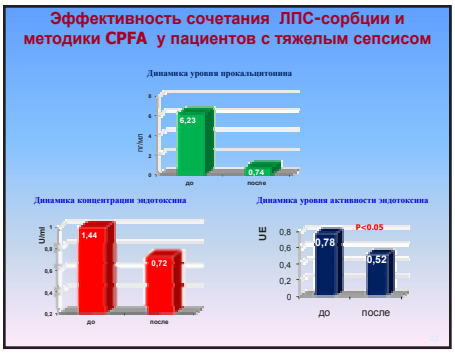
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



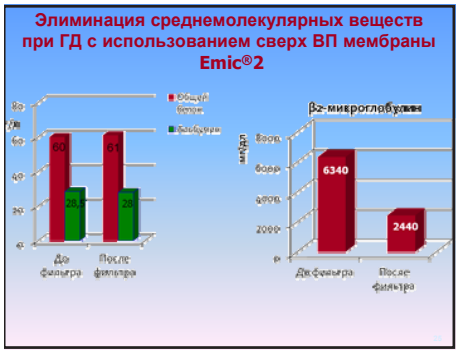


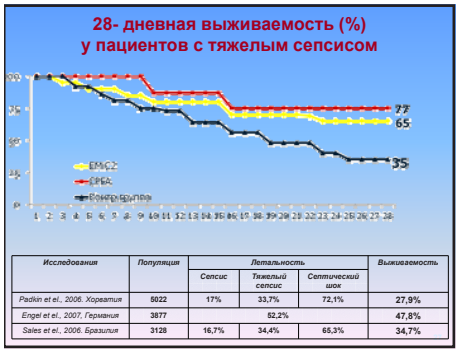




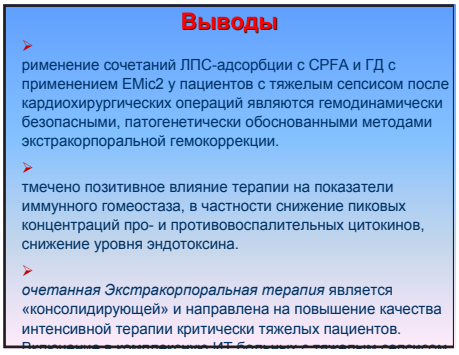


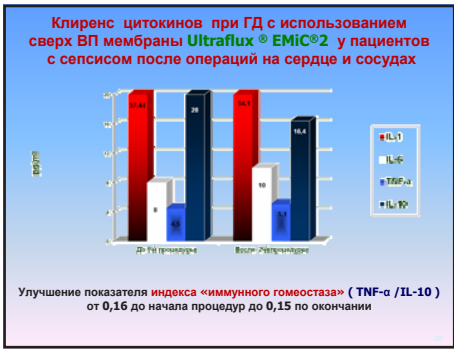
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments





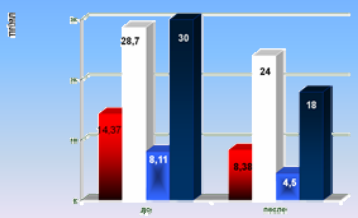
Исследования	Популяция	Летальность			Выживаемость
		Сепсис	Тяжелый сепсис	Септический шок	
Padkin et al., 2006. Хорватия	5022	17%	33,7%	72,1%	27,9%
Engel et al., 2007. Германия	3877		52,2%		47,8%
Sales et al., 2006. Бразилия	3128	16,7%	34,4%	65,3%	34,7%





Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Клиренс цитокинов на при применении сочетанной методики ЛПС-сорбции и CPFA у пациентов с тяжелым сепсисом



Критерии начала экстракорпоральной терапии

- Лихорадка (t > 38°C)
- Гипотермия (t < 36°C)
- Тахикардия (ЧСС > 70уд/мин)
- Тахипное (>20 в мин)
- $АД_{ср}$ < 65 мм рт.ст.
- $АД_{сист}$ < 90 мм рт.ст.
- Лейкоциты $>12 \cdot 10^9$, $<4 \cdot 10^9$
- ОПП
- Билирубин х2
- Лактат > 2ммоль/л
- Подтвержденная инфекция
- Санированный очаг инфекции

Техническое обеспечение

ЛПС-сорбция

Аппарат для ЛПС-сорбции – насосный модуль

Сорбционная колонка: **Toraymyxin** - волокнистый сорбент, на который иммобилизирован полимиксин В
объем заполнения – 140 мл

Длительность – **3 часа по 2 процедуры**

CPFA

Аппарат для CPFA – 4-х насосный модуль (Lynda, Bellco, Италия)

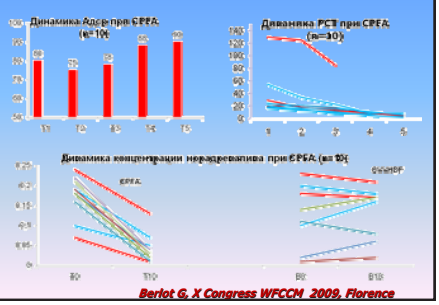
Плазмофильтр: мембрана – полиэфирсульфон
площадь поверхности – 0,45м²
коэффициент просеивания – 800kD
Q_{pf} – 15 – 20% от Q_b (max-30%)

Сорбц. несел. колонка: гидрофобная смола
объем заполнения – 140 мл
площадь поверхности – 700м²/г

Гемофильтр: мембрана – полиэфирсульфон
площадь поверхности – 1,4м²
Q_b –150 – 180 мл/мин
Q_{sub} – 4 л/час, постдилюция

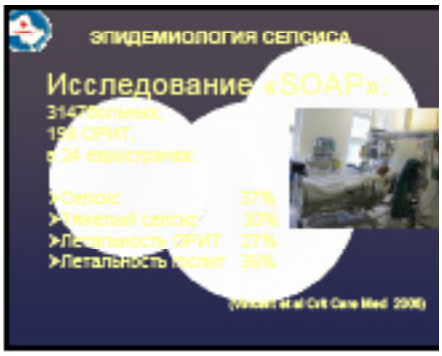
Длительность – **8 -10 часов по 3-5-процедур**

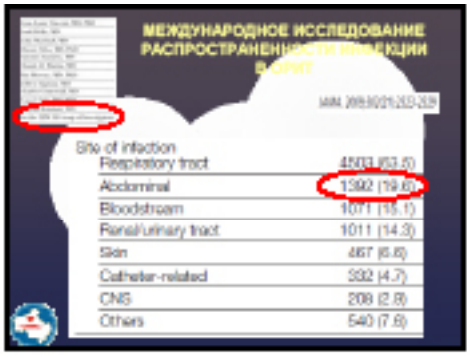
CPFA при лечении пациентов с сепсисом



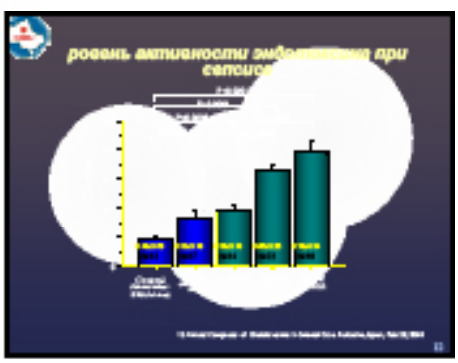
Адсорбция эндотоксина у больных тяжелым распространенным перитонитом

Алексей Михайлович Фомин, А.А.Зацепина, А.А.Ладенкова, Д.В.Воробьев (Москва, Россия)

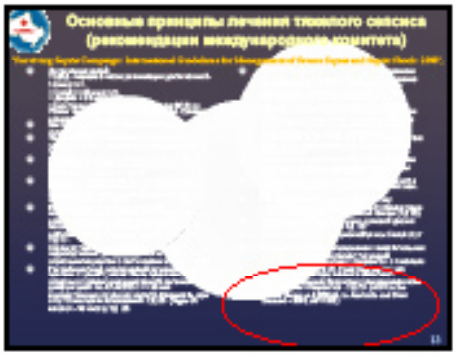


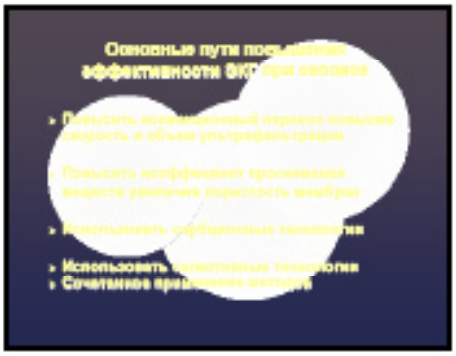


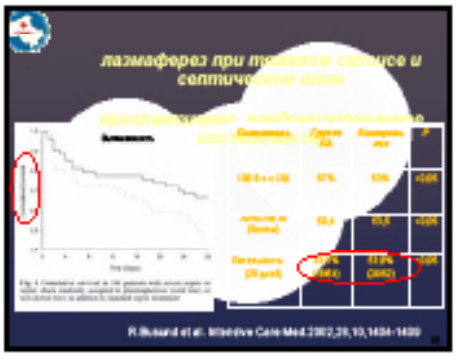
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

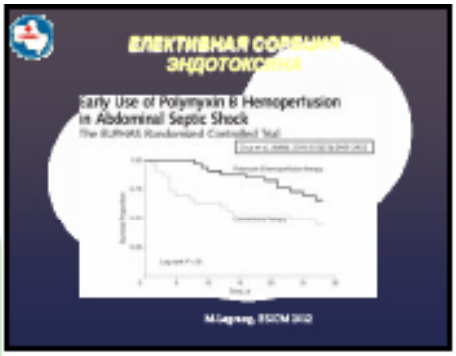


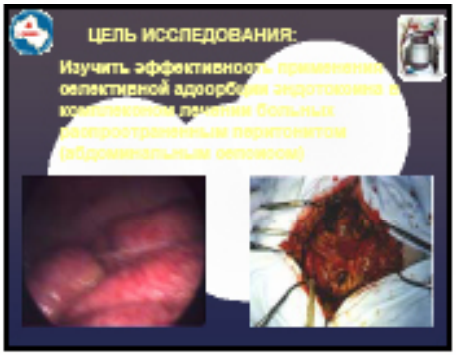
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



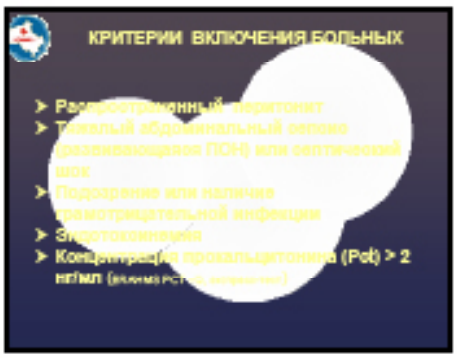


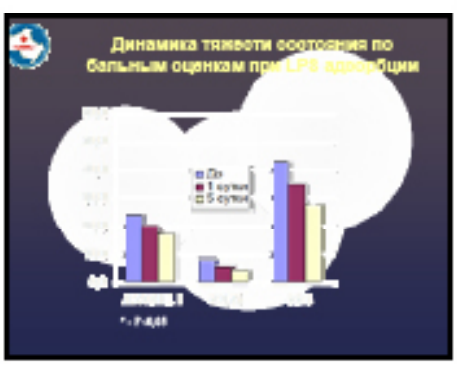




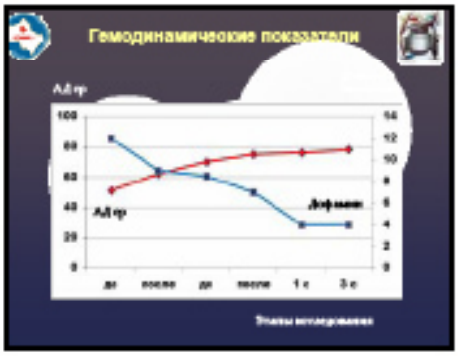


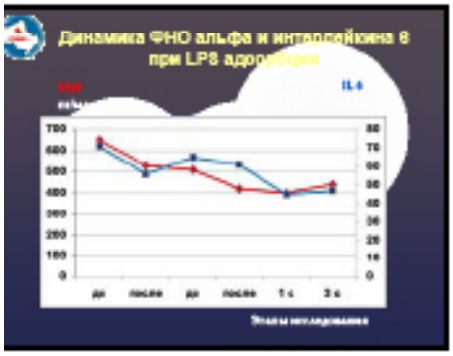
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

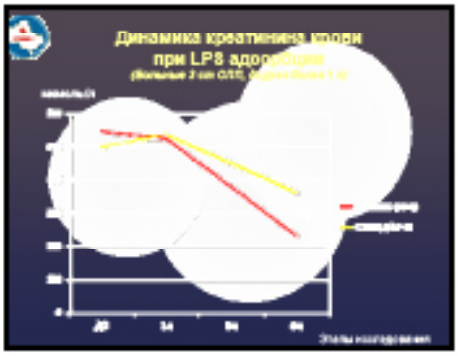


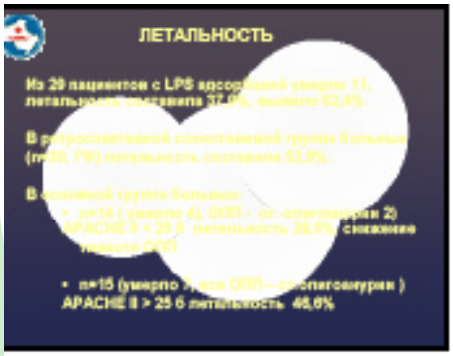


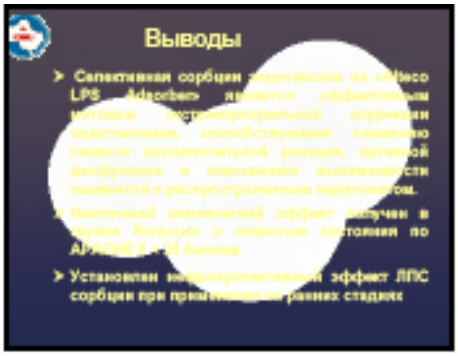
Респираторные показатели
PaO2/FiO2
PaO2/FiO2


Гемодинамические показатели
АДср
АДср
Дофамин


Динамика ФНО альфа и интерлейкина 6
при LPS адсорбции
TNF
IL-6


Динамика креатинина мочи
при LPS адсорбции


ЛЕТАЛЬНОСТЬ
Из 29 пациентов с LPS адсорбцией умерло 11,
летальность составила 37,9%, выжило 62,4%.
В ретроспективной сопоставимой группе больных
(n=30, ГМ) летальность составила 52,9%.
В основной группе больных:
• n=14 (умерло 4), ОПП - ст. олигоанурии 2)
APACHE II < 25 б летальность 28,5% снижение
тяжести ОПП
• n=15 (умерло 7, все ОПП – олигоанурии)
APACHE II > 25 б летальность 46,6%


Выводы
➢ Селективная сорбция эндотоксина на гемосорбенте
LPS Adsorber является эффективным
методом экстракорпоральной терапии
эндотоксикоза, способствующим снижению
тяжести воспалительной реакции, органной
дисфункции и повышению выживаемости
пациентов с распространенным перитонитом.
➢ Наилучший клинический эффект получен в
группе больных с тяжестью состояния по
APACHE II 25 баллов.
➢ Установлен нейропротективный эффект ЛПС
сорбции при применении на ранних стадиях

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

Session 9

Extracorporeal treatment options in sepsis and septic shock

Moderators:

prof. Andrey N. Belskih (Russia)
prof. Alexey V. Shchogolev (Russia)
prof. Andrey V. Vatazin (Russia)
prof. Valeriy V. Kirkovsky (Belarus)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении и профилактике осложнений после трансплантации почки

Алексей Батыргараевич Зулькарнаев, Андрей Владимирович Ватазин, Д.В.Артемов, И.А.Василенко, М.Крстич (Москва)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Инфекции после трансплантации почки…

… могут стать причиной резкого ухудшения функции трансплантата
Oguz Y. et al., Int Urol Nephrol. 2002; 34 (3) :299-301.

… связаны с ухудшением функции почечного трансплантата в долгосрочной перспективе.
Witzke O. et al., J Urol. 2001,166(6):2048-52.

… оказывают значимое влияние на функцию трансплантата как в раннем ,так и в позднем послеоперационном периоде.
Zukowski M. et al., Transplant Proc. 2011;43(8):2997-9.

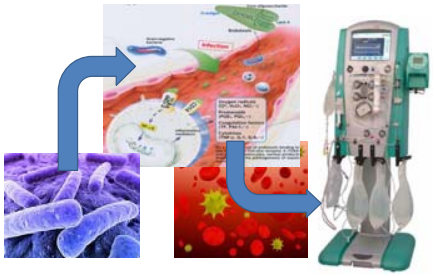
… **способны инициировать острое отторжение трансплантата.**
Audard V. et al., Transplantation. 2005; 80(8):1128-30.

… **являются важным фактором риска развития хронического отторжения, особенно в раннем послеоперационном периоде.**
Müller V. et al., J Urol. 1998;159(6):1826-9.

… являются неблагоприятным событием, поскольку повышают риск развития острого отторжения, бактериемии, а также ухудшают функцию трансплантата и выживаемость пациентов.
Kamath N.S. et al., Transpl Infect Dis. 2006; 8(3):140-7.

… представляют собой фактор риска и негативно сказываются на функции трансплантата в долгосрочной перспективе.
Pelle G. et al., Am J Transplant. 2007; 7(4):899-907.

Кровь – хорошо доступная для терапии среда

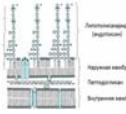


8

Эндотоксин грамотрицательных бактерий

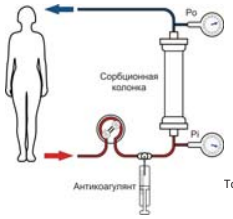
- открыт Richard Pfeiffer в 1892 году;
- облигатный липополисахарид стенки грамнегативных бактерий;
- обладает чрезвычайно высокой биологической активностью. Приводит к активации гуморальных и клеточных механизмов иммунного ответа: взаимодействует с моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, эндотелиоцитам и тромбоцитами, вызывает повышение их адгезивных свойств, дегрануляцию и выделение кислородных радикалов, протеаз, медиаторов.

Richard Pfeiffer (1858-1945)



9

Экстракорпоральная сорбция эндотоксина



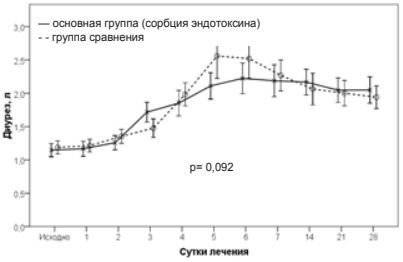
Toraymyxin PMX 20R

LPS Adsorber

- Продолжительность сеанса 1,5-3 часа;
- 1-3 процедуры у каждого больного;
- интервал между процедурами 24-72 часа;
- Антикоагуляция – гепарин.

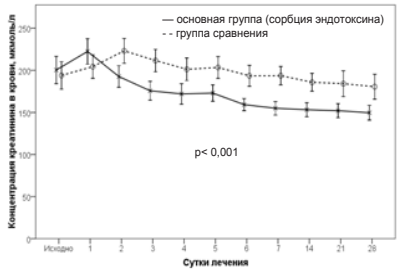
10

Динамика диуреза в ходе лечения



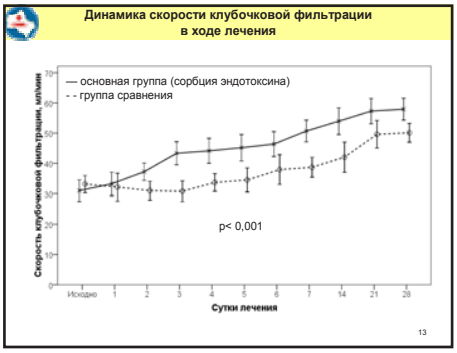
11

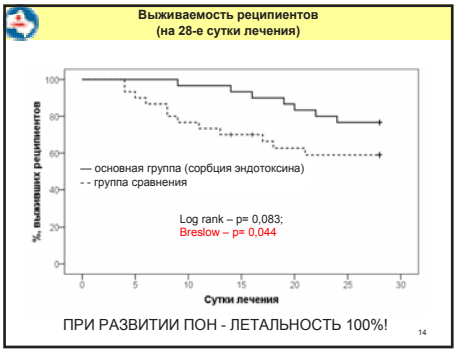
Динамика концентрации креатинина в ходе лечения

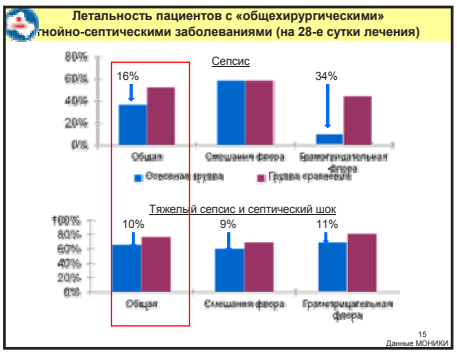


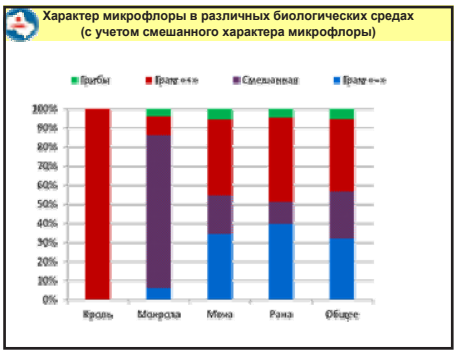
12

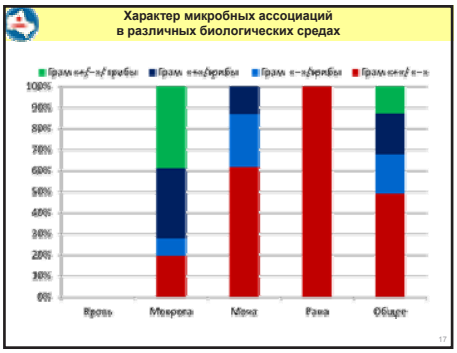
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments











Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

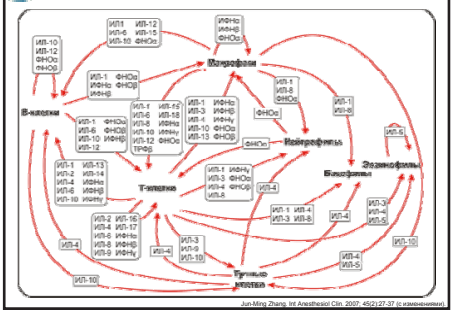
Неэффективность селективной блокады некоторых механизмов прогрессирования сепсиса

Применение
- антител к ФНОα (Abraham E. Crit Care Med. 2001; 29:503-10),
- антагониста рецептора ИЛ-1 (Opal S.M. Crit Care Med. 1997;25(7):1115-24),
- антагониста MD2-TLR4 (Opal S.M. JAMA. 2013; 309(11):1154-62),
- ингибитора пути тканевого фактора (Wunderink R.G. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183(11):1561-8.),
- антител к эндотоксину (Angus D.C. JAMA. 2000;283(13):1723-30.),
- фактора активации тромбоцитов (Opal S. Crit Care Med. 2004; 32:332-41),
- активированного протеина С (Angus D.C. Crit Care. 2012; 16:107),
- ингибитора синтазы оксида азота (Lopez A. Crit Care Med 2004; 32:21-30)

не повысило выживаемость пациентов с сепсисом в клинических исследованиях!

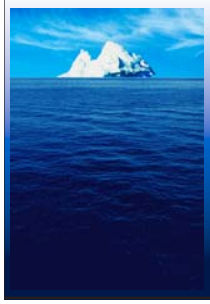
19

Система цитокинов



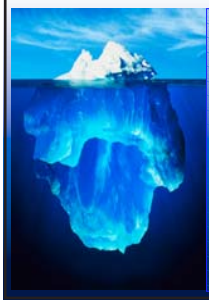
Jun-Ming Zhang. Int Anesthesiol Clin. 2007; 45(2):27-37 (с изменениями)

Цитокины в патогенезе патологических процессов



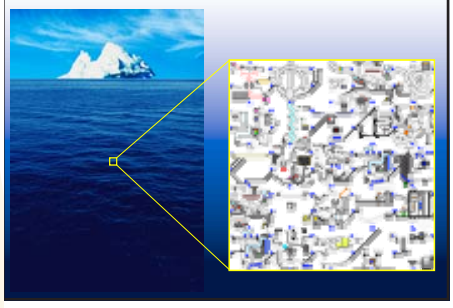
- Цитокины являются основными медиаторами патологических и физиологических процессов.
- Чрезмерная выработка как про- так и противовоспалительных цитокинов является неблагоприятным фактором.
- Динамика концентрации цитокинов может обладать прогностической ценностью.

Цитокины в патогенезе патологических процессов

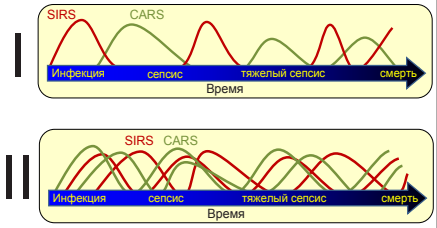


- Цитокины обладают плейотропным, избыточным и каскадным действием.
- Цитокины могут:
- цитокины обладают как местным (паракринным), так и дистантным (эндокринным) эффектами;
- цитокины очень плейотропны – т.е. один цитокин способен оказывать действие на разные клетки-мишени;
- цитокины обладают избыточностью действия – один цитокин может синтезироваться разными клетками-продуцентами;
- цитокины обладают синергизмом или антагонизмом биологического действия;
- выброс одного цитокина индуцирует продукцию других (каскадность);
- индуцировать синтез и выделение цитокинов может множество внешних агентов.

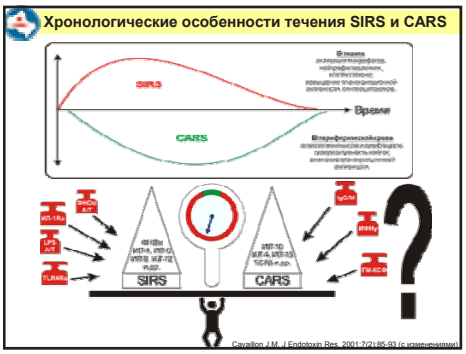
Цитокины в патогенезе патологических процессов

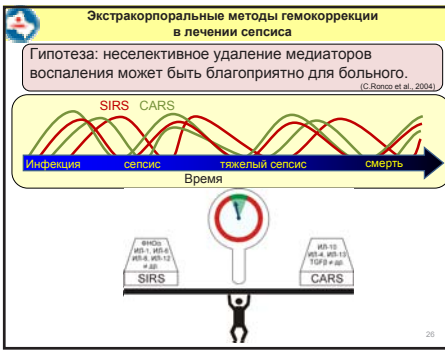


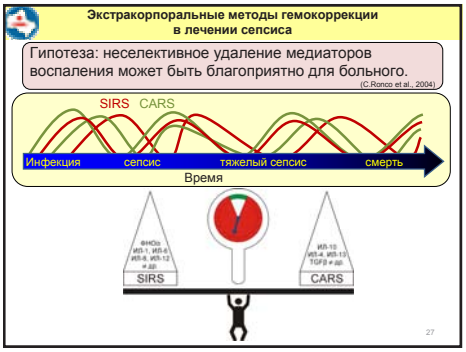
Хронологические особенности течения SIRS и CARS

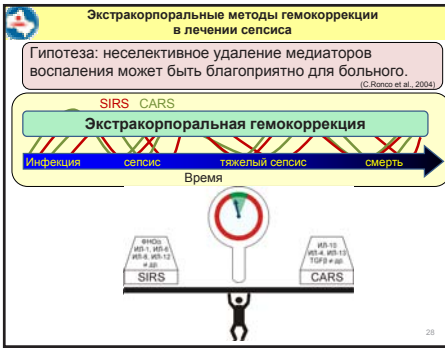


Cavaillon J.M. J Endotoxin Res. 2001;7(2):85-93 (с изменениями)


Хронологические особенности течения SIRS и CARS
SIRS
CARS
Время
SIRS
CARS
Cavaillon J.M. J Endotoxin Res. 2001;7(2):85-93 (с изменениями)


Экстракорпоральные методы гемокоррекции в лечении сепсиса
Гипотеза: неселективное удаление медиаторов воспаления может быть благоприятно для больного.
(C.Ronco et al., 2004)
SIRS CARS
Инфекция
сепсис
тяжелый сепсис
смерть
Время
SIRS
CARS
26


Экстракорпоральные методы гемокоррекции в лечении сепсиса
Гипотеза: неселективное удаление медиаторов воспаления может быть благоприятно для больного.
(C.Ronco et al., 2004)
SIRS CARS
Инфекция
сепсис
тяжелый сепсис
смерть
Время
SIRS
CARS
27


Экстракорпоральные методы гемокоррекции в лечении сепсиса
Гипотеза: неселективное удаление медиаторов воспаления может быть благоприятно для больного.
(C.Ronco et al., 2004)
SIRS CARS
Экстракорпоральная гемокоррекция
Инфекция
сепсис
тяжелый сепсис
смерть
Время
SIRS
CARS
28

Медиаторы, удаление которых может улучшить прогноз лечения сепсиса
•Уремические токсины
•Интерлейкины
•Хемокины
•Комплемент
•Оксид азота
•Эйкозаноиды (лейкотриены, тромбоксаны)
•Медиаторные амины (гистамин, серотонин)
•Ферменты (протеазы, лизосомальные ферменты)
•Продукты перекисного окисления липидов
«… медицина есть прибавление и отнятие. Отнятие всего того, что излишне и вредно, прибавление же недостающего. Тот, кто это наилучше делает, тот наилучший врач.»
Гиппократ, V в. до н.э.
Указанные молекулы имеют разные размеры, молекулярный вес, биоактивность, химические и физические параметры!

Комбинированная плазмофильтрация и адсорбция
• Продолжительность сеанса 8-12 часов;
• 1-3 процедуры у каждого больного;
• интервал между процедурами 24-72 часа;
• Антикоагуляция – гепарин.
30

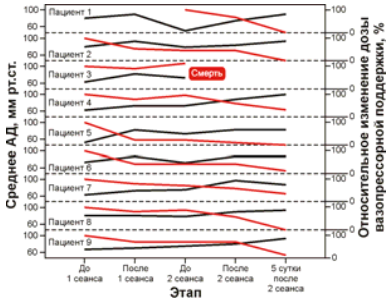
Что адсорбируется в картридже MEDIASORB?

Молекула	Молекулярный вес, ≈Да
Интерлейкин 1β	15-17
Интерлейкин 5	45-60
Интерлейкин 6	21-26
Интерлейкин 8	8-11
Интерлейкин 10	17-21
Интерлейкин 12p70	70
Интерлейкин 16	17-20
Интерлейкин 18	18-24
Фактор некроза опухоли-α	17-54
(MIP-α, -β (Macrophage inflammatory protein-α, -β)	8
MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1)	11
RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted)	8
ENA-78 (Epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78)	12
Ангиогенин	14-17
Тканевый фактор	44-72
TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases)	23-30
VEGF (Vascular endothelial growth factor)	27-47
ICAM-1 - (intercellular adhesion molecule-1)	55-114
VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1)	34
EGF (Epidermal growth factor)	6
Растворимый тромбомодулин	74
HMGB1 (high-mobility group protein B1), амфотерин	25
Растворимый E-селектин	100

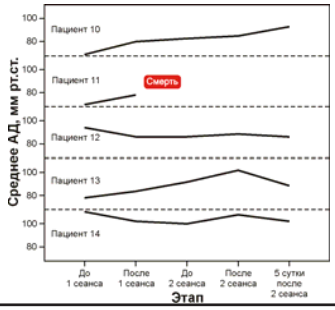
Что не адсорбируется в картридже MEDIASORB?

- Альбумин
- Гепарин
- Цитрат
- Антитела
- Ферритин
- GM-CSF
- Тироксин
- Фактор Фон Виллебранда
- Эндотоксин
- Такролимус

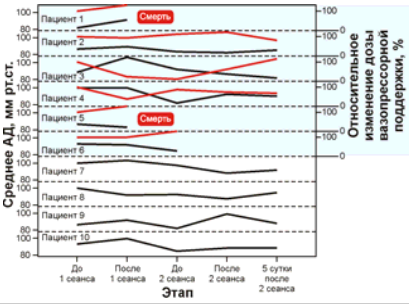
Динамика среднего АД и дозы препаратов у пациентов, требующих инотропной поддержки (CPFA)



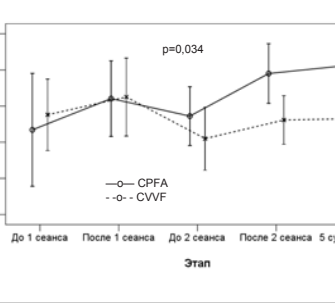
Динамика среднего АД у пациентов, не требующих инотропной поддержки (CPFA)



Динамика среднего АД и дозы препаратов (CVVH)

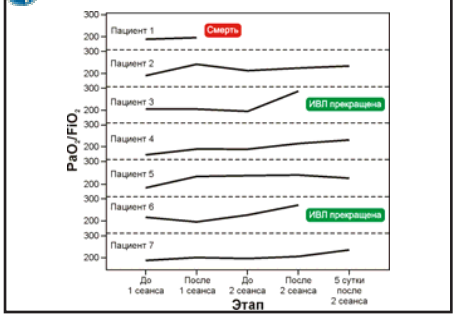


Сравнение динамики среднего АД при проведении CPFA и CVVH

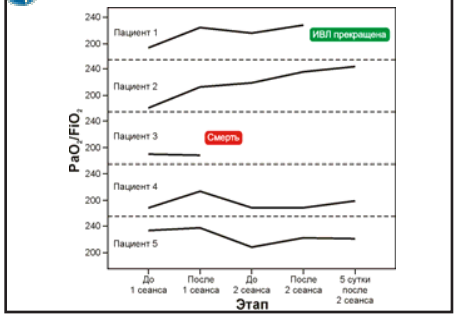


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

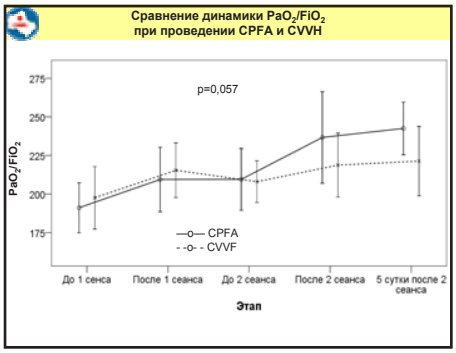
Динамика PaO_2/FiO_2 (CPFA)



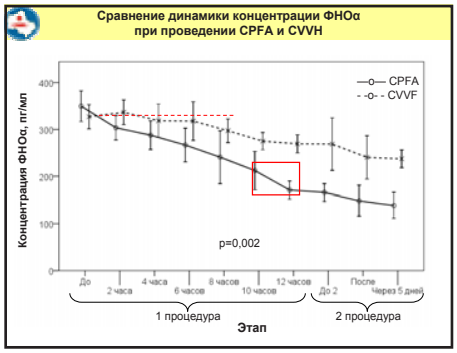
Динамика PaO_2/FiO_2 (CVVH)



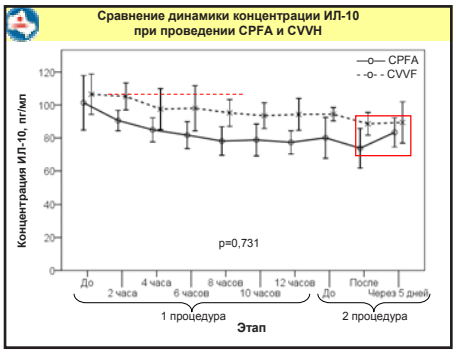
Сравнение динамики PaO_2/FiO_2 при проведении CPFA и CVVH



Сравнение динамики концентрации ФНОα при проведении CPFA и CVVH

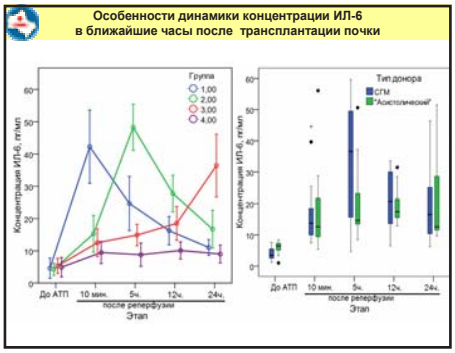


Сравнение динамики концентрации ИЛ-10 при проведении CPFA и CVVH



Основные функции цитокинов

Функции	Цитокины
Гемопоэз	ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-14, Г-КСФ, ГМ-КСФ, М-КСФ
Регуляция иммунного ответа (созревание, пролиферация и функциональная активность иммунокомпетентных клеток)	Интерфероны I и II типа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, ИЛ-18, ФНО
Воспаление	ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-16, ИЛ-18
Апоптоз	ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, ИФ-а
Ангиогенез	ГМ-КСФ, Г-КСФ, ТРФ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-13
Нейрогенез	ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-11


Особенности динамики концентрации ИЛ-6
в ближайшие часы после трансплантации почки
Группа
1,00
2,00
3,00
4,00
Концентрация ИЛ-6, пг/мл
До АТП
10 мин.
5ч.
12ч.
24ч.
после реперфузии
Этап
Тип донора
СГМ
"Асистолический"

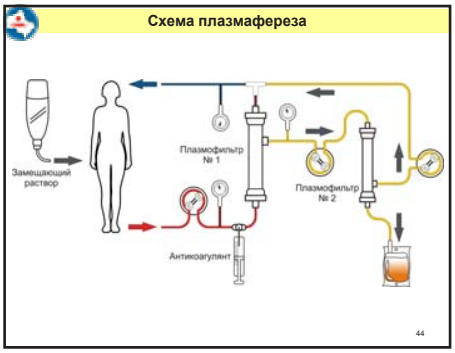
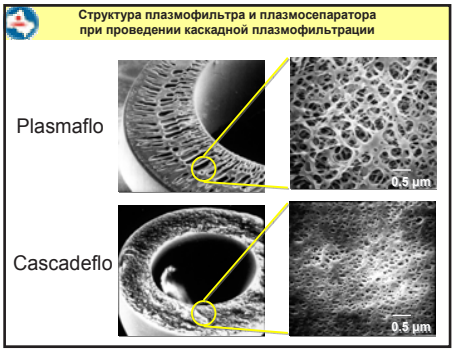
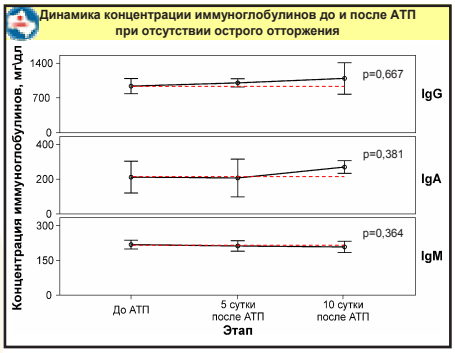
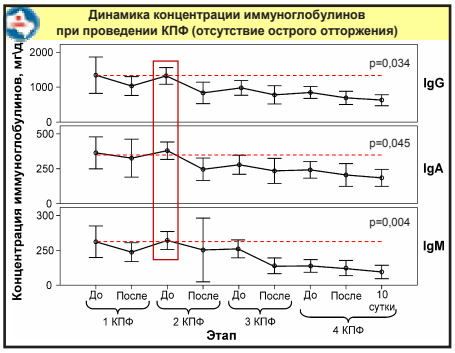


Схема плазмафереза
Замещающий раствор
Плазмофильтр № 1
Плазмофильтр № 2
Антикоагулянт
44

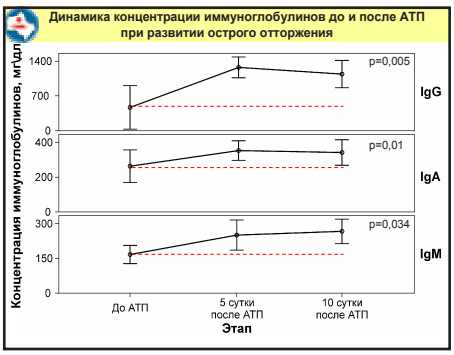
Схема каскадного плазмафереза
Plasmaflo
Cascadeflo

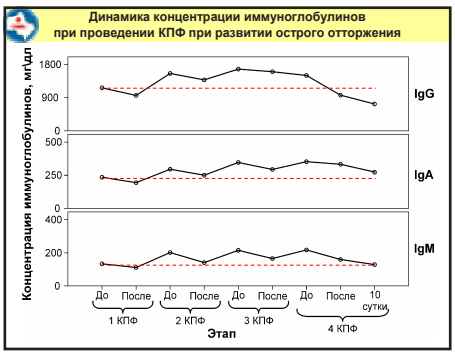

Структура плазмофильтра и плазмосепаратора
при проведении каскадной плазмофильтрации
Plasmaflo
Cascadeflo
0.5 µm
0.5 µm

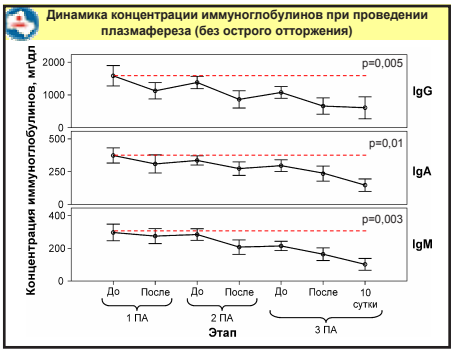

Динамика концентрации иммуноглобулинов до и после АТП
при отсутствии острого отторжения
Концентрация иммуноглобулинов, мг\дл
p=0,667
IgG
p=0,381
IgA
p=0,364
IgM
До АТП
5 сутки после АТП
10 сутки после АТП
Этап

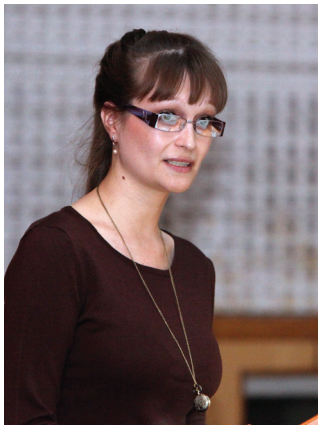

Динамика концентрации иммуноглобулинов
при проведении КПФ (отсутствие острого отторжения)
Концентрация иммуноглобулинов, мг\дл
p=0,034
IgG
p=0,045
IgA
p=0,004
IgM
До
После
10 сутки
1 КПФ
2 КПФ
3 КПФ
4 КПФ
Этап

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments









Контроль эффективности продленной вено-венозной гемофильтрации с помощью маркеров грамотрицательного сепсиса

Яковлев А.Ю., Зайцев Р.М., Марышева А.Н., Власкин С.Ю, Абрамов А.В., Матюшкова Е.А.
Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко

Контроль эффективности продленной вено-венозной гемофильтрации с помощью маркеров грамотрицательного сепсиса

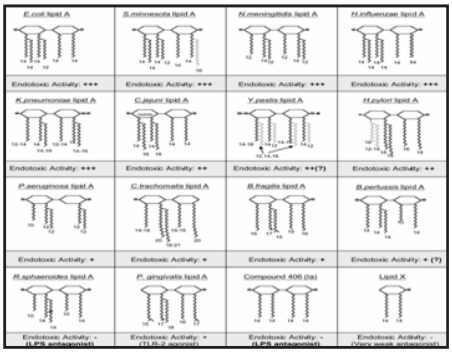
Яковлев А.Ю., Зайцев Р.М., Марышева А.Н., Власкин С.Ю, Абрамов А.В., Матюшкова Е.А.
Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко

Актуальность проблемы

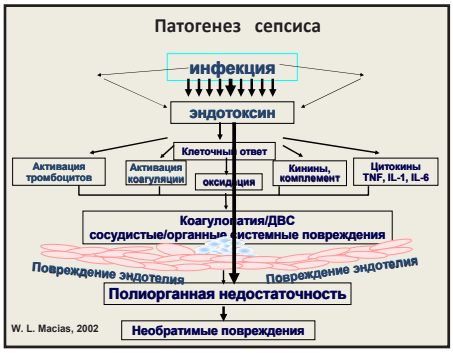
- Липополисахарид (ЛПС) - ключевой фактор патогенеза грамотрицательного сепсиса и последующей ПОН (Руднов В.А., 2010, Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., 2006, 2010, Dellinger R.P., 2008.)
- Пресепсин, являясь укороченной формой макрофагального рецепторного белка CD14 – sCD14-ST, отражает активность фагоцитоза. Пресепсин имеет достаточно низкую молекулярную массу в 13 кДа. Роль в патогенезе ПОН при сепсисе неизвестна.
- Требуется оценка влияния ПВВГФ на динамику ЛПС и пресепсина у больных сепсисом.

ЛПС

На внешней стенке одной грамотрицательной бактерии может содержаться до 3,5 млн. молекул ЛПС, высвобождающихся при гибели микроорганизма.



Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

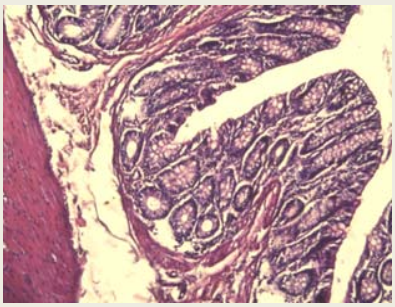


Источники гиперлипополисахаридемии – бактерии!

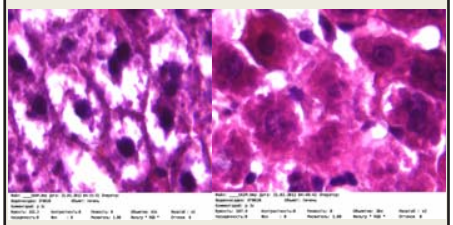
- Эндотоксин выделяется **при разрушении грамотрицательных бактерий под действием защитных сил организма.**
- Патогенные бактерии способны **спонтанно выделять эндотоксин** в окружающую среду.
- **Адекватная терапия антибиотиками бактерицидного действия** приводит к выделению эндотоксина в системный кровоток.
- **Транслокация** из ЖКТ!
- **Декомпенсация детоксицирующих систем печени** больного - неуправляемая эндотоксемия (Гельфанд Б.Р. 1988).

Важнейшее значение приобретает **инактивация эндотоксина в крови** или **экстракорпоральное удаление ЛПС!**

Толстая кишка – 3-и сутки перитонита



Печень – 3-и сутки перитонита



Цель исследования:
изучить влияние продленной вено-венозной гемофильтрации на динамику эндотоксина и пресепсина у больных абдоминальным сепсисом.

Характеристика больных

1-я группа (10 больных) – стандартная послеоперационная интенсивная терапия сепсиса, включающая в себя деэскалационный режим антибактериальной терапии, инфузионную, респираторную поддержку и раннее парентеральное питание.

2-я группа (11 пациентов) – то же + ПВВГФ на аппарате «Multifiltrate» (Fresenius, Германия) с объемом замещения 35 мл/кг/час.

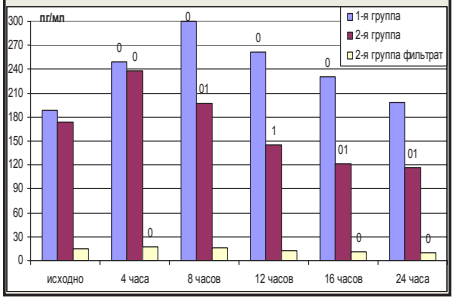
Патология	1-я группа	2-я группа
Панкреонекроз	6	5
Акушерский сепсис	-	1
Послеоперационный перитонит	5	4
Желчный перитонит, холангит	-	1

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

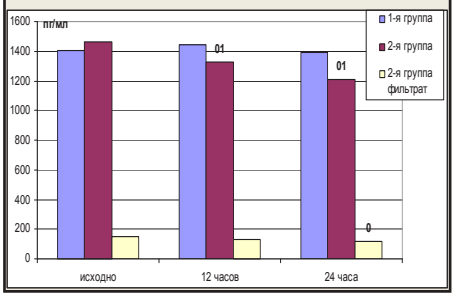
Изучаемые параметры

- Липополисахаридемию определяли с помощью диагностического набора МАЧ-endotox spp. теста (ГУ «НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН, ООО НПФ «РОХАТ», Россия).
- Пресепсин измеряли путем проведения хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем PATHFAST Presepsin (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония).

Динамика ЛПС



Динамика пресепсина



Больная З., 28 лет

Беременность 32 недели. Поступила в ОКБ им. Н.А. Семашко из ЦРБ 4 января 2012 с правосторонним пиелонефритом. Состояние после аппендэктомии – 29 декабря 2011 года.

Самостоятельные роды после оформления истории болезни!!!

На снимках– двусторонняя нижнедолевая пневмония. Воздух под диафрагмой!

Лапаротомия – каловый перитонит, перфорации слепой кишки 8 мм и 12 мм. Септический шок, ДВС-синдром. П/о флегмона передней брюшной стенки. Тонко- и толстокишечные свищи.

4 января - Гемиколэктомия, санация и дренирование брюшной полости.

Релапаротомии – 5, 6 января, 8 и 9 января.

После 9 января – пункции и дренирование абсцессов и затеков под контролем УЗИ и ЯМРТ.

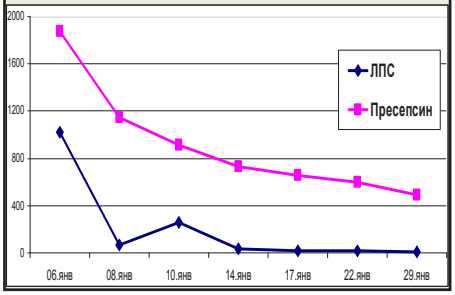
2 ЛПС-сорбции . 6 **ПВВГФ** – 12,5 суток. 3 **ПФ** перед ПВВГФ.

Постепенное купирование ПОН.

Выписана 3 марта 2012 года.

Реконструктивная операция – сентябрь 2012 г.

Динамика ЛПС и пресепсина у больной З.

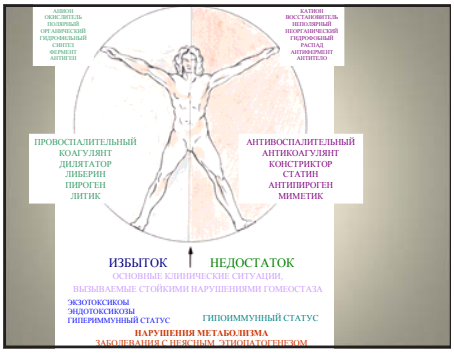


Проведенные исследования показывают активное влияние применяемой ПВВГФ в комплексе интенсивной терапии на циркуляцию липополисахарид-ассоциированных маркеров сепсиса, что необходимо учитывать при оценке эффективности комплексного лечения.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

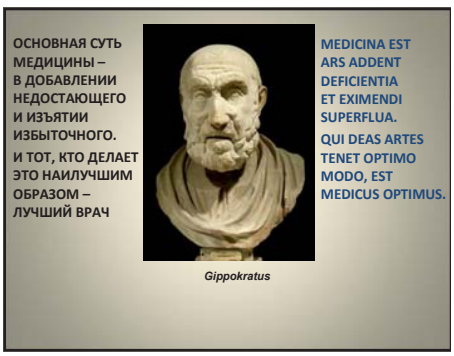
Успехи и перспективы биоспецифической сорбции при лечении сепсиса и других состояний в реаниматологии

Валерий Васильевич Кирковский
(Минск, Беларусь)

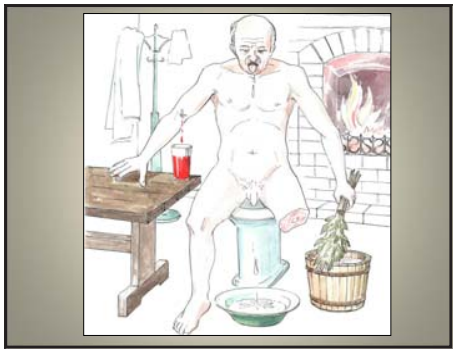


Группы заболеваний, в основе патогенеза которых лежат, не поддающиеся эффективной коррекции медикаментозными средствами нарушения гомеостаза

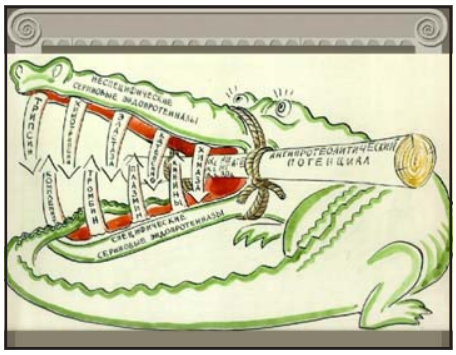
группа	*Ведущее звено патогенеза*	*Заболевание*
1.	ЭНДОГЕННЫЕ ИНТОКСИКАЦИИ	Гнойно-септические осложнения хирургических, акушерско-гинекологических, терапевтических, педиатрических, травматологических, кожных заболеваний и комбустиологии.
	ЭКЗОГЕННЫЕ ИНТОКСИКАЦИИ	Бытовые, боевые и суицидальные отравления
2.	ГИПЕРИММУННЫЙ СТАТУС	Большие коллагенозы, аллергодерматозы, симпатические офтальмии, демиелинизирующие заболевания, бронхиальная астма, склерозирующий альвеолит, гломерулонефриты, гепатиты, колиты, кризы отторжения.
	ГИПОИММУННЫЙ СТАТУС	Сепсис, тяжелые инфекционные заболевания, гнойничковые заболевания кожи, аднекситы и др.
3.	НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА	Сахарный диабет, дислипидемии, гипербилирубинемия новорожденных
4.	ЗАБОЛЕВАНИЯ С МАЛОИЗУЧЕННЫМ ИЛИ НЕИЗВЕСТНЫМ ЭТИОПАТОГЕНЕЗОМ	Шизофрения, псориаз и другие.



Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

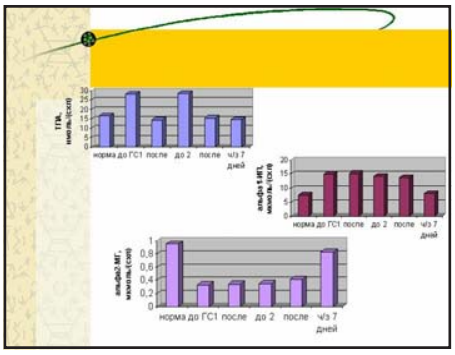


изучаемый показатель	группы больных		
	РГПА	*РГП ТЖ*	*РГП Х*
Трипсиноподобная активность (имоль/с.л), норма - 9,2±4,0	30,0 ± 0,9	34,2 ± 0,9	28,6 ± 1,1
Катепсин D (Ф.Е), норма - 53,9 ± 5,0	139,8 ± 19,0	126,0 ± 14,0	141,0 ± 16,0
Плазминоген (мм²), норма - 232 ± 26	202,0 ± 26,0	196,0 ± 18,0	209,0 ± 16,0
Прекаллиреин (МБ/мл), норма - 419 ± 22	200,0 ± 26,0	188,0 ± 22,0	206,0 ± 16,0
Каллиреин (МБ/мл), норма - 0	1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,3
Альфа-1-антитрипсин (мкмоль/с.л), норма - 25,0 ± 0,3	13,0 ± 0,3	14,0 ± 0,8	15,0 ± 0,7
Альфа-2-макроглобулин (мкмоль/с.л), норма - 0,53 ± 0,1	0,35 ± 0,1	0,44 ± 0,2	0,42 ± 0,1
Общий белок (г/л), норма - 82,4 ± 1,1	59,3 ± 3,6	62,3 ± 2,2	63,2 ± 4,4
Альбумин (г/л), норма - 43,9 ± 1,0	23,1 ± 3,0	26,4 ± 2,6	25,1 ± 3,1
Фибриноген (г/л), норма - 3,0 ± 0,8	3,0 ± 0,6	3,4 ± 0,4	3,1 ± 0,2
Средние молекулы (г/л), норма - 0,53 ± 0,01	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,2
Продукты детрадации фибрина (мкг/л), норма - 0,2	134,0 ± 22,0	142,0 ± 30,0	126,0 ± 18,0

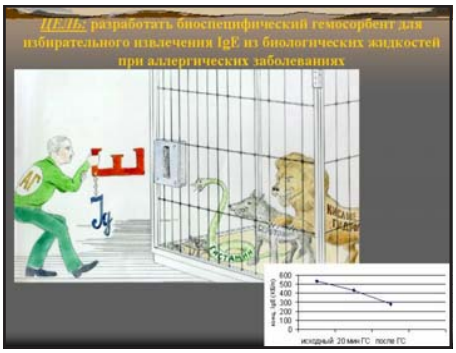


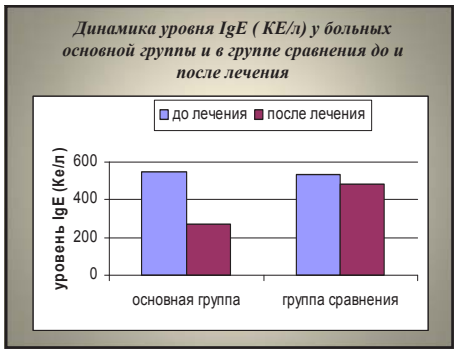
Биоспецифический антипротеиназный гемосорбент "OVOSORB"

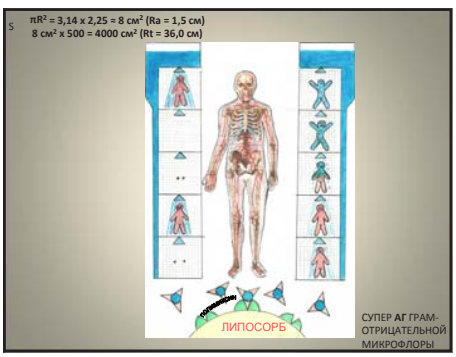
Предназначен для избирательного удаления протеолитических ферментов из крови, плазмы и других биологических жидкостей с целью нормализации нарушенного в ходе развития патологического процесса баланса в системе протеиназы-ингибиторы и устранения негативных патофизиологических эффектов гиперферментемии за счет селективного извлечения активированных форм сериновых протеиназ.

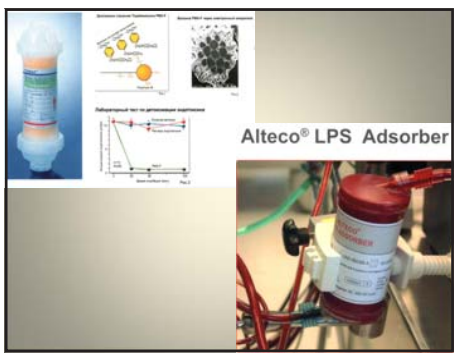


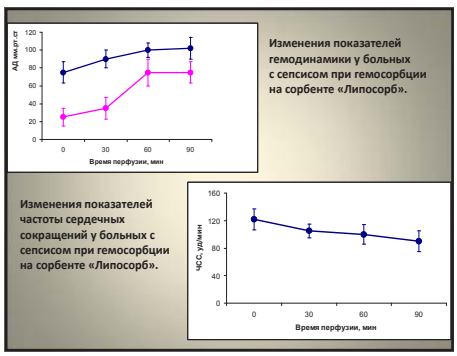
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

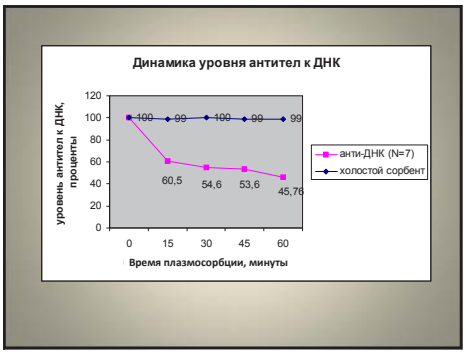










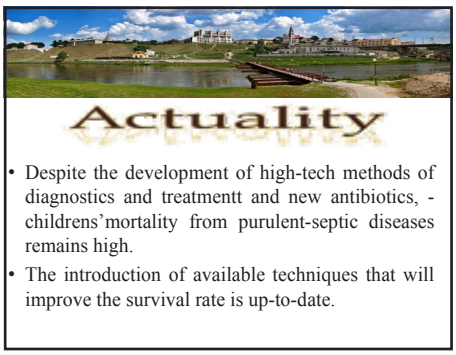

Динамика уровня антител к ДНК
уровень антител к ДНК, проценты
120
100
80
60
40
20
0
100
99
100
99
99
60,5
54,6
53,6
45,76
0
15
30
45
60
Время плазмосорбции, минуты
анти-ДНК (N=7)
холостой сорбент

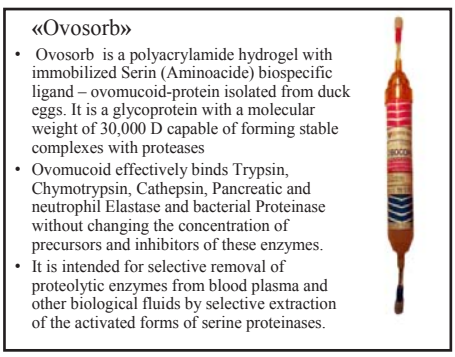
Дзякую за ўвагу!

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Гемосорбция на сорбенте «Овосорб» при тяжёлой эндогенной интоксикации у детей

Владимир Константинович Сергиенко,
В.А. Кажина, А.И. Клочко
(Гродно, Беларусь)





Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Purpose:

study of clinical, laboratory efficacy and safety of hemoperfusion in children with endogenous intoxication

Features of hemoperfusion in pediatric practice:

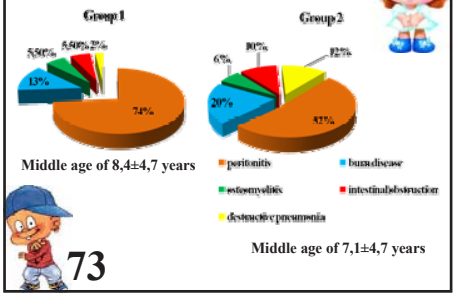
1. ***Equipment:*** The unit «Multifiltrate» Germany, Fresenius
2. ***Hemosorbent:*** "Ovosorb" (Belarus).
3. ***Perfusion parameters:*** space velocity on line depending on age was 30-80 ml / min.
4. ***Perfusion length: >*** 60 min.
5. ***The volume of perfusion:*** 1.0-1.5 volume of circulating blood.

Study design:

1. A retrospective analysis of clinical and laboratory parameters and security settings in 119 patients with purulent-septic pathology.
2. Indications for hemoperfusion: the presence of septic symptomes and the criteria for SIRS.
3. Groups:
   Group 1: hemoperfusion was performed (n = 54)
   Group 2: hemoperfusion was not performed (n = 65)

Statistical analysis: STATISTICA 6.0 («StatSoft», USA). For comparison Wilcoxon test was used. As a criteria for significance of differences indicators we took the significance level p < 0,05. Groups were comparable by nature and severity of the pathology of patients (estimated by the Glasgow coma scale 13 ± 0,5 points, APACHE II score 12 ± 0,5 points).

Study design:



Middle age of 8,4±4,7 years

Middle age of 7,1±4,7 years

The test parameters

➢ ***Clinical:***
body temperature, heart rate, breathing rate, blood pressure, central venous pressure, urine output

➢ ***Indices of intoxication:***
leukocyte intoxication index (LII)
coefficient of sepsis prediction (CSP)
leukocytes shift index (LSI)

➢ ***Blood parameters:***
Hb, Lei, neutrophils, lymphocytes, K^+, Na^+, Cl^-, total protein, urea, creatinine.

Clinical data in the studied groups

* Significant difference in comparison with the first day (p <0,05)

Group patients	Stages researches	Studied clinical indicators, Me (L; U) Me (25%; 75%)					
		T, °C	Heart rate	Breath rate	entral venous pressure	Arterial pressure	Diuresis, ml/kg/h
Experimental (n=54)	efore HS	37,2 (37,0;37,5)	13	6	0	9,6	,7
	After HS on 2 day	37,0 (36,9;37,3)*	06	4	7	9,6	3,2-5,4)
	fter HS on	36,9 (36,7;37,1)*	7	3	0	6,6	,3
Control (n=65)	day	37,2 (36,8;37,5)	18	6	0	3	,3
	day	37,2 (36,9;37,7)	15	6	0	6,6	3-4,8)*
	day	37,1 (36,9;37,4)	12	6	5	8	,3

HS – hemosorption (hemoperfusion)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Discussion:

- Just after the HS and the next day there was a clinical benefit: reducing the heart rate and the normalization of the respiratory rate, the body temperature.
- The trend towards increased hourly urine output against a standard volume of fluid therapy.
- In comparison to control group studied parameters remained virtually unchanged during the observing period, retained the respiratory failure, tachycardia, hyperthermia, intestinal paresis.
- HS session had no significant effect on the changes in blood pressure and central venous pressure – these figures were within the age norm, indicating a negligible effect on central hemodynamics HS and gives grounds to refuse appointment of vasopressors.
- In the course of the HS detected a distinct enhancement of motor activity of the gastrointestinal tract in the majority of patients with severe peritonitis.

Indices of intoxication in the studied groups

* Significant difference indicators (p <0,05)

Group patients	Stages researches	Investigated indexes, Me (L;U) Me (25%;75%)		
		LSI	LII	CSP
Experimental (n=54)	[illegible]	4,11 (2,4; 6,1)	2,9 (1,8; 6,0)	-0,12 (-0,86; 0,83)
	After HS on 2 day	2,7 (1,7; 4,2)*	1,6 (0,6; 2,9)*	
	fter HS on 3 day	2,07 (1,27; 3,3)*	0,57 (0,2; 1,0)*	
Control (n=65)	[illegible]	4 (2,4; 6,1)	3 (1,9; 5,4)	-0,13 (-0,52; 0,81)
	[illegible]	3,5 (2,5; 4,8)	2,5 (1,2; 4,3)	
	day	2,9 (1,8; 4,0)*	1,2 (0,7; 2,2)*	

HS – hemosorption (hemoperfusion)

Discussion:

The indexes of intoxication befor the HS were higher than normal, indicating the presence of endogenous intoxication syndrome. Immediately after the first session of the HS it was demonstrated a significant decrease of leukocytes shift index (LSI) from 4.11 to 2.07 (p <0.05), and the normalization of leukocyte intoxication index (LII) from 2.9 to 0.57 (p <0, 05).

In the experimental group the reduction of LII less than 1.0 was observed in 37% of patients (2 day). LSI was normal in 36% of patients. 3 day was by marked a further decline of LII - in 77% of patients, and normal levels of LSI in 68% of children.

In the control group LSI and LII declined much more slowly, remaining at a high level for three days.

Discussion:

- Prognostic index for sepsis development was similar in both groups (negative values of CSP).
- Study of this index changes revealed that in children with further severe complications and organ dysfunction it was negative, in others – positive.
- The maximum negative values of the index were observed in patients who subsequently had a diagnosis of sepsis.

➢ NB! The index can be used as a prognostic parameter for the implementation of sepsis in pediatric practice.

Способ прогнозирования гнойно-септических осложнений в посттравматическом периоде : пат. 2132065 Российской Федерации, G 01 N33/48 / В.А. Масютин, Д.М. Широков, Л.П. Пивоварова ; заявитель Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе. – № 2132065 ; опубл. 20.06.1999 // Роспатент. / Фед. служба по интеллектуал. собствен. – 1999. – №6. – С.187.

Dynamics of indicators of blood counts in the groups studied

*Significant difference in comparison with the indices first day (p<0,05)

Group patients	Stages researches	Data of common blood analysis, Me (L;U) Me (25%;75%)			
		Hb, g/l	Lei, x 10^9/l	neutrophils, %	lymphocytes,%
Experimental (n=54)	efore HS	134 (122; 142)	13,5 (9,8; 16,9)	10 (5; 21)	14,5 (9; 20)
	After HS on 2 day	123 (117; 129)*	9,3 (7,1; 12,5)*	5 (2; 7)*	17 (13; 27)*
	fter HS	121 (116; 126)	8,5 (6,6; 12,1)*	3 (2; 7)*	26,5 (18; 37)*
Control (n=65)	n 3 day	132 (117; 142)	14 (9; 18,6)	7 (3; 15)	15 (9; 23)
	day	124 (114; 136)*	12,6 (8,8; 15,5)*	8 (4; 12)	14 (11; 22)
	day	120 (112; 128)*	10,2 (8,2; 12,9)*	4 (1; 8)*	19 (12; 27)*

HS – hemosorption (hemoperfusion)

Discussion:

- There was a significant decrease in white blood cells in the main group – from 13.5 (9.8, 16.9) x 10^9/l and 8.5 (6.6, 12.1) x 10^9/l.
- In the control group the investigated index remained high.
- Level of bands neutrophils fell from 10 (5, 21) to 3% (2, 7)% followed by increasing of the number of lymphocytes 14.5 (9, 20) to 26.5% (18, 37)%.

➢ Sustained improvement in patients manifested with the disappearance of endogenous intoxication, and was the reason for stopping of HS sessions.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Biochemical indicators of blood in the groups studied

Group patients	Stages research es	Data of biochemical analysis, Me (L;U) Me (25%;75%)					
		K^+, mmol/l	Na^+ mmol/l	Cl^-, mmol/l	Total protein, o/l	Urea, mmol/l	Creatinine, mkmol/l
Experi-mental (n=54)	efore HS	,1(3,8;4,4)	37,9(135;142)	02(100;106,1)	1(52;67)	,45(2,4;4,69)	0,4(40;64)
	After HS on 2 day	,0(3,7;4,5)	39(136;142)	04,8(100,107)	8(53;64)	,53(2;3)	8(36,6;58)
	fter HS on 3 day	,3(4;4,7)	39,9(138;141)	03,5(100;106)	0,8(55;65)	,48(1,8;3,6)	9(39;55)
Control (n=65)	day	4,0(3,5;4,3)	37,3(134,6;138)	03(100;105)	2(56;67,5)	,2(3,4;5,1)	9(40;58,4)
	day	,8(3,5;4,1)	39(136,9;141)	03(100;108)	7,5(52;63)	,3(2,5;4,0)	5(38;52)
	day	,1(3,7;4,5)	39,4(138;141,2)	05(102;107)	5(50;62)	,6(1,8;3,4)	4(36;58)

HS – hemosorption (hemoperfusion)

Discussion:

In the study of biochemical indicators of blood in the experimental and control groups significant differences were not obtained

Conclusions:

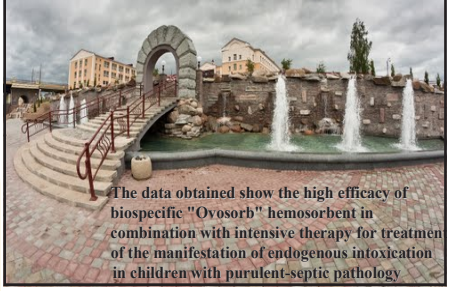
Early administration of hemoperfusion (from the stage of SIRS) could interrupt the development of pathological circles and the transition of SIRS to severe sepsis with multiple organ dysfunction

Conclusions:

There was no evidence of negative effects of hemoperfusion (Ovosorb) on central hemodynamics, hemoglobin and red blood cells, blood biochemical indices.

Data obtained demonstrated the safety of the method in children

Conclusions:



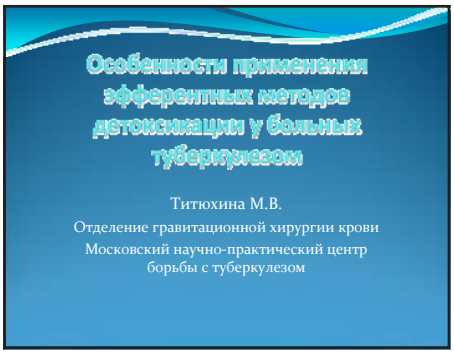
The data obtained show the high efficacy of biospecific "Ovosorb" hemosorbent in combination with intensive therapy for treatmen of the manifestation of endogenous intoxication in children with purulent-septic pathology

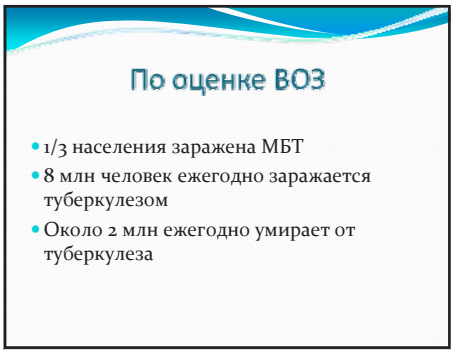
Conclusions:

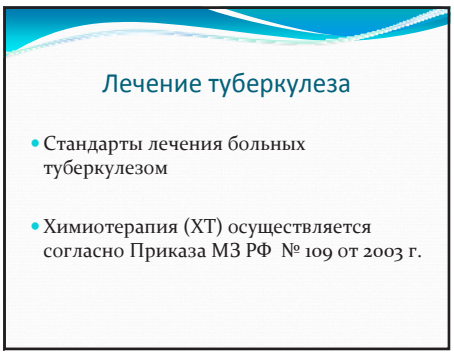
The usage of biospecific hemoperfusion as an additional method in the treatment of purulent-septic diseases in children provides a real opportunity to improve the results of treatment of these patients

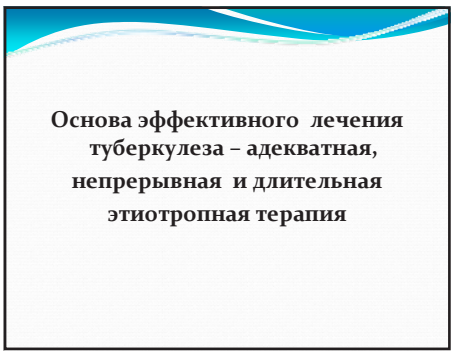
Особенности применения методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных туберкулезом

Марина Викторовна Титюхина, А.П.Рахвалов, Л.Н.Юрченко, М.В.Тощевиков, Е.Г.Круглова (Москва, Россия)







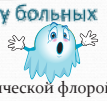


- В целом курс ХТ может быть расценен как эффективный только у 58% впервые выявленных больных.
- у 44% больных с рецидивом заболевания

Причины невысокой эффективности химиотерапии

- Распространение множественной лекарственной устойчивости (МЛУ)
- Нежелательные побочные реакции на химиопрепараты (ХП)
  (ОП – у 20-60% требуют отмены ХТ, на РП до 78,8% пациентов).
- Развитие или обострение сопутствующих заболеваний, которые требуют отмены ХТ
- Низкая приверженность пациентов к лечению

Источники интоксикации у больных туберкулезом



- Туберкулезное воспаление
- Воспаление, вызванное неспецифической флорой
- Дисбактериоз
- Гиперкатаболизм
- Нежелательные побочные реакции (токсические и токсико-аллергические реакции на противотуберкулезные препараты, симптомокомплекс «плохой переносимости ХТ»)
- Развитие, обострение или осложнения сопутствующей патологии (заболевания ЖКТ, острая хирургическая патология, обострение хронической патологии др.)
- ВИЧ-инфекция и АРВТ

- Раннее развитие нутритивной недостаточности

- Применение малообъемного плазмафереза (20-25% ОЦП) с восполнением ОЦК кристаллоидами и ГЭК в изоволемическом режиме

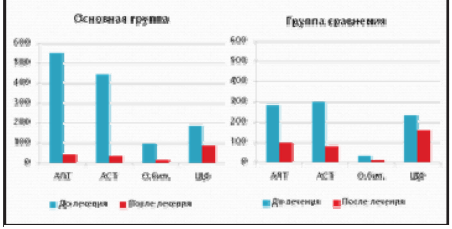
- При остром прогрессировании туберкулезного процесса, сопровождающимся значительно выраженным интоксикационным синдромом, целесообразно начинать активную детоксикацию с применения гемосорбции («Овосорб») для снижения протеолитический активности и токсичности плазмы

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Лекарственное поражение печени (ЛПП)

- Частота развития лекарственных поражений печени и гепатобилиарной системы у больных туберкулезом легких по данным разных авторов колеблется от 5% до 72%.
- ЛПП является основной причиной смерти (4% ятрогенных смертельных исходов).

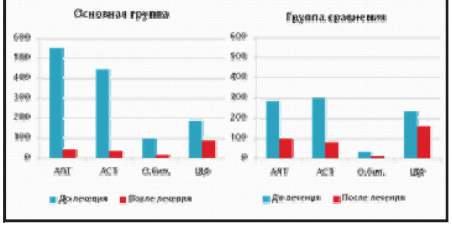
Динамика показателей функционального состояния печени у больных туберкулезом легких, лечение которых осложнилось лекарственным гепатитом



Период восстановления химиотерапии у больных токсическим (лекарственным) гепатитом

- в основной группе 23,1±10 дней
- в группе сравнения 41,3±18 дней

Динамика показателей функционального состояния печени у больных туберкулезом легких, лечение которых осложнилось лекарственным гепатитом



Период восстановления химиотерапии у больных токсическим (лекарственным) гепатитом

- в основной группе 23,1±10 дней
- в группе сравнения 41,3±18 дней

Session 10

Blood purification in acute lung injuries and acute renal failure

Moderators:

prof. Konstantin Ya.Gurevich (Russia),
prof. Valeriy A.Voinov (Russia),
prof. Stefano Stuard (Germany)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Problems of pathogenesis and principles of efferent therapy for acute lung injuries

Valeriy A.Voinov, K.S.Karchevsly, O.V.Isaulov
(Saint-Petersburg, Russia)

Problems of pathogenesis and principles of therapy for acute lung injuries

V.A.Voinov, S.V.Orlov, K.S.Karchevsky

I.P.Pavlov's State Medical University,
Scientific Research Institute of Pulmonology

Saint-Petersburg, Russia

Acute lung injuries – respiratory distress syndrome (RDS) – rather frequent and severe complications of acute pneumonia and other diseases (acute inflammatory diseases of abdominal organs, severe traumas, burns, eclampsia, septical shock and other)

Respiratory distress syndrome – major causes of unfavorable outcomes, despite the use of most modern medicaments.

Previous experimental studies have demonstrated that endotoxicosis developed in animals since first minutes of acute pneumonia modeling.

Pathogenous factors of endotoxicosis

1. Bacterial endo- and exogenous toxins.
2. Inflammatory toxic metabolites.
3. Activation of proteolisis.
4. Activation of lipid peroxydation and decrease of anti-oxidation protection.
5. Middle molecular weight compounds (oligopeptides).
6. Lysosomal enzymes.

Complications of endotoxicosis

1. Increase vascular permeability (microvascular leaking).
2. Hypoproteinemia, hypooncotics, hypovolemia.
3. Toxic pulmonary edema – respiratory distress syndrome, acute respiratory insufficience.
4. Disseminated intravascular coagulations syndrome.
5. Polyorganic failure.

ENDOTOXICOSIS determined in many respects the scale and severity of lung parenchyma injury as the type of **TOXIC EDEMA.**

This indicates the DOUBLE CHARACTER of pathological processes in lungs during the development of acute pneumonia:
PRIMARY – due to local spread of the primary inflammatory focus, end
SECONDARY – due to penetration of various toxic substances through porous endothelium of vessels from the blood.
This is accompanied by natural development of injuries in other vital organs leading to **POLYORGANIC FAILURE.**

Clinical and biochemical signs of RDS

Stage severity RDS	Middle weight molecules	PaO2	X-Rey Lung capasity	Respi-ration
Moderate	350,0 ± 22,5	68,2 ± 1,8 (FiO_2 0,4)	Low zone	Spon-taneous
Severe	444,2 ± 45,3	60,3 ± 0,8 (FiO_2 0,7)	Low end middle zones	CPPB
Extremily severe	680,1 ± 52,6	44,7 ± 0,9 (FiO_2 1,0)	Total	PEEP (ECMO)

We analyzed the therapy of 153 RDS patients: 99 – with moderate, 44 – with severe and 10 – with extremely severe degree of lung injury.

67 patients received the conventional therapy only (antibiotics and other drugs, and in severe degree of RDS – mechanical lung ventilation);

76 patients received an additional detoxication therapy – hemoadsobtion or plasma exchange;

10 patients with extremely severe RDS were underwent the extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with hemoadsorption.

Severity stages of RDS and treatments methods
(n – patients)

Stage severity RDS	Conveniant treatment	Detoxication	Σ
Moderate	52	47	99
Severe	15	29	44
Extremily severe		10	10
Σ	67	86	153

RESULTS

In moderate RDS group there were no lethal outcomes.

The duration of hospital stay was significantly lower in patients underwent detoxication than in ones of control group (28,9±1,5 versus 40,3±3,3 days; $p < 0,05$), and there were no destructive processes in lungs.

Lethality rate in different severity stages of respiratory distress syndrome and treatments methods

Stage severity RDS	Conveniant treatment	Detoxication	ECMO +Detoxication
Moderate	0	0	
Severe	74%	31%	
Extremily severe			30%

Severe RDS

In patients with severe RDS and only conventional therapy the lethality level attaind 74% while additional using of hemoadsorption or plasma exchange allowed to decrease it to 31%.

We failed to save just patients in which detoxication was performed in more late terms after the disease onset.

Extremely severe RDS

The extremely severe RDS degree was characterized by practically total injury of lung parenchyma and severe respiratory failure, which was not corrected with mechanical ventilation.

Using ECMO during from 15 to 44 hours with 3-4 hemoadsorption procedures allowed to save 7 of 10 these patients.

Conclusion

The results of the study performed demand a radical revision of fixed therapeutic schemes for acute pneumonias and RDS, still based predominantly on antibacterial therapy. However, the most powerful antibiotics don't eliminate the endotoxicosis but can even aggravate it due to massive bacteria death and lysis.
In cases of respiratory viral infection antibiotics are helpless at all.

However, in most cases the fact of progressing course of the acute respiratory distress syndrome indicates an initial lack of defense systems.

The development of endotoxicosis aggravates this "secondary" immune deficiency with development of so-called "immune distress syndrome".

Medicament immune stimulation is also unable to restore supressed mechanisms of immune defense.

Under these conditions is pathogenetically well-founded conducting of a special detoxication therapy based on PLASMAPHERESIS in the mode of plasma exchange with compensation of removed volume (up to 1-1,5 of circulating plasma volume) with donor plasma.

So, it allows to not only remove circulating toxic substances, but also to substitute the plasma with incompetent immunoglobulines and antibodies, complement and other opsonins by donor plasma containing all the proper components of humoral immunity, which increase general defense potential of patients straight away and cotribute to attain more rapid and stable recovery.

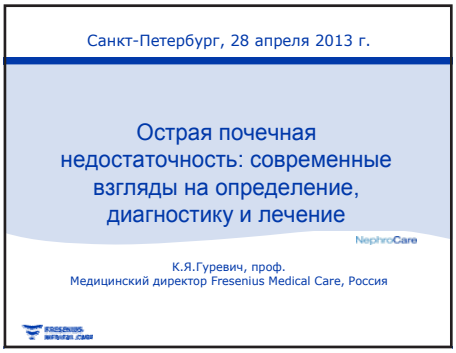
It is obvious, that lung injury in respiratory viral infection, including cases of so-called atypical pneumonia (SARS – severe acute respiratory syndrome), develops by the same scheme.

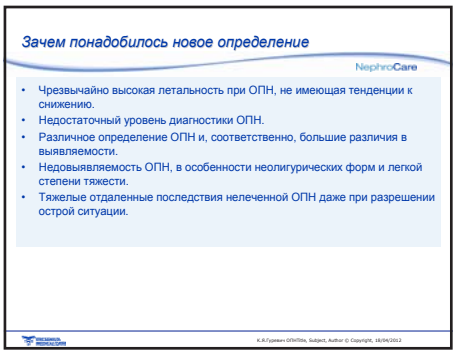
Therefore, without any diminishing value of antibacterial therapy, the DETOXICATION THERAPY seems to be justified for that disease also.

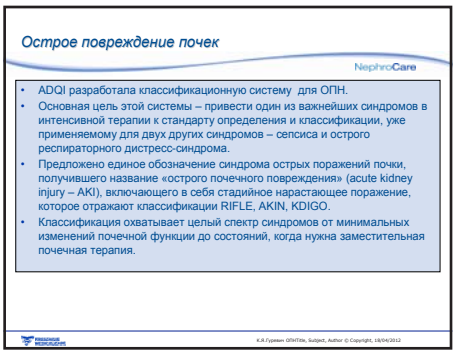
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Острая почечная недостаточность: современные взгляды на определение, диагностику и лечение

Константин Яковлевич Гуревич
(Санкт-Петербург, Россия)







Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Классификация RIFLE

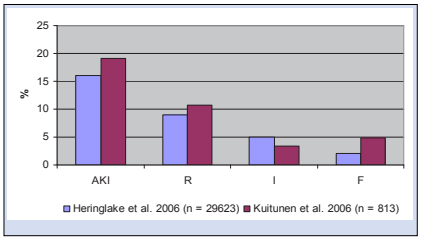
NephroCare

Степень поражения	Критерий СКФ	Критерий диуреза
R - риск	Креатинин х 1.5 или снижение СКФ > 25%	Диурез < 5 мл/кг/час х 6 час
I – повреждение (недостаточность)	Креатинин х 2 или снижение СКФ > 50%	Диурез < 5 мл/кг/час х 12 час
F - несостоятельность	Креатинин х 3 и снижение СКФ > 75% или креатинин ≥ 4 мг/дл	Диурез < 3 мл/кг/час х 24 час или анурия х 12 час
L – потеря функции	Персистирующая ОПН – полная потеря выделительной почечной функции > 4 нед	
E – терминальная стадия ХПН	Полная потеря выделительной почечной функции > 3 мес	

Bellomo R et al et ADQI. Crit Care 2004;8:204-210

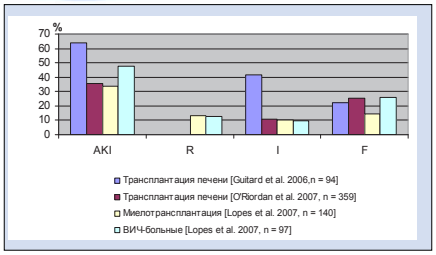
Острое почечное повреждение в кардиохирургических ОИТ

NephroCare



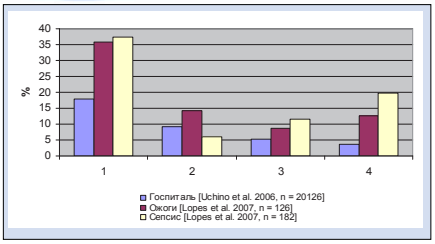
Острое почечное повреждение на фоне иммунодепрессии

NephroCare



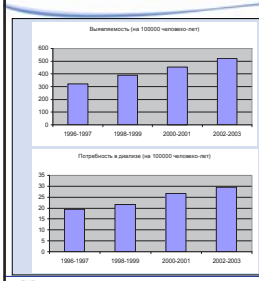
Острое почечное повреждение

NephroCare



Выявляемость и потребность в диализе при остром повреждении почек

NephroCare



Выявляемость AKI возрастает вследствие принятия новых критериев (уровень креатинина) диагностики.

Наблюдается постоянный рост потребности больных в диализе

Hsu C-y et al. Kidney Int 2007;72:208-212

Летальность при ОПП снижается ?

NephroCare

Declining Mortality in Patients with Acute Renal Failure, 1988 to 2002

Изучены исходы лечения ОПН в нефедеральных госпиталях за 1988-2002 гг. За 15 лет выписано 5563381 больных с ОПН и 598768 – с ОПН, нуждающиеся в диализе (ОПН-Д).

Встречаемость ОПН за этот период возросла с 61 до 288 на 100000 населения, ОПН-Д – с 4 до 27 на 100000.

Госпитальная летальность снизилась при ОПН с 40.4 до 20.3% (p<0.001), при ОПН-Д с 41.3 до 28.1% (p<0.001).

По сравнению с периодом 1988-1992 гг. в 1993-1997 гг. и в 1998-2002 гг. летальность была ниже (многофакторный анализ).

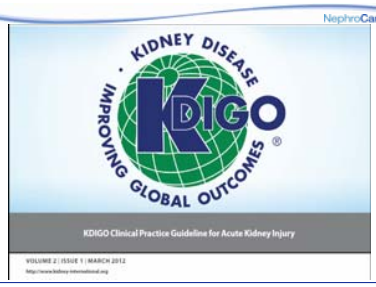
Waikar SS et al. J Am Soc Nephrol 2006;17(4):1143-1150

RIFLE – за и против

NephroCare

pro	contra
• Настораживает врача на предмет возможной ОПН • Помогает вовремя диагностировать ОПН • Позволяет диагностировать и неолигурическую ОПН • Хорошо коррелирует с летальностью при ОПН • Определяет временную грань между ОПН и ХПН	• Не учитывает причины (происхождение) ОПН • Не учитывает стадийности течения ОПН • Не учитывает динамики течения ОПН • Не учитывает индивидуальных особенностей больного • Не помогает в выборе терапии ОПН

NephroCare



Определение острого почечного повреждения (ОПП)

NephroCare

2.1.1: Диагноз ОПП выставляется при:
Увеличении креатинина сыворотки на ≥ 0.3 мг/дл (26.5 мкмоль/л) в течение 48 час или
Увеличении креатинина сыворотки в ≥ 1.5 раза от известной или стандартной величины (нормы)

2.1.2: Стадийность ОПП по степени тяжести определяется в соответствии с данными таблицы

2.1.3: Причина ОПП должна быть определена, насколько это возможно

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012;2

Стадии острого почечного повреждения

NephroCare

Стадия	Креатинин сыворотки	Диурез
1	В 1.5-1.9 раз выше нормы или Повышение на ≥0.3 мг/дл (26.5 мкмоль/л)	< 0.5 мл/кг/час в течение 6-12 час
2	В 2.0-2.9 выше нормы	< 0.5 мл/кг/час в течение более 12 час
3	В 3.0 раза выше нормы или Повышение ≥ 4.0 мг/дл (353.6 мкмоль/л) или Начало ЗПТ или У больных моложе 18 лет снижение эСКФ до менее 35 мл/мин/1.73 м²	< 0.3 мл/кг/час в течение более 24 час или Анурия в течение более 12 час

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012;2

Определение острого почечного повреждения (ОПП)

NephroCare

2.1.1: Диагноз ОПП выставляется при:
Увеличении креатинина сыворотки на ≥ 26.5 мкмоль/л в течение 48 час или
Увеличении креатинина сыворотки в ≥ 1.5 раза от известной или стандартной величины (нормы)

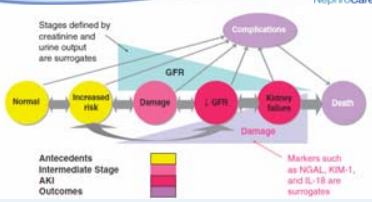
2.1.2: Стадийность ОПП по степени тяжести определяется в соответствии с данными таблицы

2.1.3: Причина ОПП должна быть определена, насколько это возможно

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012;2

Концептуальная модель острой болезни почек (acute kidney disease)

NephroCare



Концептуальная модель острой болезни почек (ОБП) по Murray (2008). ОПП (красный цвет) определена как снижение почечной функции, включая снижение СКФ и ОПН. ОПН определяется как снижение СКФ < 15 мл/мин/1.73 м² поверхности тела

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012;2

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Определение ОПН

NephroCare

Синдром острого нарушения почечных функций, выражающийся:

- гидремией,
- гипергидратацией,
- диэлектролитемией,
- азотемией,
- нарушениями кислотно-щелочного равновесия

Альфред Львович Костюченко 1937-2004

Костюченко А.Л. с соавт., 1999

Стадийность клинического течения ОПН

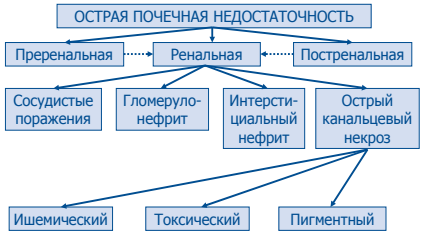
NephroCare

Стадия ОПН	Продолжительность	Клинические проявления
Начальная	1-5 суток	Соответствуют заболеванию или состоянию, приведшему к ОПН
Олиго-анурическая	1-3 недели (в среднем 10-14 дней)	Олиго-анурия, гипергидратация, артериальная гипертензия, азотемия, диэлектролитемия, нарушения КЩС, анемия
Восстановления диуреза (полиурическая)	1-10 дней	Полиурия, дегидратация, диэлектолитемия, нарушения КЩС
Восстановления функции почек	3-12 месяцев	Восстановление метаболической, эндокринной, гемопоэтической функций

Костюченко А.Л., 1999

Классификация ОПН

NephroCare



Причины неспецифических ОПП

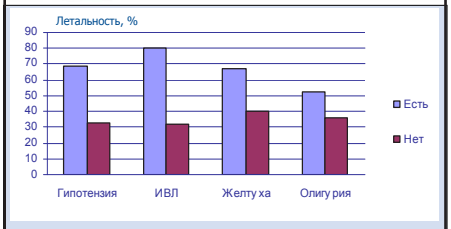
NephroCare

Воздействие	Предрасположенность
Сепсис	Дегидратация или гиповолемия
Критическое состояние	Преклонный возраст
Циркуляторный шок	Женский пол
Ожоги	Черная раса
Травма	Хроническая болезнь почек
Кардиохирургическое вмешательство (особенно с ИК)	Хронические болезни сердца, легких, печени
Объемное хирургическое вмешательство	Сахарный диабет
Нефротоксичные препараты	Раковая опухоль
Рентген-контрастные препараты	Анемия
Ядовитые растения или укусы животных	

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012;2

Факторы летальности при ОПН

NephroCare



Liano F. et al., Nephron 1993; 63 (1):21-31.

Степень влияния клинико-лабораторных показателей на исход основного заболевания

NephroCare

Федичева Е.В., 2009

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Диагностика причин ОПП

Причины ОПП	Диагностические тесты
Снижение перфузии почек	Волемический статус и мочевые диагностические (концентрационные) индексы
Острый гломерулонефрит, васкулит, интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатич	Исследование мочевого осадка, серологическое и гематологическое тестирование
Обструкция мочевыводящих путей	Ультразвуковое исследование

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012:2

Лабораторные критерии ОПН

- Анемия нормохромного, нормоцитарного характера
- Тромбоцитопения
- Диззлектролитемия
  - ↑ калия, ↑ фосфора, ↑ магния
  - ↓ натрия, ↓ кальция, ↓ хлора
- Нарушения кислотно-щелочного равновесия
  - метаболический недыхательный ацидоз
  - метаболический недыхательный алкалоз (хлоропривная ОПН)
- Азотемия

Концентрационные индексы при ОПН

Критерии	Норма	ОПН
U/P по креатинину (КИК)	40	< 20
U/P по мочевине (КИМ)	20	< 10
U/P по осмоляльности (КИО)	2.0 – 2.5	< 1.2
U/P по молекулам средней массы	1.5 – 1.8	< 1.2
U/P по натрию (КИН)	0.12	> 0.3
Натрий мочи (ммоль/л)	10	> 30
Na/K мочи	< 1.5	> 2.8

U/P – отношение показателя в моче к показателю в плазме крови

Костюченко А.Л. с соавт., 1999

Производные концентрационные индексы

Индекс почечной несостоятельности (Handa & Morrin, 1967)

$$RFI = \frac{U_{Na} \times P_{Cr}}{U_{Cr}}$$

Норма < 0.15, ОПН > 4

Где RFI - индекс почечной несостоятельности, U_{Na} - натрий мочи, P_{Cr} - креатинин плазмы, U_{Cr} - креатинин мочи

Фракционная экскреция натрия (Espaniel & Gregory, 1980)

$$FE_{Na}(\%) = \frac{U_{Na}}{P_{Na}} \times \frac{P_{Cr}}{U_{Cr}} \times 100$$

Норма < 1%, ОПН > 3 %

Где FE_{Na} - фракционная экскреция натрия, U_{Na} - натрий мочи, P_{Na} - натрий плазмы, P_{Cr} - креатинин плазмы, U_{Cr} - креатинин мочи

Дифференциальная диагностика ренальной ОПН

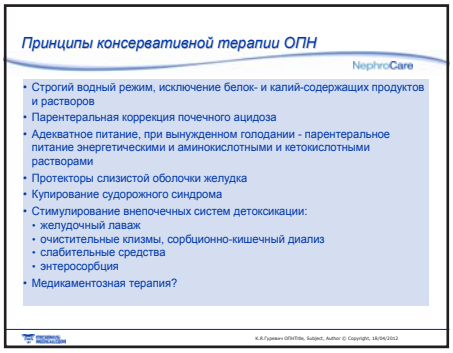
Состояние	Мочевой осадок	Белок мочи	FE_{Na} (%)	Внепочечные проявления
Гломерулонефрит	Эритроциты, липиды. Эритроцитарные, пигментированные, лейкоцитарные цилиндры	+++	< 1	Нефротический синдром, признаки системного заболевания
Васкулит	Скудный при преспомерулярном; эритроциты и эритроцитарные цилиндры при гломерулярном	+++	Разный	Мультисистемное заболевание, лекарственная аллергия, положительные тесты на гепатит-ассоциированные антигены
Интерстициальный нефрит	Эпителиальные клетки, лейкоциты, эозинофилы, эпителиальные, лейкоцитарные цилиндры	+	> 3	Лихорадка, сыпь, эозинофилия, лекарственная аллергия, пиелонефрит
Острый канальцевый некроз	Эпителиальные клетки, эпителиальные, пигментированные, гранулированные цилиндры	+	> 3	Гипотензия, сепсис, нефротоксины

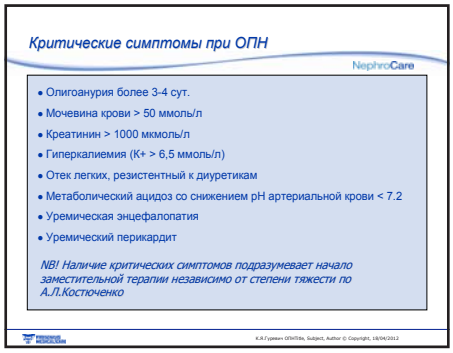
Биомаркеры острого почечного повреждения

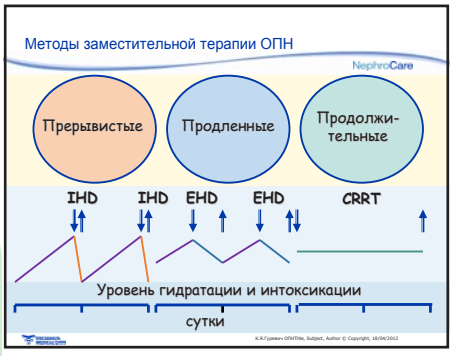
Сывороточные
- Креатинин
- Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL)
- Цистатин С
- Мочевая кислота

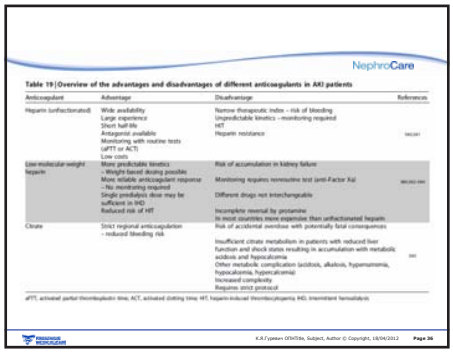
Мочевые
- Ферменты ворсинчатой мембраны
  - Щелочная фосфатаза
  - ГГТП
  - АСТ
- Цитоплазматические ферменты
  - Глютатион-трансфераза (GSTα, GSTπ)
  - N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)
- Низкомолекулярные протеины
  - α1-микроглобулин
  - β2-микроглобулин
  - Ретинол-связывающий протеин (RBP)
  - Цистатин С

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments





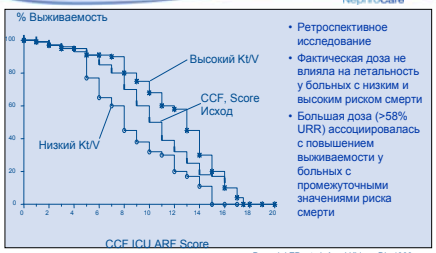




Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Доза диализа и летальность при ОПН

NephroCare



- Ретроспективное исследование
- Фактическая доза не влияла на летальность у больных с низким и высоким риском смерти
- Большая доза (>58% URR) ассоциировалась с повышением выживаемости у больных с промежуточными значениями риска смерти

Paganini EP, et al: Am J Kidney Dis 1996

Частота диализа и течение ОПН

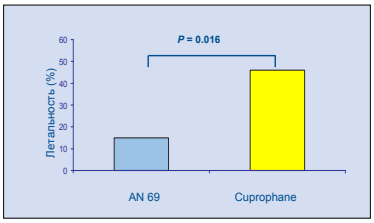
NephroCare

Параметры	Через день	Ежедневно	p
Летальность	46%	28%	< 0.01
Длительность течения ОПН (дни)	16 ± 6	9 ± 2	< 0.001

Schiffl H, et al. N Engl J Med 2002

Биосовместимость диализной мембраны и летальность при ОПН на фоне сепсиса

NephroCare



Schiffl et al: Lancet, 1994

Осложнения прерывистых методов

NephroCare

- Гипотензия – вследствие быстрого снижения объема крови, осмолярности, выброса простагландинов и выведения вазоактивных аминов
- Аритмии – вследствие быстрого изменения состава электролитов
- Синдром нарушенного равновесия – вследствие резкого снижения осмолярности крови
- Гипоксемия – вследствие выведения CO_2, лейкостаза в легочных капиллярах, повышения потребления O_2 при метаболизме ацетата

Принципы проведения прерывистого гемодиализа

NephroCare

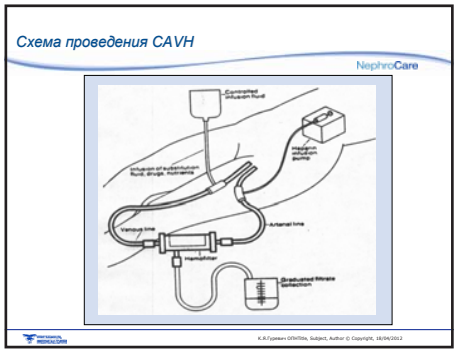
- Небольшая (не более 2 час.) длительность первой процедуры с последующим постепенным увеличением времени
- Проведение процедур ежедневно (не через день) до стабилизации состояния больного
- Применение диализаторов с биосовместимой диализной мембраной
- Поддержание невысокой скорости перфузии (150-250 мл/мин в зависимости от нормальной массы тела)
- Ограниченный объем выведения жидкости («чистая» ультрафильтрация не должна превышать 4000 мл даже при выраженных отеках)
- Содержание мочевины плазмы не должно снижаться более, чем на 40%)
- Желателен диализ (гемодиафильтрация) с бикарбонатным, а не ацетатным, диализирующим раствором
- Индивидуальный подбор состава диализирующего раствора

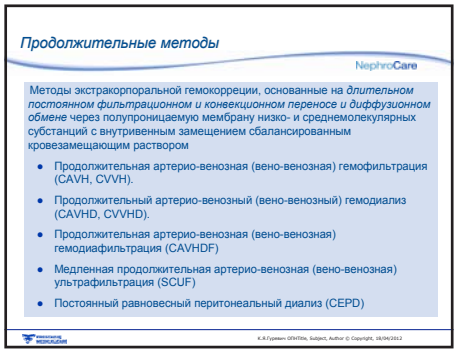
Особенности прерывистых методов

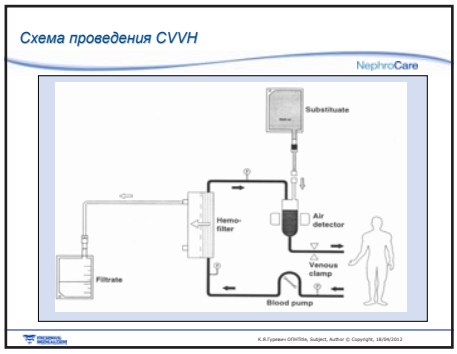
NephroCare

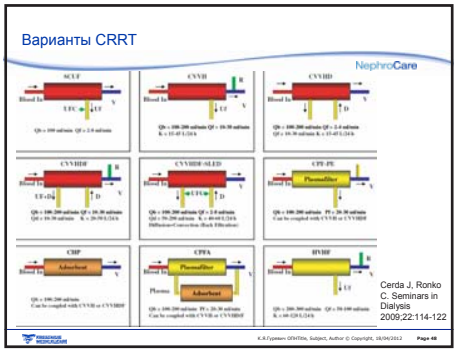
Преимущества	Недостатки
• Высокий клиренс уремических токсинов • Высокая скорость ультрафильтрации • Достаточность только венозного сосудистого доступа • Широкий выбор вариантов диализата • Доступность	• Необходимость сосудистого доступа • Потребность в антикоагуляции • Потенциально больший гемодинамический стресс • Интермиттирующий клиренс и ультрафильтрация • Необходимость обученного персонала • Необходимость специального оборудования

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments









Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Методы CRRT

NephroCare

Методика	Конвекция	Диффузия	Сосудистый доступ	Возмещение жидкости
SCUF	+	-	Вена	0
CAVH	++++	-	Артерия и вена	+++
CVVH	++++	-	Вена	+++
CAVHD	+	++++	Артерия и вена	+++
CVVHD	+	++++	Вена	+|0
CAVHDF	+++	+++	Артерия и вена	++
CVVHDF	+++	+++	Вена	++
CAVHFD	++	++++	Артерия и вена	+|0
CVVHFD	++	++++	Вена	+|0

Cerda J, Ronko C. Seminars in Dialysis 2009;22:114-122

К.Я.Гуревич ОЛИТех, Subject, Author © Copyright, 18/04/2012

Преимущества и недостатки методик

NephroCare

Метод	Применение при неста-бильной гемодинамике	Выведение субстанций	Контроль объема	Антикоагу-ляция
PD	Да	++	++	Нет
IHD	Возможно	++++	+++	Есть/нет
IHF	Возможно	+++	+++	Есть/нет
IHDF	Возможно	++++	+++	Есть/нет
Комбинации	Возможно	++++	++++	Есть/нет
CVVH	Да	+++/++++	++++	Есть/нет
CVVHD	Да	+++/++++	++++	Есть/нет
CVVHDF	Да	++++	++++	Есть/нет

Davenport A. Saudi J Kidney Dis Transpl 2008;19:529-536

К.Я.Гуревич ОЛИТех, Subject, Author © Copyright, 18/04/2012

Вариант выбора ЗПТ

NephroCare

Показания	Гемодинамика	Вариант выбора
Выведение жидкости	Стабильная Нестабильная	Прерывистая изолированная ультрафильтрация SCUF
Клиренс по мочевине	Стабильная Нестабильная	IHD CRRT: CVVH, CVVHD, CVVHDF
Выраженная гиперкалиемия	Стабильная/ нестабильная	IHD
Выраженный метаболический ацидоз	Стабильная Нестабильная	IHD CRRT
Выраженная гиперфосфатемия	Стабильная/ нестабильная	CRRT
Отек мозга	Нестабильная	CRRT

Murray P, Hall J. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:777-781

К.Я.Гуревич ОЛИТех, Subject, Author © Copyright, 18/04/2012

Показания к продолжительным методам "Pittsburgh Criteria"

NephroCare

Продолжительные методы необходимы:

Гемодинамическая нестабильность
- систолическое давление < 90 мм рт.ст.
- среднее кровяное давление < 60 мм рт.ст.
- необходимость вазопрессорной поддержки

Очевидная гипоперфузия тканей

Непереносимость прерывистых методов

Продолжительные методы предпочтительны:

Междиализный BUN > 100 мг/дл или уремические междиализные осложнения

Необходимость постоянного контроля уремии

Активный воспалительный процесс (сепсис)

Внутричерепная гипертензия

Kellum J.A., 1999

К.Я.Гуревич ОЛИТех, Subject, Author © Copyright, 18/04/2012

Особенности продолжительных методов

NephroCare

Преимущества
- Большая стабильность внутрисосудистого объема, состава крови и тканевых жидкостей
- Лучший контроль водно-электролитного баланса
- Возможность проведения полноценной инфузионно-трансфузионной терапии
- Возможность практически неограниченного восполнения белковых и энергетических потребностей
- Коррекция электролитного обмена независимо от выводимого объема жидкости

Недостатки
- Сложности обследования и лечения больного, постоянно находящегося на заместительной почечной терапии
- Необходимость постоянно поддерживать управляемую гемофилию
- Необходимость специальной аппаратуры
- Длительное отвлечение персонала
- Высокая стоимость

К.Я.Гуревич ОЛИТех, Subject, Author © Copyright, 18/04/2012

Продленные методы

NephroCare

Методы	Авторы
Медленный продолжительный диализ	Schlaeper C et al., 1999
Продленный ежедневный гемодиализ	Kumar VA et al., 2000, 2004
Продленный высокопоточный гемодиализ	Lonnemann G et al., 2000
Продленная прерывистая заместительная терапия	Bellomo R et al., 2002
Продленный гемодиализ	Kielstein JT et al., 2004
Поддерживающий низкоэффективный диализ	Eliser D, Kielstein Jt, 2004

К.Я.Гуревич ОЛИТех, Subject, Author © Copyright, 18/04/2012

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Рандомизированные исследования сравнения CRRT и IHD в ОРИТ

Table 1 | Randomized trials comparing CRRT with IHD in the ICU

Study	Type	*n*	Comparison	Mortality[a]	Renal recovery[b]	Comment
Uns et al. (2009)[26]	Multicenter RCT	316	CVVHF vs IHD	58% vs 63% (P=ns)	35% vs 29% (P=ns)	Some hemodynamically unstable patients excluded
Vinsonneau et al. (2006)[24]	Multicenter RCT	359	CVVHDF vs IHD	32% vs 33% at day 60 (P=ns)	63% vs 60% (P=ns)	Change in relative survival during time-course of study
Uehlinger et al. (2005)[28]	Single-center RCT	125	CVVHDF vs IHD	47% vs 51% (P=ns)	50% vs 42% (P=ns)	Study terminated early
Augustine et al. (2004)[27]	Single-center RCT	80	CVVHD vs IHD	68% vs 70% (P=ns)	13% vs 10% (P=ns)	—
Kierstein et al. (2004)[29]	Single-center RCT	39	CVVHF vs extended daily dialysis	40% vs 40% (P=ns)	Not reported	Survival was not the primary outcome
Mehta et al. (2001)[24]	Multicenter RCT	166	CVVHDF vs IHD	66% vs 48% (P=0.03)	30% vs 48% (P=ns)	Unbalanced randomization favoring IHD
John et al. (2001)[25]	Single-center RCT	30	CVVHF vs IHD	70% vs 70% (P=ns)	Not reported	Survival was not the primary outcome

Only prospective randomized controlled trials published in peer-reviewed journals in English are included. *In-hospital mortality unless stated otherwise. †Percentage alive and off renal replacement therapy at hospital discharge. Abbreviations: CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; CVVHF, continuous venovenous hemofiltration; IHD, intermittent hemodialysis; ns, nonsignificant (P>0.05); RCT, randomized controlled trial.

Hemodiafe study

NephroCare

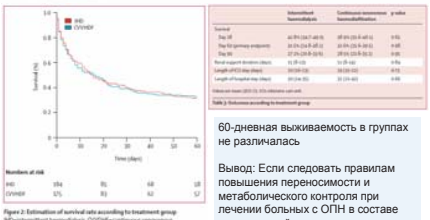
Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial

360 больных из 21 госпиталя были рандомизированы на лечение CRRF и IHD на одинаковых полимерных мембранах и бикарбонатном буфере. Первичная конечная точка – 60-дневная выживаемость по анализу ITT

Vinsonneau C et al. Lancet 2006;368:379-385

Hemodiafe study

NephroCare



60-дневная выживаемость в группах не различалась

Вывод: Если следовать правилам повышения переносимости и метаболического контроля при лечении больных с ОПН в составе полиорганной недостаточности, почти все больные могут лечиться IHD

Vinsonneau C et al. Lancet 2006;368:379-385

SHARF-4 (Бельгийское исследование)

NephroCare

NDT

Original Article

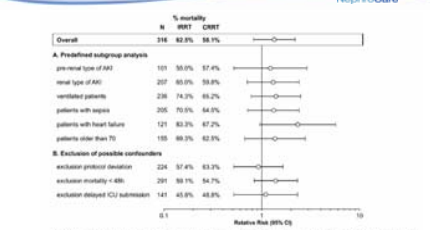
Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial

Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование у 316 больных с ОПП со стратификацией по тяжести заболевания. Больные включались при уровне креатинина более 2 мг/дл и начале заместительной терапии

Lins RL et al. Nephrol Dial Transplant 2009;24:512-518

SHARF-4 (Бельгийское исследование)

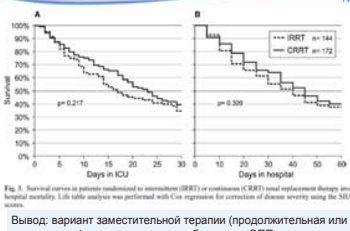
NephroCare



Lins RL et al. Nephrol Dial Transplant 2009;24:512-518

SHARF-4 (Бельгийское исследование)

NephroCare

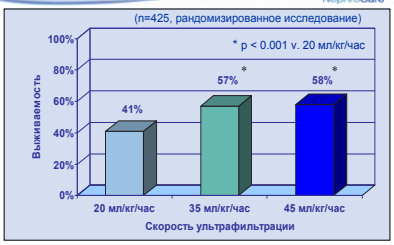


Вывод: вариант заместительной терапии (продолжительная или прерывистая) не влиял на исход у больных с ОПП

Lins RL et al. Nephrol Dial Transplant 2009;24:512-518

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Доза CVVH при ОПН



Ronco C, et al: Lancet 2000

Исследования летальности в ОРИТ в зависимости от дозы CRRT

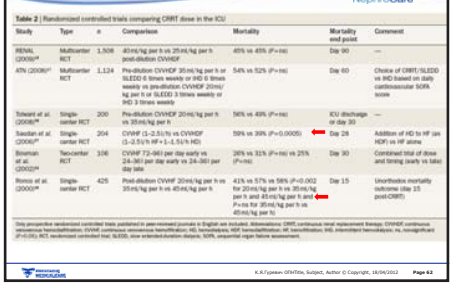
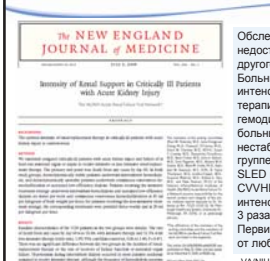


Table 2 | Randomized controlled trials comparing CRRT dose in the ICU

Study	Type	n	Comparison	Mortality	Mortality end point	Comment
RENAL (2008)[47]	Multicenter RCT	1,508	40 ml/kg per h vs 25 ml/kg per h post-dilution CVVHDF	45% vs 45% (P=ns)	Day 90	—
ATN (2008)[47]	Multicenter RCT	1,124	Pre-dilution CVVHDF 35 ml/kg per h or SLEDD 6 times weekly or IHD 6 times weekly vs pre-dilution CVVHDF 20 ml/kg per h or SLEDD 3 times weekly or IHD 3 times weekly	54% vs 52% (P=ns)	Day 60	Choice of CRRT/SLEDD vs IHD based on daily cardiovascular SOFA score
Tolwani et al. (2008)[48]	Single-center RCT	200	Pre-dilution CVVHDF 20 ml/kg per h vs 35 ml/kg per h	56% vs 49% (P=ns)	ICU discharge or day 30	—
Saudan et al. (2006)[49]	Single-center RCT	204	CVVHF (1–2.5 l/h HF + 1–1.5 l/h HD) vs CVVHDF (1–2.5 l/h HF + 1–1.5 l/h HD)	59% vs 39% (P=0.0005)	Day 28	Addition of HD to HF (as HDF) vs HF alone
Bouman et al. (2002)[50]	Two-center RCT	106	CVVHF 72–96 l per day early vs 24–36 l per day early vs 24–36 l per day late	26% vs 31% (P=ns) vs 25% (P=ns)	Day 30	Combined trial of dose and timing (early vs late)
Ronco et al. (2000)[46]	Single-center RCT	425	Post-dilution CVVHF 20 ml/kg per h vs 35 ml/kg per h vs 45 ml/kg per h	41% vs 57% vs 58% (P<0.002 for 20 ml/kg per h vs 35 ml/kg per h and 45 ml/kg per h and P=ns for 35 ml/kg per h vs 45 ml/kg per h)	Day 15	Unorthodox mortality outcome (day 15 post-CRRT)

Only prospective randomized controlled trials published in peer-reviewed journals in English are included. Abbreviations: CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; CVVHF, continuous venovenous hemofiltration; HD, hemodialysis; HDF, hemodiafiltration; HF, hemofiltration; IHD, intermittent hemodialysis; ns, nonsignificant (P>0.05); RCT, randomized controlled trial; SLEDD, slow extended-duration dialysis; SOFA, sequential organ failure assessment.

ATN study


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury

Обследовано 1124 больных с ОПП и недостаточностью хотя бы одного другого органа или с сепсисом. Больные были рандомизированы на интенсивную или менее интенсивную терапию. В обеих группах гемодинамически стабильные больные получали IHD, нестабильные – CVVHF или SLED. В группе интенсивной терапии IHD и SLED проводились 6 раз в нед, CVVHF в 35 мл/кг/час. При менее интенсивной терапии соответственно 3 раза в нед. и 20 мл/кг/час. Первичная конечная точка – смерть от любой причины в течение 60 дней

VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevski PM et al. N Engl J Med 2008;3:359:7-20

ATN study. Исходы

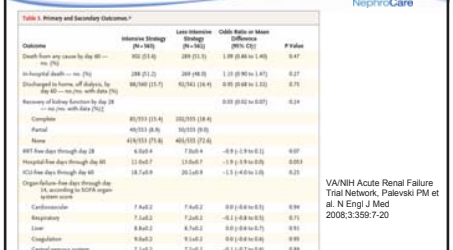
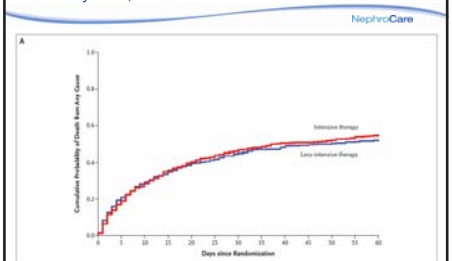


Table 3. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Intensive Strategy (N = 565)	Less-Intensive Strategy (N = 561)	Odds Ratio or Mean Difference (95% CI)†	P Value
Death from any cause by day 60 — no. (%)	302 (53.4)	289 (51.5)	1.09 (0.86 to 1.40)	0.47
In-hospital death — no. (%)	284 (51.2)	269 (48.9)	1.11 (0.90 to 1.47)	0.27
Discharged to home, off dialysis, by day 60 — no./no. with data (%)	88/560 (15.7)	61/561 (10.9)	0.95 (0.68 to 1.31)	0.75
Recovery of kidney function by day 28 — no./no. with data (%)‡			0.03 (0.02 to 0.07)	0.24
Complete	85/553 (15.4)	102/555 (18.4)		
Partial	49/553 (8.9)	30/555 (5.5)		
None	419/553 (75.8)	403/555 (72.6)		
RRT-free days through day 28	6.0±9.4	7.0±9.4	−0.9 (−1.9 to 0.1)	0.07
Hospital-free days through day 60	11.0±17	13.0±17	−1.9 (−3.9 to 0.0)	0.053
ICU-free days through day 60	18.7±19.9	20.1±19.9	−1.5 (−4.0 to 1.0)	0.25
Organ-failure-free days through day 14, according to SOFA organ-system score				
Cardiovascular	7.4±6.2	7.4±6.2	0.0 (−0.6 to 0.5)	0.94
Respiratory	7.1±6.2	7.2±6.2	−0.1 (−0.8 to 0.5)	0.71
Liver	8.8±6.2	8.7±6.1	0.0 (−0.6 to 0.7)	0.91
Coagulation	9.0±6.2	9.1±6.2	0.0 (−0.6 to 0.6)	0.99
Central nervous system	7.1±6.2	7.2±6.2	−0.1 (−0.7 to 0.6)	0.88

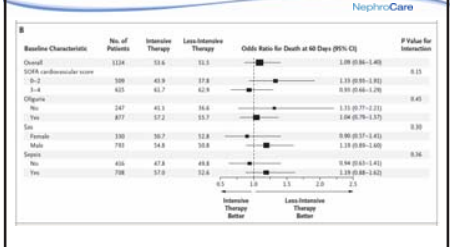
VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevski PM et al. N Engl J Med 2008;3:359:7-20

ATN study. Общая летальность



VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevski PM et al. N Engl J Med 2008;3:359:7-20

ATN study. Сравнительная вероятность смерти



B

Baseline Characteristic	No. of Patients	Intensive Therapy	Less-Intensive Therapy	Odds Ratio for Death at 60 Days (95% CI)	P Value for Interaction
Overall	1124	53.6	51.5	1.09 (0.86–1.40)	
SOFA cardiovascular score					0.15
0–2	509	43.9	37.8	1.33 (0.93–1.91)	
3–4	615	61.7	62.9	0.93 (0.66–1.29)	
Oliguria					0.45
No	247	41.1	36.6	1.31 (0.77–2.21)	
Yes	877	57.2	55.7	1.04 (0.79–1.37)	
Sex					0.30
Female	330	50.7	52.8	0.90 (0.57–1.41)	
Male	793	54.8	50.8	1.19 (0.89–1.60)	
Sepsis					0.56
No	416	47.8	49.8	0.94 (0.63–1.41)	
Yes	708	57.0	52.6	1.19 (0.88–1.62)	

0.5 1.0 1.5 2.0 2.5
Intensive Therapy Better
Less-Intensive Therapy Better

VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevski PM et al. N Engl J Med 2008;3:359:7-20

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

ATN study. Осложнения терапии

NephroCare

Table 4. Summary of Complications Associated with Study Therapy.*

Event	Intensive Strategy (N=565)	Less-Intensive Strategy (N=561)	P Value
	no. of patients (%)		
Any serious adverse event†	267 (51.0)	280 (49.9)	0.72
Not related to study therapy	207 (72.1)	202 (72.1)	
Possibly or probably related to study therapy	48 (16.7)	51 (18.2)	
Definitely related to study therapy	32 (11.1)	27 (9.6)	
Nonfatal only‡	137 (47.7)	128 (45.7)	
Catheter-related complications			
Insertion-related complications	28 (5.0)	31 (5.5)	0.68
Late catheter-related complications	48 (8.5)	38 (6.8)	0.27
Hypotension			
Requiring vasopressor support	81 (14.4)	56 (10.0)	0.02
Requiring discontinuation of treatment	55 (9.8)	49 (8.7)	0.55
Requiring other intervention	212 (37.7)	168 (29.9)	0.006
Other treatment-related complications			
Any nonhypotensive complication	216 (38.4)	194 (34.6)	0.19
Electrolyte disturbance	144 (25.6)	114 (20.7)	0.05
Hypokalemia	42 (7.5)	25 (4.5)	0.03
Hypophosphatemia	99 (17.6)	61 (10.9)	0.001
Other	99 (17.6)	83 (15.2)	0.27

VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevski PM et al. N Engl J Med 2008;3:359:7-20

ATN study. Заключение

NephroCare

- Исследование показало, что интенсивная ЗПТ у критических больных с ОПП не снижает летальность, не ускоряет восстановление почечной функции и не влияет на течение сопутствующих внепочечных поражений по сравнению с менее интенсивными стратегиями.
- Эти данные не свидетельствуют, что доза ЗПТ не важна для лечения критических больных, поскольку даже менее интенсивные методы обеспечивали высокие дозы.
- Тем не менее, результаты предполагают, что исходы не улучшаются при проведении IHD гемодинамически стабильным больным чаще, чем 3 раза в нед. с Kt/V 1.2-1.4 на процедуру или при проведении CRRT гемодинамически нестабильным больным с ультрафильтрацией более, чем 20 мл/кг/час.

VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevski PM et al. N Engl J Med 2008;3:359:7-20

RENAL study. Влияние интенсивности ЗПТ на исходы

NephroCare

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients

1464 критических больных с ОПП были рандомизированы на лечение CVVHF с ультрафильтрацией 40 мл/кг/час (большая интенсивность) и 25 мл/кг/час (меньшая интенсивность). Группы имели сходные характеристики и получали лечение 6.3 и 5.9 дней соответственно. Первичная конечная точка – летальность в период 90 дней.

RENAL Replacement Therapy Study. N Engl J Med 2009;361:1627-1638

RENAL study. Исходы лечения: первичные и вторичные точки

NephroCare

Outcome	Higher-Intensity CRRT	Lower-Intensity CRRT	Odds Ratio	P Value†
Death — no./total no. (%)				
By day 90	322/721 (44.7)	332/741 (44.7)	1.00 (0.81–1.23)	0.99
By day 28	274/722 (38.1)	274/743 (36.9)	1.07 (0.87–1.32)	0.52
Place of death — no./total no. (%)				
ICU	151/722 (14.8)	154/741 (14.2)	1.026 (0.827–1.271)	0.81
Hospital ward	68/722 (9.4)	76/741 (10.3)	0.913 (0.647–1.288)	0.60
Outside hospital, after discharge	1/722 (0.4)	1/743 (0.1)	1.546 (0.258–9.279)	0.63
RRT dependence among survivors				
At day 28	64/443 (14.4)	57/469 (12.2)	1.22 (0.81–1.79)	0.31
At day 90	37/399 (8.8)	18/451 (4.4)	1.99 (0.86–2.92)	0.14
No. of days of RRT, from randomization to day 90	13.0±28.8	11.3±18.8	—	0.14
No. of days in ICU	11.8±14.1	11.8±14.2	—	0.95
No. of days in hospital	26±21.8	25.7±24.7	—	0.79
No. of days of mechanical ventilation	7.3±3	7.4±3	—	0.79
No. of nonrenal organ failures — no./total no. (%)‡				
0	344/722 (47.8)	341/743 (46.1)	—	0.57
1	263/722 (35.2)	263/743 (35.4)	—	0.93
2	100/722 (13.9)	109/743 (14.7)	—	0.65
3	15/722 (2.2)	25/743 (3.4)	—	0.05
4	1/722 (0.1)	5/743 (0.4)	—	0.11

* Plus-minus values are means ±SD.
† P values were calculated with Student's t test or the chi-square test, as appropriate.
‡ Data on nonrenal organ failures are for the 90-day study period.

RENAL Replacement Therapy Study. N Engl J Med 2009;361:1627-1638

RENAL stiudy. Сравнительная вероятность смерти

NephroCare

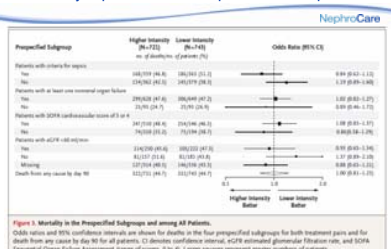


Figure 3. Mortality in the Prespecified Subgroups and among All Patients.
Odds ratios and 95% confidence intervals are shown for deaths in the four prespecified subgroups for both treatment pairs and for death from any cause by day 90 for all patients. CI denotes confidence interval, eGFR estimated glomerular filtration rate, and SOFA Sequential Organ Failure Assessment (range of scores, 0 to 4). Larger squares represent greater numbers of patients.

RENAL Replacement Therapy Study. N Engl J Med 2009;361:1627-1638

RENAL study. Осложнения

NephroCare

Table 4. Summary of Complications Associated with Study Treatment.

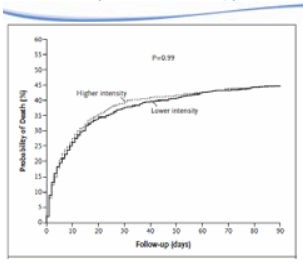
Complication	Higher-Intensity CRRT	Lower-Intensity CRRT	P Value
Hypophosphatemia*			
No. of patients/total no. (%)	461/708 (65.1)	396/733 (54.0)	<0.0001
No. of episodes	1495	1059	—
Hypokalemia*			
No. of patients/total no. (%)	168/718 (23.4)	180/737 (24.4)	0.54
No. of episodes	297	308	0.65
Arrhythmia			
No. of patients/total no. (%)	303/722 (42.0)	337/741 (45.5)	0.16
No. of episodes	545	617	0.27
Arrhythmia requiring treatment			
No. of patients/total no. (%)	240/722 (33.2)	267/741 (36.0)	0.26
No. of episodes	388	413	0.71
Arrhythmia causing hemodynamic instability			
No. of patients/total no. (%)	166/722 (22.7)	181/741 (24.4)	0.55
No. of episodes	199	217	0.56
Disequilibrium			
No. of patients/total no. (%)	1/722 (0.4)	0/743	0.98
No. of episodes	1	0	—
One or more other serious adverse events			
No. of patients/total no. (%)	4/722 (0.6)	5/743 (0.7)	0.77
No. of episodes	4	5	—

RENAL Replacement Therapy Study. N Engl J Med 2009;361:1627-1638

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

RENAL study. Летальность в группах

NephroCare

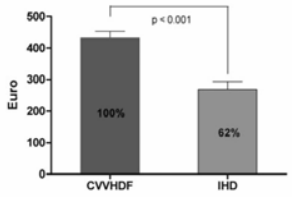


Заключение:
Увеличение интенсивности CRRT по ультрафильтрации с 25 до 40 мл/кг/час не снизило летальность и зависимость от диализа у критических больных.

RENAL Replacement Therapy Study. N Engl J Med 2009;361:1627-1638

Общие расходы на день лечения

NephroCare



Включают зарплату сестер и врачей, расходное имущество, амортизацию оборудования, лабораторные исследования

Farese S et al. Artificial Organs 2009;33:634-640

Текущая ситуация с основными вопросами применения CRRT у реанимационных больных

NephroCare

Позиция	Статус
Доза CRRT	Достаточный конвективный транспорт обеспечивается при ультрафильтрации 20-25 мл/кг/час
CRRT vs IHD	Общее мнение о преимуществах CRRT при гемодинамической нестабильности у критических больных, но без формальных доказательств
Время начала CRRT	Вопрос не решен, требуются дальнейшие исследования
Исходы лечения CRRT	Вопрос не решен, проведенные пока исследования были сфокусированы более на летальности, а не на восстановление почечной функции и другие исходы
Вариант CRRT	Вопрос не решен, варианты лечения возможно равноценны

Prowle JR, Bellomo R. Nat Rev.Nephrol. 2010;6:521-529

Острый перитонеальный диализ при ОПН

NephroCare

Показания

- Тяжелая травма, внутричерепное кровотечение, коагулопатия
- Ранний послеоперационный период с опасностью кровотечения
- Проблемы с сосудистым доступом
- Нарушения кровообращения
- Больные дети и люди пожилого возраста

Противопоказания

- Состояния после хирургических операций на животе и груди, дренажи в полости брюшины
- Дыхательная недостаточность
- Выраженная гиперкалиемия
- Беременность
- Спаечная болезнь
- Грыжи брюшной стенки
- Выраженный рефлюкс эзофагит
- Плевро-перитонеальные коммуникации

Причины редкого применения ПД при ОПН

NephroCare

Помимо эффективности, ряд факторов ведут к снижению использования ПД при ОПН:

- трудоемкость ПД;
- опасения нарушения функционирования перитонеального катетера;
- недостаточное образование персонала в области ПД;
- удобства ГД терапии.

Эти психологические барьеры труднее преодолимы, чем технические (которые могут и должны быть преодолены).

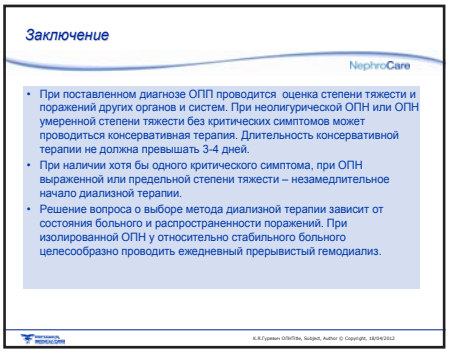
Только концентрированные усилия ПД сообщества для повышения уровня образования нефрологов в отношении роли ПД в лечении ОПН, клинические испытания, выявляющие полный потенциал ПД и внимательный отбор больных для ПД вернет ПД в магистальное русло методов лечения ОПН

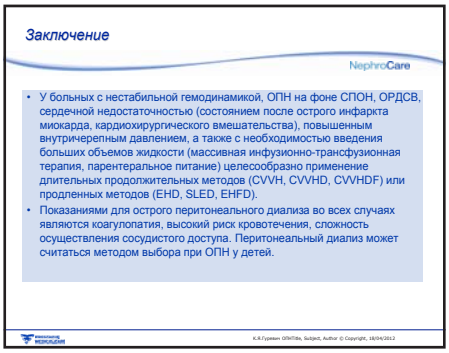
Rao P., Passadakis P, Oreopoulos DG. Perit Dial Int 2003; 23,4:320-322

Заключение

NephroCare

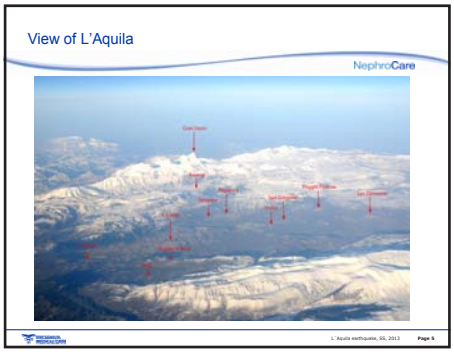
- Новое понятие – острое почечное повреждение (ОПП) – позволило унифицировать определение и повысить выявляемость острых поражений почек.
- Классификация KDIGO позволяет своевременно поставить первичный диагноз ОПП, приблизительно оценить тяжесть и прогноз, избежать задержки начала специальной диагностики и специфического лечения.
- Самого по себе диагноза ОПП недостаточно, необходима диагностика причины его развития для выбора тактики, оценки эффективности консервативной или заместительной почечной терапии.
- Новые определение и классификация ни в коем случае не исключают использование специалистами этиопатогенетической классификации синдрома острой почечной недостаточности (ОПН), классификаций степени тяжести поражений, позволяющих выбрать оптимальный комплекс терапии.


Заключение
NephroCare
• При поставленном диагнозе ОПП проводится оценка степени тяжести и поражений других органов и систем. При неолигурической ОПН или ОПН умеренной степени тяжести без критических симптомов может проводиться консервативная терапия. Длительность консервативной терапии не должна превышать 3-4 дней.
• При наличии хотя бы одного критического симптома, при ОПН выраженной или предельной степени тяжести – незамедлительное начало диализной терапии.
• Решение вопроса о выборе метода диализной терапии зависит от состояния больного и распространенности поражений. При изолированной ОПН у относительно стабильного больного целесообразно проводить ежедневный прерывистый гемодиализ.

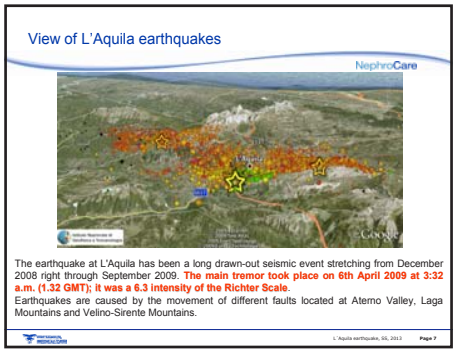

Заключение
NephroCare
• У больных с нестабильной гемодинамикой, ОПН на фоне СПОН, ОРДСВ, сердечной недостаточностью (состоянием после острого инфаркта миокарда, кардиохирургического вмешательства), повышенным внутричерепным давлением, а также с необходимостью введения больших объемов жидкости (массивная инфузионно-трансфузионная терапия, парентеральное питание) целесообразно применение длительных продолжительных методов (CVVH, CVVHD, CVVHDF) или продленных методов (EHD, SLED, EHFD).
• Показаниями для острого перитонеального диализа во всех случаях являются коагулопатия, высокий риск кровотечения, сложность осуществления сосудистого доступа. Перитонеальный диализ может считаться методом выбора при ОПН у детей.

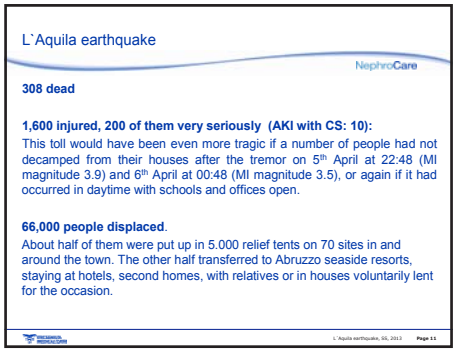
Acute Kidney Injury. Experience of patients' treatment in disasters

Stefano Stuard
(Bad Homburg, Germany)

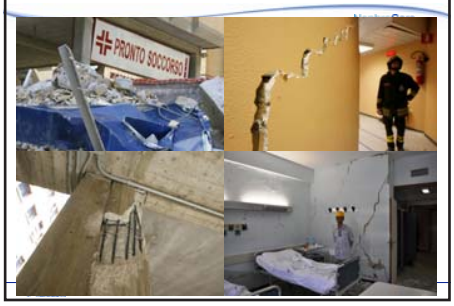


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments





L´Aquila Hospital: April, 6th 2009



L´Aquila Hospital: April, 6th 2009

NephroCare

No patient in hospital at the time of the earthquake died of related injuries or during transportation to other care hospitals.

Those injured by the quake were first examined at the S. Salvatore hospital.

Those who needed hospital treatment were taken to other hospitals.

L´Aquila Hospital: Osmosis plant and dalysis circuit damaged with flooding of the center. - Earthquake 6/04/2009

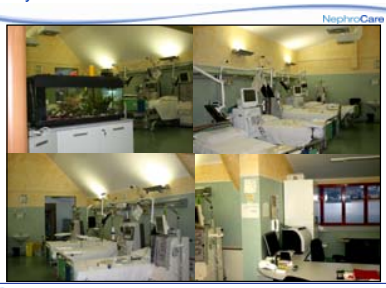
NephroCare

Dialysis 1st floor

NephroCare

Dialysis 2st floor

NephroCare



L´Aquila Hospital: Dialysis Main Entrances
Earthquake 6/04/2009

NephroCare

L´Aquila earthquake, GG, 2013 Page 19

Difficulties to arrange dialysis for chronic ESRD patients

NephroCare

- Mobile phone system temporarily down (for >1 h);
- Inability to set up telephone communications outside the hospital, the central switchboard service having been put out of action by the earthquake;
- Difficulty of tracing patients who had left their homes;
- Need to go on working inside the hospital despite the violent cascade of tremors: All patient dialysis files were exclusively uploaded on the hospital's own data processing centre;
- Motivate the staff affected by the earthquake
- Arranging transportation for dialysis patients: Most vehicles were busy ferrying the 450 (approximately) already occupying the Aquila hospital or being used for the casualties converging on the Aquila Hospital First Aid point.

L´Aquila earthquake, GG, 2013 Page 20

Introduction

NephroCare

In the aftermath of earthquakes, the need for haemodialysis in ESRD patients of the disaster area and care including dialysis for patients suffering from acute kidney injury (AKI) due to crush syndrome are the two most important nephrological problems.

Treatment of renal patients may be problematic due to several reasons, including:
1)damage to the dialysis facilities,
2)damage to urban facilities (electricity and water causing loss of efficiency by HD machines)
3)considerable drop in HD personnel.

This may result in missed HD sessions.
Since chronic HD patients need health care facilities with uninterrupted power and water supplies, equipment and personnel, the only option in such scenarios is to transfer patients to undamaged areas in order to continue treatment

L´Aquila earthquake, GG, 2013 Page 21

L´Aquila Hospital, April 8 - 2009

NephroCare

L´Aquila earthquake, GG, 2013 Page 22

L´Aquila Camp Hospital, April 8 - 2009

NephroCare

L´Aquila earthquake, GG, 2013 Page 23

L´Aquila Camp Hospital, April 8 – 2009
Inflatable military-style Haemodialysis tent

NephroCare

L´Aquila earthquake, GG, 2013 Page 24

L´Aquila Camp Hospital, April 8 – 2009
Inflatable military-style Haemodialysis tent

NephroCare

L´Aquila Camp Hospital, April 8 – 2009
Haemodialysis in tent: Electricity distribution

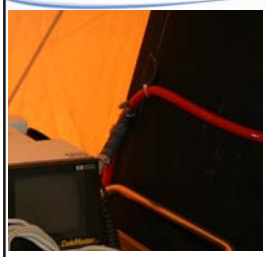
NephroCare

L´Aquila Camp Hospital, April 8 – 2009
Haemodialysis in tent: Water supply

NephroCare

L´Aquila Camp Hospital, April 8 – 2009
Haemodialysis in tent: Flexi-tube dialysis circuits

NephroCare



Inside the tent were installed 3 flexi-tube dialysis circuits, each connected to a portable osmosis plant (Fresenius AquaWTU).
Chemical, physical and bacteriological tests were performed on the dialysis liquid, confirming its suitability for haemodialysis treatment.

L´Aquila Camp Hospital, April 8 – 2009
Haemodialysis in tent: Portable osmosis plants

NephroCare

L´Aquila Camp Hospital, April 9 – 2009
Haemodialysis in tent: 1st dialysis shift

NephroCare

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

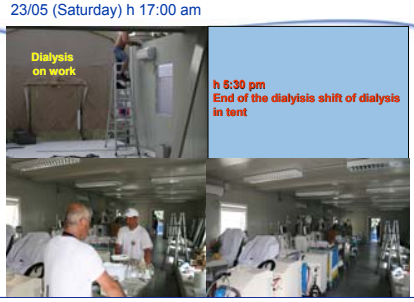
L´Aquila Camp Hospital, **9/04 – 23/05/2009: 45 days**
Haemodialysis in tent: Activities

- Osmosis plants: n. 3
- Dialysis circuits: n. 3 flexi-tube
- Dialysis monitors: n. 10
- Monitor HCV +: 1
- Monitor HBsAg +: 0
- Dialysis: n. 750 (BD: 698; HDF on line: 52)
- Clinical problems: No
- Infections: No
- Animals: No
- Problems: Electricity supply (No UPS)
  Room temperature regulation
  Ice, Hail and Rain
  Stock dialysis materials

Modular Rigid Structure Construction: Start
23/05 (Saturday) h 7:30 am

Modular Rigid Structure Construction: Building
23/05 (Saturday) h 12:00 am

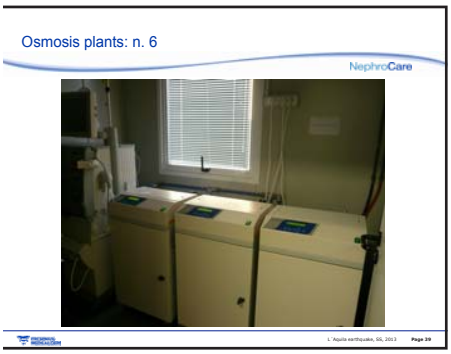
Modular Rigid Structure Construction: Building
23/05 (Saturday) h 17:00 am

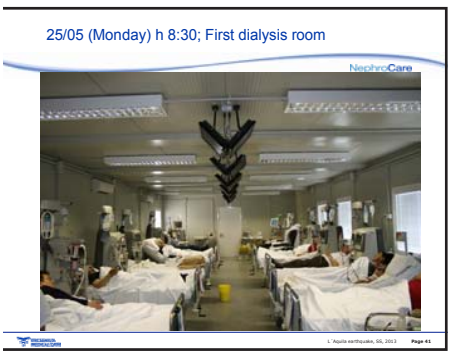


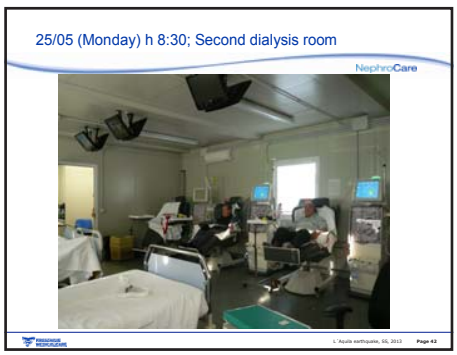
Modular Rigid Structure Construction: Tent dismantling
23/05 (Saturday) h 18:00 am

23/05 (Saturday) h 18:30
Modular Rigid Structure Construction

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments







Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

25/05 (Monday) h 8:30; Second dialysis room

NephroCare

L´Aquila earthquake, SIS, 2013 Page 43

Intensive care room for AKI and plasmapheresis
15/07/09

L´Aquila earthquake, SIS, 2013 Page 45

Hemodialysis

Tent: 09/04/09 – 23/05/09
Rigid struct.: 25/05/09 – 31/08/10
Acute room: 15/07/09 – 31/08/10

Osmosis plants:	3	6	1
Dialysis circuits:	3 flexi tubes	6 PVC	1 flexi tube
Dialysis Monitors:	10	19	1
Monitor HCV +:	1	1	1
Monitor HBsAg +:	0	1	0
Shifts/day:	2	2-3	2
Hemodialysis	750	12.455	362
High flux HD:	698	5.760	-
On line HDF:	52	6.695	-
Clinical problems:	No	No	No
Infections:	No	No	No
Problems:			

Electricity supply (No UPS) **No** Ice
Room temperature
Ice, Hail, Rain
Wherehouse

L´Aquila earthquake, SIS, 2013 Page 46

AKI crush syndrome patients needing renal replacement
L´Aquila earthquake

NephroCare

L´Aquila earthquake, SIS, 2013 Page 47

Life support therapy in victims under rubble
L´Aquila earthquake

NephroCare

- Extrication of entrapped victim from under the rubble was carried out by rescue teams, including trained non-medical rescue team members and health care workers.
- Fluid intervention was initiated whenever possible before extrication, with infusion of isotonic saline which was kept up for the entire period of extrication, victims receiving **2 L** of fluid.

- After extrication, victims received another **0,5 - 1 L** of saline (1 L was given to extricated victims who did not receive fluid while entrapped because a vein could not be found).
- In cases of significant blood loss, type-specific or zero-negative blood was administered.

L´Aquila earthquake, SIS, 2013 Page 48

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

AKI prevention therapy and dialysis modialities L´Aquila earthquake

NephroCare

- Crush victims needing hospitalization were referred to experienced and well-equipped hospitals. In the meantime, they had been receiving fluids at a low infusion rate (0.25 L/h of normal saline alternated with 5% dextrose to reduce the potential sodium load).
- Dialysis support was initiated according to standard indications: presence of oliguria or anuria, volume overload or biochemical abnormalities (severe uraemia, hyperkalemia and acidaemia).
- Whether to begin and what type of renal replacement therapy to perform were decisions taken by the local physicians.
- Dialysis support was discontinued when urine volume normalized in a patient as serum biochemistry values improved in the absence of fluid overload. Likewise, the execution and timing of fasciotomy was decided by the local surgeons.

AKI crush syndrome patients L´Aquila earthquake

NephroCare

- 159 subjects were extricated from under the rubble following the April 6th 2009 earthquake at L'Aquila.
- Based on direct contact with each hospital involved in the care of patients from the Aquila earthquake, there were 10 cases (3 females and 7 males, aged 35 ± 16 years, range 16–69 years) of crush-related AKI needing dialysis treatment.
- It was not possible to provide the overall incidence of renal failure related to crush syndrome (or other causes) since data on victims with renal injury not necessitating renal replacement therapy were not collected.

Laboratory and clinical findings at admission in AKI crush syndrome patients needing renal replacement

NephroCare

Case no.	Time under rubble, h	Blood pressure, mmHg	First 24 h urine volume, mL	Serum creatinine, mg/dL	BUN, mg/dL	Creatine phosphokinase, IU/L	Blood pH	K+, mEq/L	Hb, g/dL	WBC count, $\times 10^3/\mu L$	Platelet count, $\times 10^3/\mu L$	Calcium, mg/dL	Uric acid, mg/dL
1	3	150/90	500	2.3	28	178 430	7.15	4.3	18.3	21.2	267	8.4	10.9
2	2	140/80	100	2.2	26	86 124	7.20	4.3	16.5	21.5	194	8.8	11
3	7	160/100	50	2.0	21	87 986	7.22	4.9	13.4	20.1	161	8.0	11.8
4	5	110/70	400	1.9	35	114 370	7.12	6.4	14.5	34.3	167	6.4	4.6
5	18	80/40	200	3.1	77	43 860	7.10	5.1	10.7	7.5	127	6.8	10.9
6	8	150/100	1500	4.0	75	77 620	7.14	7.0	12.0	11.0	187	7.9	6.3
7	7	150/100	150	4.9	116	15 800	7.21	6.3	8.4	14.6	64	6.9	10
8	14	150/60	200	2.9	41	47 480	7.10	6.4	11.5	15.3	142	6.3	10.1
9	12	120/70	5800	1.3	35	18 500	7.03	7.0	13.8	19.3	176	6.6	9.8
10	4	140/80	400	1.5	38	5680	7.16	5.1	16.7	14.9	258	8.3	3.6

Main clinical course findings in AKI crush syndrome patients needing renal replacement therapy after L'Aquila earthquake

NephroCare

Case no.	Surgical interventions	Dialysis: Type	Dialysis: No. of dialysis sessions	Dialysis: No. of days on dialysis	Transfusions: Number blood transfusions	Transfusions: Number FFP transfusions	Transfusions: Number human albumin transfusions	Complications	Outcome	Serum creatinine at discharge* (mg/dL)
1	None	CVVH HD	4†	13	4	None	None	None	Discharged	1.21
2	Pleural drainage	HD	17	25	8	None	None	None	Discharged	1.25
3	Fasciotomy; left shoulder osteosynthesis	HD	16	25	9	None	None	Left sciatic nerve deficit	Discharged	2.49
4	None	HD	11	31	4	None	6	Wound perineal	Transferred to Como Hospital; discharged	0.9
5	Fasciotomy; right hemi-osteotomy	CVVHD; CVVHDF	Continuous renal replacement therapy	11	40	10	17	None	Discharged	2.6
6	Fasciotomy; right pleural drainage	HD	9	16	11	None	None	Left perineal nerve deficit	Discharged	1.9
7	Fasciotomy; head injury sutures	HD	8	10	29	15	None	Compartment syndrome	Discharged	0.9
8	Fasciotomy; pleural drainage	HD	26	32	16	45	10	Pneumonia, pleural effusion	Transferred to Modena Hospital; discharged	1.98
9	Fasciotomy; pleural drainage	HD	32	36	31	25	31	Pneumonia, pleural effusion	Discharged	1.01
10	Pleural drainage	HD	13	18	10	6	11	Pleural effusion	Transferred to Rieti (Gentili Hospital); discharged	1.5

CVVH, continuous veno-venous haemofiltration; CVVHD, continuous veno-venous haemodialysis; CVVHDF, continuous veno-venous haemodiafiltration; HD, intermittent haemodialysis
FFP, fresh frozen plasma
* Creatinine method with calibration traceable to isotope dilution mass spectrometry; normal values are 0.52–1.04 mg/dL (female) and 0.66–1.25 mg/dL (male)
† Preceded by three CVVH days

Conclusion

NephroCare

Intermittent HD, continuous renal replacement therapy and peritoneal dialysis are all valid therapeutic options, each one posing specific logistic challenges*.

In AKI patients after the Aquila event, intermittent HD was used in most cases as a single modality.

The mean number of HD sessions was 14.4 and the mean duration of HD support was 21.8 days, indicating that daily HD was required in some patients.

Importantly, all patients recovered renal function on discontinuing dialysis treatment.

* Sever MS, Vanholder R, Lameire N. Management of crush-related injuries after disasters. N Engl J Med 2006; 354: 1052–1063

Ratio of AKI crush syndrome patients / number of deaths (1)

NephroCare

Ratio of dialysed victims / number of deaths (32.4: 10 cases/308 deaths, 1000 x) was higher in the Aquila event than ratios reported in previous major earthquakes of the last two decades.

Factors playing a role to reduce AKI crush syndrome after earthquakes:

1.Rescue efforts

2.Transfer of rescued victims to adequately equipped hospitals

3.Timing of the quake (night: people in a supine position)

4.Fluid administration policy

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Ratio of AKI crush syndrome patients / number of deaths (2)

NephroCare

5. Time spent under rubble before extrication in L´Aquila earthquake (8 ± 5.1) is regarded as an other important indicator for crush-induced AKI and a critical factor influencing the final outcome

The shorter time spent under the rubble by crush-related AKI patients in the aftermath of the Kashmir earthquake, as compared to the Marmara group of AKI (7.2 ± 6.1 versus 11.3 ± 13.3 h, P < 0.001), was considered one of various reasons for the fewer crush induced complications in the Kashmir group*.

*: van der Tol A, et al. Impact of local circumstances on outcome of renal casualties in major disasters. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 907–912

European Renal Best Practice: Recommendations for the management of crush victims in mass disasters

NephroCare

European Renal Best Practice: Recommendations for the management of crush victims in mass disasters

NephroCare

Section I: Definitions and Basic Concepts

Section II: Interventions at the Disaster Field

Section III: Interventions on Admission to Hospital

Section IV: Fasciotomies and Amputations in Crush Syndrome Victims

Section V: Prevention and Treatment of AKI in Crush Syndrome Victims

Section VI: Diagnosis, Prevention and Treatment of Medical Complications During the Clinical Course of Crush-related AKI

Section VII: Logistic Issues in the Treatment of Crush Syndrome Victims

Section VIII: Implementation of a Renal Disaster Relief Response Program

European Renal Best Practice: Recommendations for the management of crush victims in mass disasters

NephroCare

Section II: Interventions at the Disaster Field

II.3.D: Place a large bore venous access in any limb, even while the victim is still under the rubble. Initiate isotonic saline at a rate of 1000 ml/hr in adults and 15 to 20 ml/kg/hr in children for 2 hours; then, reduce to 500 ml/hr in adults and 10 ml/kg/hr in children, or even lower.

II.6.D: In case of established anuria, after hypovolemia is excluded and there is no urine response to fluid resuscitation, restrict all fluids to 500 - 1000 ml/day in addition to a volume equivalent to all measured or estimated fluid losses of the previous day.

II .6.E: In the case of urinary response to intravenous fluid administration (urine volume above 50 ml/hr), restrict fluids to 3 - 6 L/day if victims cannot be monitored closely. In case of close follow-up, consider administering more fluids than 6 L/day.

Dialysis treatment of crush-related AKI

NephroCare

V.3.A: Dialysis is life-saving. Make every effort to dialyze disaster crush victims when changes in fluid, electrolyte and acid-base balance develop.

V.3.B: Individualize dialysis dose; aim at correcting life-threatening complications of uremia when deciding on frequency and intensity of dialysis.

V.3.C: For the timely initiation of dialysis, monitor victims closely for development of indications for dialysis, specifi cally hyperkalemia, hypervolemia and severe uremic toxicity.

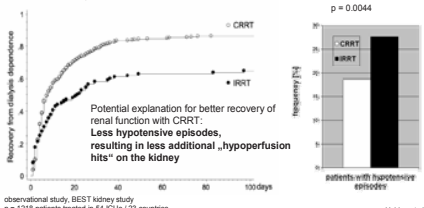
V.3.D: *Although continuous renal replacement therapy (CRRT) or peritoneal dialysis (PD) can be used depending on availability and patient needs, prefer intermittent hemodialysis (IHD) as the first choice of renal replacement therapy.*

V.3.E: In patients with bleeding diathesis, perform hemodialysis without anticoagulation or use PD.

Better recovery of renal function with CRRT

NephroCare

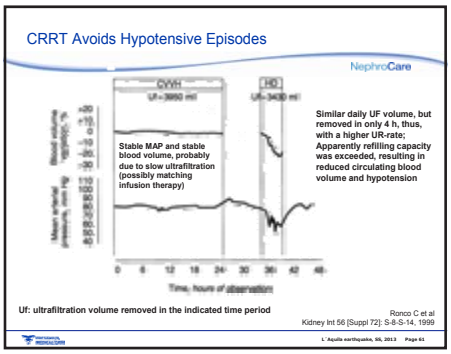
Initial CRRT therapy = independent predictor for recovery of renal function
odds ratio 3.33, p < 0.0001

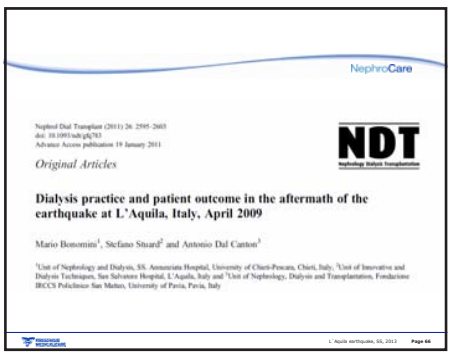


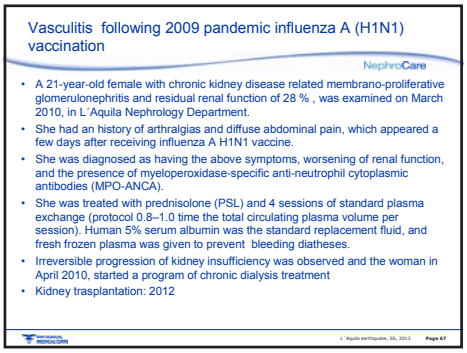
observational study, BEST kidney study
n = 1218 patients treated in 54 ICUs / 23 countries,
patients grouped by initial choice of CRRT or intermittent renal replacement therapy (IRRT)

Uchino et al
Int J Artif Organs 30:281-292, 2007

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



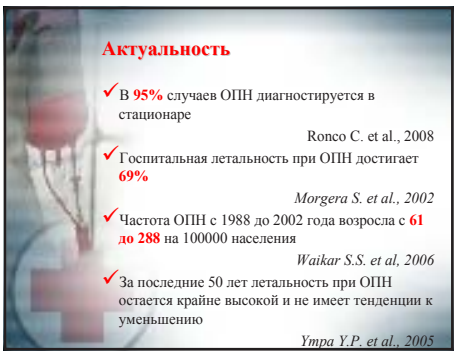



Vasculitis following 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccination
NephroCare
• A 21-year-old female with chronic kidney disease related membrano-proliferative glomerulonephritis and residual renal function of 28 % , was examined on March 2010, in L´Aquila Nephrology Department.
• She had an history of arthralgias and diffuse abdominal pain, which appeared a few days after receiving influenza A H1N1 vaccine.
• She was diagnosed as having the above symptoms, worsening of renal function, and the presence of myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA).
• She was treated with prednisolone (PSL) and 4 sessions of standard plasma exchange (protocol 0.8–1.0 time the total circulating plasma volume per session). Human 5% serum albumin was the standard replacement fluid, and fresh frozen plasma was given to prevent bleeding diatheses.
• Irreversible progression of kidney insufficiency was observed and the woman in April 2010, started a program of chronic dialysis treatment
• Kidney trasplantation: 2012
L´Aquila earthquake, SIS, 2013
Page 67

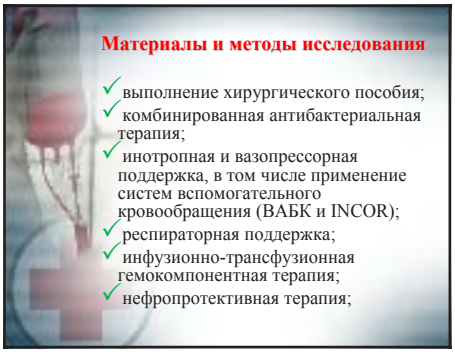
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

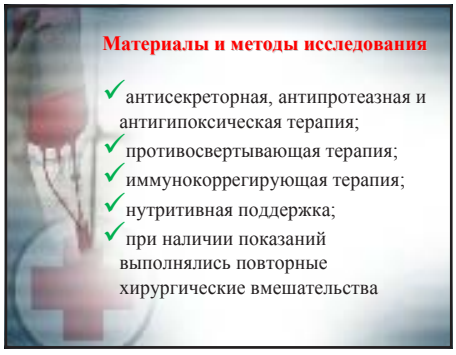
Опыт использования методов экстракорпоральной гемокоррекции в лечении больных с полиорганной недостаточностью

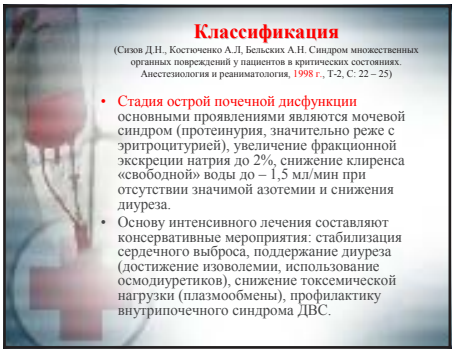
Михаил Владимирович Захаров, А.Н.Бельских, Д.Н.Сизов и соавт. (Санкт-Петербург, Россия)

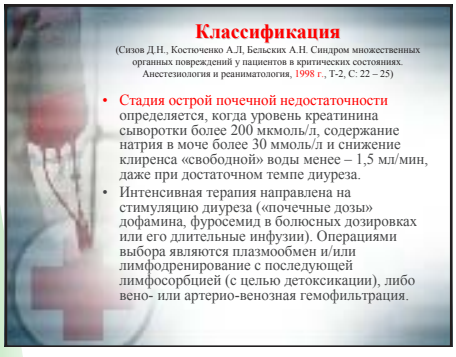


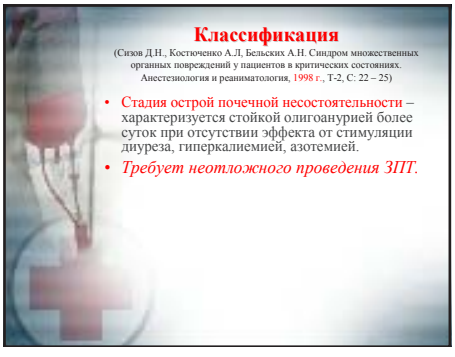
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments











Степень тяжести ОПН

(Костюченко А.Л., 1999 г.)

Степень тяжести	Длительность стадии олигоанурии (сутки)	Суточный прирост мочевины плазмы (ммоль/сутки)
Умеренная	< 5	< 3
Значительная	5 – 8	3 - 7
Предельная	> 8	> 7

Показания к проведению ЗТФП

- ✓ **гиперкалиемия** (K^+ более 6,5 ммоль/л) при отсутствии декомпенсированного метаболического ацидоза (BE >-5 ммоль/л) и наличии ЭКГ-признаков гиперкалийгестии;
- ✓ **гиперволемия** (ЦВД > 15 см.рт.ст., ИВЛ с ПДКВ > 10 см H_2O ст.) с угрозой развития отека легких и головного мозга, резистентная к применению диуретиков;

Показания к проведению ЗТФП

- ✓ **олигурия** – диурез менее 500 мл в сутки (более 42 часов), на фоне коррекции гиповолемии, либо **анурия** более 12 часов;
- ✓ **азотемия** (повышение остаточного азота мочевины крови выше 33 ммоль/л) или быстрый суточный прирост (более 5 ммоль/л).

Абсолютные противопоказания к ЭГК

- Продолжающееся кровотечение
- Терминальное состояние, крайне нестабильная гемодинамика, не поддающаяся коррекции инотропной поддержкой тремя препаратами или прессорными дозами двух адреномиметиков
- Недренированный очаг инфекции

Алгоритм диагностики ОПН

- Должна быть своевременной, функционально и патофизиологически обоснованной
- ОПН чаще всего развивается на глазах реаниматолога
- Азотемия и олигурия как правило признак уже состоявшегося повреждения почек, поэтому суточный диурез, азотемия – поздно и неадекватно
- И тем не менее диурез и азотемия – самые доступные критерии оценки почечной функции

Алгоритм диагностики ОПН

- Цистатин С, NGAL, BNP
- Клиренс осмотически «свободной» воды
- Концентрация натрия в моче
- Фракционная экскреция натрия
- Суточная экскреция креатинина и мочевины с мочой
- Изменение концентрации креатинина, мочевины, молекул средней массы в плазме крови
- Оценка темпа диуреза

Характеристика пациентов

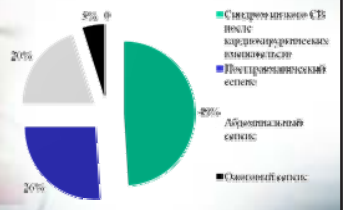
Признак	CRRT n=180
Возраст, лет	58,3 ± 8,7
Гериатрический (65-92)	27%
Исходная ХБП 2-5 ст.	25% из обследованных
Гнойнойно-септические осложнения	всего 101 (59%)
APACHE II, баллов	30,6 ± 3,7
SOFA, баллов	12,2 ± 1,5
Показания к началу ЗПТ (RIFLE)	I – 36 (20%) F – 144 (80%)
Инотропная поддержка	95%
ИВЛ	88%
Механическая поддержка миокарда	15%

Острое нарушение функции почек в практике реаниматолога

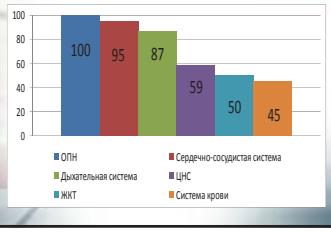
КЦЭД ВМедА им.С.М Кирова 2007-12 г.г.

Этиологические факторы ОПФП циркуляторного генеза

КЦЭД ВМедА им.С.М Кирова 2007-12 г.г.



Структура множественной органной недостаточности (несостоятельности)



В настоящее время в ВМедА

- Отделение гемодиализа ЦЭД
- Отделение реанимации и интенсивной терапии
- *Отделение реанимации и интенсивной терапии (выездная бригада)*
- Сорбционно-аферезное отделение
- Лабораторное отделение

Режимы работы:

- Выезд в ОРИТ клиник академии
- Лечение в условиях отделения гемодиализа и ОРИТ ЦЭД
- Операции проводит отдельная врачебно-сестринская бригада с круглосуточным режимом работы

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Техническое оснащение

Применяемые технологии

- Мембранные:
  - Гемодиафильтрация (CVVHDF)
  - Гемофильтрация (CVVHF)
  - Гемодиализ (CVVHD)
  - Селективная плазмофильтрация (SEPET)
- Афферезные:
  - Плазмообмен (TPE)
- Сорбционные:
  - Плазмосорбция
  - Селективная LPS адсорбция
- Экстракорпоральная поддержка печени Prometheus (FPSA)

Материалы и методы исследования

Показатель	(n = 180)
Средняя продолжительность операции непрерывной гемофильтрации/гемодиафильтрации,	48,1 ± 4,5
Средняя продолжительность операции продленной гемофильтрации/гемодиафильтрации,	11,5 ± 1,5
Количество операций на одного больного	5,7 ± 3,5

Что? Где? Когда? (и КАК?)

Алгоритм лечения

- Максимальная эффективность в протезировании функций нативной почки
- Динамическое изменение режима лечения в конкретной клинической ситуации
- Возможность выполнения пациенту других диагностических и лечебных процедур помимо нашего лечения
- Чем тяжелее состояние больного, тем длительнее операция

Алгоритм лечения

Вариант лечения	Вариант терапии
▪ Стабильное состояние ▪ Критическая гиперкалиемия или гиперволемия как основные проявления	Прерывистый ежедневный гемодиализ (IHD)
Нестабильное состояние на фоне: ▪ ПОН; сепсиса; СОПЛ/ОРДСВ ▪ Гемодинамических нарушений ▪ Состояния после кардиохирургических вмешательств, инфаркта миокарда ▪ Необходимости введения больших объемов жидкости	Продленные или продолжительные процедуры (CVVH; CVVHDF; CVVHD), LPS адсорбция

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Работа отделения

Работа отделения

- Всего за период с 2007 по 2012 г.г. в выездных условиях выполнено 722 операции ЗПТ, из них 270 суток CVVHF/CVVHDF у 180 больных.

Перспективы

- Создание рабочих мест с аппаратурой экспертного класса в клиниках:
  - ХУВ -1
  - госпитальной хирургии
  - военно-полевой хирургии
  - анестезиологии и реаниматологии

Выводы

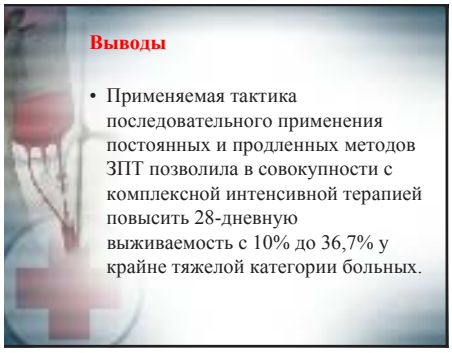
- У больных в критическом состоянии необходимо проводить оценку функции почек для выявления острого почечного повреждения на ранних стадиях и своевременного начала консервативной нефропротективной терапии, а при ее неэффективности – операций заместительной терапии функции почек.

Выводы

- Длительность проведения операций ЭКГ необходимо определять индивидуально в зависимости от тяжести состояния, в первую очередь показателей центральной гемодинамики.

Выводы

- Операции должен проводить медицинский персонал, прошедший подготовку на специализированных курсах, обладающий достаточными знаниями и навыками работы с аппаратурой.


Выводы
• Применяемая тактика последовательного применения постоянных и продленных методов ЗПТ позволила в совокупности с комплексной интенсивной терапией повысить 28-дневную выживаемость с 10% до 36,7% у крайне тяжелой категории больных.

Оценка уровня летальности (28- дневной) (прогностическая не менее 90%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
90
66,3
64,5
65,7
54,1
59,3
2000...
2008г.
2009г.
2010г.
2011г.
2012г.

Жить на белом свете — значит
постоянно бороться
и постоянно побеждать.
Н.И. Пирогов
(1810-1881)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Session 11

Liver replacement therapy

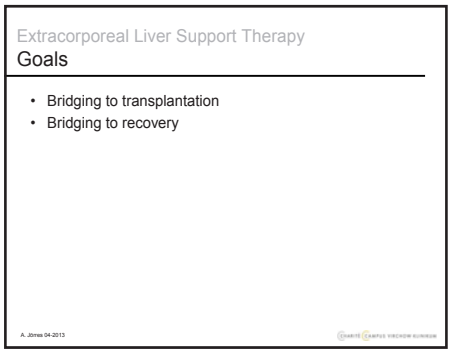
Moderators:

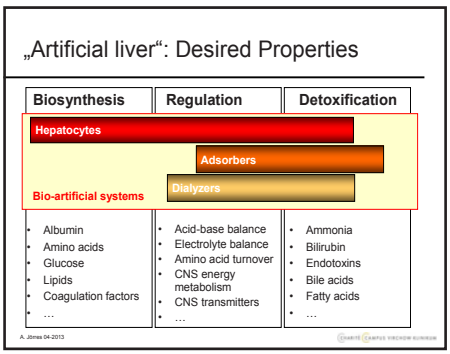
prof. Achim Jörres (Germany)
prof. Yutaka Eguchi (Japan)
prof. Alexey A. Sokolov (Russia)
prof. Alexey M.Fomin (Russia)

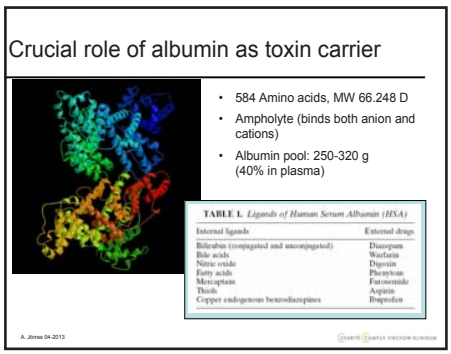
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Extracorporeal liver support therapy with Prometheus fractionated plasma separation and adsorption (FPSA): Scientific background and clinical application

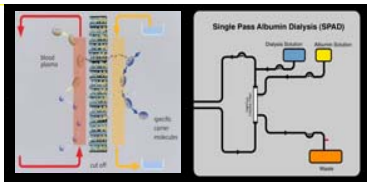
Achim Jörres (Berlin, Germany)







Extracorporeal liver support: SPAD - Single Pass Albumin Dialysis



Dialysis against human serum albumin which is discarded after passage of dialyzer / hemofilter („single-pass")

A. Jörres 04-2013

CVVHDF-SPAD

- Multifiltrate with Polysulfone haemofilter
- Bicarbonate-buffered dialysate and substitution fluid
- 500 ml HSA 20% added to 4.5 L dialysate
- Resulting albumin concentration: 2 %
- Filtrate rate 1-2 L/hour
- Dialysate flow 1 L/hour
- May achieve ~50% reduction of serum bilirubin levels within 48 hours of therapy*

*Jörres A, unpublished observation

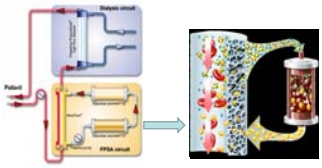
A. Jörres 04-2013

Extracorporeal liver support: MARS (Gambro)

- Dialysis against albumin solution (20%) which is regenerated with activated charcoal and ion exchange adsorbers
- Water-soluble toxins eliminated from secondary circuit by dialysis

A. Jörres 04-2013

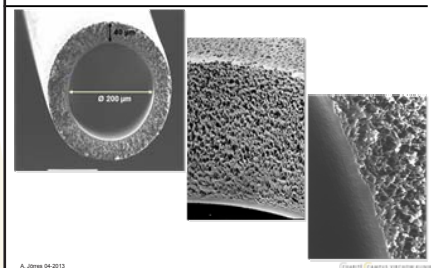
Extracorporeal liver support: Prometheus (Fresenius Medical Care)



- Filtration of patient's albumin through *Albuflow*-filter
- Albumin is purified in secondary circuit by direct adsorption
- Combination with high-flux dialysis in primary circuit to remove water-soluble toxins

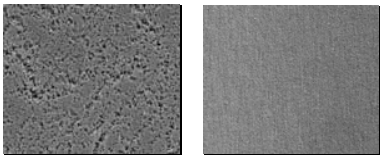
A. Jörres 04-2013

Prometheus – AlbuFlow Capillary



A. Jörres 04-2013

Prometheus – AlbuFlow Membrane

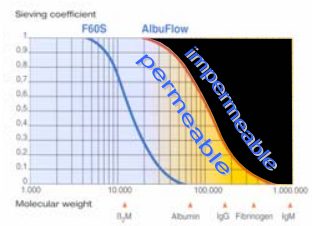


AlbuFlow (albumin filter) **Polysulfone hemofilter**

A. Jörres 04-2013

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

AlbuFlow Permeability



A. Jörres 04-2013

AlbuFlow Specifications

Specification of the AlbuFlow AF01 – Filter	AlbuFlow AF01
Sieving coefficient (SC)	
Assessment in vitro	
Q_B: 200 mL/min	
QF: 50 mL/min	
Human blood, Hct 40%	
β_2-microglobulin (MW: 11 818)	1.0
Albumin (66 000)	≈0.6
IgG (150 000)	≈0.3
Fibrinogen (341 000)	≈0.1
IgM (900 000)	≈0.01
Volume blood compartment	63 mL
Volume filtrate compartment	180 mL
Δ Pressure (blood compartment, Q_B: 200 mL/min)	55 mm Hg
Δ Pressure (filtrate compartment, Q_{comp}: 500 mL/min)	20 mm Hg
Membrane polymer	Fresenius Polysulfone
Diameter capillary membrane	200 µm
Surface area	1 m²
Sterilization	Steam

MW, molecular weight.

A. Jörres 04-2013

Vienken et al, *Ther Apher Dial* 2006, 10(2): 125-31

A. Jörres 04-2013

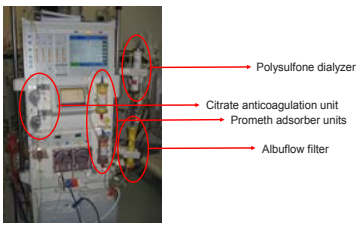
Prometh Adsorber Specifications

- **Material:** Styren-divinyl-benzene copolymer
- **Fill volume:** 100g ~350 ml adsorber [+91 ml plasma filtrate]
- **Sterilisation**: Steam

- *prometh 01* adsorbs hydrophobic compounds (e.g., bile acids, phenols, aromatic amino acids)
- *prometh 02* (anion exchanger) contains positive charges, adsorbs negatively charged toxins, e.g. bilirubin (theoretical capacity: 5 g)

A. Jörres 04-2013

Prometheus System Platform (4008)



A. Jörres 04-2013

ELSEVIER

Journal of Hepatology

www.elsevier.com/locate/jhep

Journal of Hepatology 43 (2005) 451–457

In vivo quantification of liver dialysis: Comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation☆

Peter Krisper[1,*], Bernd Haditsch[1], Rudolf Stauber[2], Aleksandra Jung[3,4], Vanessa Stadlbauer[2], Michael Trauner[2], Herwig Holzer[1], Daniel Schneditz[3]

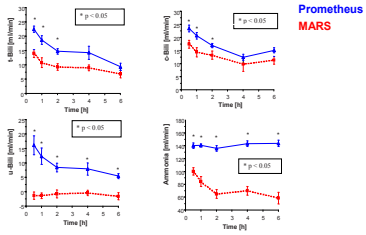
- Eight patients with acute-on-chronic liver failure were treated alternately with MARS and Prometheus.
- Thirty-two treatments at identical blood and dialysate flow rates were evaluated
- Clearance (a measure for cleaning efficiency) and reduction ratio (a measure of delivered treatment dose) were compared for bilirubin subfractions, ammonia and urea.

A. Jörres 04-2013

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Prometheus vs. MARS

Biochemical Efficacy (Clearances)



Krisper et al, *J Hepatol* 2005, 43(3): 451-457

A. Jörres 04-2013

Extracorporeal Liver Support

Status quo of clinical results

A. Jörres 04-2013

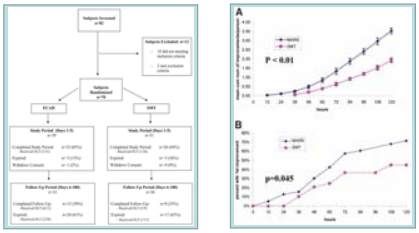
Potential indications for treatment with extracorporeal liver support

- **Hepatic encephalopathy (bilirubin > 10 mg/dl)**
- Intractable pruritus due to liver failure
- Bridging for transplantation
- Post-transplant dysfunction/non-function
- Complications of partial liver resection (bilirubin >10 mg/dl)
- Poisoning (paracetamol; amanita)
- Acute-on-chronic liver failure
- Hepatorenal syndrome
- Liver failure in MODS

A. Jörres 04-2013

Randomized Controlled Study of Extracorporeal Albumin Dialysis for Hepatic Encephalopathy in Advanced Cirrhosis

Tarek I. Hassanein,[1] Flemming Tofteng,[1] Robert S. Brown, Jr.,[2] Brendan McGuire,[3] Patrick Lynch,[3] Ravindra Mehta,[4] Ira S. Larsen,[1] Jeff Gornbein,[4] Jan Stange,[5] and Andrew T. Ho[1]



A. Jörres 03-2012

Hassanein et al, *Hepatoloy* 2007, 46: 1853-62

Potential indications for treatment with extracorporeal liver support

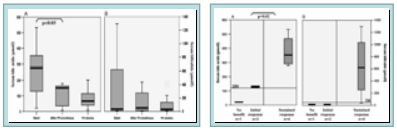
- Hepatic encephalopathy (bilirubin > 10 mg/dl)
- **Intractable pruritus due to liver failure**
- Bridging for transplantation
- Post-transplant dysfunction/non-function
- Complications of partial liver resection
- Poisoning (paracetamol; amanita)
- Acute-on-chronic liver failure
- Hepatorenal syndrome
- Liver failure in MODS

A. Jörres 04-2013

Treatment of severe refractory pruritus with fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®)

KINAN RIFAI[1], CARSTEN HAFER[2], JENS ROSENAU[2], CHRISTOPH ATHMANN[3], HERMANN HALLER[1], MICHAEL PETER MANNS[1] & DANILO FLISER[1]

- Seven patients with different liver diseases and severe pruritus refractory to all medical treatment efforts for more than 4 weeks were treated with Prometheus (3-5 times, 18+/-3 h total).
- All patients, except one with no initial bile acid elevation, reported a pronounced improvement in pruritus with Prometheus therapy, although in two anicteric patients the amelioration lasted only a few days. In the other four patients a distinct benefit was still observed 4 weeks after the treatment.



A. Jörres 04-2013

Rifai K et al, Scand. *J. Gastroentorol.* 2006, 41: 1212-7

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Potential indications for treatment with extracorporeal liver support

- Hepatic encephalopathy (bilirubin > 10 mg/dl)
- Intractable pruritus due to liver failure
- **Bridging for transplantation**
- **Post-transplant dysfunction/non-function**
- **Complications of partial liver resection**
- Poisoning (paracetamol; amanita)
- Acute-on-chronic liver failure
- Hepatorenal syndrome
- Liver failure in MODS

A. Jörres 04-2013

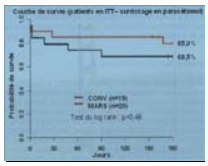
Randomized controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of albumin dialysis with MARS® in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure

- Prospective RCT in 16 French centres (FULMAR Trial)
- Pat. with fulminant or sub-fulminant ALF and criteria for OLT
- 102 Pat. in *intention-to-treat* analysis (49 SMT, 53 MARS); 57% female, age 40.4±13 years (18-70); Paracetamol poisoning in 38% (19 SMT, 20 MARS)
- 88 pat. in *per protocol* analysis (49 CONV, 39 MARS)

A. Jörres 04-2013 Saliba F et al, *Hepatol.* 2008; 48 (Suppl 4): 377A

Randomized controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of albumin dialysis with MARS® in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure

- Trend to better 6-month survival in MARS group: ITT 84.9% vs 75.5%; PP 82.9% vs 75.5% (not significant)
- **68/102 Pat. transplanted (median delay listing-incision of 16.2 hours)**



A. Jörres 04-2013 Saliba F et al, *Hepatol.* 2008; 48 (Suppl 4): 377A

Potential indications for treatment with extracorporeal liver support

- Hepatic encephalopathy (bilirubin > 10 mg/dl)
- Intractable pruritus due to liver failure
- Bridging for transplantation
- Post-transplant dysfunction/non-function
- Complications of partial liver resection
- **Poisoning (paracetamol; amanita)**
- Acute-on-chronic liver failure
- Hepatorenal syndrome
- Liver failure in MODS

A. Jörres 04-2013

Efficacy of fractionated plasma separation and adsorption system (Prometheus) for treatment of liver failure due to mushroom poisoning

- Case series (Izmir, Turkey): 8 patients with mushroom poisoning
- All patients underwent 1-4 FPSA (Prometheus) treatments in addition to supportive treatment including Penicillin G, N-acetylcysteine (NAC) and silymarin
- Improvement of biochemical parameters after first treatment with FPSA.
- Seven of 8 patients survived and were discharged to resume an independent life.
- No major adverse events were observed during the application of this therapy modality

A. Jörres 04-2013 Vardar R et al, *Hepatogastroenterology* 2010;57: 573-7

Treatment of Amanita Phalloides Intoxication by Fractionated Plasma Separation and Adsorption (Prometheus®)

Dominik Bergis[1], Marcus Friedrich-Rust[2], Stefan Zeuzem[2], Christoph Sarrazin[2], Joerg Bojunga[2]

- 20 patients with proven Amanita phalloides intoxication
- Standard medical treatment with activated charcoal, i.v. crystalloid fluids, silibinine and N-acetylcysteine, 9 patients underwent treatment with FPSA until undetectable amanitin levels
- Mean urinary amanitin levels significantly reduced by FPSA: 42.5 ± 21.9 ng/ml before and 1.2 ± 0.31 ng/ml after treatment (p=0.04)
- None of the patients required OLT
- All patients in FPSA group survived and were discharged fully recovered.
- One patient in the control group died due to shock and lactic acidosis, 1 patient remained dialysis dependent

A. Jörres 04-2013 Bergis D et al, *J Gastrointestin Liver Dis* 2012, 21: 171-6

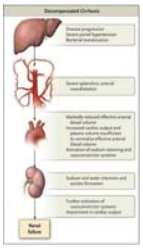
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Potential indications for treatment with extracorporeal liver support

- Hepatic encephalopathy (bilirubin > 10 mg/dl)
- Intractable pruritus due to liver failure
- Bridging for transplantation
- Post-transplant dysfunction/non-function
- Complications of partial liver resection
- Poisoning (paracetamol; amanita)
- **Acute-on-chronic liver failure**
- **Hepatorenal syndrome**
- Liver failure in MODS

A. Jörres 04-2013

Hepatorenal syndrome
Treatment options



- Liver transplantation
- TIPSS
- **Vasopressors**
- Albumin
- Renal replacement therapy

A. Jörres 04-2013

Ginès P, Schrier R, *NEJM* 2009, 361: 90

Extracorporeal Albumin Dialysis With the Molecular Adsorbent Recirculating System in Acute-on-Chronic Liver Failure: The RELIEF Trial

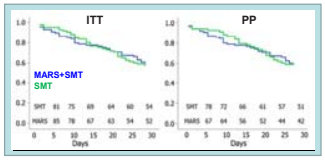
- 189 Patients with AOCLF (bilirubin > 5mg/dl and at least one of the following: HE grade II-IV, hepatorenal syndrome or bilirubin > 20 mg/dl)
- 19 European centers between April 2003 and March 2009
- Randomized to MARS (up to ten 6-8 hours sessions during 21 days; n=95) or to standard therapy (ST) (n=94).
- Ten patients (5 per group) were excluded due to protocol violations. In addition, 23 patients (MARS: 19; ST: 4) were excluded from per-protocol analysis due to early drop-out (per protocol population **n=156**).
- Primary endpoint 28-day survival based on protocol population analysis

A. Jörres 04-2013

Banares R et al, *Hepatology* 2013; 57(3):1153-62

Extracorporeal Albumin Dialysis With the Molecular Adsorbent Recirculating System in Acute-on-Chronic Liver Failure: The RELIEF Trial

- 28-day survival similar in the two groups:
  - ITT analysis 60.7% vs. 58.9%
  - PP population 60% vs. 59.2%



A. Jörres 04-2013

Banares R et al, *Hepatology* 2013; 57(3):1153-62

Extracorporeal Albumin Dialysis With the Molecular Adsorbent Recirculating System in Acute-on-Chronic Liver Failure: The RELIEF Trial

- No significant beneficial effect of MARS on survival after adjusting by confounders (OR: 0.87; CI 95% 0.44-1.72)
- Lack of survival improvement also observed in 3 different predetermined subgroups (patients with hepatic encephalopathy, HRS or progressive hyperbilirubinemia).
- Greater decrease from baseline in serum creatinine (p=0.02) and bilirubin (p=0.001) with MARS (at day 4)
- More frequent improvement of hepatic encephalopathy with MARS (p=0.07)

A. Jörres 04-2013

Banares R et al, *Hepatology* 2013; 57(3):1153-62

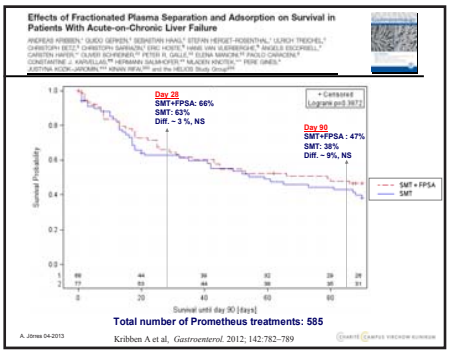
Effects of Fractionated Plasma Separation and Adsorption on Survival in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure

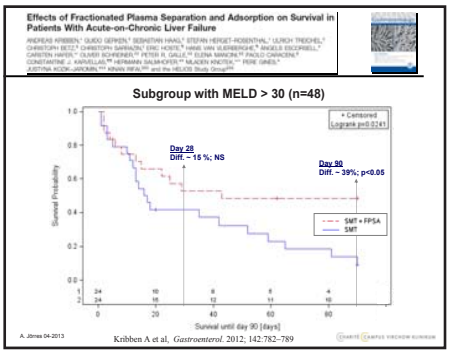
- 145 Patients with AOCLF randomized to standard medical therapy (SMT) (n=68) or Prometheus FPSA + SMT (n=77)
- 8-11 Prometheus FPSA treatments (≥4 hours each session) during 21 days
- Primary endpoint: 28-day and 90-day survival irrespective of OLT (*intention-to treat* – population)
- Stratification for hepatorenal syndrome
- Pre-defined subgroups: HRS; MELD-Score; etiology

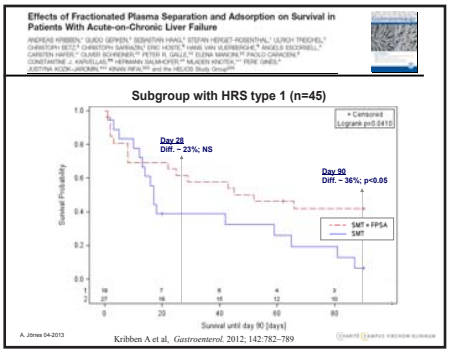
A. Jörres 04-2013

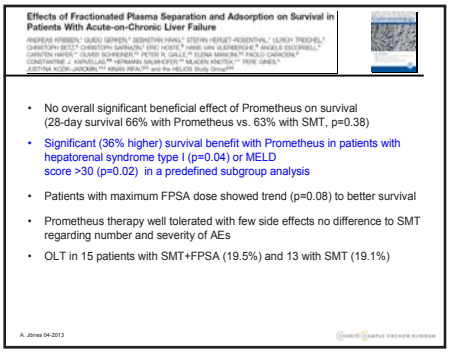
Kribben A et al, *Gastroenterol.* 2012; 142:782–789

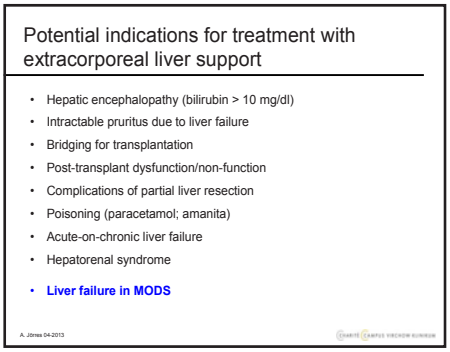
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

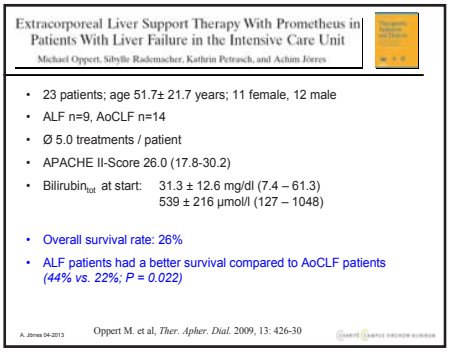












Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Summary and Conclusions (1)

- Extracorporeal liver support therapy is a safe and biochemically effective treatment option for patients with advanced liver failure.
- Prospective randomized studies of ELS indicate benefits regarding biochemical parameters and hepatic encephalopathy, however, to date no overall survival advantage has been shown.
- The recent multicenter HELIOS trial showed that treatment with Prometheus FPSA leads to improved survival in severe AOCLF with HRS type I or MELD>30, indicating its value in *bridging to recovery* or *bridging to transplantation*

A. Jörres 04-2013

Summary and Conclusions (2)

- In ICU patients with liver failure following, e.g., septic or cardiogenic shock Prometheus FPSA therapy may be successfully employed as *bridging to recovery*, provided that the underlying cause of shock can be controlled
- Practical approach:
  - Daily FPSA treatment until bilirubin values are halved.
  - Discontinue therapy; wait and see.
  - Re-start another cycle of FPSA treatment when bilirubin values increase by 50%.

A. Jörres 04-2013

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Искусственные системы поддержки функции печени

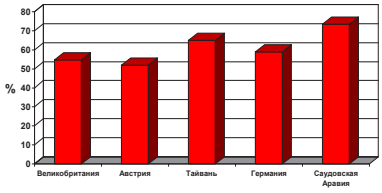
Ирина Владимировна Александрова, С.И Рей, Е.Б.Рябов (Москва, Россия)

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Экстракорпоральные системы поддержки функции печени

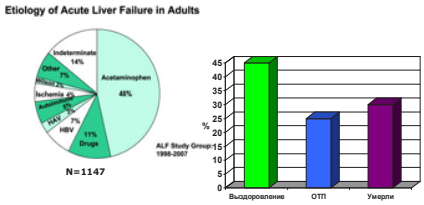
Александрова И.В., Рей С.И., Киселев В.В.
Москва 2013

Эпидемиология печеночной недостаточности



CHOLONGITAS E.et al Aliment Pharmacol Ther 2006

Острая печеночная недостаточность Результаты исследования в США 1998-2007



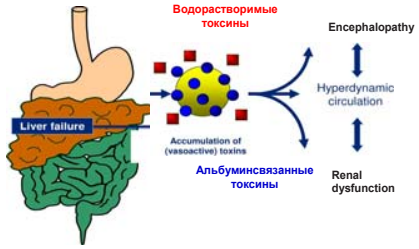
Lee WM et al Hepatology 2008

Острая печеночная недостаточность
(В зависимости от этиологии)

Показатели/ Исходы	Парацетамол (n = 532)	Гепатотоксичные препараты (n=133)	Неидентифицированные (n = 161)	Гепатит А (n = 31)	Гепатит В (n = 83)	Другие (n = 207)
АЛТ (ЕД/Л)	4067 (2138–6731)	600 (260–1537)	847 (396–2111)	2404 (1367–3333)	1707 (745–2815)	650 (172–1867)
Билирубин (мг/дл)	4.5 (2.9–6.6)	20.2 (12.1–28.3)	23.0 (9.2–29.7)	11.9 (9.7–27.5)	19.7 (12.4–25.6)	15.3 (6.3–26.7)
Выздоровление	65%	29%	25%	58%	25%	34%
Трансплантация печени	9%	41%	43%	29%	47%	33%
Летальность без трансплантации	26%	31%	32%	13%	28%	33%

Lee WM et al Hepatology 2008

Печеночная недостаточность



Что удалять при острой печеночной недостаточности ?

- Водорастворимые токсины –

аммиак, креатинин, мочевина… → **ПЭ, ГРС**

Диализно-конвекционные методы, плазмаферез

- Связанные с альбумином токсины –

билирубин, бензодиазепины, ароматические аминокислоты, NO, желчные кислоты, индолы, фенолы….. → **ПЭ, ГД нестабильность, зуд, интоксикация**

MARS, Prometeus, плазмаферез

Экстракорпоральная гемокоррекция

- Удаление водорастворимых токсинов
- Удаление альбумин-связанных токсинов
- Коррекция коагулопатии
- Коррекция метаболизма, водно-электролитного балланса
- Восстановление синтетической функции печени

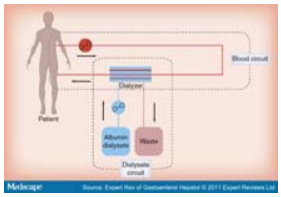
Методы экстракорпоральной гемокоррекции в лечении печеночной недостаточности

- Высокообъемный плазмаферез и селективная плазмофильтрация
- CRRT и система SPAD
- MARS
- Prometheus FPSA
- Системы, использующие клеточные технологии, биореакторы:

(***ELAD, HepatAssist, AMC BAL, …..***)

SPAD система у больных с печеночной недостаточностью

- ПВВГДФ
- В диализном контуре 2% альбумин-20 г, 1л/час
- За сутки 480 г альбумина
- Эффективен в лечении ПЭ



Экстракорпоральная поддержка печени MARS и FPSA

- **Гемодиализ или гемофильтрация**

Удаление водорастворимых токсинов

- Аммиак
- Азотистые шлаки
- **Удаление альбумин-связанных токсинов:**
- Билирубин
- Желчные кислоты
- Медь
- Индолы, фенолы
- Триптофан
- TNF-α
- ……..

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Показания к проведению альбуминового диализа

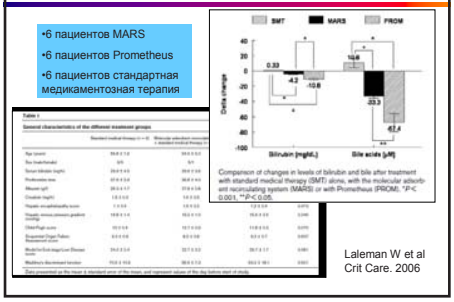
- Обострение хронических заболеваний печени, декомпенсация цирроза печени
- Острая печеночная недостаточность, фульминантная печеночная недостаточность
- Дисфункция трансплантанта
- Печеночная недостаточность после операций на печени
- Вторичная печеночная недостаточность или полиорганная недостаточность
- Некупируемый кожный зуд при холестазе (ПБЦ)

Показания к проведению альбуминового диализа

- Неэффективность проводимой СМТ
- Печеночная энцефалопатия ≥ 2 баллов по шкале West-Haven
- Прогрессирующее нарастание гипербилирубинемии (общий билирубин ≥ 350 ммоль/л)
- Синдром цитолиза гепатоцитов (АСТ ≥ 200 Е/л АЛТ ≥ 250 Е/л)
- Синдром внутрипеченочного холестаза (ЩФ ≥ 400 Е/л ГГТ ≥ 350 Е/л) немеханического генеза
- Снижение синтетической функции печени – уровень сывороточной холинэстеразы ≤ 3 ммоль/л, ПТИ ≤ 40%
- Выраженный некробиотический синдром (СРБ ≥ 50 мг/л, ЛДГ ≥ 500 Е/л)
- Гепаторенальный синдром (сывороточный натрий ≤ 128 мкмоль/л, мочевина ≥ 12 ммоль/л, креатинин ≥ 170 мкмоль/л
- Склонность к гипотонии, потребность в вазопрессорах

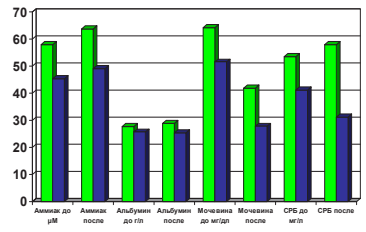
Сравнение MARS и Prometheus

•6 пациентов MARS
•6 пациентов Prometheus
•6 пациентов стандартная медикаментозная терапия



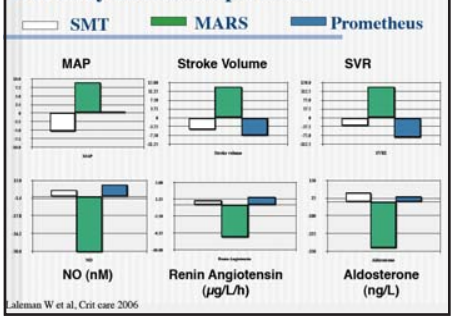
Laleman W et al
Crit Care. 2006

Сравнение MARS и Prometheus



Laleman W et al
Crit Care. 2006

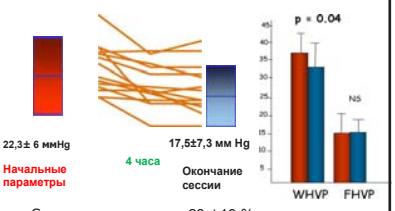
Haemodynamics comparaison



Laleman W et al, Crit care 2006

Влияние MARS на портальное давление

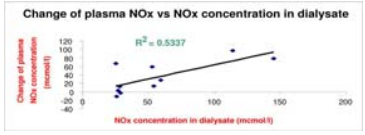
Изменение градиента давления печеночных вен

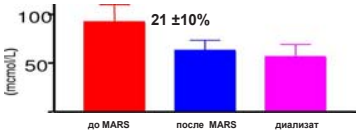


Среднее снижение на 23 ±18 %

Catalina et al. Hepatology 2004

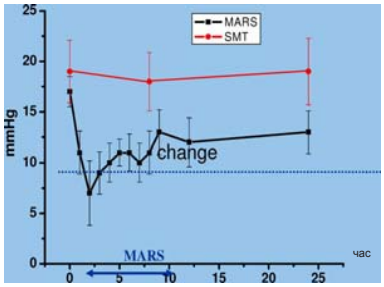
Влияние МАРС на уровень оксида азота плазмы крови



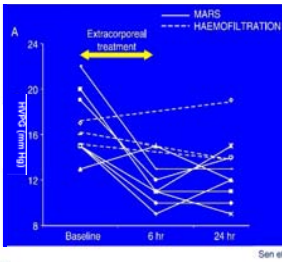


Jalan R. et al. ISAD 2002

Влияние МАРС на портальную гипертензию



Влияние альбуминового диализа на портальное давление не связано с экстракорпоральной циркуляцией

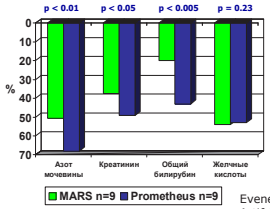


GAMBRO

Sen ei

Сравнение MARS и Prometheus

Процент снижения гидрофильных и альбуминсвязанных токсинов в крови больных с печеночной недостаточности

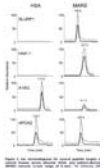


Evenepoel P et al Artif Organs. 2006

Анализ белков элиминированных с помощью MARS

Элиминируется 144 белка

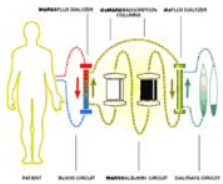
MW от 4,8 до 343 kDa



Gay M. et al Plos 2011

Экстракорпоральная поддержка печени MARS

Альбуминовый диализ с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС).

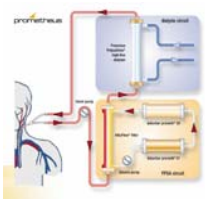


- 128 пациентам с острой и хронической печеночной недостаточностью выполнено 269 процедур 2,1±1,1
- MELD (баллы) 21,4±6,1
- SOFA (баллы) 8,5 ±3,6
- Длительность процедур 6-9 часов
- Скорость кровотока 100-120 мл/мин.
- Скорость потока 20% альбумина 100-120 мл/мин

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

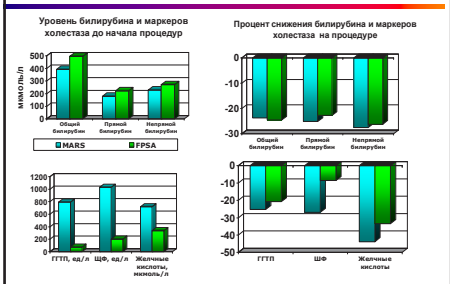
Экстракорпоральная поддержка печени FPSA

Система Prometheus



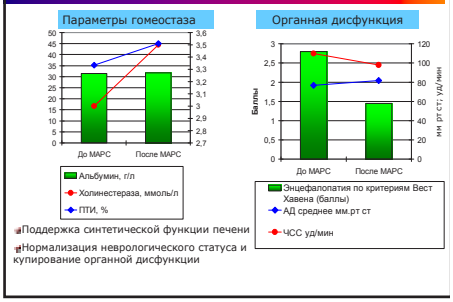
- 9 пациентам выполнено 20 процедур
- MELD (баллы) 21,4±6,1
- SOFA (баллы) 8,5 ±3,6
- Длительность процедур 8 часов
- Скорость кровотока 100-120 мл/мин.

Влияние MARS и FPSA на показатели внутрипеченочного холестаза



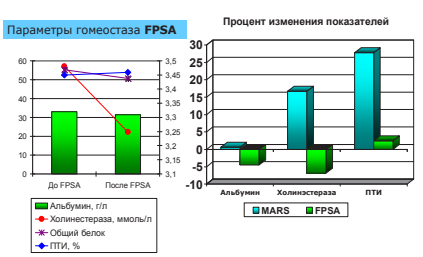
MARS и FPSA у больных печеночной недостаточностью

Эффекты МАРС терапии

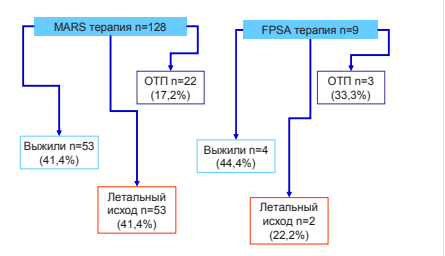


- Поддержка синтетической функции печени
- Нормализация неврологического статуса и купирование органной дисфункции

Эффекты FPSA терапии и сравнение с MARS



ИСХОДЫ



ИСХОДЫ Результаты международных исследований

- **FULMAR** РКИ 16 центров во Франции, 102 пациента с острой и подострой печеночной недостаточностью (38% отравление парацетамолом), MARS vs CMT.

  Тенденция к улучшению выживаемости при использовании МАРС 84,9 vs 75,5%, но 68 из 102 пациентов выполнено ОТП через 16,2 ч после постановки в лист ожидания.

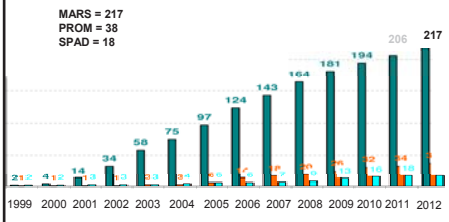
- **RELIEF** РКИ, 189 пациентов, MARS vs CMT, нет отличий в 28- дневной летальности (40% CMT vs. 41,2% MARS, p= 0,88)

- **HELIOS** РКИ, 145 пациентов в 7 странах Европы декомпенсация хронической печеночной недостаточности, FPSA vs CMT.

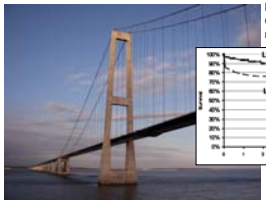
  Выживаемость достоверно не отличалась (66%vs. 63%, p=0,7 28-дневная и 47% vs. 38%, p=0,35 90-дневная).

  В подгруппе ГРС I типа, MELD>30 –достоверное улучшение выживаемости

Альбуминовый диализ Научные публикации



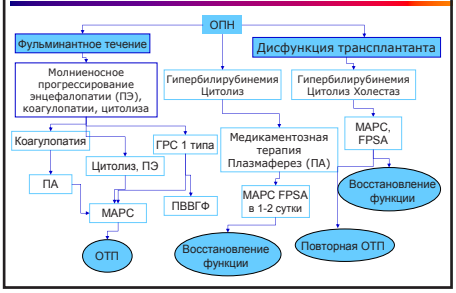
Сегодня экстракорпоральная поддержка печени- «Мост» к трансплантации



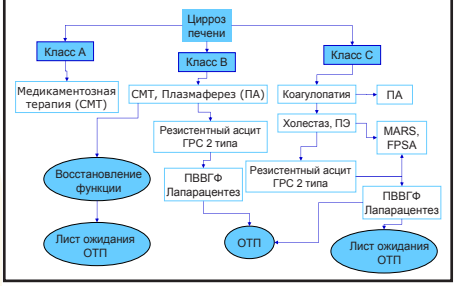
Выживаемость больных после ОТП в Финляндии при использовании МАРС терапии

Kantola T. et al Scandinavian Journal of Surgery. 2011

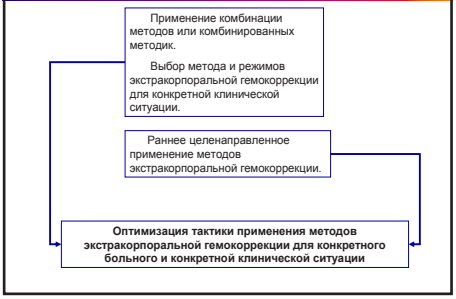
Алгоритм комплексной терапии у больных острой печеночной недостаточности



Алгоритм комплексной терапии у больных хронической печеночной недостаточности



Экстракорпоральная гемокоррекция печеночной недостаточности



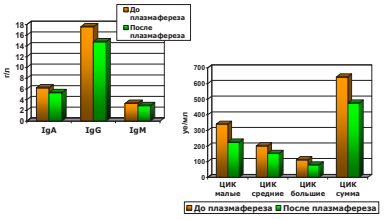
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Выводы сравнение FPSA и MARS

- **FPSA и MARS** эффективно удаляют альбуминсвязанные и водорастворимые токсины, способствуют регрессу печеночной энцефалопатии.
- Применение альбуминового диализа позволяет стабилизировать гемодинамические параметры, уменьшает проявления цитолитического и холестатического синдромов, улучшает синтетическую функцию печени.
- **FPSA и MARS** дают возможность поддерживать больного в критический период поиска донорского органа или регенерации функции трансплантата

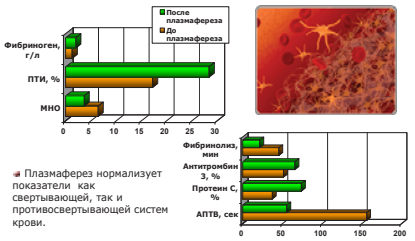
Плазмаферез в лечении печеночной недостаточности

Влияние плазмафереза на содержание иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в крови



Плазмаферез и коагуляция

Пациенты с печеночной недостаточностью



- Плазмаферез нормализует показатели как свертывающей, так и противосвертывающей систем крови.

Селективная плазмофильтрация

<Токсины M.W. >

Аммиак 17

GABA (γ-Аминомасляная кислота) 103

Триптофан 204

Альбуминсвязанные токсины 67000

<Факторы свертывания крови M.W. >

Фибриноген 340000

Протромбин 72000

Другие факторы свертывания: 59000 (X); 2000000 (VIII)

Low

High

<Ингибиторы фактора роста >

TGF-β (Transforming growth factor-β)

Activin M.W.: 25.000

<Фактор роста гепатоцитов>

HGF (Hepatocyte growth factor)

M.W.: 84.000

Плазмотехнологии в лечении печеночной недостаточности

- При стандартном плазмаферезе необходимо удалить значительные объемы плазмы (до 10 литров)
- Осложнения, связанные с замещением значительным количеством донорской СЗП
- Удаление как токсинов, так факторов свертывания и роста гепатоцитов

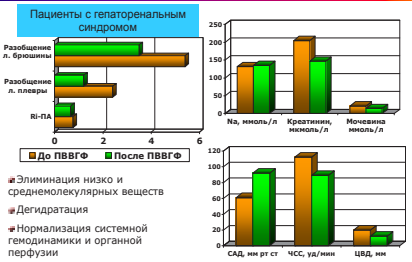
Использование селективных плазмофильтров:

- EVACLIO, поры 0,008-0,03 нм, коэф. просеивания 62-70 кДа

- SEPET коэф. просеивания 100 кДа

CRRT у больных с печеночной недостаточностью

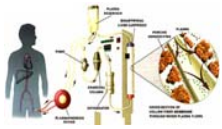
Пациенты с гепаторенальным синдромом



- Элиминация низко и среднемолекулярных веществ
- Дегидратация
- Нормализация системной гемодинамики и органной перфузии

Биоискуственные органы

- ***AMC биореактор* (Голландия)** 10×10^9 живых свиных гепатоцитов на 3D гидрофильном матриксе
- ***MELS биореактор* (Германия)** используются человеческие гепатоциты на 3D матриксе
- ***HepatAssist* (США)**
  Свиные гепатоциты
- ***ELAD*** использование клеток линии гепатобластомы
- ***Стволовые клетки?***

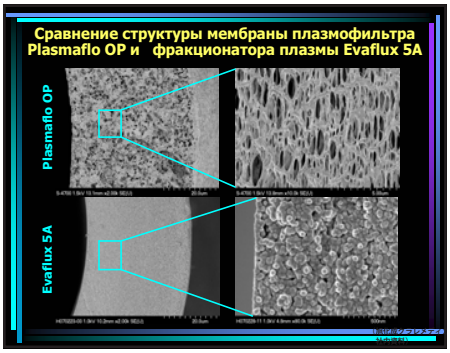


Благодарю за внимание!

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

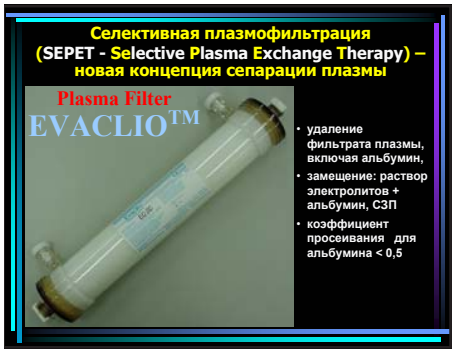
Сравнительная оценка эффективности плазмообмена и селективной плазмофильтрации в лечении заболеваний печени

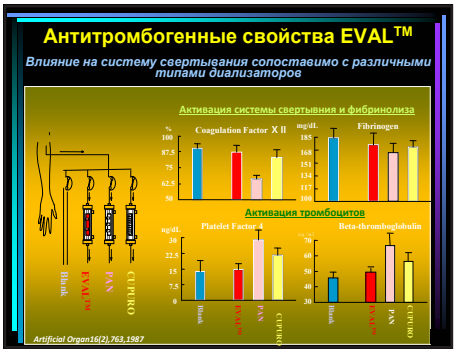
Михаил Владимирович Захаров, А.А.Соколов, А.Н.Бельских и соавт. (Санкт-Петербург, Россия)

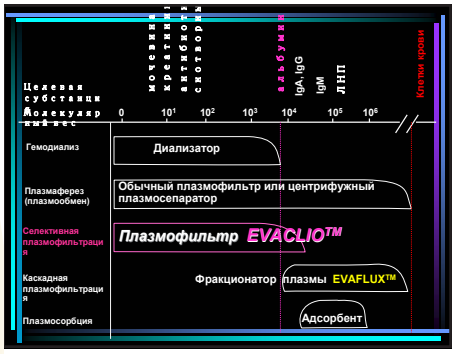


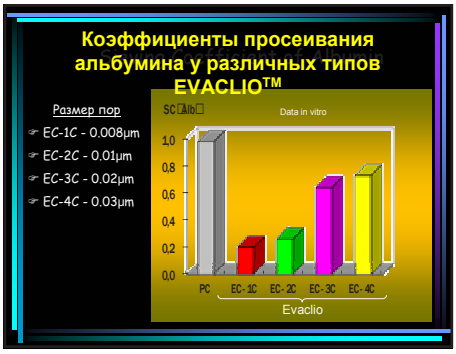
Удаление различных компонентов крови при каскадной плазмофильтрации
Диапазон удаляемых веществ
Обычный плазмаферез
Каскадная плазмофильтрация
Эритроциты
Лейкоциты
Тромбоциты
Альбумин
HCV (55-65 нм)
HBV (42 нм)
IgM (33-35 нм)
Белки плазмы
Диаметр (микрометр)

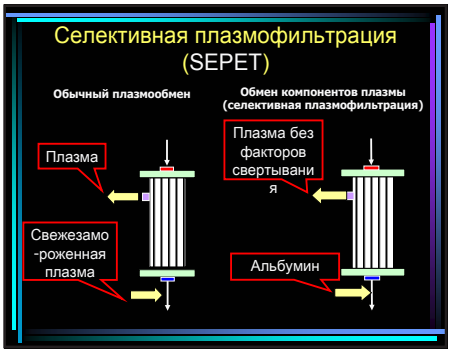
Удаление различных компонентов крови при селективной плазмофильтрации
Диапазон удаляемых веществ
Обычный плазмаферез
Селективная плазмофильтрация
HCV (55-65 нм)
HBV (42 нм)
Эритроциты
Лейкоциты
Тромбоциты
Альбумин
IgM(33-35 нм)
Белки плазмы
Диаметр (микрометр)

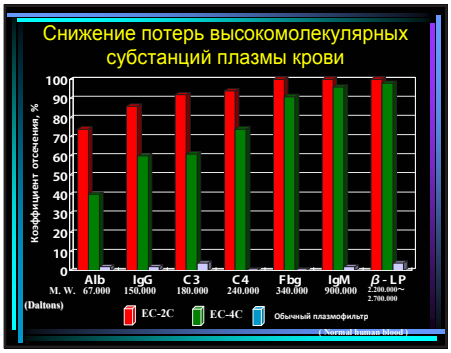

Селективная плазмофильтрация (SEPET - Selective Plasma Exchange Therapy) – новая концепция сепарации плазмы
Plasma Filter
EVACLIO™
• удаление фильтрата плазмы, включая альбумин,
• замещение: раствор электролитов + альбумин, СЗП
• коэффициент просеивания для альбумина < 0,5

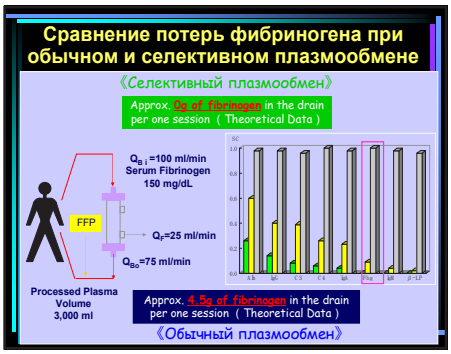

Антитромбогенные свойства EVAL™
Влияние на систему свертывания сопоставимо с различными типами диализаторов
Активация системы свертывания и фибринолиза
Coagulation Factor X II
Fibrinogen
Активация тромбоцитов
Platelet Factor 4
Beta-thromboglobulin
Blank
EVAL™
PAN
CUPURO
Artificial Organ16(2),763,1987

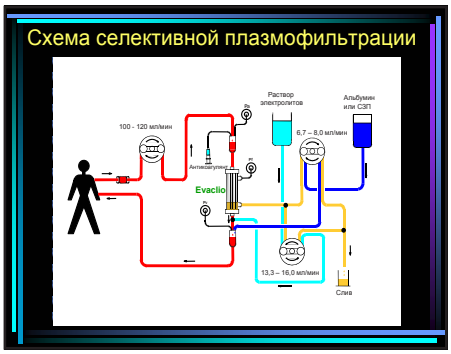

Целевая субстанция
Молекулярная масса
мочевина
креатинин
антитела
цитокины
альбумин
IgA, IgG
IgM
ЛНП
Клетки крови
Гемодиализ
Диализатор
Плазмаферез (плазмообмен)
Обычный плазмофильтр или центрифужный плазмосепаратор
Селективная плазмофильтрация
Плазмофильтр EVACLIO™
Каскадная плазмофильтрация
Фракционатор плазмы EVAFLUX™
Плазмосорбция
Адсорбент


Коэффициенты просеивания альбумина у различных типов EVACLIO™
Размер пор
EC-1C - 0.008μm
EC-2C - 0.01μm
EC-3C - 0.02μm
EC-4C - 0.03μm
Data in vitro
PC
EC-1C
EC-2C
EC-3C
EC-4C
Evaclio

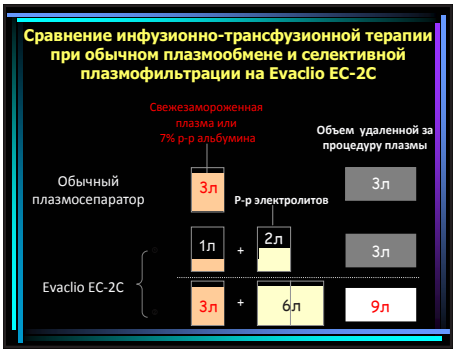


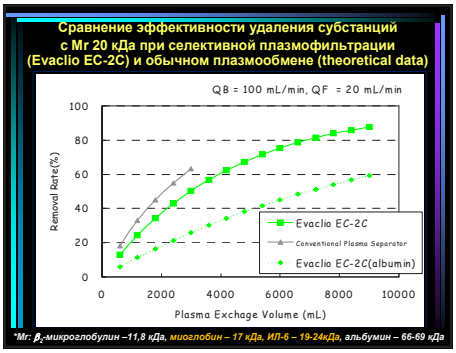






A	B	C	D	E	F
Субститут	В наличии	Evaclio EC-1C	Evaclio EC-2C	Evaclio EC-3C	Evaclio EC-4C
СЗП, мл	1500	1500	1500	1500	1500
Альбумин 10%, мл	0	0	0	0	0
Альбумин 20%, мл	0	0	0	0	0
Электролиты, мл		7500	3000	1500	750
Суммарный объем, мл		9000	4500	3000	2250
Субститут	В наличии	Evaclio EC-1C	Evaclio EC-2C	Evaclio EC-3C	Evaclio EC-4C
СЗП, мл	2000	2000	2000	2000	2000
Альбумин 10%, мл	0	0	0	0	0
Альбумин 20%, мл	250	250	250	250	250
Электролиты, мл		14750	6250	3400	2000
Суммарный объем, мл		17000	8500	5650	4250
Субститут	В наличии	Evaclio EC-1C	Evaclio EC-2C	Evaclio EC-3C	Evaclio EC-4C
СЗП, мл	1000	1000	1000	1000	1000
Альбумин 10%, мл	250	250	250	250	250
Альбумин 20%, мл	250	250	250	250	250
Электролиты, мл		12000	5250	2975	1875
Суммарный объем, мл		13500	6750	4475	3375
Субститут	В наличии	Evaclio EC-1C	Evaclio EC-2C	Evaclio EC-3C	Evaclio EC-4C
СЗП, мл	0	0	0	0	0
Альбумин 10%, мл	500	500	500	500	500
Альбумин 20%, мл	500	500	500	500	500
Электролиты, мл		14000	6500	3950	2750
Суммарный объем, мл		15000	7500	4950	3750





- β2-микроглобулин – 11,8 кДа
- Фосфолипаза A_2 – 13-14 кДа
- Миоглобин – 17 кДа
- ИЛ-1: (ИЛ-1α – 17.5 кДа / IL-1β – 17.3 кДа)
- ФНО: (ФНОα – 17 кДа / ФНОβ – 25 кДа)
- ИЛ-6 – 21-28 кДа
- Трипсин – 23-26 кДа
- Эластаза – 30 кДа
- Липаза – 48 кДа

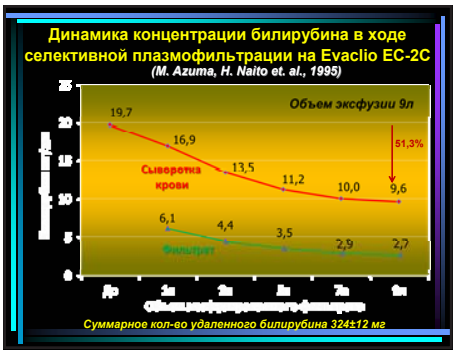
Преимущества
селективной плазмофильтрации на EVACLIO™

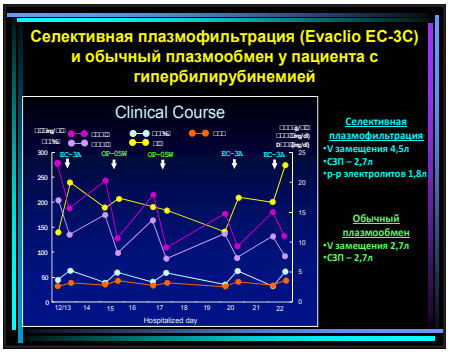
- Уменьшение потери высокомолекулярных компонентов плазмы крови (факторов свертывания, иммуноглобулинов и др.)
- Увеличение объема эксфузии плазмы (фильтрата), а следовательно, и эффективности удаления патологических компонентов плазмы крови
- Сокращение потребности в плазмозамещающих трансфузионных средах, как следствие:
  - экономия трансфузионных сред,
  - снижение риска передачи гемотрансмиссивных инфекций

Показания
к селективной плазмофильтрации на EVACLIO™

Заболевания и состояния, сопровождающиеся накопление в крови патологических молекул, размер которых близок или меньше альбумина (In vitro, bovine blood)

- Печеночная недостаточность
- Сепсис
- Рабдомиолиз
- Мионефропатический метаболический синдром (MNMS) *(после реваскуляризации конечностей, сдавления поперечно-полосатых мышц, приема некоторых лекарств и пр.)*
- Миеломная болезнь (λ тип Бенс-Джонса)
- Некоторые случаи фокального сегментарного гломерулосклероза (FSGS)





Селективная плазмофильтрация - 1 *(Evaclio-4C)*

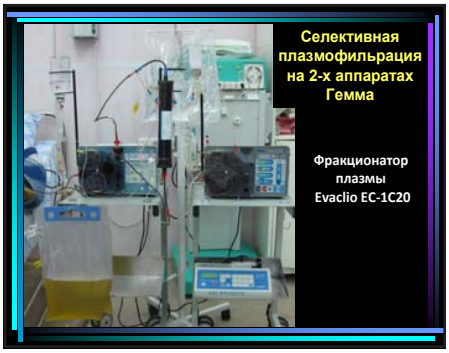
Эксфузия: 3200 мл
Инфузия: 20% альбумин – 400 мл, 10% альбумин – 400 мл электролиты – 2400 мл

	До процедуры	После процедуры	Удаленный фильтрат (V=3,5l)
Билирубин общий, мкМ/л	352	175	171
Билирубин прямой, мкМ/л	90	21	36
Билирубин непрямой, мкМ/л	262	154	134
Общий белок, г/лl	72	60	31
Альбумин, г/л	31	33	21
Креатинин , мМ/л	79	65	65
Мочевина, мМ/л	3,1	2,6	2,7
Калий, мМ/л	4,8	3,6	3,7
Натрий, мМ/л	140	137	137
Ig M, г/л	1,15	0,98	0,08
Ig A, г/л	6,5	5,5	1,5
Ig G, г/л	22,0	14,6	8,1

Селективная плазмофильтрация - 2 *(Evaclio-2C)*

Эксфузия: 6400 мл
Инфузия: СЗП – 250+250 мл, 10% альбумин – 1000 мл электролиты – 5000 мл

	До процедуры	После процедуры	Удаленный фильтрат (V=6,4l)
Билирубин общий, мкМ/л	467	298	191
Билирубин прямой, мкМ/л	243	1501	96
Билирубин непрямой, мкМ/л	224	148	95
Общий белок, г/л	40	43	0
Альбумин, г/л	24	34	19
Креатинин , мМ/л	432	404	414
АЛаТ / МЕ/л	84	99	62
γ-ГТП, МЕ/л	141	112	12
Ig M, г/л	0,63	0,55	0,04
Ig A, г/л	0,99	0,87	0
Ig G, г/л	7,9	6,0	2,9

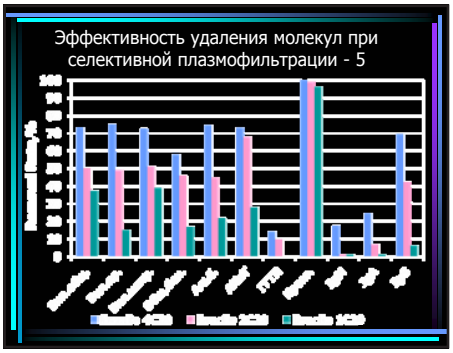


Селективная плазмофильтрация - 3 (Evaclio-1C)

Эксфузия: 4100 мл
Инфузия: 10% альбумин – 500 мл
электролиты – 3600 мл

Показатель	До процедуры	После процедуры	Удаленный фильтрат (V=4,1l)
Билирубин общий, мкМ/л	25,1	27,7	9,8
Билирубин прямой, мкМ/л	1,5	2,5	0,3
Билирубин непрямой, мкМ/л	23,6	25,2	9,5
Общий белок, г/л	61	59	10
Альбумин, г/л	40	43	9
Креатинин , мМ/л	112	96	100
АЛаТ / МЕ/л	42	30	10
Ig M, г/л	1,66	1,47	0
Ig A, г/л	1,05	1,04	0
Ig G, г/л	11,41	8,38	0,6

Эффективность удаления молекул при селективной плазмофильтрации - 5



«Печеночные» токсины

Аммиак

GABA (γ-аминомаслянная к-та)

Ароматические аминокислоты

M.W.: < 200

Билирубин

M.W.: 585

Среднемолекулярные субстанции

M.W.: 500-5.000

Факторы свертывания крови

Фибриноген

Протромбин

Другие белки - факторы свертывания

M.W.: > 50.000

Low — Molecular Weight — High

Факторы, ингибирующие рост гепатоцитов

TGF-β (трансформирующий фактор роста-β)

Активин

M.W.: 25.000

Факторы, стимулирующие рост гепатоцитов

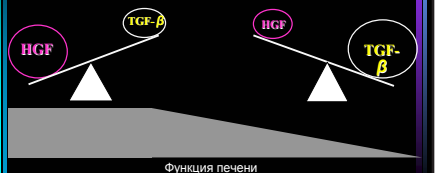
HGF (фактор роста гепатоцитов)

M.W.: 84.000

Баланс стимулирующих и ингибирующих репарацию печени факторов

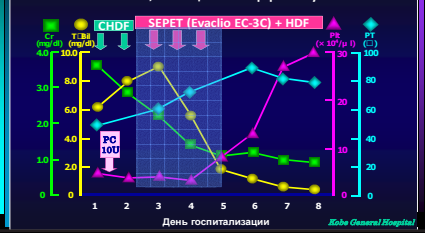
Hepatocyte Growth Factor : HGF （M.W. 84.000）: Growth Promoting factor

Transforming Growth Factor – β : TGF-β (M.W. 25.000) : Growth Inhibiting factor



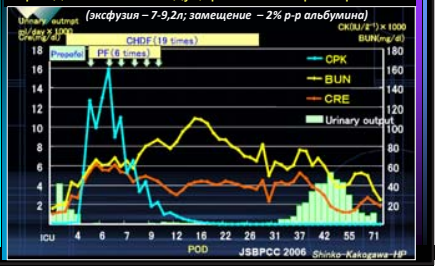
Применение селективной плазмофильтрации в комплексном лечении пациента с септическим шоком *(I. Sakaji, M. Kasahara)*

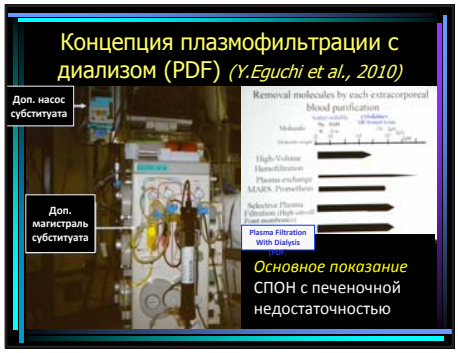
Evaclio EC-3C, замещение 3% р-р альбумина

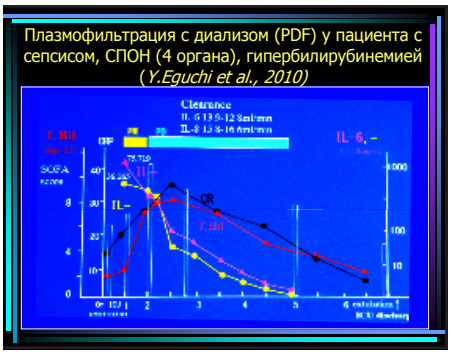


Применение селективной плазмофильтрации (Evaclio EC-2C) в комплексном лечении пациента с рабдомиолизом индуцированным пропофолом

(эксфузия – 7-9,2л; замещение – 2% р-р альбумина)

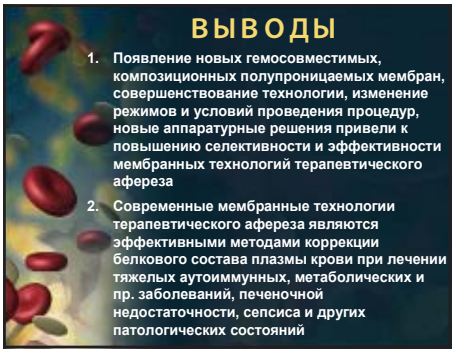






Effect of Extracorporeal Liver Support by Plasma Dia-Filtration in Liver Failure *(Eguchi Y. et al., 2008)*

MELD Score	20-29	30-39	>40
Плазмодиафильтрация (средний возраст 59,8±17,4 года)	57% (4/7)	45% (5/11)	0% (0/4)
MAPC 16	68% (11/16)	20% (2/10)	0% (0/4)
MAPC *(Gemelli Hospital Rome, 2005)*	60% (3/5)	29% (2/7)	-
MAPC *(Evenepoel P. et al., 2006)*	33% (1/3)	50% (1/2)	-
MAPC *(Dethloff T. et al., 2008)*	75% (3/4)	0% (0/1)	-
MAPC в целом	64% (18/28)	25% (5/20)	0% (0/1)
Прометеус *(Evenepoel P. et al., 2006)*	25% (1/5)	-	0% (0/1)
Прометеус *(Dethloff T. et al., 2008)*	50% (1/2)	0% (0/1)	0% (0/1)
Прометеус в целом	29% (2/7)	0% (0/1)	0% (0/1)
Гемодиализ *(Dethloff T. et al., 2008)*	67% (2/3)	0% (0/1)	-
Обычная медикаментозная терапия *(Wiesner R. et al., 2001)*	24% (5/21)	17% (1/6)	-

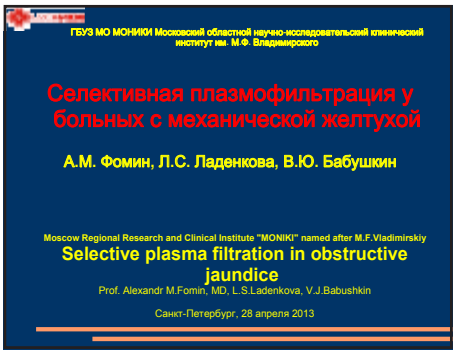

ВЫВОДЫ
1. Появление новых гемосовместимых, композиционных полупроницаемых мембран, совершенствование технологии, изменение режимов и условий проведения процедур, новые аппаратурные решения привели к повышению селективности и эффективности мембранных технологий терапевтического афереза
2. Современные мембранные технологии терапевтического афереза являются эффективными методами коррекции белкового состава плазмы крови при лечении тяжелых аутоиммунных, метаболических и пр. заболеваний, печеночной недостаточности, сепсиса и других патологических состояний

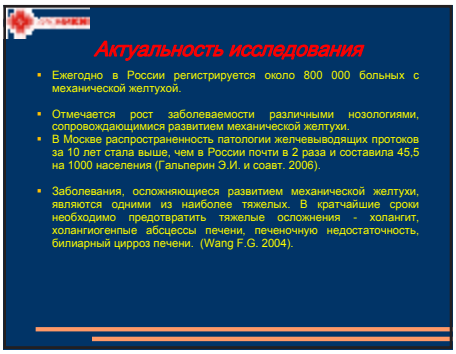
СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!
dr.sokolov@list.ru
1798-2013

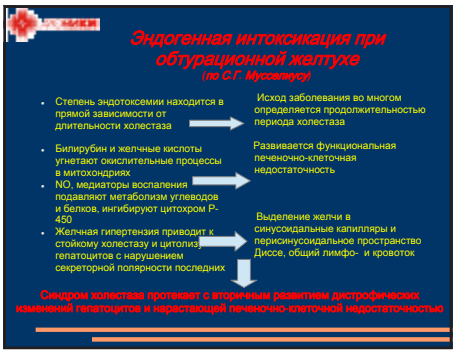
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Селективная плазмофильтрация при механической желтухе

Александр Михайлович Фомин, Л.С.Ладенкова, В.Ю.Бабушкин (Москва, Россия)

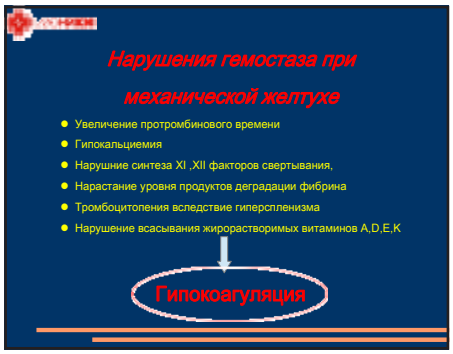


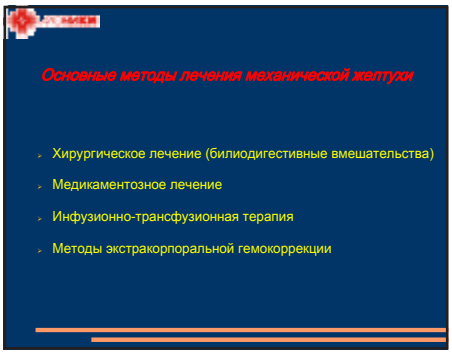


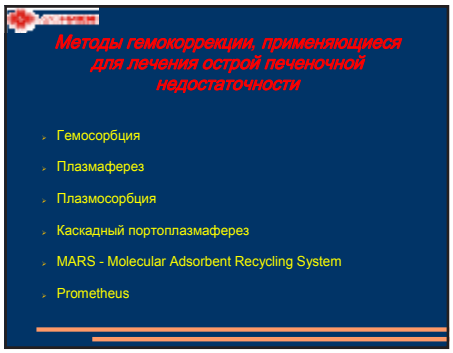


Эндогенная интоксикация при обтурационной желтухе (по С.Г. Мусселиусу)
Аммиак, фенолы, билирубин и др. токсины ингибируют медиаторы иммунной системы, блокируют рецепторы Т-лимфоцитов.
Ахолия приводит к активизации патогенной и условно патогенной микрофлоры
Нарушается синтез IgA в пейеровых бляшках, снижается активность Т- и В-лимфоцитов кишечных фолликулов и купферовских клеток печени
Инфицирование бактериями кишечника застойной желчи
Гнойный холангит
Сепсис

Эндотоксемия при механической желтухе
Кардиотоксическое действие токсинов:
Снижение сократительной способности миокарда
Ухудшение ответа на действие бета-агонистов
Снижение общего периферического сосудистого сопротивления
Брадикардия вследствие прямого влияния желчных кислот на СА-узел
Развитие острой почечной недостаточности:
Снижение сердечного выброса
Гиповолемия, нарастание концентрации АТФ в ответ на гиповолемию, вазоконстрикция под действием PG E
Шунтирование почечного кровотока приведят к развитию острого кортикального и канальцевого некроза
Иммуносупрессия:
Подавление функции Т-лимфоцитов и купферовских клеток
Подавление хемотаксиса нейтрофилов
Подавление фагоцитоза
Снижение функции купферовских клеток
Синдром полиорганной недостаточности


Нарушения гемостаза при механической желтухе
Увеличение протромбинового времени
Гипокальциемия
Нарушние синтеза XI ,XII факторов свертывания,
Нарастание уровня продуктов деградации фибрина
Тромбоцитопения вследствие гиперспленизма
Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов A,D,E,K
Гипокоагуляция


Основные методы лечения механической желтухи
Хирургическое лечение (билиодигестивные вмешательства)
Медикаментозное лечение
Инфузионно-трансфузионная терапия
Методы экстракорпоральной гемокоррекции


Методы гемокоррекции, применяющиеся для лечения острой печеночной недостаточности
Гемосорбция
Плазмаферез
Плазмосорбция
Каскадный портоплазмаферез
MARS - Molecular Adsorbent Recycling System
Prometheus

Методы гемокоррекции, применяющиеся в лечении острой печеночной недостаточности
MARS – Molecular Adsorbent Recycling System
Система Prometheus
Применение данных методов ограничено их высокой стоимостью

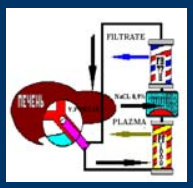
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Методы гемокоррекции, применяющиеся в лечении острой печеночной недостаточности

Бифильтрационный каскадный обменный плазмаферез

(А.В. Ватазин и соавт.)

В отделении абдоминальной хирургии МОНИКИ разработан и впервые применен метод бифильтрационного обменного каскадного плазмафереза (положительное решение на изобретение по заявке N 4774936/30-14(155984) от 28.12.89г.).



Гемосорбция и плазмосорбция

Применение гемосорбции ограничено побочными эффектами:

- пирогенные реакции
- гемолиз
- тромбоцитопения (В.И. Бирюшов, 2004)

Ни один из используемых в клинической практике гемосорбентов не обеспечивает существенного снижения уровня билирубина
(В.А. Воинов, 2010).

Применение плазмафереза для лечения механической желтухи

1977 г. – Ю. М. Лопухин и соавт. – применили плазмосорбцию и плазмаферез у больных с механической желтухой. Наблюдалось снижение уровня билирубина в крови и положительная клиническая динамика.

1989 г. – А. И. Агуреев и соавт. – применили плазмаферез у 42 больных с обтурационной желтухой. Отмечено снижение уровня билирубина в крови на 15 – 30%, при этом эффективность плазмафереза менее выражена при уровне билирубина ниже 100 мкмоль/л, и постепенно увеличивается с возрастанием билирубинемии.

1990 г. – Ю. М. Дедерер – рекомендует в качестве предоперационной подготовки у больных с обтурационной желтухой проводить 3 – 4 сеанса плазмафереза, что позволяет выполнять оперативное вмешательство в более благоприятных условиях.

1993 г. – Э. Г. Абдулаев и соавт. – применив плазмаферез у больных с обтурационной желтухой, отметили снижение концентрации пептидов средней молекулярной массы на 40%, билирубина — на 60%, снижение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы на 35 — 40%.

Применение плазмафереза при лечении механической желтухи у больных с острым холециститом

Перед операцией для снижения высокого уровня билирубина и других компонентов эндотоксикоза и лучшей подготовки к хирургическому вмешательству [Рагимов А.А. и др., 2003; Мусселиус С.Г., 2006; Фомин А.М. и др., 2007].

Это особенно актуально в случаях неудачных попыток декомпрессии желчевыводящих путей или неэффективном желчеотделении после хирургической декомпрессии [Соловьёва И.Н. и др., 2009].

Оптимальным является проведение обменного плазмафереза с удалением 1500-2000 мл плазмы и заменой её адекватным количеством свежезамороженной донорской плазмы за сутки до дренирующей операции [Фомин А.М., Бирюшов В.И., 2006].

После операции, оптимально на 2-3 день после неё, эфферентная терапия проводится для предупреждения обострения печёночной недостаточности, а в последующий период и для её лечения [Антоненко А.В., Волкова В.Н., 1998].

Относительные противопоказания для проведения плазмафереза

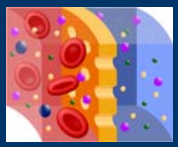
- Выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы;
- Анемия (Hb < 80 г/л);
- Гипопротеинемия (общий белок < 60 г/л, альбумин < 30 г/л);
- Тромбоцитопения(тромбоциты < 100 x 10^9/л);
- Продолжающееся кровотечение, требующее экстренной операции.

Плазмаферез в лечении острой печеночной недостаточности

Достоинства метода:

•Универсальность

•Эффективное удаление альбуминсвязанных токсинов



Недостатки метода:

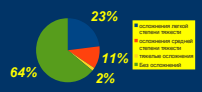
- Для удаления водорастворимых токсинов и токсинов с большим пространством распределения (в т.ч. билирубина) недостаточен объем удаляемой плазмы
- Потери альбумина, гормонов, факторов роста, иммуноглобулинов, нутриентов.
- Необходимость использования больших объемов альбумина для замещения, что ограничивается высокой стоимостью препарата
- Введение больших объемов СЗП может сопровождаться известными осложнениями

Осложнения плазмафереза

Wu MJ, Shu KH, Cheng CH, Lian JD
Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taiwan, R.O.C.
Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 1997 Sep;60(3):147-54.

- Период времени с 1983 по 1996 годы.
- 157 пациентов (84 мужчины, 73 женщины) в возрасте от 1 до 73 лет (средний возраст 35 лет)
- От 1 до 34 процедур (в среднем 4 процедуры)
- 694 процедуры мембранного плазмафереза
- Плазмофильтр Plasmaflo OP-05 (Asahi Japan)

- Осложнения встречались в течение 36% процедур у 59,2% пациентов

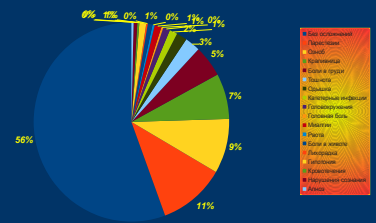


Наиболее частые показания:

- Тяжелая желтуха – 41,4%
- Системная красная волчанка – 23,6%
- Myastenia gravis 15,3%

Осложнения плазмафереза

Wu MJ, Shu KH, Cheng CH, Lian JD
Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taiwan, R.O.C.
Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 1997 Sep;60(3):147-54.



Новая концепция аферез – селективная плазмофильрация

Плазмосепаратор
EVACLIO™

KAWASUMI LABORATORIES, INC.

Показания к применению

EVACLIO™ может быть применен при заболеваниях, в патогенезе которых играют роль белки, имеющие молекулярную массу меньшую или приблизительно равную молекулярной массе альбумина.

- Печеночная недостаточность
- Сепсис
- Миоглобинурические миопатии
- Рабдомиолиз
- Множественная миелома (типа Бенс-Джонса)
- Фокальный сегментарный гломерулосклероз (FSGS)
- Интоксикации различного происхождения

Патоген обоснованность применения селективной плазмофильтрации при печеночной недостаточности

Нарушение функций печени приводит к нарастанию уровня токсических веществ, таких как билирубин и аммиак, в то время как снижение уровня факторов свертывания приводит к развитию гипокоагуляции.

Печеночные токсины
- Аммиак
- ГАМК (γ-аминомасляная кислота)
- Средние молекулы
- Билирубин

Факторы свертывания крови
- Фибриноген
- Протромбин
- Другие белки свертывающей системы

низкая ← Молекулярная масса → высокая

Ингибиторы фактора роста гепатоцитов
TGF-β (Transforming growth factor-β)
Activin
M.W.: 25.000

Активаторы фактора роста гепатоцитов
HGF (Hepatocyte growth factor)
M.W.: 84.000

Дизайн исследования

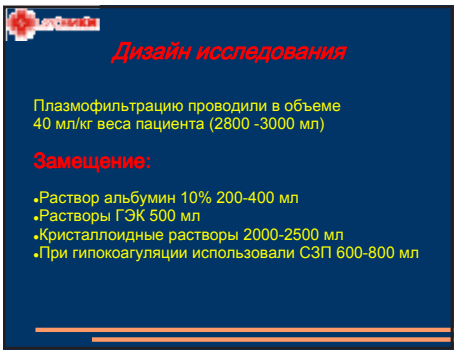
Цель исследования

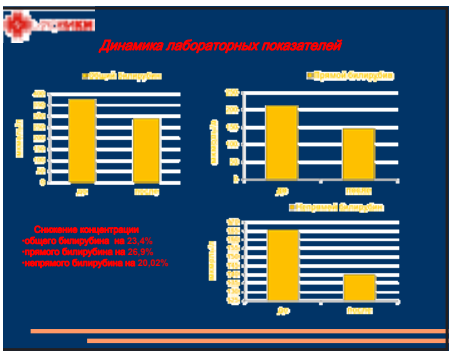
Клинико-лабораторная оценка эффективности применения селективной плазмофильтрации в комплексном лечении печеночной недостаточности у больных с механической желтухой

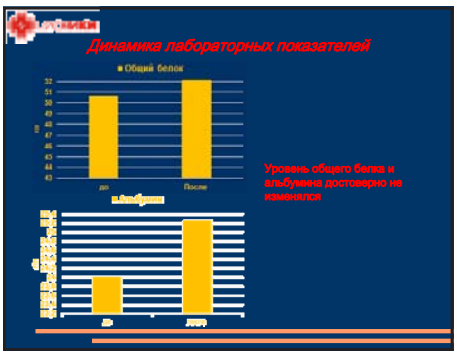
Материалы и методы

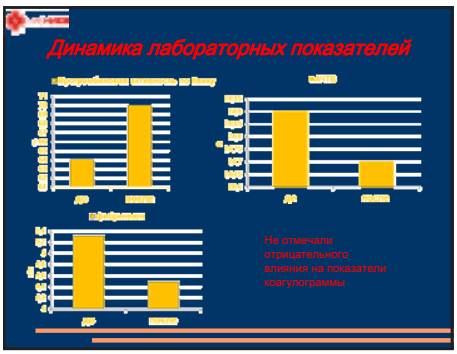
- 8 больных
- Средний возраст 65,4±7,3 года
- Длительность желтухи 24,3±5,8 дней
- Проводился 1 сеанс до и 2 сеанса после билиодигестивной операции в раннем послеоперационном периоде

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments









Динамика лабораторных показателей

Коэффициент просеивания:

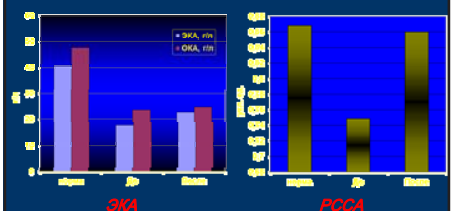
Общий билирубин - 29,4%

Прямой билирубин – 34,5%

Непрямой билирубин – 22,5%

Альбумин – 31,3%

Динамика эффективной концентрации альбумина и резервной связывающей способности альбумина при селективной плазмафильтрации



Выводы

- Первый опыт применения селективной плазмофильтрации показал эффективность этой технологии и целесообразность ее применения в комплексной терапии печеночной недостаточности у больных с механической желтухой
- Селективная плазмофильтрация в указанном объеме с адекватным восполнением является безопасной процедурой

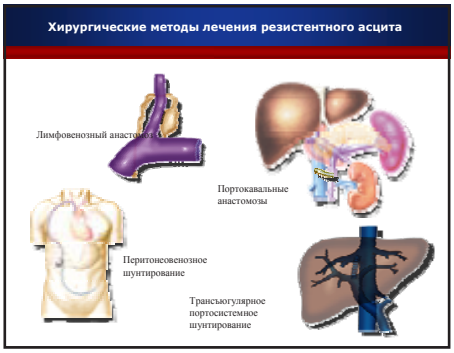
Выводы

- Использование селективной плазмофильтрации позволяет обрабатывать большой объем крови при снижении количества вводимого альбумина, снижает потери высокомолекулярных компонентов плазмы
- Осложнений, в том числе эпизодов кровотечения, в связи с проведением процедуры не было
- Гемодинамика при условии сохранения волемического баланса оставалась стабильной

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении диуретико-резистентного асцита

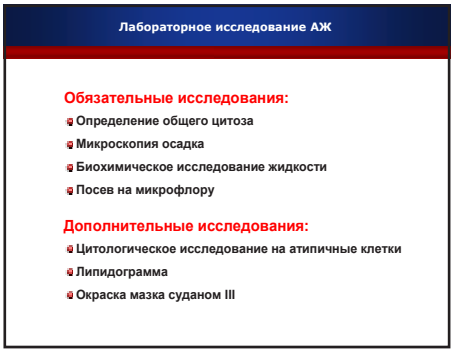
Алексей Валентинович Хохлов, И.Е.Онницев и соавт.
(Санкт-Петербург, Россия)

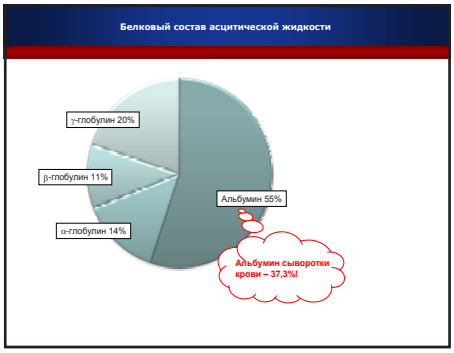

Хирургические методы лечения резистентного асцита
Лимфовенозный анастомоз
Портокавальные анастомозы
Перитонеовенозное шунтирование
Трансъюгулярное портосистемное шунтирование

МАТЕРИАЛЫ ИСЛЕДОВАНИЯ
220 больных циррозом печени, осложненным асцитом
296 случаев госпитализации:
Транзиторный асцит - 91
Резистентный асцит - 151
Напряженный асцит - 54

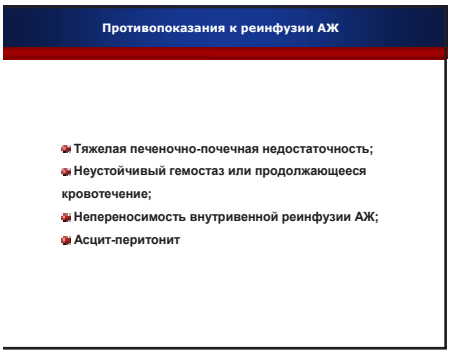
Структура больных по характеру асцита
Лимфатический асцит, n=4 (2%)
Асцит-перитонит, n=27 (11%)
Хилоперитонеум, n=19 (6%)
Серозный асцит, n=246 (81%)
Всего: 296 пациентов

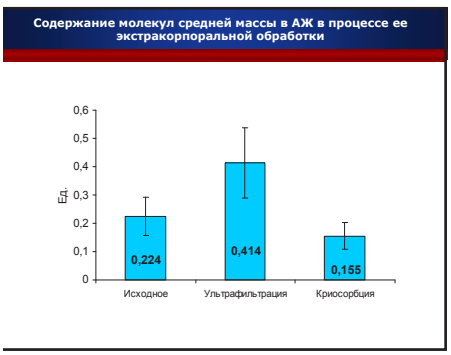
МАТЕРИАЛЫ ИСЛЕДОВАНИЯ
У 87 пациентов - пищеводные кровотечения в анамнезе, у 58 - эпизоды кровотечения в период лечения
У 103 больных в анамнезе лапароцентез
Относительно удовлетворительное - 66
Средней тяжести - 91
Тяжелое - 139


Лабораторное исследование АЖ
Обязательные исследования:
Определение общего цитоза
Микроскопия осадка
Биохимическое исследование жидкости
Посев на микрофлору
Дополнительные исследования:
Цитологическое исследование на атипичные клетки
Липидограмма
Окраска мазка суданом III


Белковый состав асцитической жидкости
γ-глобулин 20%
β-глобулин 11%
Альбумин 55%
α-глобулин 14%
Альбумин сыворотки крови – 37,3%!

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

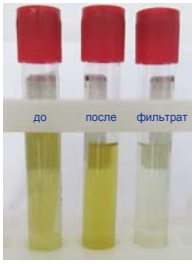




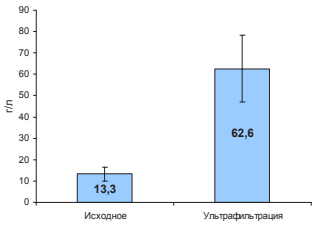
Ультрафильтрация асцитической жидкости с использованием high flux диализаторов с сорбирующей мембраной на основе полиметилметакрилата (ВК-F, ВК-U)

Начало процедуры

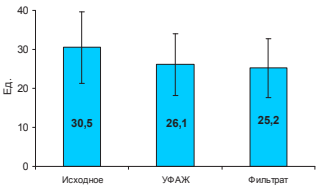
Завершение процесса



Содержание белка в процессе экстракорпоральной обработки асцитической жидкости (диализатор Filtryzer BK-2,1F)



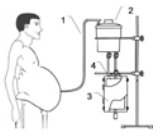
Индекс токсичности по средним молекулам до и после фильтрации (диализатор Filtryzer BK-2,1F)



Коэффициент просеивания МСМ в фильтрат 86,3%

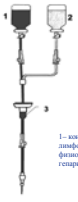
Набор для реинфузии

Устройство для реинфузии крови однократного применения из полимерных материалов, стерильное ПИ-057.00.00.00 РЭ



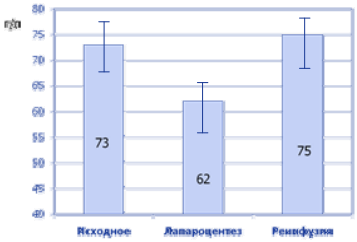
1– магистраль для сбора АЖ; 2 – фильтр грубой очистки; 3 – контейнер для сбора жидкости; 4 - гемакон

Устройство для переливания крови, кровезаменителей и инфузионных растворов ПК 23-01 с микрофильтром



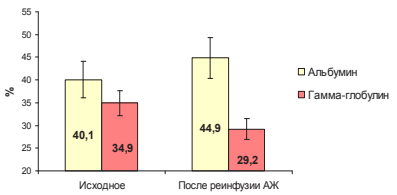
1– контейнер с реинфузируемой лимфой; 2 – флакон с физиологическим раствором + гепарин 500 ЕД; 3 – узел фильтрации

Динамика содержания белка в плазме крови у больных после лапароцентеза



Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

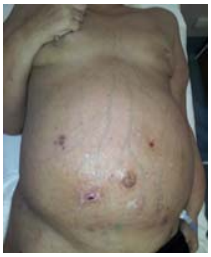
Процентное содержание белковых фракций в плазме крови в процессе реинфузии АЖ



Результаты лечения

Результаты лечения	Число больных					
	ближ.	3 мес	1 год	2 года	3 года	5 лет
Хороший	26	12	4	4	3	2
Удовлетворительный	21	16	10	10	3	2
Неудовлетворит.	8	22	19	6	3	1
Повторные госпит.	-	19	8	6	2	1
Летальный исход	2	4	12	16	20	20
Результат неизвестен	-	2	4	5	5	6
Всего наблюдений	57	56	49	41	34	31

Больная Ш. 55 лет (и/б 2435)

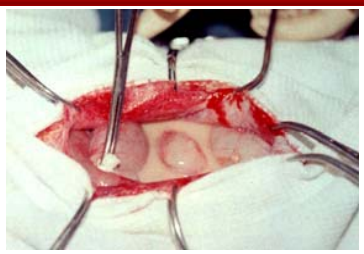


13 госпитализаций (с 2011-2013гг):

Общий объем эвакуированного асцита - 290 литров;
Общий объем эвакуированной жидкости из плевральной полости -50 литров;
Прямая реинфузия АЖ – 52 литра;
Реинфузия УФАЖ – 3 литра (3 процедуры);

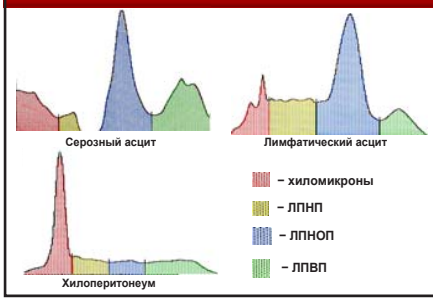
Терапевтический аферез в Японии 2010-2011 (около 190 тыс. процедур в год, ~ 150 процедур на 100 тыс. населения в год)

Хилоперитонеум

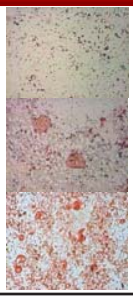


Жидкость молочного цвета в полости брюшины у больного Л. (21.01.01 и/б №3172)

Липидограммы перитонеальной жидкости



Мазки центрифугата перитонеальной жидкости окрашенные Суданом III



– **Серозный асцит** (увеличение ×100)
(1 балл: единичные мелкие 0,1-0,3 мкм жировые включения)

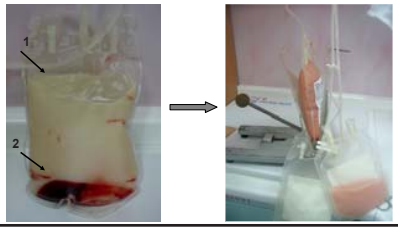
– **Лимфатический асцит** (увеличение ×100)
(3 балла: множественные мелкие и средние жировые капли 0,3-0,5 мкм во всех полях зрения внеклеточно, внутриклеточно)

– **Хилоперитонеум** (увеличение ×100)
(4 балла: все поля зрения усеяны разноразмерными, сливающимися между собой жировыми каплями 0,5-1,0 мкм)

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ

Лимфа после центрифугирования
(1- липидный слой; 2-форменные элементы и фибрин в виде осадка на дне контейнера)

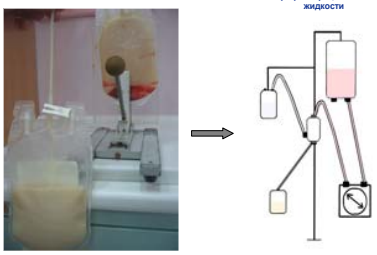
Удаление липидного слоя с помощью пресса в отдельный контейнер



ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ

Отделение лимфы от форменных элементов

Ультрафильтрация хилезной жидкости

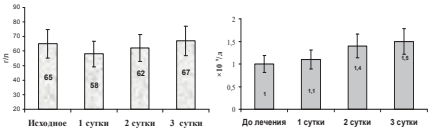


Клеточный и биохимический состав хилезной лимфы до и после ультрафильтрации

Показатели	Исходное	Ультрафильтрация
Цитоз, мм^3	605±101	580±23
Лимфоциты, %	80,6±6,72	75±6,1
Нейтрофилы, %	10±5	9±5
Мезотелиальные клетки, %	5±3	5±1
Эндотелиальные клетки, %	3±2	3±2
Хиломикроны, %	20,7±3,9	19,4±2,5
Триглицериды, ммоль/л	4,9±1,1	3,9±1,0
Общий белок, г/л	35,3±7,76	53,8±11,2*

* – p=0,001 (по отношению к исходному)

Оценка эффективности реинфузии хилезной лимфы



Динамика содержания общего белка плазмы крови в процессе реинфузии ультрафильтрованной хилезной лимфы

Динамика числа лимфоцитов в процессе лечения

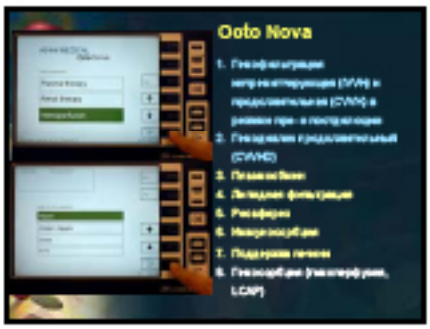
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

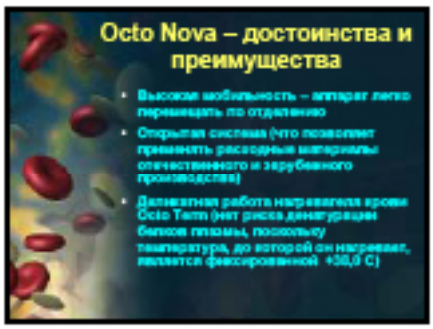
Workshop

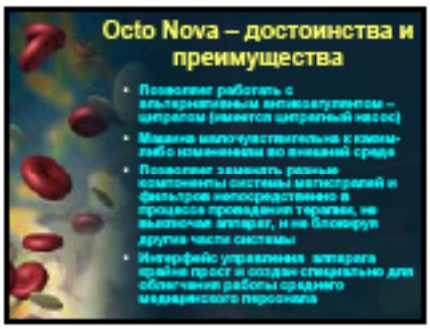
Workshop of Delrus Company with demonstration of double filtration plasmapheresis in Clinical Centre for Extracorporeal Detoxication of Medical Military Academy

Аппарат Octo Nova – возможности и опыт использования

Соколов А.А.





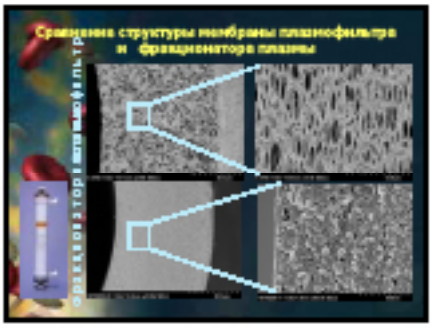


Гемофильтрация (постдилюция)
на аппарате Octo Nova

Гемофильтрация (предилюция)
на аппарате Octo Nova

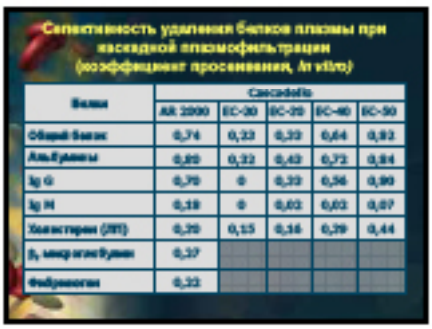
ПВВГД
на аппарате Octo Nova

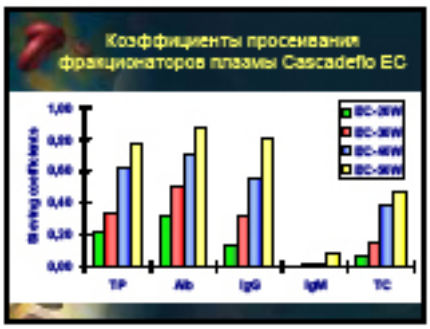
КПФ (липидная фильтрация,
реоферез) на аппарате Octo Nova

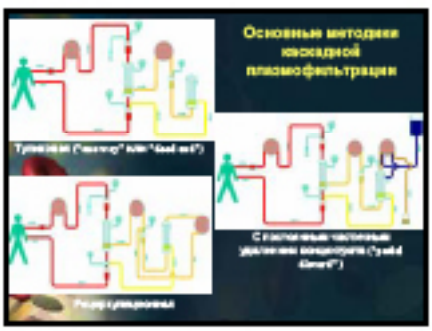

Сравнение структуры мембраны плазмофильтра
и фракционатора плазмы

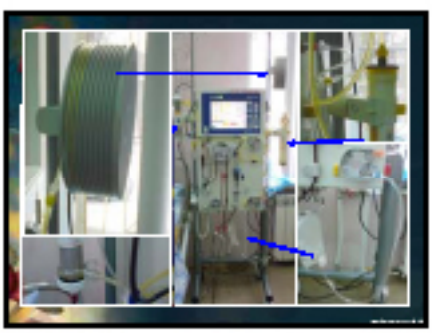
Удаление различных компонентов крови
при каскадной плазмофильтрации

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

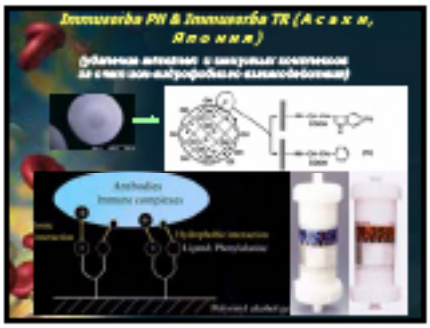




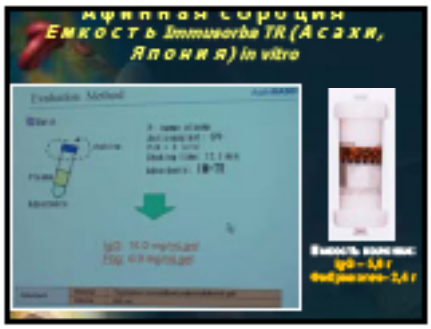


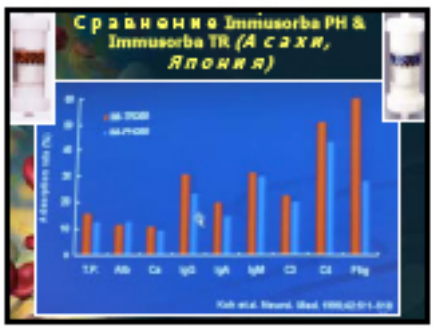


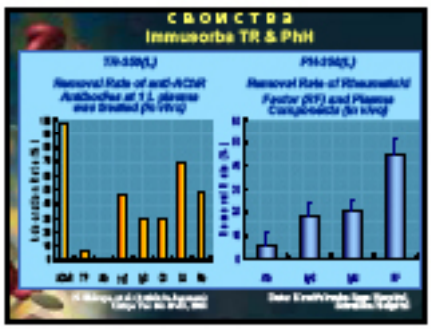
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

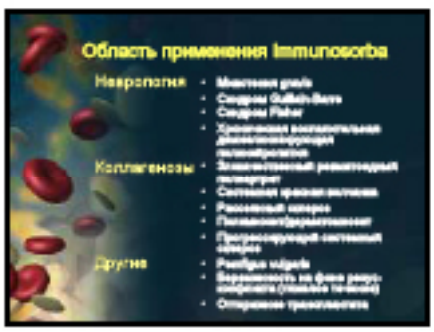


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

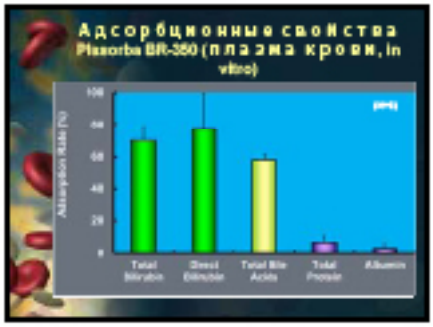


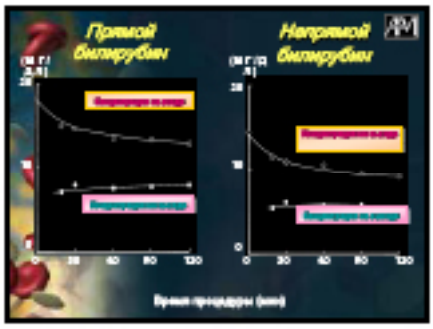


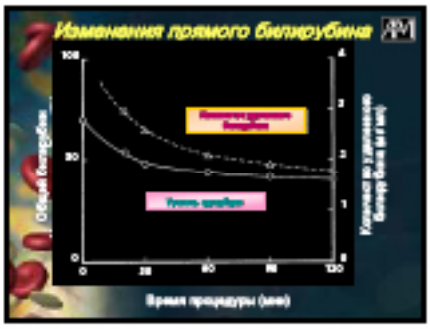




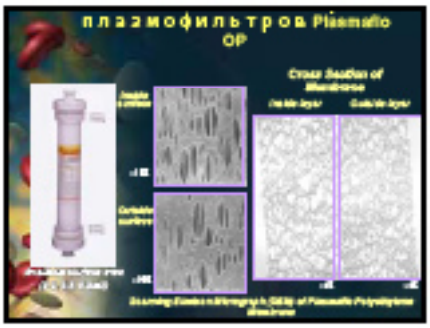
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

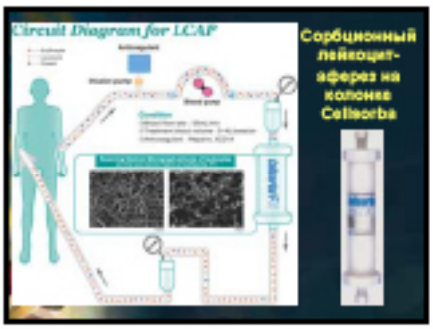


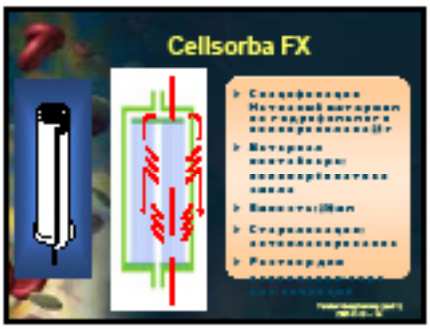




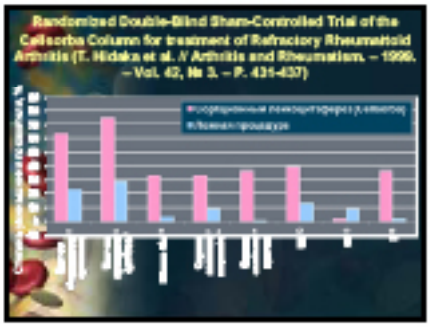
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

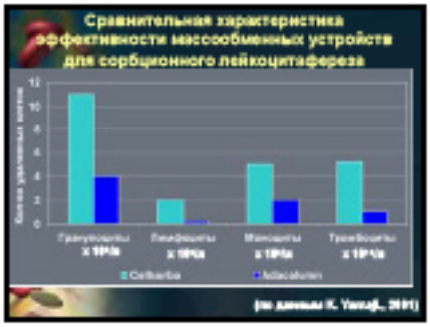


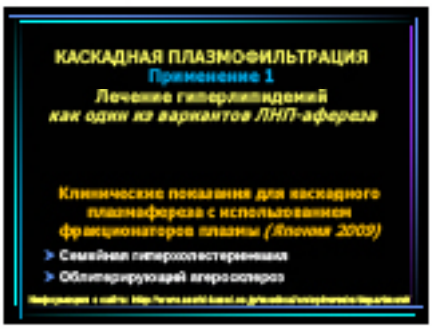




Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



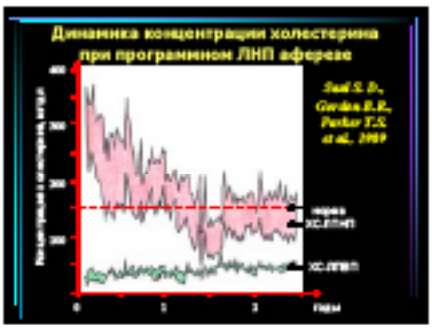



КАСКАДНАЯ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИЯ
Применение 1
Лечение гиперлипидемий
как один из вариантов ЛНП-афереза
Клинические показания для каскадного плазмафереза с использованием фракционаторов плазмы (Клочков 2009)
Семейная гиперхолестеринемия
Облитерирующий атеросклероз

Динамика концентрации липидов и белков у больного с комбинированной гиперлипидемией (IIb тип) в ходе каскадной плазмофильтрации
(собственные данные)
Показатель | Плазма до фильтрации | Плазма после фильтрации | % снижения
ОХС, мМ/л | 9,2 | 1,4 | 84,7
ТГ, мМ/л | 11,6 | 1,2 | 89,7
ХС-ЛПВП, мМ/л | 1,18 | 0,39 | 66,9
Общий белок, г/л | 62,0 | 48,0 | 23,0
Ig M, г/л | 0,91 | 0,06 | 93,4
Ig G, г/л | 10,9 | 7,2 | 33,9

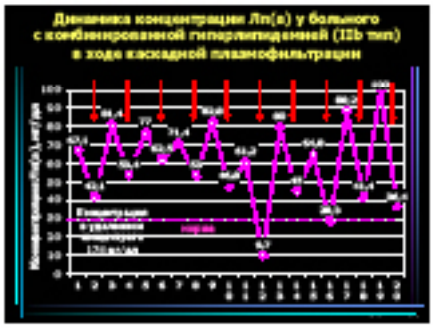
Электрофорез липидов у больного с семейной комбинированной гиперлипидемией в ходе каскадной плазмофильтрации
(собственные данные)
Плазма исходная
Плазма возвращаемая
Удаляемый концентрат

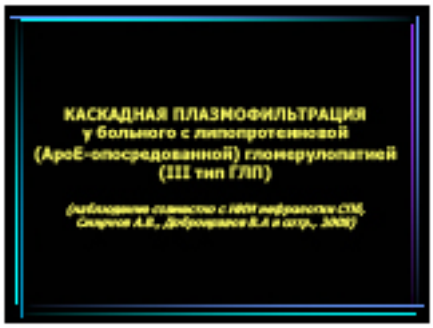
Распределение холестерина в организме в норме
Быстро обменивающийся пул
Медленно обменивающийся пул
Очень медленно обменивающийся пул
~30 г
скорость обновления 1 сут.
~50 г
~60 г
скорость обновления годы
- печень,
- паренхиматозные органы,
- кишечная стенка,
- нервная ткань
- соединительная ткань

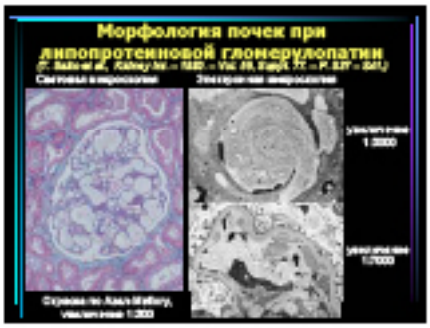

Динамика концентрации холестерина при программном ЛНП аферезе
Sanal S. D., Gordon B. R., Parker T. S. et al., 1989
норма
ХС-ЛПНП
ХС-ЛПВП
Годы

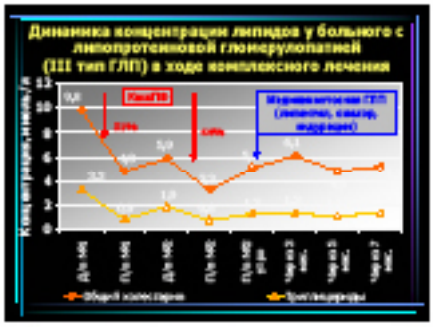
До
Через 27 мес.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

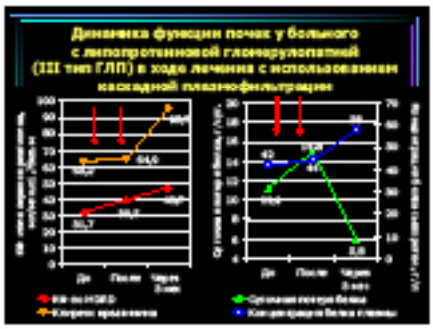


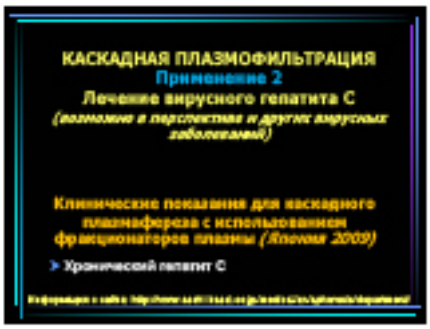


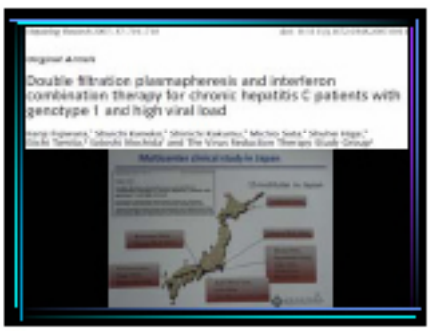


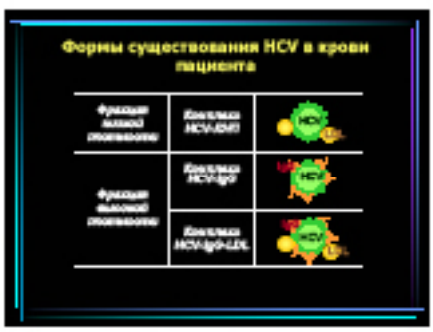


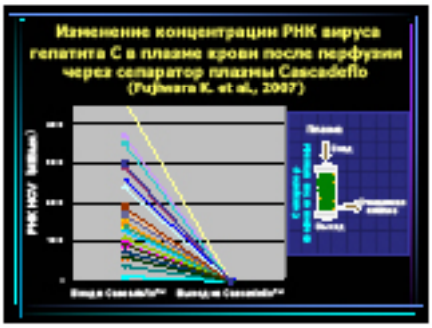
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

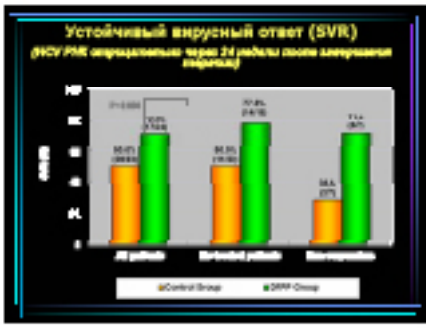


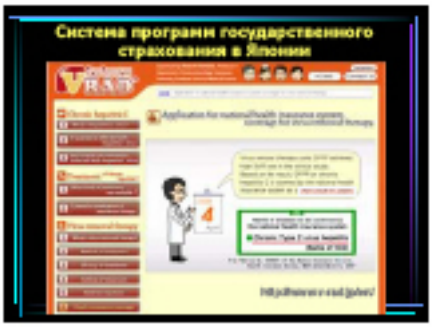


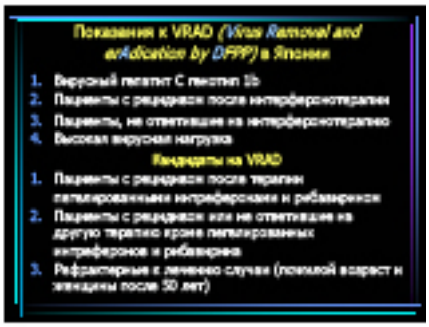




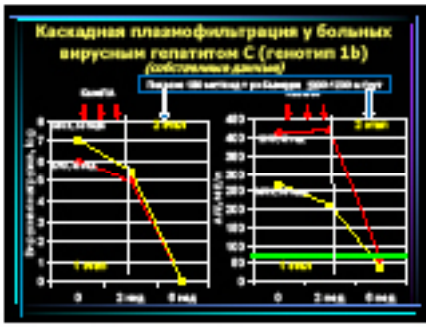


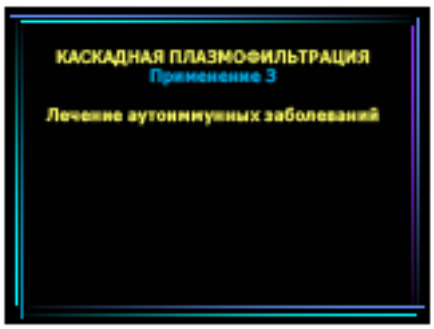




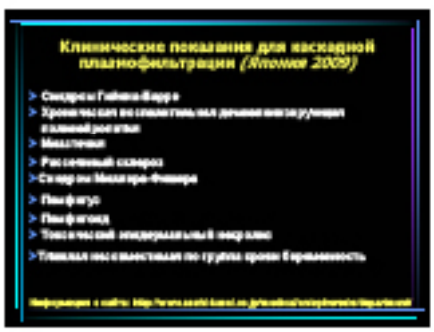


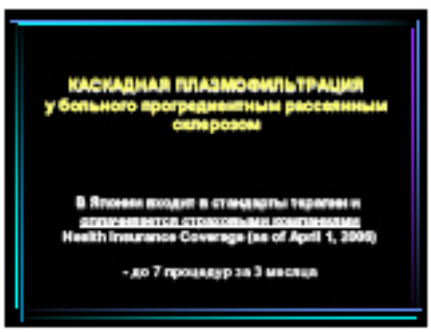
	Молекулярная масса	Удаление при каскадной плазмо-фильтрации
IFN α	13,0-30,0 кДа	Нет
IFN β	20,0 кДа	Нет
IFN α-2b	19,3 кДа	Нет
PEG-IFN α 2b	32,0 кДа	Нет
PEG-IFN α 2a	60,0 кДа	Незначителен

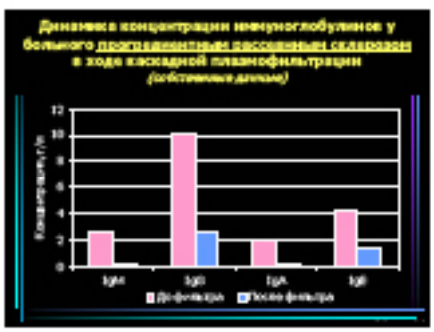



КАСКАДНАЯ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИЯ
Применение 3
Лечение аутоиммунных заболеваний

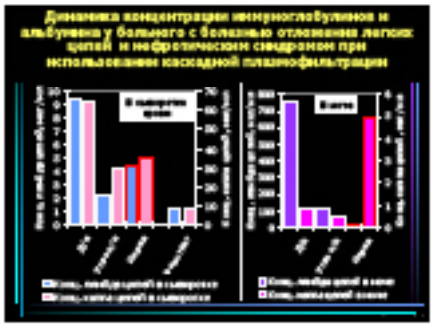
Клинические показания для каскадной плазмофильтрации (Япония 2009)

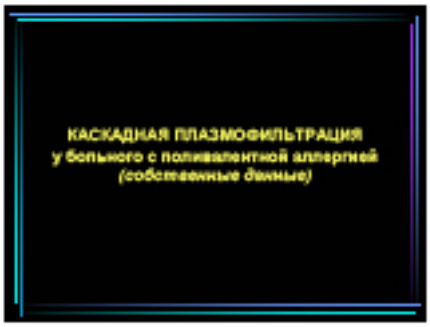

Клинические показания для каскадной плазмофильтрации (Япония 2009)

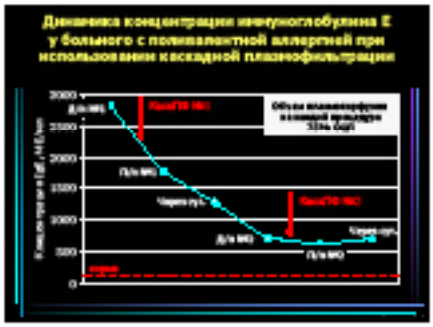

КАСКАДНАЯ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИЯ
у больного прогредиентным рассеянным склерозом
Health Insurance Coverage (as of April 1, 2008)
- до 7 процедур за 3 месяца

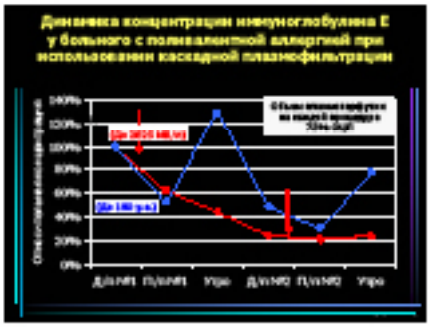

Динамика концентрации иммуноглобулинов у больного прогредиентным рассеянным склерозом в ходе каскадной плазмофильтрации
(собственные данные)
IgM
IgG
IgA
IgE

КАСКАДНАЯ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИЯ
у пациента с болезнью отложения легких цепей (MIDD) и нефротическим синдромом


Динамика концентрации иммуноглобулинов и альбумина у больного с болезнью отложения легких цепей и нефротическим синдромом при использовании каскадной плазмофильтрации


КАСКАДНАЯ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИЯ
у больного с поливалентной аллергией
(собственные данные)

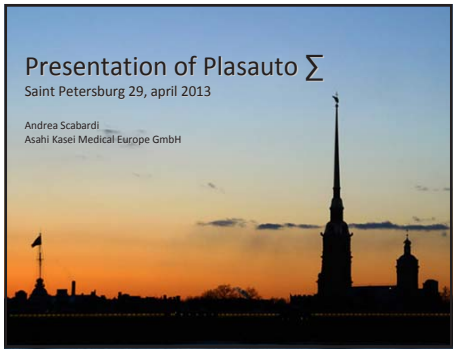

Динамика концентрации иммуноглобулина Е у больного с поливалентной аллергией при использовании каскадной плазмофильтрации

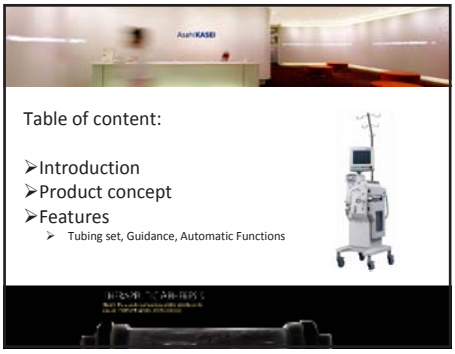

Динамика концентрации иммуноглобулина Е у больного с поливалентной аллергией при использовании каскадной плазмофильтрации

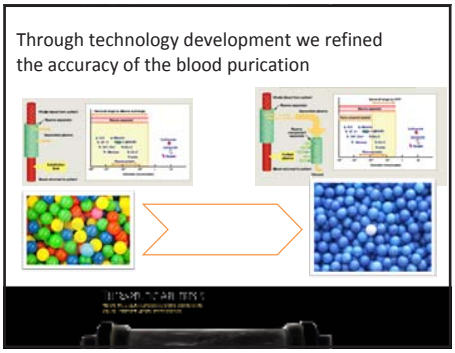
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Plasauto Machine presentation

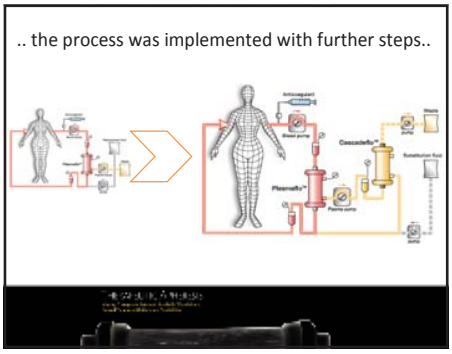
Andrea Scabardi, Asahi Kasei Medical Europe

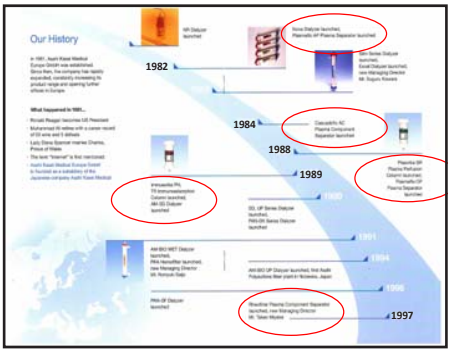


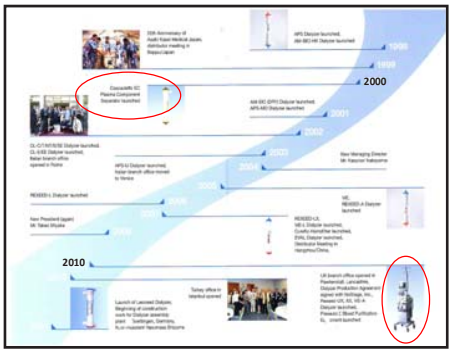


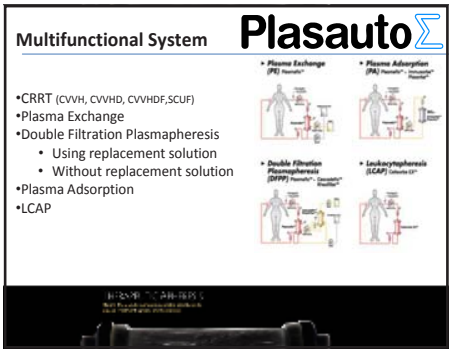


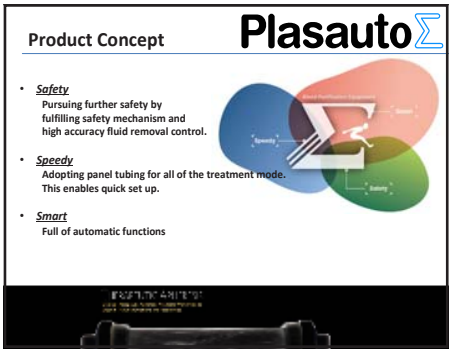
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

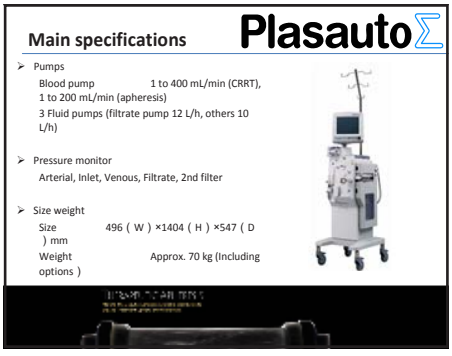












Anticoagulation — Plasauto

- Syringe pump (heparin)

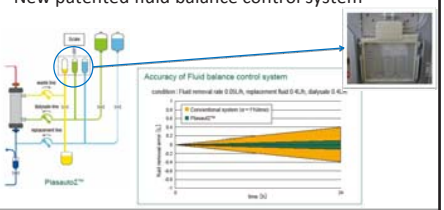
Available syringe 20,30,50 mL

- Citrate pump

Flow rate control range 0.1 to 10 mL/min

Features — Plasauto

New patented fluid balance control system

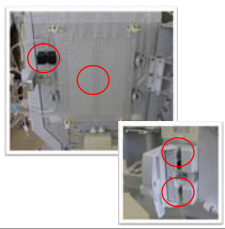


Features — Plasauto

New fluid balance control system

•High accuracy fluid removal control (CRRT)
•Prevent balace errors in case of hitting the machine or bags
•It is possible to connect multiple bags (replacement/dialysate/drain) and decrease number of interventions by the staff

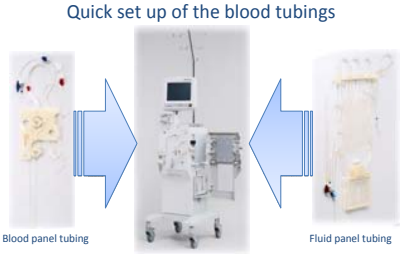
Features — Plasauto



- Blood leakage and hemolysis sensors
- Double air sensor
- Double heater

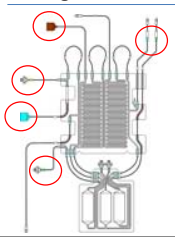
Plasauto

Quick set up of the blood tubings



Blood panel tubing — Fluid panel tubing

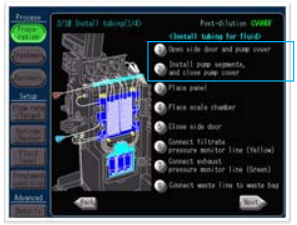
Tubing Set — Plasauto



- Tubings with colored parts to easy understanding of set up procedure
- Panel tubings prevent mistake in the set up procedure
- 1 set for all CRRT procedures
- Install tubings on the machine will take approx 5 minutes for all treatments

Guidance Tubing set

Plasauto



By Touching each step a drawing will show how to proceed

Guidance Alarm screen

Plasauto

- Alarm code
- Action to be taken
- Guidance

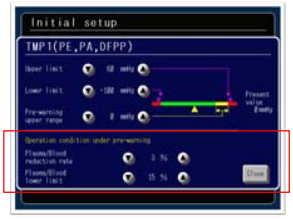
Automatic Functions

Plasauto

Auto-priming

Automatic Functions

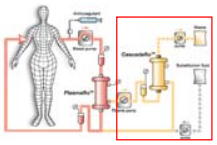
Plasauto



The ratio will be automatically adjusted according with TMP in 1° filter

Automatic Functions

Plasauto



Automatic function of drain pump for 2° filter

•The pump will automatically start when TMP2 reach a value
•It is possible to set up a percentage of draining and replacement in the second filter

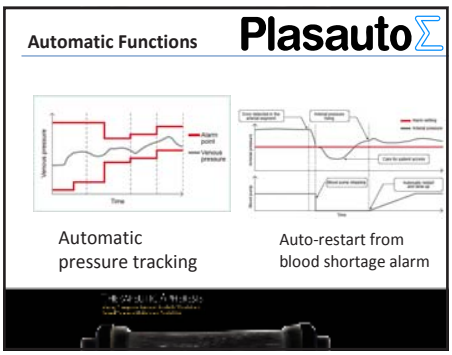
Automatic Functions

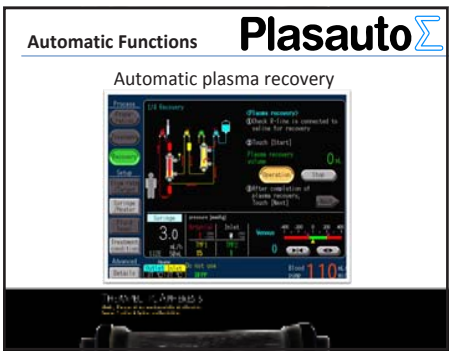
Plasauto

Automatic function of drain pump for 2° filter

•The pump will automatically start when TMP2 reach a value
•It is possible to set up a percentage of draining and replacement in the second filter

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

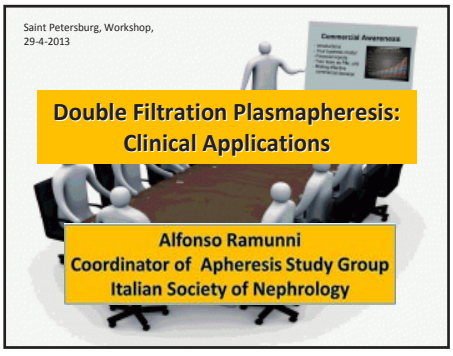


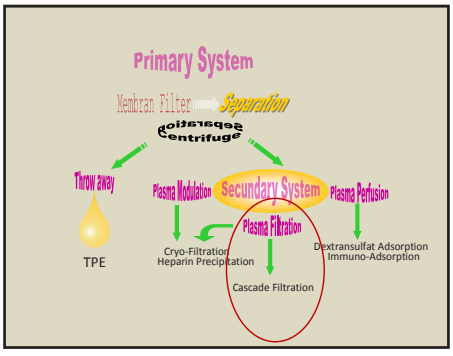


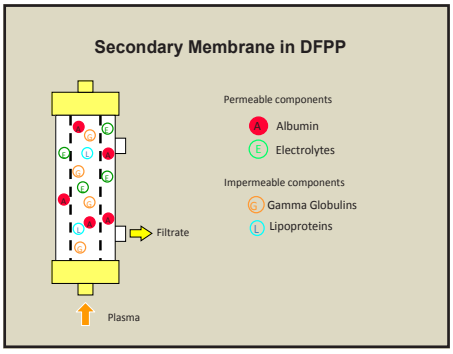
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

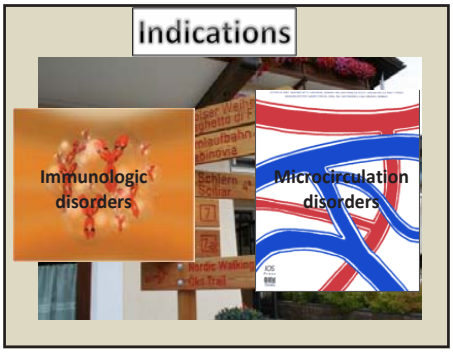
Clinical applications of DFPP.

Alfonso Ramunni (Bari, Itali)

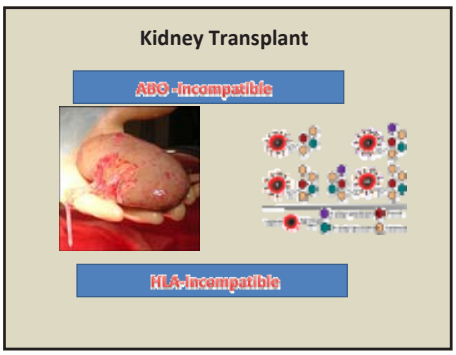


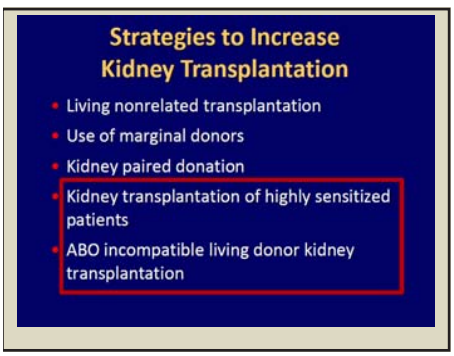


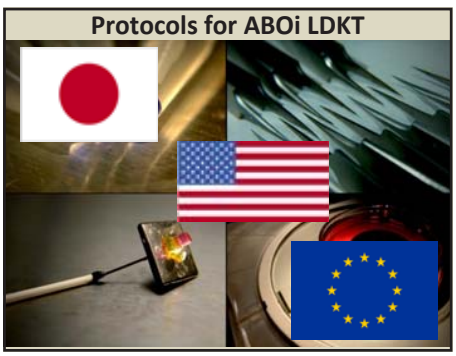


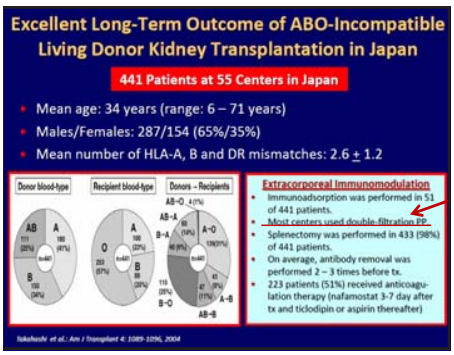


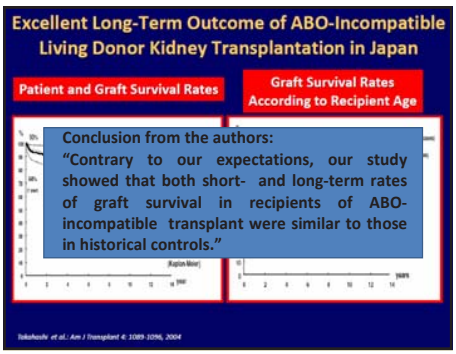
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments



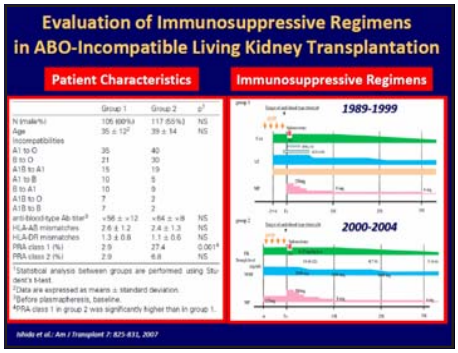


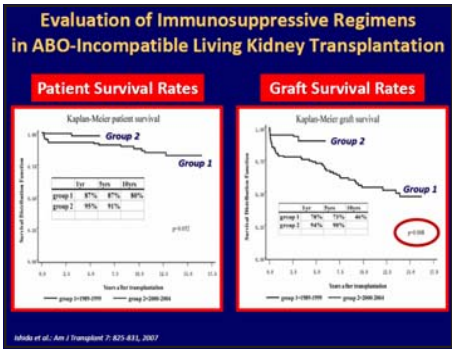


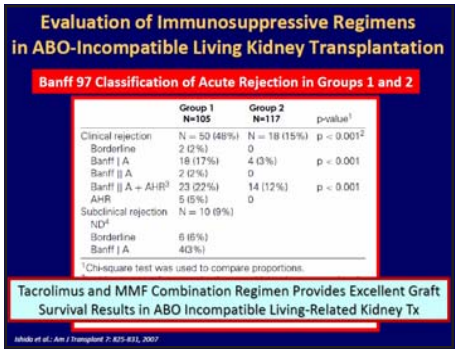


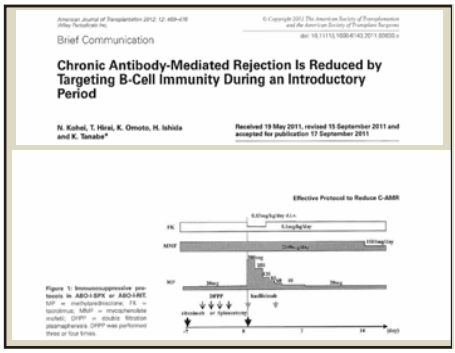


Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments









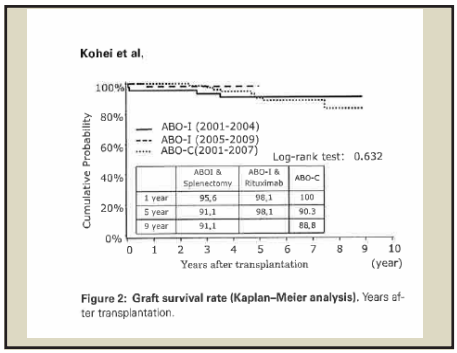
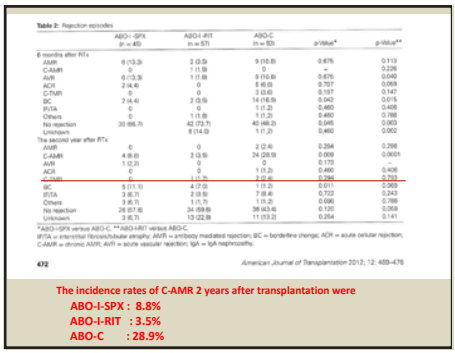
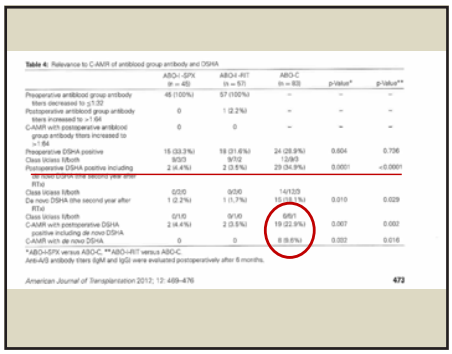


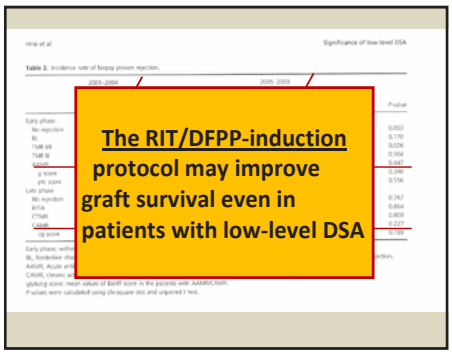
Figure 2: **Graft survival rate (Kaplan–Meier analysis).** Years after transplantation.

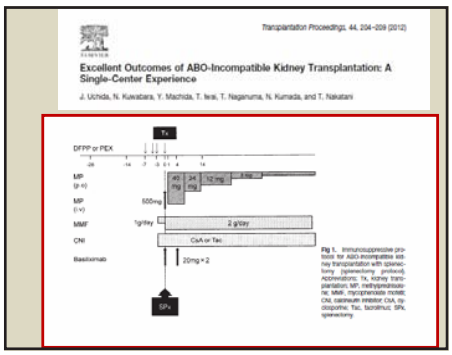


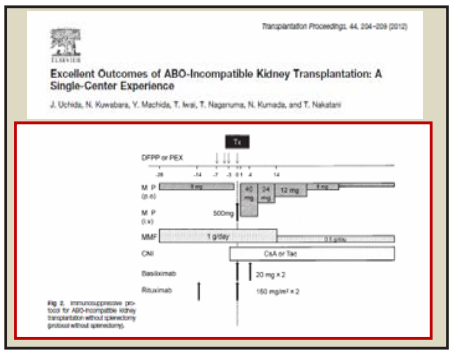
The incidence rates of C-AMR 2 years after transplantation were
ABO-I-SPX : 8.8%
ABO-I-RIT : 3.5%
ABO-C : 28.9%

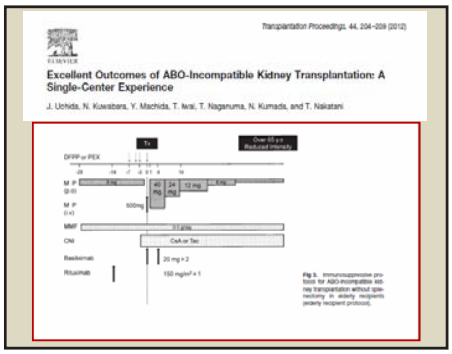
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments











Transplantation Proceedings, 44, 204–209 (2012)

Excellent Outcomes of ABO-Incompatible Kidney Transplantation: A Single-Center Experience

J. Uchida, N. Kuwabara, Y. Machida, T. Iwai, T. Naganuma, N. Kumada, and T. Nakatani

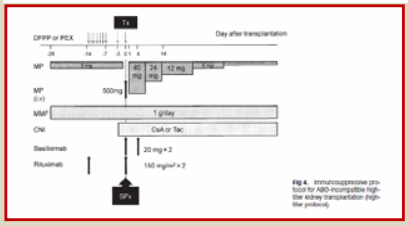


Fig 4. Immunosuppressive protocol for ABO-incompatible high-titer kidney transplantation (high-titer protocol).

Transplantation Proceedings, 44, 204–209 (2012)

Excellent Outcomes of ABO-Incompatible Kidney Transplantation: A Single-Center Experience

J. Uchida, N. Kuwabara, Y. Machida, T. Iwai, T. Naganuma, N. Kumada, and T. Nakatani

Table 2. Outcomes and Complications

Patient survival	25/25 (100%)
Graft survival	25/25 (100%)
Acute cellular rejection	6/25 (24%)
AMR	2/25 (8%)
CMV antigenemia	12/25 (48%)
Current serum creatinine level (mg/dL)	1.30 ± 0.66
Follow-up (mo)	54.6 ± 38.6
Other complications	
Late-onset neutropenia	10
Postoperative hemorrhage	2
Lymphocele	2
Subcutaneous abscess	1
Ureteral stenosis	1

MICROCIRCULATION DISORDERS

LDL apheresis

Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease.

Kroon, A. A. et. al. Ann Intern Med 1996;125:945-954

Annals of Internal Medicine

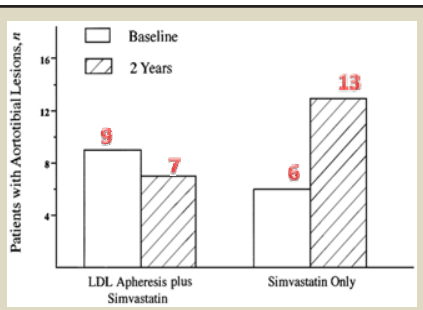
Baseline Characteristics*

Characteristic	Apheresis and Simvastatin Group (*n* = 21)	Simvastatin-Only Group (*n* = 21)
Age, *y*	50.2 ± 9.6	53.9 ± 8.7
Body weight, *kg*	81.5 ± 9.7	80.8 ± 8.6
Body mass index, *kg/m²*	26.6 ± 2.0	26.2 ± 2.0
Systolic blood pressure, *mm Hg*	129.3 ± 17.3	126.3 ± 18.1
Diastolic blood pressure, *mm Hg*	78.2 ± 8.9	76.5 ± 9.0
Current smokers, *n* (%)	3 (14.3)	4 (19.0)
Myocardial infarction, *n* (%)	16 (76.2)	18 (85.7)
Coronary artery bypass graft surgery, *n* (%)	10 (47.6)	10 (47.6)
Percutaneous transluminal coronary angioplasty, *n* (%)	2 (9.5)	5 (23.8)
Hypertension, *n* (%)	2 (9.5)	5 (23.8)
Stroke, *n* (%)	1 (4.8)	3 (14.3)
Claudication, *n* (%)	3 (14.3)	5 (23.8)

* Values are the mean ± SD or number (percentage) of patients. Baseline characteristics did not differ significantly between groups.

Kroon, A. A. et. al. Ann Intern Med 1996;125:945-954

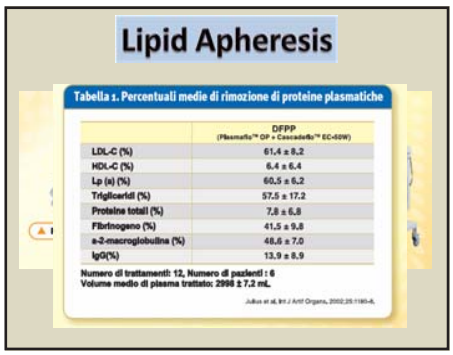
Annals of Internal Medicine

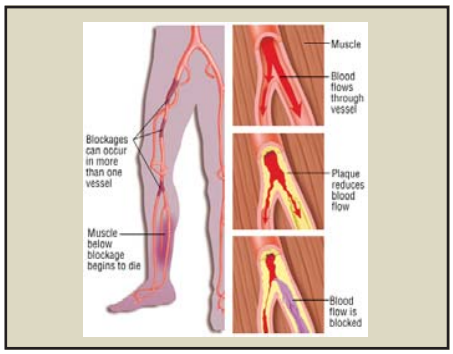


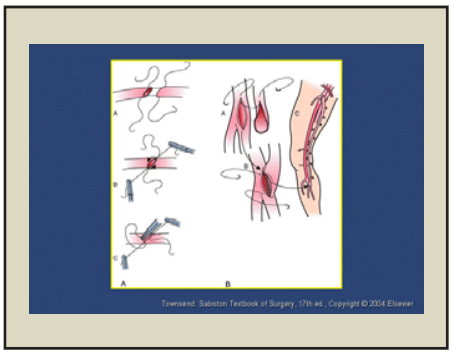
Kroon, A. A. et. al. Ann Intern Med 1996;125:945-954

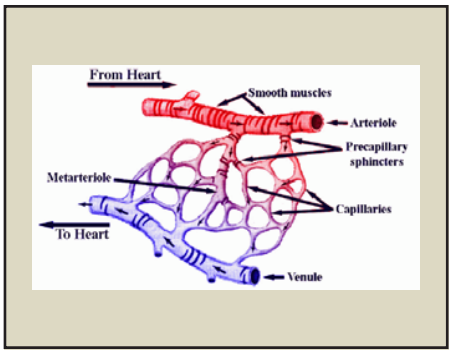
Annals of Internal Medicine

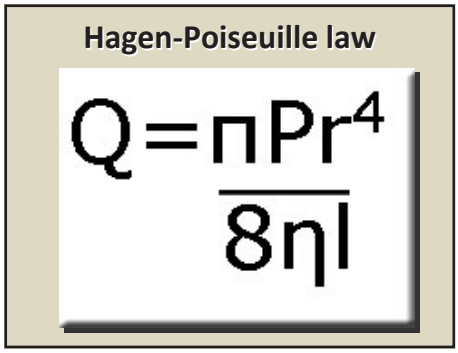
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

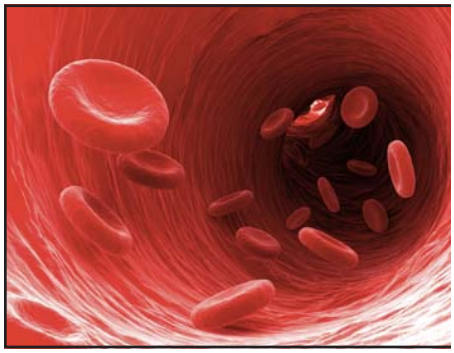


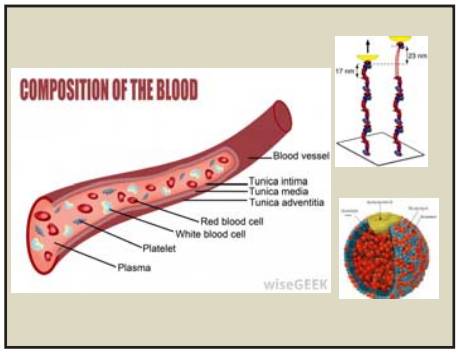


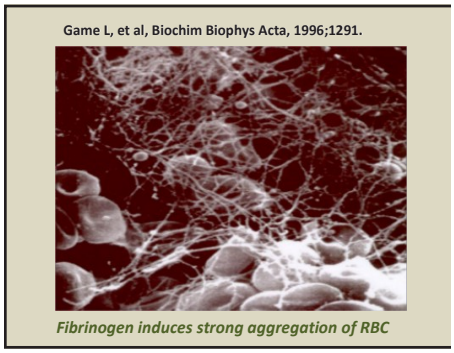


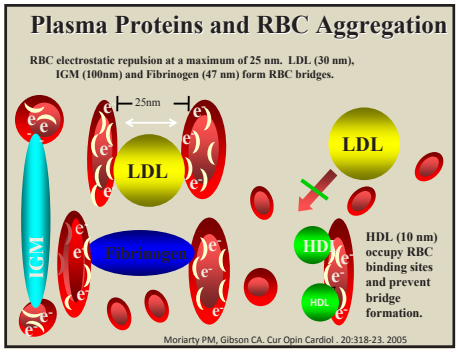


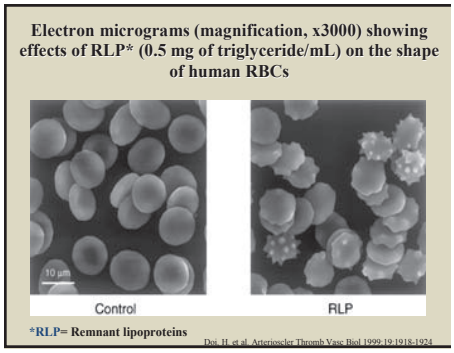

Hagen-Poiseuille law
$Q = \frac{\pi P r^4}{8 \eta l}$



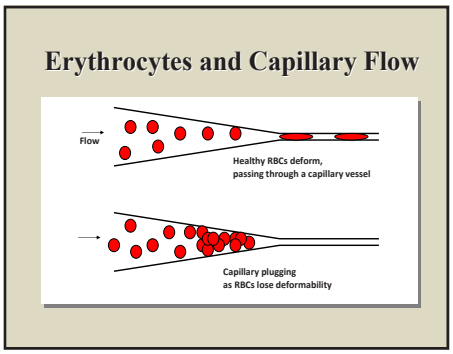

COMPOSITION OF THE BLOOD
Blood vessel
Tunica intima
Tunica media
Tunica adventitia
Red blood cell
White blood cell
Platelet
Plasma
wiseGEEK

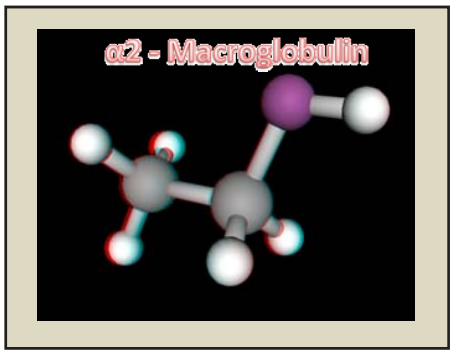

Game L, et al, Biochim Biophys Acta, 1996;1291.
Fibrinogen induces strong aggregation of RBC

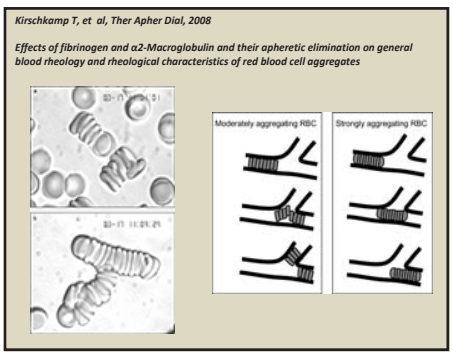

Plasma Proteins and RBC Aggregation
RBC electrostatic repulsion at a maximum of 25 nm. LDL (30 nm), IGM (100nm) and Fibrinogen (47 nm) form RBC bridges.
25nm
LDL
LDL
IGM
Fibrinogen
HDL
HDL
HDL (10 nm) occupy RBC binding sites and prevent bridge formation.
Moriarty PM, Gibson CA. Cur Opin Cardiol . 20:318-23. 2005

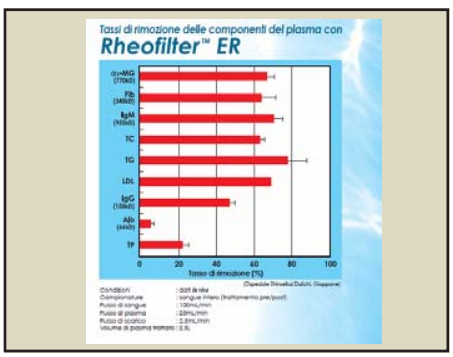

Electron micrograms (magnification, x3000) showing effects of RLP* (0.5 mg of triglyceride/mL) on the shape of human RBCs
10 µm
Control
RLP
*RLP= Remnant lipoproteins
Doi, H. et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1918-1924

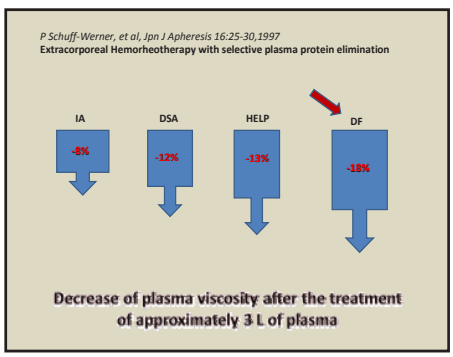
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments











Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

CASCADE FILTRATION

Rheopheresis in Patients with Ischemic Diabetic Foot Syndrome: Results of an Open Label Prospective Pilot Trial

*†Reinhard Klingel, ‡Christian Mumme, *Thurid Fassbender, ‖Fridolin Himmelsbach, ‖Ulrich Altes, §Johannes Lotz, ¶Thomas Pohlmann, **Jürgen Beyer, and †**Ernst Kistner

*Apheresis Research Institute, Cologne, †First Department of Internal Medicine, University of Mainz, ‡Center for Therapeutic Apheresis, Ingelheim, §Institute for Laboratory Medicine, University of Mainz, ‖Institute for Clinical Research and Development, Mainz, ¶Department of Endocrinology, University of Mainz, Germany

Rheopheresis in Patients with Critical Limb Ischemia— Results of an Open Label Prospective Pilot Trial

Reinhard Klingel,*† Bernard Erdtracht,* Victor Gauss,* Andreas Piarulli,* Patrick Mausfeld-Laldhiya,* and Curt Diehm‡

*Apheresis Research Institute, Cologne, †1st Department of Internal Medicine, University of Mainz, Mainz, ‡Rheopheresis Center Cologne, Cologne, §Center for Dialysis, and ‖Department of Internal Medicine, Clinic Karlsbad-Langensteinbach, Langensteinbach, Germany

Diabetic foot

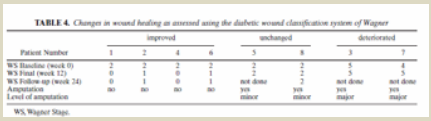


TABLE 4. *Changes in wound healing as assessed using the diabetic wound classification system of Wagner*

	improved			unchanged		deteriorated	
Patient Number	1	2	4	6	5	8	3	7
WS Baseline (week 0)	2	2	2	2	2	2	5	4
WS Final (week 12)	0	1	0	1	2	2	5	5
WS Follow-up (week 24)	0	1	0	1	not done	2	not done	not done
Amputation	no	no	no	no	yes	yes	yes	yes
Level of amputation					minor	minor	major	major

WS, Wagner Stage.

R Klingel, TAD, 2003

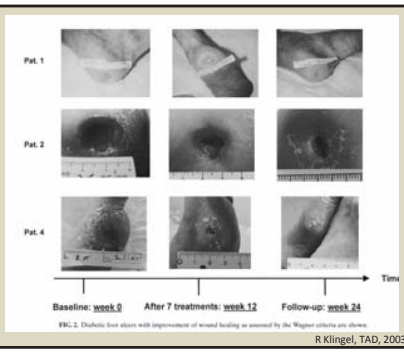


FIG. 2. Diabetic foot ulcers with improvement of wound healing as assessed by the Wagner criteria are shown.

R Klingel, TAD, 2003

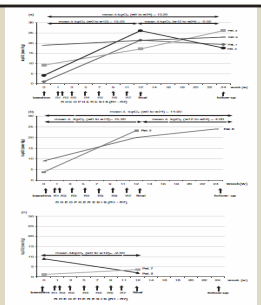
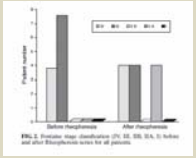


FIG. 3. (a) Change in tcPO$_2$ in four patients with improvement of wound healing as assessed by the Wagner criteria. (b) Change in tcPO$_2$ in two patients with no change of wound healing as assessed by the Wagner criteria. (c) Change in tcPO$_2$ in two patients with deterioration of wound healing as assessed by the Wagner criteria.

R Klingel, TAD, 2003

Critical limb ischemia



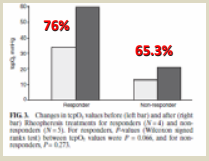


FIG. 3. Changes in tcpO$_2$ values before (left bar) and after (right bar) Rheopheresis treatments for responders ($N = 4$) and non-responders ($N = 5$). For responders, P-values (Wilcoxon signed ranks test) between tcpO$_2$ values were $P = 0.066$, and for non-responders, $P = 0.273$.

R Klingel, TAD, 2005

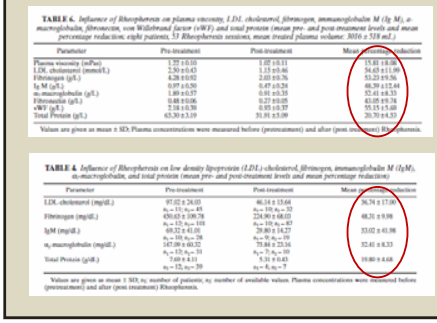


TABLE 6. *Influence of Rheopheresis on plasma viscosity, LDL cholesterol, fibrinogen, immunoglobulin M (Ig M), α-macroglobulin, fibronectin, von Willebrand factor (vWF) and total protein (mean pre- and post-treatment levels and mean percentage reduction, eight patients, 53 Rheopheresis sessions, mean treated plasma volume: 3016 ± 518 mL).*

Parameter	Pre-treatment	Post-treatment	Mean percentage reduction
Plasma viscosity (mPas)	1.57 ± 0.10	1.45 ± 0.11	15.81 ± 8.08
LDL cholesterol (mmol/L)	2.50 ± 0.43	1.13 ± 0.46	54.65 ± 11.95
Fibrinogen (g/L)	4.28 ± 0.92	2.03 ± 0.76	53.23 ± 9.76
Ig M (g/L)	0.97 ± 0.50	0.47 ± 0.24	48.39 ± 12.44
α-macroglobulin (g/L)	1.80 ± 0.57	0.91 ± 0.35	52.41 ± 8.33
Fibronectin (g/L)	0.48 ± 0.06	0.27 ± 0.05	43.05 ± 9.74
vWF (g/L)	2.16 ± 0.39	0.95 ± 0.37	55.15 ± 5.60
Total Protein (g/L)	65.30 ± 3.19	51.91 ± 5.09	20.70 ± 4.53

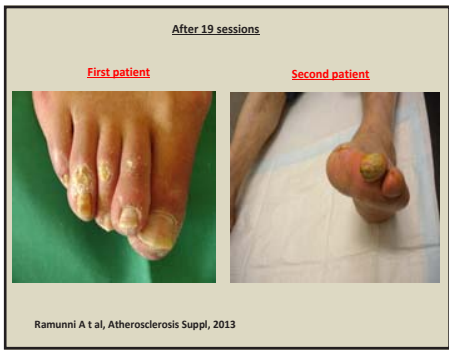
Values are given as mean ± SD; Plasma concentrations were measured before (pretreatment) and after (post treatment) Rheopheresis.

TABLE 4. *Influence of Rheopheresis on low density lipoprotein (LDL)-cholesterol, fibrinogen, immunoglobulin M (IgM), α2-macroglobulin, and total protein (mean pre- and post-treatment levels and mean percentage reduction)*

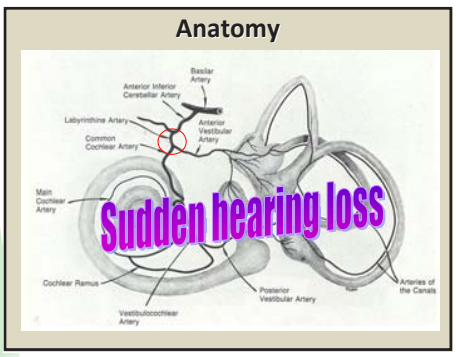
Parameter	Pre-treatment	Post-treatment	Mean percentage reduction
LDL-cholesterol (mg/dL)	97.02 ± 24.03 $n_1 = 13$; $n_2 = 45$	46.14 ± 13.64 $n_1 = 10$; $n_2 = 32$	36.74 ± 17.00
Fibrinogen (mg/dL)	450.63 ± 106.78 $n_1 = 12$; $n_2 = 101$	224.90 ± 68.03 $n_1 = 10$; $n_2 = 83$	48.31 ± 9.98
IgM (mg/dL)	69.32 ± 41.01 $n_1 = 10$; $n_2 = 28$	29.80 ± 14.27 $n_1 = 9$; $n_2 = 19$	53.02 ± 41.98
α_2-macroglobulin (mg/dL)	147.00 ± 60.32 $n_1 = 12$; $n_2 = 31$	75.84 ± 23.16 $n_1 = 7$; $n_2 = 10$	52.41 ± 8.33
Total Protein (g/dL)	7.69 ± 4.11 $n_1 = 12$; $n_2 = 39$	5.31 ± 0.43 $n_1 = 8$; $n_2 = 7$	10.80 ± 4.68

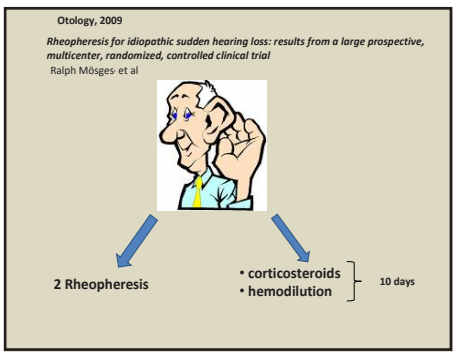
Values are given as mean ± SD; n_1: number of patients; n_2: number of available values. Plasma concentrations were measured before (pretreatment) and after (post treatment) Rheopheresis.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

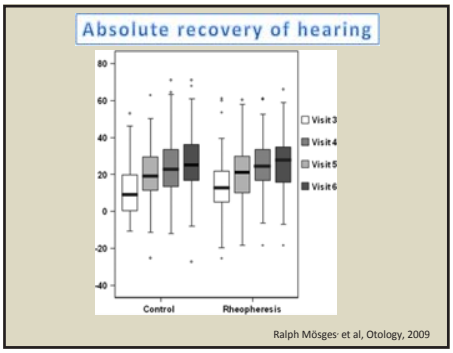


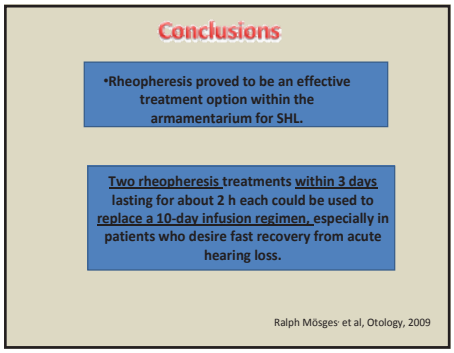
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

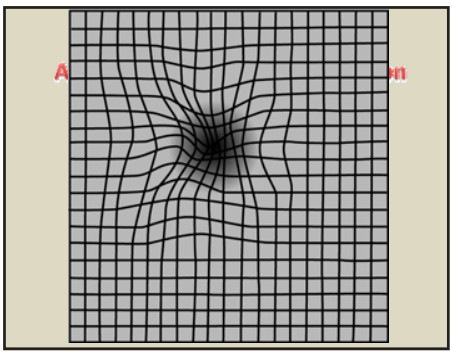


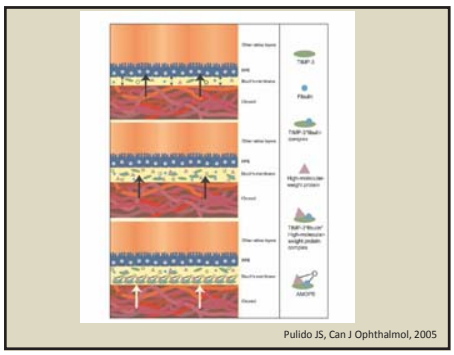


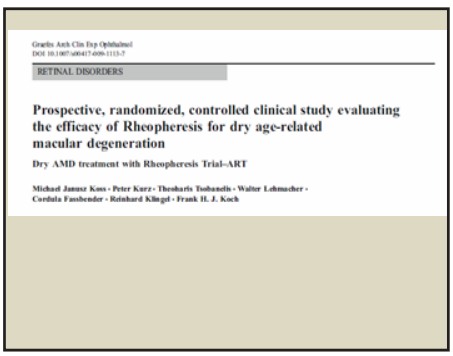
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

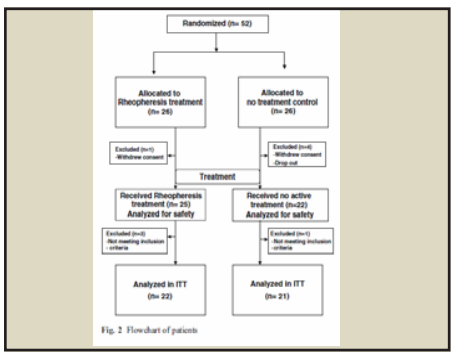


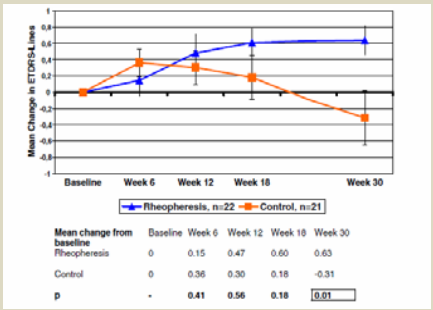






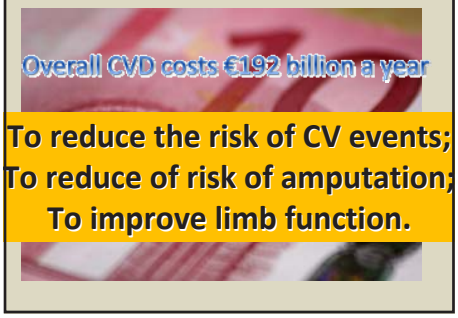






Mean change from baseline	Baseline	Week 6	Week 12	Week 18	Week 30
Rheopheresis	0	0.15	0.47	0.60	0.63
Control	0	0.36	0.30	0.18	-0.31
p	-	0.41	0.56	0.18	0.01

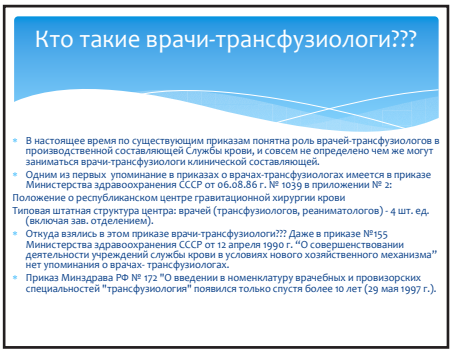
Koss MJ, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009

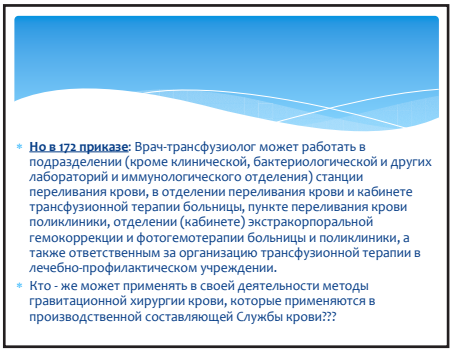


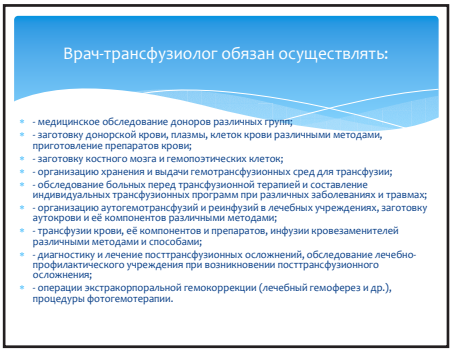
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Опыт организации трансфузиологической службы и экстракорпоральной гемокоррекции в Самарской области

Жарков М.Н.







Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Положение о всесоюзном центре гравитационной хирургии крови

* Типовая штатная структура Центра: заведующий (докт. или канд. мед. наук) - 1 ст.,
* старший научный сотрудник (канд. наук) - 2 ст.,
* млад-ший научный сотрудник (канд. наук) - 2 ст.,
* младший научный сотрудник (без степени) - 2 ст.,
* лаборант- 2 ст.

Положение о республиканском центре гравитационной хирургии крови

* Типовая штатная структура центра:
* врачей (трансфузиологов, реаниматологов) - 4 шт. ед. (включая зав. отделением),
* мед. сестер (операцион-ных) - 4 шт. ед. (включая старшую мед. сестру),
* младший мед. персонал - 3 шт. ед. (включая сестру-хозяйку),
* врач-лаборант - 1 шт. ед.,
* лаборантов - 2 шт. ед.
* Всего: 14 шт. ед

Положение о региональном (краевом, областном, городском) центре гравитационной хирургии крови

* Функции регионального (краевого, областного) центра гравитацион-ной хирургии крови возложить на областные (городские) станции перели-вания крови, клинические больницы и медицинские институты, освоившие в своей практической деятельности методы гравитационной хирургии крови и утвержденные Минздравом СССР по представлению Министерст-ва здравоохранения соответствующей республики.

*Он у нас есть???

Основными задачами центра являются:

* 1. Оказание на месте высококвалифицированной помощи больным, нуждающимся в операциях гравитационной хирургии крови.
* 2. Осуществление научно-методического руководства по вопросам, гравитационной хирургии в регионе, крае, области:
* 3. Оказание консультативно-методической помощи учреждениям практического здравоохранения при отборе больных на плазмацитаферез, их послеоперационного и диспансерного наблюдения. Указанный центр работает под методическим руководством республиканского центра гравитационной хирургии крови и может привлекаться к проведению научно-исследовательской работы по научным аспектам проблемы.

* **Приказ Минздрава СССР от 12 апреля 1990 г. N 155** "О совершенствовании деятельности учреждений службы крови в условиях нового хозяйственного механизма" **был признан утратившим силу** в соответствии с приказом Минздрава России от **29 ноября 1993** г. N 282 "О государственном контроле качества препаратов крови, кровезаменителей и консервирующих растворов". (Письмо от 25 января 2012 г. N 191-12 Правового департамента Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации).

* То есть в течение почти 10 лет деятельность Службы крови шла вне правового поля??? Или всё таки это опечатка?
* Вплоть до выхода приказа от 28 марта 2012 г. N 278н. Вышел приказ, и что в нём?
* Появились новые наименования трансфузиологическое отделение и трансфузиологический кабинет.

Что это такое?

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

ПРИКАЗ
от 28 марта 2012 г. N 278н

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ТРЕБОВАНИЙ К ОРГАНИЗАЦИЯМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (СТРУКТУРНЫМ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯМ), ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИМ ЗАГОТОВКУ, ПЕРЕРАБОТКУ, ХРАНЕНИЕ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ, И ПЕРЕЧНЯ ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ИХ ОСНАЩЕНИЯ

* 5. Деятельность отделений переливания крови и трансфузиологических отделений, осуществляющих оказание медицинской помощи и заготовку, переработку, хранение донорской крови, её компонентов, организацию трансфузионной терапии, осуществляется в соответствии с требованиями к отделению переливания крови (трансфузиологическому отделению), предусмотренными приложением N 3 к настоящим требованиям, и требованиями к штатным нормативам медицинского персонала отделения переливания крови (трансфузиологического отделения), предусмотренными приложением N 4 к настоящим требованиям.
* 6. Деятельность трансфузиологических кабинетов и кабинетов переливания крови, осуществляющих транспортировку, хранение компонентов донорской крови, организацию трансфузионной терапии, осуществляется в соответствии с требованиями к трансфузиологическому кабинету (кабинету переливания крови), предусмотренными приложением N 5 к настоящим требованиям, и требованиями к штатным нормативам медицинского персонала трансфузиологического кабинета (кабинета переливания крови), предусмотренными приложением N 6 к настоящим требованиям.

ТРЕБОВАНИЯ К ОТДЕЛЕНИЮ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ (ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОМУ ОТДЕЛЕНИЮ)

* 1. Отделение переливания крови (трансфузиологическое отделение) (далее - ОПК) является структурным подразделением государственных организаций здравоохранения. ОПК организуется при потребности в крови и её компонентах не менее 300 литров в год.
* 2. В зависимости от объёмов заготовки и переработки крови в год ОПК делятся на:

заготавливающие 300 - 700 литров донорской крови и её компонентов в год,
заготавливающие 701 - 1000 литров донорской крови и её компонентов в год,
заготавливающие 1001 - 1500 литров донорской крови и её компонентов в год,
заготавливающее более 1500 литров донорской крови и её компонентов в год.

* 3. Штатная численность медицинского персонала ОПК устанавливается в соответствии с объемом производственной деятельности с учетом требований штатных нормативов медицинского персонала ОПК, предусмотренных приложением N 4 к требованиям к организациям здравоохранения (структурным подразделениям), осуществляющим заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и её компонентов.

5. Основными функциями ОПК являются:

* комплектование, учёт и медицинское обследование доноров;
* заготовка и хранение крови и её компонентов;
* организация исследования донорской крови;
* обеспечение безопасности донорской крови и её компонентов;
* контроль за организацией постановки трансфузионной терапии в организации здравоохранения;
* создание и хранение запасов компонентов донорской крови и аутокомпонентов;
* ведение учёта и отчётности по утверждённым формам;
* оказание консультативной помощи при проведении трансфузионной терапии и в случае возникновения посттрансфузионных реакций и осложнений;
* учёт посттрансфузионных реакций и осложнений.

* В Самарской области с 2005 года заготовка донорской крови проводится только на станциях переливания крови. Всем ОПК было приказано МЗ Самарской области (№175 от 24.05.04) прекратить заготовку донорской крови и разрешить заготовку аутокрови.
* В результате осталось одно отделение переливания крови, которое занимается аутодонорством и финансируется из бюджета области.

ТРЕБОВАНИЯ К ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОМУ КАБИНЕТУ (КАБИНЕТУ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ)

* 1. Трансфузиологические кабинеты (кабинеты переливания крови) (далее - ТК) создаются в организациях здравоохранения, не имеющих в своём составе отделения переливания крови (трансфузиологического отделения), и предназначены для решения вопросов организации оказания трансфузиологической помощи в организациях здравоохранения и взаимодействия с другими организациями донорства крови и её компонентов.
* 2. ТК является структурным подразделением организаций здравоохранения.
* Структура ТК, численность медицинского и другого персонала устанавливаются руководителем ТК **в зависимости от трансфузиологической активности и имеющейся потребности в применении методов гемокоррекции и фотогемотерапии, использования аутологичной крови и ее компонентов**, с учётом требований штатных нормативов медицинского персонала трансфузиологического кабинета (кабинета переливания крови), предусмотренных приложением N 2 к требованиям к организациям здравоохранения (структурным подразделениям), осуществляющим заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и её компонентов.

4. Функциями ТК являются:

- обеспечение современного уровня организации и постановки трансфузионной терапии в организации здравоохранения;
- внедрение в комплексное лечение больных современных принципов трансфузионной терапии;
- внедрение в клиническую практику применения аутологичной крови и её компонентов;
- проведение мероприятий по внедрению в клиническую практику применения методов гемокоррекции и фотогемотерапии;
- организация обеспечения лечебных отделений компонентами крови для оказания трансфузиологической помощи, хранение компонентов крови;
- оказание консультативной помощи с целью своевременного и квалифицированного лечения пациентов при возникновении посттрансфузионного осложнения или реакции;
- организация и ведение учетно-отчетной документации по оказанию трансфузиологической помощи, предоставление текущей и периодической информации о трансфузиологической помощи в организации здравоохранения.

прообраз действительно “Трансфузиологического отделения”.

- Отделение переливания крови Самарской областной клинической больницы им.М.И.Калинина заготавливает, начиная с 2006 года, от 750 до 1300 литров аутокрови. Обеспечивает практически тотальный контроль за гемотрансфузиями и их проведение в рабочее время в операционном блоке основного корпуса (19 операционных, 23 стола), также осуществляет аппаратную реинфузию в круглосуточном режиме. Вместе с кабинетом гравитационной хирургии крови (подчиняющееся ОПК) осуществляется трансфузиологическая, как консультативная, так и лечебная помощь при различных состояниях и заболеваниях, в том числе связанных с Синдромом массивных гемотрансфузий.

Не надо разделять в ЛПУ врачей-трансфузиологов отделений переливания и гравитационной хирурги крови. Они же должны быть ТРАНСФУЗИОЛОГАМИ, а не эфферентологами и переливальщиками. Существовало несколько проектов приказов (Наиболее удачный вариант ГНЦ), которые могли поднять уровень клинической трансфузиологии, но они все не утверждены.

А что-же врачи анестезиологи-реаниматологи???

Приказ Минздравсоцразвития России №315н от 13 апреля 2011 г.

Об утверждении Порядка оказания анестезиолого-реанимационной помощи взрослому населению

Положение об организации деятельности центра анестезиологии-реанимации медицинской организации

В состав ЦАР могут включаться следующие структурные подразделения медицинского учреждения:

- отделения анестезиологии – реанимации;
- выездные консультативно - диагностические бригады;
- лаборатория биохимическая;
- лаборатория клиническая;
- отделение гравитационной хирургии крови и (или) кабинет переливания крови;
- другие кабинеты (лаборатории, отделения), предназначенные для обследования и лечения тяжело больных и пострадавших.

Рекомендуемые дополнительные штатные нормативы медицинского и другого персонала Центра анестезиологии и реанимации медицинской организации

- **Наименование, количество должностей**
- Заместитель главного врача – руководитель Центра анестезиологии и реанимации – **1**
- Врач – анестезиолог-реаниматолог – **5,14** (для обеспечения работы аппаратов для экстракорпоральной детоксикации и заместительной почечной терапии и аппарата для интраоперационного сбора крови и сепарации форменных элементов)
- Медицинская сестра-анестезист – **5,14** (для обеспечения работы аппаратов для экстракорпоральной детоксикации и заместительной почечной терапии и аппарата для интраоперационного сбора крови и сепарации форменных элементов)

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

№ п/п	Название ЛПУ	Лицензия по трансфузиологии	Кол-во врачей трансфузиологов	Наименование подразделений
1.	ГКБ №1 г. Тольятти	№ 63-01-000851	2	Кабинет ГХК
2.	ГКБ №2 г. Тольятти	не указана		
3.	ГКБ №4 г. Тольятти	№ ЛО-63-01-000391	1	Отд анест и реан, отд ревматологии
4.	ГКБ №5 г. Тольятти	не указана		
5.	ЦРБ г. Жигулевск	№63-01-000726	1	Кабинет эфферентных методов
6.	ЦРБ пгт. Безенчук	№ ЛО-63-01-000690	-	Отделение реанимации
7.	ГБ г. Отрадный	№ ЛО-63-01-000536	1	Отделение реанимации
8.	ЦРБ с. Сергиевск	№ ЛО-63-01-000360	1	Отделение переливания крови
9.	МСЧ №4 г. Самара	№ ЛО-63-01-000680	-	Отделение анестезиологии и реанимации
10.	ГП №6 г. Самара	не указана	-	Отделение по оказанию платных медуслуг
11.	МСЧ №14 г. Самара	не указана	-	Отделение хирургии
12.	МСЧ №1 г. Самара	№ ЛО-63-01-000410	1	ПИТ
13.	ГБ №4 г. Самара	№ ЛО-63-01-000585	6	Отделение анестез, реним и интенс терапии
14.	ГКБ №2 им. Семашко г. Самара	№ 63-01-000956	-	Отделение анестез и реанимации
15.	ОКГ ветеранов войн г. Самара	№ ФС-63-01-001012	1	ОРИТ
16.	СОКВД г. Самара	№ ФС-63-01-001041	2	ОГХК
17.	СОКБ им. Калинина г. Самара	№ ФС-63-01-001014	8	ОГХК ОПК ОРИТ №1 Детская ОРИТ
18.	ГБ №6 г. Самара	№ ЛО-63-01-000748	1	ОРИТ
19.	ГКП №15 г. Самара	не указана		Кирургическое отделение
20.	ММУ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова	не указана	3	ОРИТ №25, 26

Итоги эфферентной терапии Самарской области за 2009-2010 г.

Наименование процедур	Кол-во по источникам финансирования						Всего по всем источникам финансирования	
	ОМС		ДВВМП		Платные услуги			
	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Дискретный плазмаферез (центрифужный)	2188	1888	18	35	2160	1375	4366	3298
Аппаратный плазмаферез	485	506	27	43	1384	897	1896	1446
Плазмообмен	65	110	79	55	6	5	150	170
Плазмоцитаферез	6	56	10	2	21	11	37	69
Направленный транспорт лекарственных средств	5	28	7	3	10	15	22	46
Плазмосорбция	1	16	1	6	0	2	2	24
Каскадный плазмаферез	15	21	0	0	33	45	48	66
Гемосорбция	6	14	0	0	48	16	54	30
УФО крови	288	218	0	0	1561	1271	1849	1489
Внутрисосудистое лазерное облучение крови	1018	726	3	1	2462	2717	3483	3444
Озонотерапия	5272	4624	3	29	23221	21239	28496	25892
Продленная гемодиафильтрация	163	203	8	12	0	0	171	215

Сравнение количества процедур по ОМС

Наименование процедур	ОМС		
	2009	2010	2011
Дискретный плазмаферез (центрифужный)	2188	1888	2784
Аппаратный плазмаферез	485	506	
Плазмообмен	65	110	
Плазмоцитаферез	6	56	
Направленный транспорт лекарственных средств	5	28	
Плазмосорбция	1	16	
Каскадный плазмаферез	15	21	
Гемосорбция	6	14	0
УФО крови	288	218	17
Внутрисосудистое лазерное облучение крови	1018	726	19
Озонотерапия	5272	4624	888
Продленная гемодиафильтрация	163	203	405

ПРЕЙСКУРАНТ № У-35-01-2012/1-пара. на услуги параклинических подразделений вводится в действие с 1 января 2012 г.

Номер позиции	Наименование услуги	Тариф (руб.)
12.	ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ	
12.2.	ГЕМОСОРБЦИЯ	2504,14
12.4.	ПЛАЗМАФЕРЕЗ	3352,09
12.5.	УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЕ ОБЛУЧЕНИЕ КРОВИ	658,26
12.6.	ЛАЗЕРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ КРОВИ	963,15
12.7.	Озонотерапия	329,35
12.8.3.	Низкопоточная гемодиафильтрация	32576,00
4.2.89.	Консультация врача-трансфузиолога отделения гравитационной хирургии	128,04

Возраст аппаратуры для экстракорпоральной гемокоррекции в области

На основании выше изложенного существующие на сегодняшний день проблемы:

- Разобщённость специалистов применяющих в своей деятельности методы экстракорпоральной гемокоррекции(за исключением диализной помощи).
- Отсутствие научно-методического руководства по вопросам клинической трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции.
- Отсутствие в прейскуранте ОМС полного перечня процедур в соответствии с приказом **от 27 декабря 2011 г. N 1664н** Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Проблемы тарификации медицинских услуг экстракорпорального очищения крови

А.В.Соколов
(Санкт-Петербург, Россия)

Проблемы тарификации медицинских услуг экстракорпорального очищения крови (опыт Санкт-Петербурга)

Соколов А.В.
Зав. Городским оргметодотделом планирования и мониторинга оказания мед. помощи в условиях медицинского страхования СПб МИАЦ,
секретарь экспертного совета по стандартизации в здравоохранении СПб

Тарифы на медицинские услуги

ПРИЛОЖЕНИЕ N 1(Февраль-декабрь)
к Генеральному
тарифному соглашению
на 2011 год

ТАРИФЫ НА МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ (МЕДИЦИНСКИЕ УСЛУГИ), ОКАЗЫВАЕМУЮ ГРАЖДАНАМ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ, В ОБЪЕМЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ОМС
с 01.02.2011 по 31.12.2011

Код ЛПУ	Код тарифа	Наименование тарифа	Р	Т	К/Дни	Тариф (руб.)
					Дни	
62	уГС	Оп.ЭКГК: Гемосорбция	*		1,0	2385,29
62	уГФил	Оп.ЭКГК: Гемофильтрация	*		1,0	5234,73
62	уКСОП	Оп.ЭКГК: Криосорбционная обработка плазмы	*		1,0	1595,56
62	уНЭОК	Оп.ЭКГК: Непрямое электрохимич.окисление крови	*		1,0	402,71
62	уПО	Оп.ЭКГК: Плазмообмен	*		1,0	9067,42
62	уПС	Оп.ЭКГК: Плазмосорбция	*		1,0	3717,42
62	уПФа	Оп.ЭКГК: Плазмоферез центрифужный аппаратный	*		1,0	2686,55
62	уПФм	Оп.ЭКГК: Плазмоферез мембранный	*		1,0	9482,34
62	уПФр1	Оп.ЭКГК: Плазмоферез ручной однократный	*		1,0	1208,04
62	уПФр2	Оп.ЭКГК: Плазмоферез ручной двукратный	*		1,0	1750,03
62	уПФр3	Оп.ЭКГК: Плазмоферез ручной трехкратный	*		1,0	2292,1
62	уУФОК	Оп.ЭКГК: Ультрафиолетовое облучение крови	*		1,0	363,1
62	уУФил	Оп.ЭКГК: Ультрафильтрация изолированная	*		1,0	629,03
62	уЦФа	Оп.ЭКГК: Цитаферез аппаратный	*		1,0	3233,78
62	уЦФр1	Оп.ЭКГК: Цитаферез ручной однократный	*		1,0	1763,92
62	уЦФр2	Оп.ЭКГК: Цитаферез ручной двукратный	*		1,0	2555,34
62	уЦФр3	Оп.ЭКГК: Цитаферез ручной трехкратный	*		1,0	3346,78

Тарифы на медицинские услуги

Стационар - СПб ГУЗ "Городская больница Святой Преподобномученицы Елизаветы"					
63	бГДФил	Бригада: Гемодиафильтрация	*	1,0	13223,41
63	бГО	Бригада: Гемооксигенация	*	1,0	4199,27
63	бГС	Бригада: Гемосорбция	*	1,0	3595,27
63	бГФил	Бригада: Гемофильтрация	*	1,0	11002,8
63	бКСОП	Бригада: Криосорбционная обработка плазмы	*	1,0	2500,06
63	бЛОК	Бригада: Лазерное облучение крови	*	1,0	486,32
63	бЛикС	Бригада: Ликворосорбция	*	1,0	1680,97
63	бЛмфС	Бригада: Лимфосорбция	*	1,0	4005,41
63	бНЭОК	Бригада: Непрямое электрохимич.окисление крови	*	1,0	490,47
63	бОГД	Бригада: Острый гемодиализ	*	1,0	5094,85
63	бОПД	Бригада: Острый перитониальный диализ (1 обмен)	*	1,0	945,58
63	бПО	Бригада: Плазмообмен	*	1,0	5558,38
63	бПОАут	Бригада: Плазмообмен аутоплазмой	*	1,0	4402,22
63	бПС	Бригада: Плазмосорбция	*	1,0	5809,79
63	бПФа	Бригада: Плазмоферез центрифужный аппаратный	*	1,0	4795,62
63	бПФм	Бригада: Плазмоферез мембранный	*	1,0	10178,25
63	бУФОК	Бригада: Ультрафиолетовое облучение крови	*	1,0	394,05
63	бУФил	Бригада: Ультрафильтрация изолированная	*	1,0	4972,53
63	бЦФа	Бригада: Цитаферез аппаратный	*	1,0	4151,47

Тарифы на медицинские услуги

63	уГКсП	Оп.ЭКГК: Гемоксеноперфузия	*	1,0	352,27
63	уГО	Оп.ЭКГК: Гемооксигенация	*	1,0	2516,74
63	уГС	Оп.ЭКГК: Гемосорбция	*	1,0	2385,29
63	уГФил	Оп.ЭКГК: Гемофильтрация	*	1,0	5234,73
63	уГДФил	Оп.ЭКГК: Гемодиафильтрация	*	1,0	3456,74
63	уКСОП	Оп.ЭКГК: Криосорбционная обработка плазмы	*	1,0	1595,56
63	уКолС	Оп.ЭКГК: Колоносорбция	*	1,0	1006,72
63	уЛОК	Оп.ЭКГК: Лазерное облучение крови	*	1,0	363,1
63	уЛикС	Оп.ЭКГК: Ликворосорбция	*	1,0	4011,03
63	уЛмфС	Оп.ЭКГК: Лимфосорбция	*	1,0	5420,46
63	уНЭОК	Оп.ЭКГК: Непрямое электрохим.окислен. крови	*	1,0	402,71
63	уПО	Оп.ЭКГК: Плазмообмен	*	1,0	9067,42
63	уПОАут	Оп.ЭКГК: Плазмообмен аутоплазмой	*	1,0	3206,83
63	уПС	Оп.ЭКГК: Плазмосорбция	*	1,0	3717,42
63	уПФа	Оп.ЭКГК: Плазмоферез центрифужный аппаратный	*	1,0	2686,55
63	уПФм	Оп.ЭКГК: Плазмоферез мембранный	*	1,0	9482,34
63	уПФр1	Оп.ЭКГК: Плазмоферез ручной однократный	*	1,0	1208,04
63	уПФр2	Оп.ЭКГК: Плазмоферез ручной двукратный	*	1,0	1750,03
63	уПФр3	Оп.ЭКГК: Плазмоферез ручной трехкратный	*	1,0	2292,1

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Номенклатура работ и услуг в здравоохранении

18 Методы экстракорпорального воздействия на кровь и трансфузиологические пособия		УЕТ ор.	УЕТ ср.
05 Система органов кроветворения и кровь			
A18.05.001	Плазмаферез	13,5	16,5
A18.05.002	Гемодиализ	1,5	3
A18.05.002.001	Альбуминовый гемодиализ		
A18.05.003	Гемофильтрация	22,5	25,5
A18.05.004	Ультрафильтрация	28	28,5
A18.05.005	Ультрафиолетовое облучение крови	1,5	12
A18.05.006	Гемосорбция	10,5	13,5
A18.05.006.001*	Селективная гемосорбция ЛПС (липополисахаридов) на колонке	16	16
A18.05.007	Иммуносорбция	3,5	12
A18.05.008	Низкопоточная оксигенация крови	3	3
A18.05.009	Кровопускание	1	1
A18.05.010	Эритроцитаферез	3	3
A18.05.011	Гемодиафильтрация	3	3
A18.05.012	Гемотрансфузия	4	4
A18.05.012.001	Операция заменного переливания крови		
A18.05.013	Реинфузия крови	4	4
A18.05.014	Непрямое электрохимическое окисление крови	3	3
A18.05.015	Процедура искусственного кровообращения	84	48
A18.05.016	Получение костномозговой взвеси	3	3
A18.05.017	Цитаферез гемопоэтических клеток	6	6
A18.05.018	Трансфузия гемопоэтических клеток	6	6
A18.05.019*	Плазмообмен	6	6

Технологические таблицы для расчета тарифов

Борисов А.И.
Кардиохирургия. Операции при ИБС

Код по номенклатуре	Название операции	УЕТ врача	УЕТ м/с	Коэффициент сложности	Длительность операции, в мин.	Операционная бригада: Кол-во врачей	Операционная бригада: Кол-во медсестер
1	2	3	4	5	6	7	8
A16.12.002.001	Аорто-коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения			5	300	4	2
A16.12.002.002	Аорто-коронарное шунтирование без искусственного кровообращения			5	240	4	2
A16.12.011.003	Аневризмэктомия в сочетании с аорто-коронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения			5	360	4	2
A16.10.004.001	Операция на клапанах сердца в сочетании с аорто-коронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения			5	360	4	2

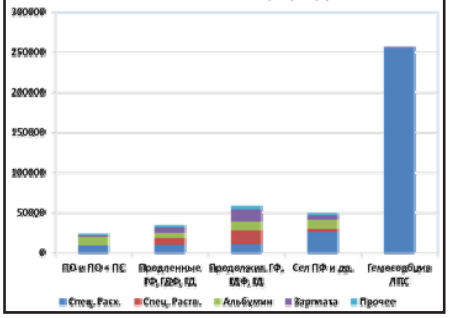
Виды экстракорпоральных процедур, использующиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии и показания к ним

Вид процедуры	Интермиттирующие	Продленные	Продолжительные
Длительность, ч.	3-6	8-12	18-24
Гемодиализ	Изолированная ОПН[2]	Изолированная ОПН[2]	Изолированная ОПН[2]
Гемофильтрация	Тяжелый сепсис	Тяжелый сепсис+СПОН[1]	Тяжелый сепсис+СПОН[1]
Гемодиафильтрация	Тяжелый сепсис+ОПН[1]	Тяжелый сепсис+СПОН[1]	Тяжелый сепсис+СПОН[1]
Высокообъемная гемодиафильтрация	-	Тяжелый сепсис+СПОН[2]	Тяжелый сепсис+СПОН[2]
Селективная плазмофильтрация	Тяжелый сепсис, Синдром позиционного сдавления Другие варианты рабдомиолиза Печеночная недостаточность		-
Каскадная плазмофильтрация	Синдромы гипервязкости плазмы Синдромы гиперпродукции антител и иммунных комплексов при аутоиммунных и аллергических заболеваниях	-	-
ЛПС адсорбция	Тяжелый сепсис, септический шок (грам-отрицательный)	-	-

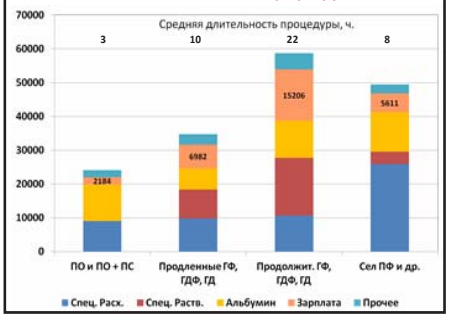
Отдельные услуги, предусмотренные медико-экономическими стандартами по сепсису, дополнительно к основному тарифу

Код тарифа	Название услуги	Тариф, руб.
мМ010а	Катетеризация аорты термодилюционным катетером	10 738
сД006а	Селективная гемосорбция ЛПС (липополисахаридов на колонке)	256 429
сД003а	Продленная гемофильтрация, гемодиафильтрация, высокопоточный гемодиализ (8-12 ч.)	34700
сД003б	Продолжительная гемофильтрация, гемодиафильтрация, высокопоточный гемодиализ (20-24 ч.)	58767
сД019а	Плазмообмен, плазмообмен с плазмосорбцией (объем эксфузии плазмы 2,5-3,5 л)	24087
сД019б	Селективная плазмофильтрация, плазмодиафильтрация, высокопоточный гемодиализ с использованием массообменных устройств с супервысокопоточными мембранами)	49450
уГемДи	Гемодиализ, сеанс	3924

ЭГК (составляющие тарифа, руб.)



ЭГК (составляющие тарифа, руб.)



Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Показания к ЭГК - отдельные услуги, предусмотренные медико-экономическими стандартами по сепсису, дополнительно к основному тарифу

Название услуги	Показания
Селективная гемосорбция ЛПС (липополисахаридов на колонке)	Тяжелый грамотрицательный сепсис, в том числе с органной недостаточностью и септическим шоком
Продленная гемофильтрация, гемодиафильтрация, высокопоточный гемодиализ (8-12 ч.)	Тяжелый сепсис, прогрессирующая органная недостаточность
Продолжительная гемофильтрация, гемодиафильтрация, высокопоточный гемодиализ (20-24 ч.)	Тяжелый сепсис, прогрессирующая органная недостаточность + неустойчивая гемодинамика и/или декомпенсированные нарушения кислотно-основного и/или водно-электролитного баланса
Плазмообмен, плазмообмен с плазмосорбцией (объем эксфузии плазмы 2,5-3,5 л)	Тяжелый сепсис, без выраженной органной недостаточности.
Селективная плазмофильтрация, плазмодиафильтрация, высокопоточный гемодиализ с использованием массообменных устройств с супервысокопоточными мембранами)	Тяжелый сепсис, прогрессирующая органная недостаточность (особенно с сопутствующей печеночной недостаточностью)
Гемодиализ, сеанс	Сепсис, изолированная ОПН

Протокол №5 заседания комиссии по разработке территориальной программы обязательного страхования в Санкт-Петербурге от 28.03.2012 г.

(п. 16 «О распространении с 01.04.2012 тарифов в соответствии с МЭС лечения тяжелого сепсиса в соответствии с п. 4.4. протокола заседания Комиссии от 22.02.2012»)

1. СПб ГБУЗ Городская Покровская больница,
2. СПб ГБУЗ Городская многопрофильная больница №2
3. СПб ГБУЗ Городская больница св. Елизаветы
4. СПб ГБУЗ Городская больница св. великомученика Георгия
5. СПб ГБУЗ Городская больница № 15
6. СПб ГБУЗ Городская Мариинская больница
7. СПб ГБУЗ Городская Александровская больница
8. СПб ГБУЗ Городская больница № 26
9. СПб ГБУЗ Городская больница № 14
10. СПб ГБУЗ Городская больница № 40 Курортного района

+ ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе (Протокол от 22.02.12)

Posters

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

Сравнительный анализ эффективности и безопасности стандартной дозировки розувастатина и ее комбинации с каскадной плазмофильтрацией у больных стабильной ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда (12-месячное рандомизированное открытое исследование)

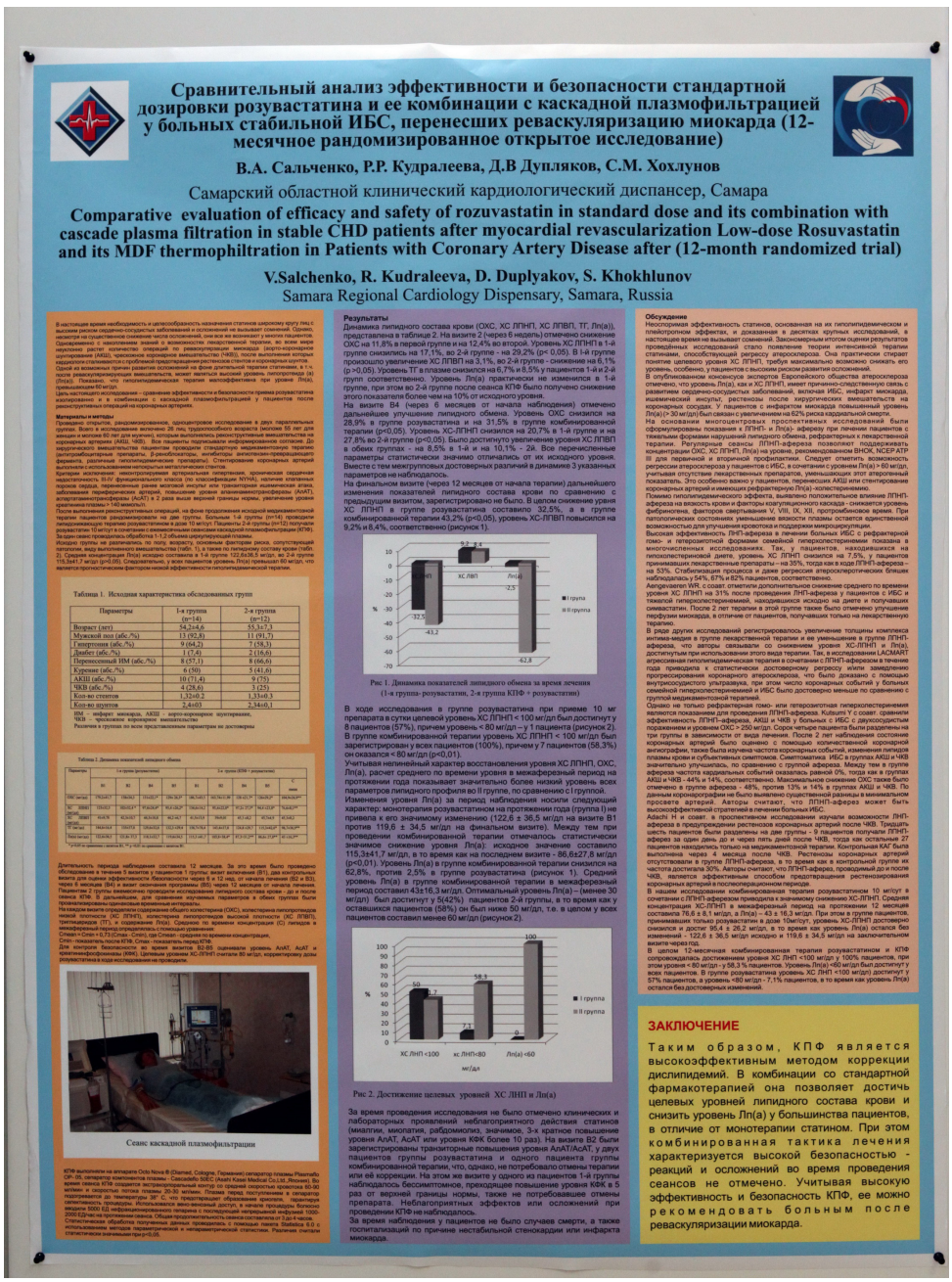
В.А. Сальченко, Р.Р. Кудралеева, Д.В Дупляков, С.М. Хохлунов

Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара

Comparative evaluation of efficacy and safety of rozuvastatin in standard dose and its combination with cascade plasma filtration in stable CHD patients after myocardial revascularization Low-dose Rosuvastatin and its MDF thermophiltration in Patients with Coronary Artery Disease after (12-month randomized trial)

V.Salchenko, R. Kudraleeva, D. Duplyakov, S. Khokhlunov

Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia



Результаты

Динамика липидного состава крови (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, Лп(а)), представлена в таблице 2. На визите 2 (через 6 недель) отмечено снижение ОХС на 11,8% в первой группе и на 12,4% во второй. Уровень ХС ЛПНП в 1-й группе снизились на 17,1%, во 2-й группе – на 29,2% (p< 0,05). В I-й группе произошло увеличение ХС ЛПВП на 3,1%, во 2-й группе - снижение на 6,1% (p >0,05). Уровень ТГ в плазме снизился на 6,7% и 8,5% у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Уровень Лп(а) практически не изменился в 1-й группе, при этом во 2-й группе после сеанса КПФ было получено снижение этого показателя более чем на 10% от исходного уровня.

На визите В4 (через 6 месяцев от начала наблюдения) отмечено дальнейшее улучшение липидного обмена. Уровень ОХС снизился на 28,9% в группе розувастатина и на 31,5% в группе комбинированной терапии (p<0,05). Уровень ХС-ЛПНП снизился на 20,7% в 1-й группе и на 27,8% во 2-й группе (p<0,05). Было достигнуто увеличение уровня ХС ЛПВП в обеих группах - на 8,5% в 1-й и на 10,1% – 2й. Все перечисленные параметры статистически значимо отличались от их исходного уровня. Вместе с тем межгрупповых достоверных различий в динамике 3 указанных параметров не наблюдалось.

На финальном визите (через 12 месяцев от начала терапии) дальнейшего изменения показателей липидного состава крови по сравнению с предыдущим визитом, зарегистрировано не было. В целом снижение уровня ХС ЛПНП в группе розувастатина составило 32,5%, а в группе комбинированной терапии 43,2% (p<0,05), уровень ХС-ЛПВП повысился на 9,2% и 8,4%, соответственно (рисунок 1).

Рис 1. Динамика показателей липидного обмена за время лечения (1-я группа- розувастатин, 2-я группа КПФ + розувастатин)

В ходе исследования в группе розувастатина при приеме 10 мг препарата в сутки целевой уровень ХС ЛПНП < 100 мг/дл был достигнут у 8 пациентов (57%), причем уровень < 80 мг/дл – у 1 пациента (рисунок 2). В группе комбинированной терапии уровень ХС ЛПНП < 100 мг/дл был зарегистрирован у всех пациентов (100%), причем у 7 пациентов (58,3%) он оказался < 80 мг/дл (p<0,01).

Учитывая нелинейный характер восстановления уровня ХС ЛПНП, ОХС, Лп(а), расчет среднего по времени уровня в межфазерезный период на протяжении года показывает значительно более низкий уровень всех параметров липидного профиля во II группе, по сравнению с I группой. Изменения уровня Лп(а) за период наблюдения носили следующий характер: через полгода розувастатина на протяжении года (группа I) не привела к его значимому изменению (122,6 ± 36,5 мг/дл на визите В1 против 119,6 ± 34,5 мг/дл на финальном визите). Между тем при проведении комбинированной терапии отмечалось статистически значимое снижение уровня Лп(а): исходное значение составило 115,3±41,7 мг/дл, в то время как на последнем визите - 86,6±27,8 мг/дл (p<0,01). Уровень Лп(а) в группе комбинированной терапии снизился на 62,8%, против 2,5% в группе розувастатина (рисунок 1). Средний уровень Лп(а) в группе комбинированной терапии в межфазерезный период составил 43,1±16,3 мг/дл. Оптимальный уровень Лп(а) – (менее 30 мг/дл) был достигнут у 5(42%) пациентов 2-ой группы, в то время как у оставшихся пациентов (58%) он был ниже 50 мг/дл, т.е. в целом у всех пациентов составил менее 60 мг/дл (рисунок2).

Рис 2. Достижение целевых уровней ХС ЛНП и Лп(а)

За время проведения исследования не было отмечено клинических и лабораторных проявлений небластерпатного действия статинов (миалгии, миопатия, рабдомиолиз, значимое, 3-х кратное повышение уровня АлАТ, АсАТ или уровня КФК более 10 раз). На визите В2 были зарегистрированы транзиторные повышения уровня АлАТ/АсАТ, у двух пациентов группы розувастатина и одного пациента группы комбинированной терапии, что, однако, не потребовало отмены терапии или её коррекции. На этом же визите у одного из пациентов 1-й группы наблюдалось бессимптомное, преходящее повышение уровня КФК в 5 раз от верхней границы нормы, также не потребовавшее отмены препарата. Неблагоприятных эффектов или осложнений при проведении КПФ не наблюдалось.

За время наблюдения у пациентов не было случаев смерти, а также госпитализаций по причине нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда.

Обсуждение

Несомненная эффективность статинов, основанная на их гиполипидемическом и плейотропном эффектах, и доказанная в десятках крупных исследований, в настоящее время не вызывает сомнений. Закономерным является вопрос: в ходе проведённых исследований стало появление теории интенсивной терапии статинами, способствующей регрессу атеросклероза. Она практически стирает понятие целевого уровня ХС ЛПНП, требуя максимально возможно снижать его уровень, особенно, у пациентов с высоким риском развития осложнений.

В опубликованном консенсусе экспертов Европейского общества атеросклероза отмечено, что уровень Лп(а), как и ХС ЛПНП, имеет причинно-следственную связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, регенесты после хирургических вмешательств на коронарных сосудах. У пациентов с инфарктом миокарда повышенный уровень Лп(а) (> 30 мг/дл) был связан с увеличением на 62% риска кардиальной смерти.

На основании многоцентровых проспективных исследований были сформулированы показания к ЛПНП- и Лп(а)- аферезу при лечении пациентов с тяжелыми формами нарушений липидного обмена, рефрактерных к лекарственной терапии. Регулярные сеансы ЛПНП-афереза позволяют поддерживать концентрацию ОХС, ХС ЛПНП, Лп(а) на уровне, рекомендованном ВНОК, NCEP ATP III для первичной и вторичной профилактики. Следует отметить возможность регрессии атеросклероза у пациентов с ИБС, в сочетании с уровнем Лп(а) > 60 мг/дл, учитывая отсутствие лекарственных препаратов, уменьшающих этот атерогенный показатель. Это особенно важно у пациентов, перенесших АКШ или стентирование коронарных артерий и имеющих рефрактерную Лп(а)-холестеринемию.

Помимо гиполипидемического эффекта, выявлено положительное влияние ЛПНП-афереза на вязкость крови и факторы коагуляционного каскада, снижается уровень фибриногена, факторов свертывания V, VIII, IX, XII, протромбиновое время. При патологических состояниях уменьшение вязкости плазмы существенно ограничивает возможности для улучшения кровотока и поддержки микроциркуляции.

Высокая эффективность ЛНП-афереза в лечении больных ИБС с рефрактерной гомо- и гетерозиготной формами семейной гиперхолестеринемии показана в многочисленных исследованиях. Так, у пациентов, находящихся на гиполипотропной диете, уровень ХС ЛПНП снизился на 7,5%, у пациентов принимающих лекарственные препараты – на 35%, тогда как в ходе ЛПНП-афереза – на 53%. Стабилизация процесса и даже регрессия атеросклеротических бляшек наблюдалась у 54%, 67% и 82% пациентов, соответственно.

Аегеджелант WR, с совет. отметили дополнительное снижение среднего по времени уровня ХС ЛПНП на 31% после проведения ЛПП-афереза у пациентов с ИБС и тяжелой гиперхолестеринемией, находившихся исходно на диете и получавших симвастатин. После 2 лет терапии в этой группе также было отмечено улучшение перфузии миокарда, в отличие от пациентов, получавших только на лекарственную терапию.

В ряде других исследований регистрировалось увеличение толщины комплекса интима-медиа в группе лекарственной терапии и ее уменьшение в группе ЛПНП-афереза, что авторы связывали со снижением уровня ХС-ЛПНП и Лп(а), доступным при использовании этого вида терапии. Так, в исследовании LACMART, агрессивная гиполипидемическая терапия в сочетании с ЛПНП-аферезом в течение года приводила к статистически достоверному регрессу или замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза, что было доказано с помощью внутрисосудистого ультразвука, при этом число коронарных событий у больных семейной гиперхолестеринемией и ИБС было достоверно меньше по сравнению с группой медикаментозной терапии.

Однако не только рефрактерная гомо- или гетерозиготная гиперхолестеринемия являются показанием для проведения ЛПНП, в сочетании с аферезом. Kuibumi Y с совет. сравнили эффективность ЛПНП-афереза, АКШ и ЧКВ у больных с ИБС с двухсосудистым поражением и уровнем ОХС > 250 мг/дл. Сорок четыре пациента были разделены на три группы в зависимости от вида лечения. После 2 лет наблюдения состояние коронарных артерий было оценено с помощью количественной коронарной ангиографии, также была изучена частота возникновения сердечных событий, изменение липидов плазмы крови и субъективных симптомов. Симптоматика ИБС в группах АКШ и ЧКВ значительно улучшилась, по сравнению с группой афереза. Между тем в группе афереза частота кардиальных событий оказалась равной 0%, тогда как в группах АКШ и ЧКВ - 44% и 14%, соответственно. Максимальное снижение ОХС также было отмечено в группе афереза - 48%, против 13% и 14% в группах АКШ и ЧКВ. По данным коронарографии не было выявлено существенной разницы в изменениях просвете артерий. Авторы считают, что ЛПНП-аферез может быть высокоэффективной стратегией в лечении больных ИБС.

Adachi H и совет. в проспективном исследовании изучали возможности ЛНП-афереза в предупреждении рестенозов коронарных артерий после ЧКВ. Тридцать шесть пациентов были разделены на две группы - 9 пациентов получали ЛПНП-аферез за один день до и через пять дней после ЧКВ, тогда как остальные 27 пациентов находились только на медикаментозной терапии. Контрольная КАГ была выполнена через 4 месяца после ЧКВ. Рестенозы коронарных артерий отсутствовали в группе ЛПНП-афереза, в то время как в контрольной группе их частота достигала 30%. Авторы считают, что ЛПНП-аферез, проводимый до и после ЧКВ, является эффективным способом предотвращения рестенозирования коронарных артерий в послеопрерационном периоде.

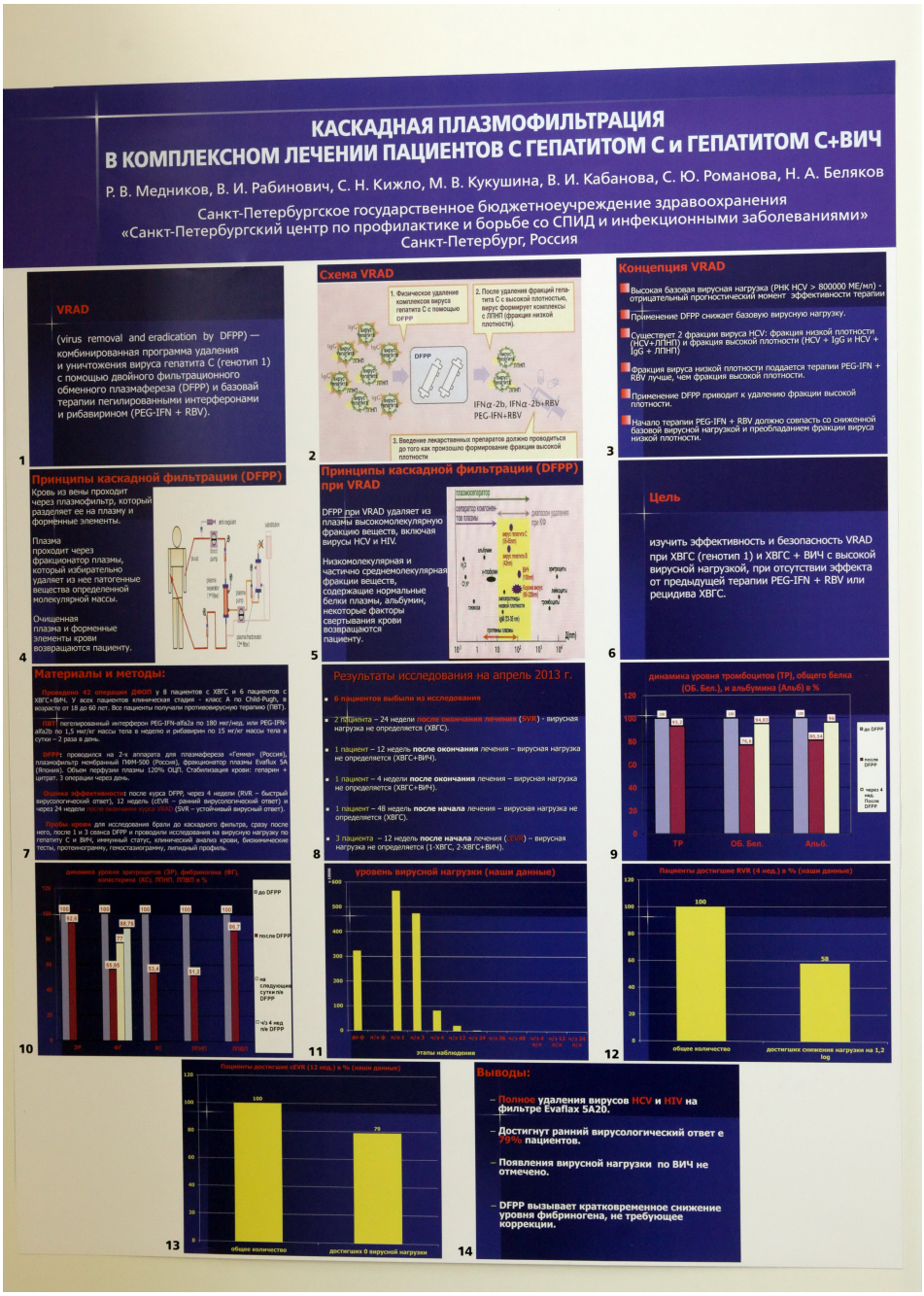
В нашем исследовании комбинированная терапия розувастатином 10 мг/сут в сочетании с ЛПНП-аферезом приводила к значимому снижению ХС-ЛПНП. Средняя концентрация ХС-ЛПНП в межафарезный период на протяжении 12 месяцев составила 78,6 ± 8,1 мг/дл, а Лп(а) – 43 ± 16,3 мг/дл. При этом в группе пациентов, принимавших только розувастатин в дозе 10мг/сут, уровень ХС-ЛПНП достоверно снизился и достиг 95,4 ± 26,2 мг/дл, в то время как уровень Лп(а) остался без изменений - 122,6 ± 36,5 мг/дл исходно и 119,6 ± 34,5 мг/дл на заключительном визите через год.

В целом 12-месячная комбинированная терапия розувастатином и КПФ сопровождалась достижением уровня ХС ЛНП <100 мг/дл у 100% пациентов, при этом уровня < 80 мг/дл - у 58,3% пациентов. Уровень Лп(а) <60 мг/дл был достигнут у всех пациентов. В группе розувастатина уровень ХС ЛНП <100 мг/дл достигнут у 57% пациентов, а уровень <80 мг/дл - 7,1% пациентов, в то время как уровень Лп(а) остался без достоверных изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КПФ является высокоэффективным методом коррекции дислипидемий. В комбинации со стандартной фармакотерапией она позволяет достичь целевых уровней липидного состава крови и снизить уровень Лп(а) у большинства пациентов, в отличие от монотерапии статином. При этом комбинированная тактика лечения характеризуется высокой безопасностью - реакций и осложнений во время проведения сеансов не отмечено. Учитывая высокую эффективность и безопасность КПФ, ее можно рекомендовать больным после реваскуляризации миокарда.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments


КАСКАДНАЯ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТИТОМ С и ГЕПАТИТОМ С+ВИЧ
Р. В. Медников, В. И. Рабинович, С. Н. Кижло, М. В. Кукушина, В. И. Кабанова, С. Ю. Романова, Н. А. Беляков
Санкт-Петербургское государственное бюджетноеучреждение здравоохранения
«Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
Санкт-Петербург, Россия
VRAD
(virus removal and eradication by DFPP) — комбинированная программа удаления и уничтожения вируса гепатита С (генотип 1) с помощью двойного фильтрационного обменного плазмафереза (DFPP) и базовой терапии пегилированными интерферонами и рибавирином (PEG-IFN + RBV).
1
Схема VRAD
1. Физическое удаление комплексов вируса гепатита С с помощью DFPP
2. После удаления фракций гепатита С с высокой плотностью, вирус формирует комплексы с ЛПНП (фракция низкой плотности).
DFPP
IFNα-2b, IFNα-2b+RBV
PEG-IFN+RBV
3. Введение лекарственных препаратов должно проводиться до того как произошло формирование фракции высокой плотности
2
Концепция VRAD
Высокая базовая вирусная нагрузка (РНК HCV > 800000 МЕ/мл) - отрицательный прогностический момент эффективности терапии
Применение DFPP снижает базовую вирусную нагрузку.
Существует 2 фракции вируса HCV: фракция низкой плотности (HCV+ЛПНП) и фракция высокой плотности (HCV + IgG и HCV + IgG + ЛПНП)
Фракция вируса низкой плотности подается терапии PEG-IFN + RBV лучше, чем фракция высокой плотности.
Применение DFPP приводит к удалению фракции высокой плотности.
Начало терапии PEG-IFN + RBV должно совпасть со сниженной базовой вирусной нагрузкой и преобладанием фракции вируса низкой плотности.
3
Принципы каскадной фильтрации (DFPP)
Кровь из вены проходит через плазмофильтр, который разделяет ее на плазму и форменные элементы.
Плазма проходит через фракционатор плазмы, который избирательно удаляет из нее патогенные вещества определенной молекулярной массы.
Очищенная плазма и форменные элементы крови возвращаются пациенту.
4
Принципы каскадной фильтрации (DFPP) при VRAD
DFPP при VRAD удаляет из плазмы высокомолекулярную фракцию веществ, включая вирусы HCV и HIV.
Низкомолекулярная и частично среднемолекулярная фракции веществ, содержащие нормальные белки плазмы, альбумин, некоторые факторы свертывания крови возвращаются пациенту.
5
Цель
изучить эффективность и безопасность VRAD при ХВГС (генотип 1) и ХВГС + ВИЧ с высокой вирусной нагрузкой, при отсутствии эффекта от предыдущей терапии PEG-IFN + RBV или рецидива ХВГС.
6
Материалы и методы:
Проведено 42 операции ДФОП у 8 пациентов с ХВГС и 6 пациентов с ХВГС+ВИЧ. У всех пациентов клиническая стадия - класс А по Child-Pugh, в возрасте от 18 до 60 лет. Все пациенты получали противовирусную терапию (ПВТ).
ПВТ: пегилированный интерферон PEG-IFN-alfa2a по 180 мкг/нед. или PEG-IFN-alfa2b по 1,5 мкг/кг массы тела в неделю и рибавирин по 15 мг/кг массы тела в сутки – 2 раза в день.
DFPP: проводился на 2-х аппарата для плазмафереза «Гемакс» (Россия), плазмофильтр мембранный ПФМ-500 (Россия), фракционатор плазмы Evaflax 5A (Япония). Объем перфузии плазмы 120% ОЦП. Стабилизация крови: гепарин + цитрат. 3 операции через день.
Оценка эффективности после курса DFPP, через 4 недели (RVR – быстрый вирусологический ответ), 12 недель (cEVR – ранний вирусологический ответ) и через 24 недели после окончания курса VRAD (SVR – устойчивый вирусный ответ).
Пробы крови для исследования брали до каскадного фильтра, сразу после него, после 1 и 3 сеанса DFPP и проводили исследования на вирусную нагрузку по гепатиту С и ВИЧ, иммунный статус, клинический анализ крови, биохимические тесты, протеинограмму, гемостазиограмму, липидный профиль.
7
Результаты исследования на апрель 2013 г.
6 пациентов выбыли из исследования
2 пациента – 24 недели после окончания лечения (SVR) - вирусная нагрузка не определяется (ХВГС).
1 пациент – 12 недель после окончания лечения – вирусная нагрузка не определяется (ХВГС+ВИЧ).
1 пациент – 4 недели после окончания лечения – вирусная нагрузка не определяется (ХВГС+ВИЧ).
1 пациент – 48 недель после начала лечения – вирусная нагрузка не определяется (ХВГС).
3 пациента – 12 недель после начала лечения (cEVR) – вирусная нагрузка не определяется (1 ХВГС, 2 ХВГС+ВИЧ).
8
динамика уровня тромбоцитов (ТР), общего белка (ОБ. Бел.), и альбумина (Альб) в %
ТР
ОБ. Бел.
Альб.
до DFPP
после DFPP
через 4 нед. после DFPP
9
динамика уровня эритроцитов (ЭР), фибриногена (ФГ), холестерина (ХС), ЛПНП, ЛПВП в %
ЭР
ФГ
ХС
ЛПНП
ЛПВП
до DFPP
после DFPP
на следующие сутки по DFPP
через 4 нед. после DFPP
10
уровень вирусной нагрузки (наши данные)
этапы наблюдения
11
Пациенты достигшие RVR (4 нед.) в % (наши данные)
общее количество
достигших снижения нагрузки на 1,2 log
12
Пациенты достигшие cEVR (12 нед.) в % (наши данные)
общее количество
достигших 0 вирусной нагрузки
13
Выводы:
– Полное удаления вирусов HCV и HIV на фильтре Evaflax 5A20.
– Достигнут ранний вирусологический ответ е 79% пациентов.
– Появления вирусной нагрузки по ВИЧ не отмечено.
– DFPP вызывает кратковременное снижение уровня фибриногена, не требующее коррекции.
14

МОДЕРНИЗАЦИЯ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ МЕМБРАННОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА

А.А. Соколов[1], Б.Я. Басин[2]

[1] Военно-медицинская академия, [2] ЗАО «Плазмофильтр», Санкт-Петербург, Россия

MODERNIZATION OF DEVICE FOR MEMBRANE PLASMAPHERESIS

A.A. Sokolov[1], B.Ya. Basin[2]

[1] Medical Military Academy, [2] ZAO «Plasmofilter», Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Membrane Plasmapheresis Technology Enchancement

Our new «Gemma» plasmapheresis machine (manufactured by ZAO «Plasmofilter», Saint-Petersburg) refers to the next generation class in comparison with «ventricular» type devices for membrane plasmapheresis. It equipped with high precision roller pump 1 which provides accurate and uniform blood flow perfusion. Patients with peripheral vein's blood flow limitations feel more comfortable using low speeds. Moreover there is no recirculation in extracorporeal circuit. Pump 2 designated for anticoagulant and synchronized with blood pump 1 to provide accurate dosage and anticoagulation management. The device allows perfusion in both – Single Needle Mode (Cycle) and Double Needle Mode (Constant, Circuit). «Gemma» allows the Hot mode change right during the operation if needed. So this constructive approach and «Gemma» design makes possible to perform a wide list of medical procedures: large-volume plasmapheresis, haemoperfusion, ultrafiltration therapy, concentrated ascites reinfusion therapy. Using two «Gemma» machines at a time you can perform complex types of perfusion procedures, such as plasma perfusion, double filtration plasmapheresis, plasma component exchange, immunoadsorption).

Membrane plasma filter PFM-500 compared to manufactured counterparts (PFM-800, PFM-TT) has a number of essential advantages. The manufacturing process uses a new technology of «Membrane Polymer Relief Printing» which eliminates the need for a screen separator. Creation of the «membrane profiling» technology opens a broad way to control and adjust the geometry for the blood chamber to optimize hemodynamics, increase specific plasma performance, reduce injury to the blood cells and, finally, to simplify the design of PFM. Increase of specific filter performance of PFM-500 lets us to reduce the initial filling volume and membrane surface which in turn reduces time and blood' contact area with foreign materials.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2012-2013 гг. в 56 ЛПУ России проведено более 21600 операций плазмафереза с использованием аппарата «Гемма» и мембранных плазмофильтров ПФМ-500. Осуществлялась преимущественно смешанная схема стабилизации крови – болюсное введение гепарина перед операцией и инфузия цитратсодержащего раствора в течение процедуры. В ходе исследований, проводимых в 6 ЛПУ СПб на аппарате «Гемма» при проведении мембранного плазмафереза у больных терапевтического профиля определяли производительность ПФМ-500 по плазме, качество получаемой плазмы, сопротивление току крови, гемосовместимость. Пробы крови для исследований забирали у больного до операции, до и после плазмофильтра в начале (15 мин.) и в конце операции. В это же время на выходе из камеры плазмы плазмофильтра производили забор плазмы для исследования ее состава. В пробах измеряли гематокрит, концентрацию общего белка, содержание эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Рассчитывали коэффициент просеивания общего белка. Все эксплуатационные характеристики плазмофильтров регистрировали каждые 15 минут перфузии. В дальнейшем рассчитывали средние величины показателей за всю операцию.

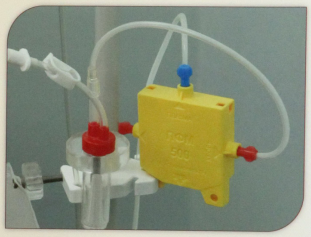
АППАРАТ «ГЕММА»

Новый аппарат «**Гемма**» (производства ЗАО «Плазмофильтр» г.Санкт-Петербург), по сравнению с аппаратами «желудочкого» типа, относится к следующему поколению аппаратов для мембранного плазмафереза. В нем используется обеспечивающий более равномерную перфузию крови роликовый насос. Пациенты, имеющие проблемы с периферическими венами, чувствуют себя более комфортно. Полностью отсутствует рециркуляция в экстракорпоральном контуре. Второй насос, синхронизированный с насосом крови, обеспечивает точное дозирование антикоагулянта. Аппарат позволяет осуществлять перфузию как по одноигольному, так и по двухигольному контуру. Возможна смена режимов прямо по ходу процедуры. Все это делает возможным проведение на аппарате «**Гемма**» большеобъемного плазмафереза, гемосорбции, изолированной ультрафильтрации, концентрации асцитической жидкости.

При использовании 2-х аппаратов «Гемма» возможно проведение сложных процедур гемокоррекции: плазмосорбции, каскадной плазмофильтрации, селективной плазмофильтрации, иммуносорбции.

МЕМБРАННЫЙ ПЛАЗМОФИЛЬТР ПФМ-500

Мембранный плазмофильтр ПФМ-500, по сравнению с производимыми аналогами (ПФМ-800, ПФМ-ТТ), имеет ряд существенных достоинств. При его производстве используется новая технология формирования полимерного рельефа на мембране печатным способом, что исключает необходимость установки сетчатых сепараторов. Создание «профильной» мембраны открывает возможность управления геометрией камеры крови, что позволяет оптимизировать гемодинамику, повысить удельную производительность по плазме, уменьшить травму клеток крови и, наконец, упростить конструкцию ПФМ. Повышение удельной производительности в ПФМ-500 позволило сократить площадь мембраны и объем начального заполнения, что в свою очередь снизило время и поверхность контакта крови с чужеродными материалами.



ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АППАРАТА «ГЕММА»

1.	Диапазон расхода насоса подачи крови, мл/мин	2 ÷ 200
2.	Диапазон соотношения объема подачи антикоагулянта и объема подачи крови	5:1 ÷ 25:1
3.	Диапазон объема однократного забора крови (при одноигольной перфузии), мл	3 ÷ 10 с шагом 1 мл
4.	Диапазон давления крови, мм рт.ст.	60 ÷ 300
5.	Диапазон индикации перекачанного объема крови, л	0.01 - 9.99
6.	Потребляемая мощность, ВА, не более	60
7.	Габаритные размеры, мм, не более	320×200×200
8.	Напряжение питания, В	220 ± 10%
9.	Масса, кг, не более	8

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Средние значения показателей: при одноигольной схеме подключения и скорости перфузии – 60 мл/мин, скорость фильтрации – 17 мл/мин или 1.0 л/час; при двухигольной схеме и скорости перфузии – 80 мл/мин, скорость фильтрации – 25 мл/мин или 1.5 л/час (гематокрит перед фильтром 35-45%). Выход фильтрата – 33% , что на 12-18% выше по сравнению с ПФМ-800. Коэффициент просеивания белка – 97-99%, Прирост свободного гемоглобина в реинфузируемой крови не превышал 1.2 мг%. Наличие эритроцитов в плазме не превышало 0.005 x 10^9/л, лейкоцитов – 0.01 x 10^9/л, тромбоцитов – 0.8 x 10^9/л. Активация свертывающей системы отсутствовала. Концентрация факторов свертывания в крови и эксфузированной плазме была сопоставима: антитромбин III (кровь 120-125%, плазма 125-150%); фактор VIII (кровь 55-97% плазма 57-129%; фибриноген (кровь 1.0-2.5 г/л плазма 1.5-2.0 г/л.). Падение давления на ПФМ-500 в диапазоне скоростей перфузии от 20 до 200 мл/мин составляло соответственно 15-150 мм рт.ст., что в 2 раза ниже, чем в ПФМ-800

ВЫВОДЫ

Мембранные плазмофильтры ПФМ-500 по сравнению с ПФМ-800 и ПФМ-ТТ имеют повышенную производительность по плазме, лучшие гидродинамические характеристики камер крови и плазмы, улучшенную гемосовместимость.

Аппарат для плазмафереза «Гемма» с мембранным плазмофильтром ПФМ-500 позволяет непрерывно с высокой скоростью (не менее 1 л/ч) получать большие объемы плазмы (3-4 л). Получаемая плазма имеет небольшое разведение (15-25%), полноценна по составу факторов свертывания и имеет высокую чистоту (отсутствие примеси клеток крови).

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

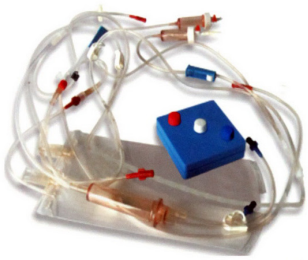
Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

10 лет применения лечебного плазмафереза в амбулаторно-поликлинической практике

С.Д.Теребов, Р.Ш.Симбердеев, В.Ф.Сивак, М.В. Титюхина.
Филиал 3 ГВКГ им. А.В.Вишневского МО РФ, МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ (ТКБ № 7)

10 years of therapeutic plasmapheresis in ambulatory polyclinic practice

S.D.Terebov, R.S.Simberdeev, V.F.Sivak, M.V.Tityukhina
Branch 3 of the main military clinical hospital named after A.V. Vishnevsky,
Moscow scientific and practical centre of struggle with tuberculosis (TCH №7)



Введение. В соответствии с Директивой Генерального Штаба ВМФ и распоряжением начальника ГВМУ на базе Центральной поликлиники ВМФ № 39 МО РФ в 2003 году был открыт кабинет плазмафереза (ПА). Внедрению ПА в амбулаторно-поликлиническую практику предшествовал значительный опыт его стационарного использования в госпиталях у больных с различной патологией, который проводился в палатах реанимации, интенсивной терапии, специализированных отделениях гемодиализа. Вопросам безопасности всегда придавалось особое значение.

Материалы и методы. ПА проводили на аппарате «Гемофеникс» с плазмофильтром «Роса» (ЗАО «ТРЕКПОР ТЕХНОЛОДЖИ», РФ), который позволяет контролировать и своевременно регулировать забор плазмы и ее замещение. Объем лабораторного и функционального обследования перед ПА определяется показаниями и степенью органной дисфункции. Обязательно обследование на вирусные гепатиты, ВИЧ, RW. Современные технологии предусматривают использование одноразовых, стерильных, апирогенных систем магистралей и фильтров. Правила асептики и антисептики, обработка места катетеризации вены ничем не отличаются от таковых при обычной венопункции. Показатели объема циркулирующей крови (ОЦК), объем циркулируемой плазмы, объем удаляемой плазмы, а также объем, соотношение и вид инфузионных растворов рассчитываются по известным методикам в зависимости от патологии. В качестве антикоагулянта целесообразно использовать гепарин и цитрат натрия. Для устранения возможной цитратной реакции использовали глюконат кальция 10%. Возможное снижение уровня общего белка в сыворотке крови быстро и эффективно восполняется продуктами энтерального питания, которые содержат необходимые нутриенты (нутридринк, нутризн стандарт или специализированные смеси: нутризн гепа, диабет, нефро).

За 10 лет в поликлинике проведено 12 500 процедур малообъемного ПА 3 125 больным. Пациенты направлялись врачами специалистами. Процедуры ПА проводились в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, резистентными к медикаментозной терапии у 531 (17% - 2125 процедур ПА) больного, заболеваниями легких у 500 (16% - 2 000), печени и желче-выводящих путей у 375 (12% - 1500), в связи декомпенсацией сахарного диабета и его сосудистых осложнений (ангиопатии) у 438 (14% - 1750), заболеваниями соединительной ткани - у 62 (2% - 250), кожные заболевания – псориаз, атопический дерматит, обострение хронической экземы у 500 (16% - 2000). Не заменим ПА при развитии сезонной, лекарственной или пищевой аллергии - 469 (15% - 1875) процедур и прочие 250 (8% - 1000). Восполнение удаленной плазмы проводилось кристаллоидами в гипо- или изоволемическом режиме. Наш опыт применения ПА у амбулаторных больных применен во фтизиатрии у 218 пациентов (966 процедур). Показаниями для процедуры были симптомы плохой переносимости и токсико-аллергические реакции на противотуберкулезные препараты, лекарственное поражение печени без симптомов ее недостаточности. При восполнении ОЦК применялись кристаллоиды и гидроксиэтилкрахмалы в соотношении 1:1 в изоволемическом режиме. За указанное время при проведении ПА не зафиксировано тяжелых осложнений, угрожающих жизни пациентов. В 12 (0,1%) случаях возникла цитратная реакция, которая купировалась введением глюконата кальция. После окончания процедуры наблюдение за больным осуществляется в течение 30-40 мин. Во время курса ПА проводился необходимый лабораторный контроль показателей крови, ЭКГ, объем и кратность которого зависели от патологии. В настоящее время мы сочетаем ПА с другими методами экстракорпоральной детоксикации (озонированием, ультрафиолетовым обучением крови, лазерным облучением крови).

Заключение. Эффективность курса ПА в целом составила 92%. Десятилетний опыт нашей работы показывает необходимость и возможность применения ПА в амбулаторно-поликлинических условиях. При правильном определении показаний, адекватном определении лабораторных и физикальных критериев обследования, соблюдении методики проведения, плазмаферез эффективен и безопасен.

Introduction. According to the Naval General Staff Directive and the order of chief of MMMD based in the central clinic of the Navy № 39 MoD of the RF in 2003 a room for plasmapheresis (PA) was opened. Introduction of PA into outpatient and clinical practice was preceded by significant experience of stationary use in hospitals for patients with various pathologies conducted in reanimation rooms, intensive care rooms, specialized facilities for hemodialysis. Safety has always been a major concern.

Materials and methods. PA was performed with the HEMOFENIX device with the ROSA plasma filter (TRACKPORE TECHNOLOGY CJSC, RF), which allowed control and timely regulation of plasma extraction and replacement. The volume of laboratory and functional examination before PA is defined by indications and level of organ dysfunction. Examinations for viral hepatitis, HIV, RW are mandatory. Modern technologies allow the use of disposable sterile pyrogen-free systems of lines and filters. Rules of aseptic and antiseptic treatment of venous catheterization sites are no different from those of conventional venipuncture. Indicators of circulating blood volume (CBV), circulating plasma volume, deleted plasma volume, as well as volume, ratio and type of infusion solutions are calculated according to existing methods depending on the pathology. As an anticoagulant it is appropriate to use heparin and sodium citrate. To delete possible citrate reaction calcium gluconate 10% was used. Possible reduction of crude protein level in the blood serum is quickly and effectively supplemented with enteral nutrition products which contain the necessary nutrients (nutridrink, Nutrien standard or custom mix: Nutrien hepatitis, diabetes, nephritis).

Within 10 years the clinic had 12 500 procedures of small-volume PA for 3 125 patients. Patients were directed and observed by medical specialists. PA procedures were conducted in cases of diseases of cardiovascular system resistant to medication for 531 (17% - 2125 PA procedures) patients, lung trouble for 500 (16% - 2 000), liver and bile passages for 375 (12% - 1500), in connection with decompensation of diabetes mellitus and related vascular events (angiopathy) for 438 (14% - 1750), connective tissue diseases - in 62 (2% - 250), skin disorders - psoriasis, atopic dermatitis, exacerbation of chronic eczema for 500 (16% - 2000). PA is irreplaceable in cases of developing seasonal, drug-induced or food allergies - 469 (15% - 1875) procedures and other 250 (8% - 1000). Replacement of deleted plasma was conducted with crystalloids in hypo-or isovolemic mode. Our experience of applying PA to ambulatory patients applied in phthisiology for 218 patients (966 procedures). The indications for the procedure were poor tolerance and symptoms of toxic and allergic reactions to anti-tuberculosis drugs, drug-induced liver damage without symptoms of a disease. For replenishment of CBV crystalloids and hydroxyethyl starch in a ratio of 1:1 in isovolemic mode were used. In given time under PA procedures no serious complications threatening the lives of patients were indicated. In 12 (0, 1%) cases a citrate reaction occurred which was stopped by introducing calcium gluconate. After a procedure had been finished the patient was monitored for 30-40 minutes. During a PA course necessary laboratory control of blood indicators as well as ECG was applied, the volume and frequency of which depended on the pathology. Currently, we are combining PA with other methods of extracorporeal detoxification (ozonation, ultraviolet blood training, laser irradiation of blood).

Conclusion. Effectiveness of PA course on the whole makes up 92%. Ten-year experience shows the necessity and possibility to apply PA in outpatient and clinical conditions. With proper determination of indications, adequate definition of laboratory and physical examination criteria and compliance with necessary procedure plasmapheresis is effective and safe.

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

О. А. Фомина, О.В. Карзанов, А. В. Кильдюшевский
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

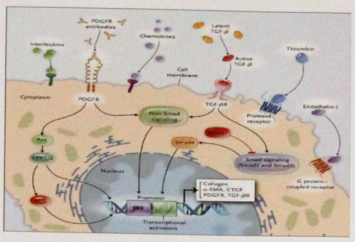
Evaluation of extracorporeal photochemotherapy for the combined treatment of localized scleroderma

O.A. Fomina, O.V. Karzanov, A.V. Kildyushevsky
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, Russian Federation

Склеродермия – это аутоиммунное заболевание мультифакториального генеза, в основе которого лежит прогрессирующее поражение соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических, сосудистых и иммунных нарушений(1;2). Согласно МКБ-10 (ВОЗ) различают 2 основные формы склеродермии: ограниченную и системную. При ограниченной склеродермии наблюдается очаговое и диссеминированное поражение кожи и подкожной клетчатки без поражения внутренних органов (3). Ограниченную и системную склеродермию рассматривают с точки зрения единого аутоиммунного патологического процесса. Это подтверждается однонаправленностью метаболических, патогистологических и иммуногистохимических изменений в коже, а также известными случаями трансформации локализованного процесса в системный (1; 2,4).

Основу **патогенеза** заболевания составляют 3 тесно взаимосвязанных процесса: поражение мелких артериол и капилляров, нарушения иммунитета, избыточная продукция коллагена фибробластами.

В настоящее время не имеется достаточно данных, которые позволили бы связать уровни и деятельность всех цитокинов в единую цепочку патогенеза, но стоит отметить важную патогенетическую роль как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, синтезируемых Т-клетками, в развитии склеродермии (4;5). Очевидно имеет место аберрантный тип Т-клеточной экспрессии.



Scleroderma,Armando Gabrielli, M.D., Enrico V. Avvedimento, M.D., and Thomas Krieg, M.D.N Engl J Med 2009

Клеточный инфильтрат на ранних стадиях заболевания состоит, главным образом из Т-клеток, макрофагов, В-клеток. Т-клетки представлены преимущественно CD4 клетками, демонстрирующими олигоклональную пролиферацию Т-хелперных клеток типа (Th2). Это подтверждается повышенным уровнем цитокинов, синтезируемых Th клетками. Также были обнаружены CD20+ клетки (В-клетки), для активации которы необходимы цитокины (ИЛ-6, TGF-бета), вырабатываемые Т-клетками. В-клетк участвуют в иммунопатогенезе заболевания посредством синтеза аутоантител Трансформирующий фактор роста бета (TGF-бета) является мощным профиброзны цитокином. TGF-бета активизирует фактор роста соединительной ткани (CTGF) фибробластах. TGF-бета совместно с эндотелином-1 инициирует преобразовани фибробластов в миофибробласты. ИЛ-4 продуцируется Т-хелперными клетками 2 типа может напрямую усиливать продукцию TGF-бета Т-клетками. ИЛ-4 и TGF-бет вызывают избыточную продукцию коллагена. Обнаружено присутствие высокого уровн тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и его бета-рецептора в пораженной коже.

Лечение ограниченной склеродермии представляет собой сложную задачу. Эт связано с недостаточной клинической эффективностью, непродолжительностью ремиссии, развитием осложнений на фоне медикаментозной терапии (антибиотиками пенициллинового ряда, системными глюкокортикостероидами, цитостатиками) (6;7; 8).

Результаты

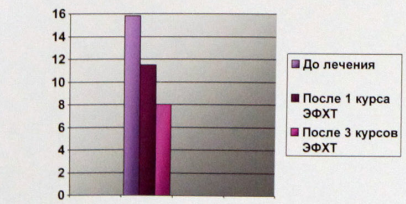
Для оценки клинической эффективности ЭФХТ учитывали динамику объективных клинических проявлений на основании модифицированной методики бальной оценки mRODNAN Skin Score (14;15).

Процедуру ЭФХТ все больные перенесли удовлетворительно, осложнений и побочных эффектов отмечено не было. Положительный терапевтический эффект различной степени выраженности был отмечен у всех больных уже после 1 курса лечения. После 3 курсов лечения у всех больных констатировано отсутствие прогрессирования процесса, полное исчезновение венчика периферического роста, уменьшение размеров и плотности очагов на 50%, исчезновение зуда и чувство стягивания кожи. Кожные высыпания представлены участками гиперпигментации и рубцовой атрофии разной степени выраженности.

Клиническая оценка эффективности лечения на основании бальной оценки mRODNAN Skin Score (M±m*)

	Клиническая оценка (в баллах)		
	До лечения	После 1 курса	После 3 курсов
Пациенты(n=14)	15,85±3,97*	11,5±3,22 *	8±3,01*

* - P<0,05



Клинический пример

Больная Л., 64 года, поступила с жалобами на множественные очаги на коже области живота, боковых поверхностей туловища, паховой области, поясницы, прав ягодичной области.

Считает себя больной с июля 2004 года, когда впервые заметила появление пят на коже туловища. Обратилась к дерматологу по месту жительства, был поставл диагноз: бляшечная склеродермия. Пациентка была направлена в МОКВД и зат госпитализирована в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ М.Ф. Владимирского. С 2004 по 2010 гг. пациентка неоднократно получала лечен стандартной терапией (пенициллин, лонгидаза, АТФ, трентал, наружное лечение гел «Троксевазин», 20% раствором димексида) в отделении МОНИКИ. На фоне лечен отмечалось улучшение в виде разрешения венчиков гиперемии, однако максимальн длительность **ремиссии** составляла **не более 3 месяцев**. В ноябре 2011г. отмети прогрессирование заболевания в виде распространения патологического процесса кожу паховой и ягодичной области, появление венчиков гиперемии вокруг «стары очагов.

При осмотре: патологический процесс локализован на коже боковой поверхност живота с обеих сторон, паховой области, пояснице, ягодичной области. Представл бляшками белесоватого цвета размером от 2*4 до 10 *25 см плотноватой консистенц с участками атрофии и выраженным венчиком гиперемии. Индекс **mRodnan** составил **баллов.** Субъективно беспокоит незначительный зуд, чувство стянутости кожи.

Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, недостаточност кардии, трикуспидальная недостаточность.

В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапи (непродолжительные ремиссии, частые обострения заболевания) больной была назначен **экстракорпоральная фотохимиотерапия**.

Побочных реакций и осложнений в процессе лечения выявлено **не был** Отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса. Посл 1 курса венчики гиперемии разрешились, высыпания побледнели, плотность очаг несколько уменьшилась, зуд и чувство стянутости кожи не беспокоили. Ремисси составила 3 месяца, индекс mRODNAN 13 баллов. После 2 курса ремиссия составила 1

Therapeutic apheresis – from history via succesful application to the new developments

В связи с этим в настоящее время актуальной задачей является разработка инципиально новых методов лечения. Наиболее перспективным направлением чения аутоиммунных заболеваний служит метод **экстракорпоральной отохимиотерапии (ЭФХТ)** . Сегодня ЭФХТ является методом выбора для лечения циентов с эритродермической формой грибовидного микоза и синдромом Сезари, ансплантации солидных органов. Появились публикации об успешном применении ФХТ в лечении вульгарной пузырчатки, системной красной волчанки, саркоме Капоши др.. Обнадеживающие результаты применения ЭФХТ имеются и при склеродермии, нако данные публикации не носят системный характер (9;10;11;12).

Материалы и методы

Общее количество больных	**14**
Мужчины	**1**
Женщины	**13**
Возраст	**от 14 до 63**
Бляшечная склеродермия	**12**
Линейная склеродермия	**2**

е пациенты прошли комплексное обследование в соответствии с международными ритериями оценки признаков системности заболевания **VEDOSS** (Very Early Diagnosis Systemic Sclerosis) (13). Ранняя системная склеродермия (VEDOSS) - состояние, арактеризующееся развитием феномена Рейно и/или отечности кистей с элементами еродактилии, аутоиммунных нарушений.

- у 2 больных были выявлены положительный антинуклеарный фактор;
- у 1 больной определялся феномен Рейно.

Таким образом, у **3** больных были выявлены **признаки системности заболевания**.

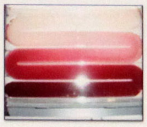
е больные имели устойчивое к проводимой терапии течение заболевания, с частыми остречениями. Неоднократно получали лечение в отделении дерматовенерологии и матоонкологии МОНИКИ и по месту жительства. В связи с недостаточной инической эффективностью предшествующего лечения, непродолжительностью иссии, тяжестью течения заболевания, было проведено лечение ЭФХТ.

Методика

Методика ЭФХТ заключалась в следующем: за 1,5-2 ч до процедуры больной принимал фотосенсибилизатор 8-МОП (оксорален-ультра) в дозе 0,6 мг/кг. Затем проводили прерывистую процедуру лейкафереза на клеточном сепараторе HAEMONETICS MCS+, в течение которой выделяли 200 мл обогащенной лейкоцитами крови, содержащей в среднем 2,4-3,6x10^9 мононуклеарных клеток, которую подвергали УФА-облучению (длина волны 320-400 нм) в течение 40 мин. Лейковзвесь имела гематокрит от 2-5 до 7%. После облучения клетки реинфузировали. Курс лечения состоял из 4 сеансов, проводимых 2 раза в неделю. Повторный курс терапии назначали при возникновении обострения заболевания.

1: Эксфузия крови в ротор сепаратора клеток

2: Выделение и сбор мононуклеарных клеток



3: Мононуклеарные клетки подвергаются УФ облучению

4: Реинфузия

ящев, индекс m RODNAN 11 баллов. После 3 курса лечения **ремиссия** составляет **12 ящев,** индекс **m RODNAN 9 баллов**

До лечения

После лечения

Заключение

Результаты наших исследований свидетельствуют о высокой клинической ективности экстракорпоральной фотохимиотерапии в комплексном лечении ниченной склеродермии. Дальнейшее изучение этого метода позволит выработать цепцию иммунотропного механизма действия данного метода лечения и внедрить его ндарты лечебной практики.

Список использованной литературы:
1. Н.Г. Гусева. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002г., Т. №4, с.5-15.
2. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К. и др. Вестник дерматологии и венерологии. 2007г., Т. №5, с.57-59.
3. Ю.С. Бутов, Р.Т. Тогузов. Некоторые аспекты патогенеза, клиника и терапия склеродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002г., Т. №4, с.16.
4. Lynne S. Peterson, M.D., Audrea M. Nelson, M.D., W.P. Daniel Su, M.D. Classification of Morphea (Localized Scleroderma). Mayo Clin. Proc. November 1995, Vol. 10, P. 1068-1074.
5. Armando Gabrielli, M.D., Enrico V. Avvedimento, M.D., and Thomas Krieg, M.D. N Engl J Med 2009 и 360:1989-2003.
6. В.А.Волнухин, Н.Л.Мурадян, О.В.Выборнова, О.В.Боровая «Фотохимиотерапия склеродермии и склеродермоподобных заболеваний кожи» Вестник Дерматологии и Венерологии, Москва, ООО «ДЭКС-Пресс», 2008 г., №4, стр. 39-48
7. Прокушева Т.В. Новый иммунокорригирующий метод терапии в лечении очаговой склеродермии у детей//Социально значимые заболевания в дерматовенерологии. VI Науч.-практ. конф.: сб. тез.- М., 2006. -С.143 144.
8. Белова Е.А. Витамины-антиоксиданты и полиненасыщенные жирные кислоты в терапии склеродермии //Рос. журн. кож. и вен. болезней. 2004. - №5. - С.24-27.
Edelson R.L., Berger C.L., Gasparro F.P.//N.Engl.J.Med.-1987.-Vol.316.-P.297-303.
10. А.В. Кильдюшевский, В.А. Молочков, А.Я. Ольшанский и др. Адаптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофереза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010г., с.4-10
Cribier B., Faradji T., LeCoz C. etal.//Dermatology.-1995.-Vol.191.-P.25-31.
Rook A.H.,Suchin K.R., Kao D.M. et al. //L.InvestDermatol.Symp.Proc.-1999.Vol.4.-P.85-90
Matuice-Gerinic A.//Annals of Rheumatology diseases.-2009.-Vol.68.-P.1377-1380
14. Ronald A. Asherson. The skin in systemic auto immune diseases// Hand book of systemic auto immune diseases.-2006.-Vol.5.-P.125-126;
15. Usmani N, Murphy A, et al. Photochemotherapy for localized morphoea: effect on clinical and molecular markers// Clin. Exp. Dermatol. -2008. -Vol.33. -P. 68.