

УДК: 615.37: 615.246.2

ИММУНОСОРБЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К. И. БАРДАХИВСКАЯ¹, Н. М. ГУРИНА¹,
Т. М. КУЧМЕРОВСКАЯ², В. Г. НИКОЛАЕВ¹

¹ Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Киев

² Институт биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины, Киев

E-mail: luna@onconet.kiev.ua

Обзор основывается на данных применения иммуносорбции для лечения аутоиммунных заболеваний. Сделан акцент на наиболее распространенные аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз и др. Также приведены основные сведения, касающиеся патогенеза этих заболеваний. В связи со сложностью механизмов, лежащих в основе аутоиммунных заболеваний, их лечение наряду с использованием традиционной терапии требует новых подходов. Одним из них, как подтверждают данные литературы и наши исследования, является иммуносорбция. Показано, что иммуносорбция благодаря ее высокой эффективности и безопасности может использоваться как самостоятельный, так и дополнительный метод в комплексной терапии аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: иммуносорбция, иммуносорбент, аутоиммунные заболевания.

Одной из главных проблем современной медицины являются аутоиммунные заболевания, которыми страдает 5–10% популяции людей. Свое название они получили в связи с тем, что в системе защиты организма от аутореактивных лимфоцитов иногда возникают существенные нарушения, приводящие к атаке со стороны иммунной системы организма хозяина.

Еще в 70-е годы XX в. было обнаружено, что при нормальных физиологических условиях в организме может присутствовать постоянно рециркулирующий пул аутореактивных клеток. Наличие его в крови существенно повышает риск возникновения аутоиммунных реакций [1]. Активность этих клеток в нормальных условиях регулируется иммунологической клональной анергией и клональной супрессией. В случае возникновения дисфункций в этих путях регуляции наблюдается активация аутореактивных клонов Т- и В-клеток и развитие клеточно-опосредованного или гуморального ответа против аутоантигенов. Это, в свою очередь, может привести к серьезным повреждениям клеток и органов, иногда с фа-

тальными последствиями. Механизм развития большинства аутоиммунных заболеваний опосредован аутореактивными Т-клетками.

В настоящее время иммунологам известно более 80 различных аутоиммунных заболеваний [2]. Кроме самых распространенных — ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита, — другими заболеваниями страдает около 5% населения западных стран, из них 2/3 — женщины [3, 4]. Согласно данным литературы, аутоиммунные заболевания разделяют на две большие группы: органоспецифические и системные (табл. 1).

Актуальной проблемой медицины является не только выяснение этиологии этих заболеваний, но и разработка эффективных методов лечения на основе всестороннего изучения патогенеза. Существуют различные схемы лечения аутоиммунных заболеваний, основывающиеся на использовании глюкокортикоидных гормонов, алкилирующих цитостатиков, иммуносупрессивных препаратов, а также экстракорпоральных методов терапии.

Базисной терапией в лечении тяжелых форм аутоиммунных заболеваний являются

Таблица 1. Наиболее распространенные аутоиммунные заболевания человека

| Заболевания | Аутоантиген | Иммунный ответ |
|---|---|---|
| <i>Органоспецифические аутоиммунные заболевания</i> | | |
| Тиреоидит Хашимото | Протеины и клетки щитовидной железы | Аутоантитела |
| Болезнь Аддисона | Адреноциты | Аутоантитела |
| Аутоиммунная гемолитическая анемия | Мембраны эритроцитов | Аутоантитела |
| Синдром Гудпасчера | Базальная мембрана почечных клубочков и дыхательного эпителия | Аутоантитела |
| Хронический активный гепатит | Компоненты ядра клеток гладких мышц | Аутоантитела |
| Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура | Тромбоциты | Аутоантитела |
| Диабет I типа (ювенильный) | β -Клетки поджелудочной железы | Аутоантитела, T _{DTN} клетки |
| Миастения | Ацетилхолиновый рецептор | Аутоантитела |
| Инфаркт миокарда | Клетки миокарда | Аутоантитела |
| Спонтанное бесплодие | Сперма | Аутоантитела |
| <i>Системные аутоиммунные заболевания</i> | | |
| Рассеянный склероз | Белое вещество мозга | T _{H1} клетки, T _C клетки, аутоантитела |
| Ревматоидный артрит | Соединительная ткань, IgG | Аутоантитела, иммунные комплексы |
| Склеродермия | Протеины ядер клеток сердца, почек, пищеварительного тракта, легких | Аутоантитела |
| Системная красная волчанка | ДНК, ядерные протеины, мембраны эритроцитов и тромбоцитов | Аутоантитела, иммунные комплексы |

глюкокортикоидные гормоны. Однако длительное использование глюкокортикостероидов, особенно в высоких дозах, может привести к тяжелым осложнениям: синдрому Иценко–Кушинга, стероидному диабету, нарушению минерального и водного обмена, появлению стероидных язв желудка и кишечника, развитию остеопороза, психическим расстройствам, активации туберкулезного процесса, очаговой инфекции и др. Более того, гормональная терапия способствует повышению риска развития серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, стероидный психоз, усиление судорожных припадков являются противопоказаниями к продолжению применения глюкокортикостероидных препаратов.

Одним из наиболее эффективных и безопасных методов лечения аутоиммунных заболеваний является экстракорпоральный метод терапии с использованием специфических иммуносорбентов. Несмотря на то, что иммуносорбция как метод выделения

или извлечения определенных биохимических субстанций известна около 30 лет, лишь недавно ее стали применять для лечения аутоиммунных заболеваний.

Использование этого метода в клинической практике позволяет удалять значительное количество иммуноглобулинов из кровяного русла с минимальными побочными эффектами, которые присущи другим эффективными методами. При иммуносорбции из кровотока устраняется около 75–80% аутоантител и иммунных комплексов [5]. Следует отметить, что распределение иммуноглобулинов между внутри- и вневазкулярными компартментами приблизительно одинаково. Воспалительные процессы очень часто сосредоточены именно в тканях, а не сосудах, поэтому устранение иммуноглобулинов из циркулирующей крови не останавливает иммунный процесс. Именно в связи с этим в клинической практике были предложены экстракорпоральные процедуры из повторяющихся циклов, которые должны были обеспечивать перераспределение патологи-

ческих аутоантител, показана их эффективность в терапии системной красной волчанки [6]. Эти исследования продемонстрировали, что использование иммуносорбции для удаления аутоантител является более эффективным по сравнению с плазмаферезом [7]. Однако следует иметь в виду, что почти полное извлечение из кровотока IgG может привести к иммунодефициту.

На сегодняшний день все данные клинического использования иммуносорбции базируются на редких случаях применения этого метода, а также на индивидуальных наблюдениях. Поэтому экстракорпоральная иммуносорбция преимущественно используется для терапии заболеваний в том случае, когда применение цитостатиков противопоказано [8]. Однако чаще всего из-за сложности патогенеза большинства аутоиммунных заболеваний достичь иммуносупрессии можно лишь при адекватном выборе схем лечения, включающих иммуносорбцию в комбинации с химиопрепаратами. Более того, применение иммуносорбции для лечения аутоиммунных заболеваний требует профессионального обоснования выбора соответствующих сорбентов для проведения иммуносорбции.

Как правило, сорбенты, используемые для иммуносорбции, разделяют на три категории: неселективные, с низкой селективностью и с высокой степенью селективности. Неселективные сорбенты (декстрансульфат, триптофан-, фенилаланинсодержащие и другие) способны сорбировать такие компоненты плазмы крови, как фибриноген, альбумин, липиды, иммуноглобулины. Сорбенты с низкой селективностью (с иммобилизованным стафилококковым протеином А, антителами к Ig человека и другими) имеют сродство к определенной фракции протеинов плазмы. Сорбенты с высокой степенью селективности извлекают только определенные протеины без изменения концентрации других компонентов плазмы пациента (табл. 2).

Следует отметить, что уже во второй половине XX в. для купирования моно- и полиорганной недостаточности у больных с успехом применяли неспецифическую экстракорпоральную терапию — гемодиализ, плазмаферез и гемосорбцию, в том числе и на активированных углях (геокарбоперфузия) [9].

Первым значительным результатом применения гемосорбции в лечении аутоиммунных заболеваний стало использование этого метода при псориазе Лопухиным и соавт. [10], которые провели процедуру на углях

ИГИ на восьми больных распространенным псориазом с тенденцией к эритродермии. После гемосорбции наблюдали регрессию псориазических высыпаний начиная со следующего дня, а через 2–3 нед у четырех больных из восьми кожные покровы очистились полностью, у трех была купирована псориазическая артропатия. В последующем метод гемосорбции был использован для лечения целого ряда аутоиммунных заболеваний.

Однако, учитывая сложность патогенеза аутоиммунных заболеваний, применение лишь неспецифических эфферентных методов в схемах лечения является недостаточным. Так, для системной красной волчанки было четко показано, что ведущая патогенетическая роль принадлежит антителам к ДНК [11]. Эти антитела являются диагностическим маркером и имеют прогностическое значение в связи с тем, что существует прямая связь между характеристиками анти-ДНК антител и повреждением тканей [12–15]. Впервые Terman et al. [16] для экстракорпоральной терапии системной красной волчанки, осложненной волчаночным нефритом, использовали селективные ДНК-содержащие углеродные сорбенты. Проведение иммуносорбции приводило к значительному снижению концентрации антител к ДНК, циркулирующих в крови иммунных комплексов, а также уменьшению содержания депозитов иммунных комплексов в почечной ткани.

В развитии волчаночного нефрита важная роль принадлежит циркулирующим положительно заряженным анти-ДНК антителам класса IgG, которые связываются с гепарансульфатом — основным гликозаминогликаном клубочковой базальной мембраны более прочно, чем нейтральные анти-ДНК антитела. Suzuki et al. [17] изучая реагирование анти-ДНК антител с панелью гликозаминогликанов с использованием метода иммуноэнзимного анализа, обнаружили, что анти-ДНК антитела перекрестно реагируют с декстрансульфатом, гиалуроновой кислотой и хондроитинсульфатом. В экспериментах *in vitro* при совместном внесении плазмы крови больных системной красной волчанкой и декстрансульфатцеллюлозного иммуносорбента уровни анти-ДНК антител снизились, а анти-RNP, анти-Sm, анти-SSA, анти-SSB не изменились. Эти данные свидетельствуют о том, что декстрансульфатсодержащие иммуносорбенты могут эффективно удалять положительно заряженные анти-ДНК антитела из плазмы. К такому же

Таблица 2. Сорбенты, используемые в Европе для лечения аутоиммунных заболеваний

| Сорбенты | Selesorb | Immusorba-TR 50, Immusorba-PH 350 | Prosorba | Immunosorba | Ig-Therasorb | Miro |
|---------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|
| Производитель | Kaneka, Wiesbaden, Германия | Asahi-Medical, Япония (DIAMED, Koln) | Fresenius, St. Wendel, Германия | Fresenius, St. Wendel, Германия | Plasmaselect, Teterow, Германия | Fresenius, St. Wendel, Германия |
| Лиганды | | Триптофан, фенилаланин | Протеин А | Протеин А | Поликлональные антитела овцы к Ig человека | C1q |
| Матрица | Декстран-сульфат | Поливиниловый спирт | Силикагель | Сефароза | Сефароза | Полиакрилат |

выводу пришли другие исследователи при изучении высокоаффинных анти-ДНК антител у пациентов с волчаночным нефритом, которым проводили иммуносорбцию с использованием декстрансульфатцеллюлозного сорбента [18]. Однако у больных с низкими титрами анти-ДНК антител в плазме и уже развившимся нефротическим синдромом реакция на иммуносорбцию была менее выражена, чем у пациентов с высокими титрами анти-ДНК антител без нефротического синдрома, что свидетельствует о том, что проведение иммуносорбции у больных с ранними стадиями волчаночного нефрита более эффективно [19]. Значительно снижался уровень анти-ДНК антител и иммунных комплексов в сыворотке крови больных волчаночным нефритом и при использовании фенилаланинсодержащих иммуносорбентов Immusorba-PH 350 [20]. Авторы полагают, что комбинация иммуносорбции и кортикостероидной терапии является эффективным и безопасным лечением волчаночного нефрита.

Амосова и соавт. [21] использовали отечественные гранулированные углеродные непокрытые (СКН) и покрытые ДНК (ГУДС, рис. 1) сорбенты для лечения больных системной красной волчанкой в условиях двойного слепого контролируемого исследования. При сравнении результатов после неспецифической и специфической гемосорбции было выявлено более благоприятное воздействие последней на иммунный статус больных: уже после одного сеанса повышалась активность комплемента и снижалось содержание IgG, анти-ДНК антител, а к концу лечения уменьшалась концентрация циркулирующих иммунных комплексов. Эти данные могут указывать на подавление активности гуморального звена иммунитета и уменьшение выраженности иммунокомплексной аутоагрессии. При использовании неспецифической гемосорбции таких изменений не на-

блюдали. Выявленные различия подтверждались и при оценке состояния клеточного иммунитета. Отличительной особенностью иммуносорбции на ДНК-содержащих сорбентах являлось ее благоприятное воздействие на клинические проявления волчаночного нефрита, что, возможно, обусловлено снижением концентрации анти-ДНК антител, циркулирующих в крови иммунных комплексов, активацией макрофагальной системы, стромальных клеток и элиминацией из почечной ткани депозитов иммунных комплексов и IgG. Результат лечения, по видимому, связан не столько с элиминацией анти-ДНК антител во время гемоперфузии, сколько с последующей перестройкой клеточного звена иммунитета.



Рис. 1. Колонки с иммуносорбентом ГУДС (гранулированный углеродный ДНК-содержащий), Украина

Отдельного обсуждения заслуживают иммуносорбенты, содержащие в качестве лиганда протеин А. Braun и Risler [6] изучали влияние иммуносорбции с использованием стафилококкового протеин А-содержащего сорбента на гуморальный и клеточный иммунитет, используя стандартные иммунологические методы. Было обнаружено снижение количества иммуноглобулинов всех подклассов, уменьшение концентрации антител к ДНК, клубочковой базальной мембране (anti-GBM), кардиолипину, человеческому лейкоцитарному антигену (anti-HLA). Эти данные свидетельствуют о том, что наряду с удалением иммуноглобулинов иммуносорбция оказывает модулирующее действие на гуморальный и клеточный иммунитет. Braun et al. [22] проводили сеансы иммуносорбции на протеин А-содержащем сорбенте больным тяжелой формой системной красной волчанки, резистентной к обычной терапии. У семи пациентов из восьми отмечали ремиссию. В плазме крови снижались уровни аутоантител и иммунных комплексов. На основании полученных результатов авторы полагают, что иммуносорбция может быть эффективным методом лечения больных тяжелой формой системной красной волчанки, резистентной к химиопрепаратам. Выявлено также, что протеин А-иммуносорбция приводила к снижению протеинурии, концентрации анти-ДНК антител у пациентов с нефротическим синдромом при липопротеиновой гломерулопатии, что позволяло снизить дозы глюкокортикостероидных препаратов [23, 24].

Эффективным средством лечения некоторых видов нефротических синдромов у больных системной красной волчанкой, резистентных к кортикостероидным препаратам, является использование декстрансульфатцеллюлозных сорбентов [25]. Декстрансульфат имеет высокое сродство к антителам к ДНК, кардиолипину и липопротеинам низкой плотности. Связывание антител с декстрансульфатом предотвращает их связывание с гепарансульфатом клубочковой базальной мембраны, что приводит к уменьшению протеинурии. Применение декстрансульфатцеллюлозных колонок может быть эффективным средством лечения как активной системной красной волчанки, так и ее неактивной формы с рефрактерными нефротическими состояниями. Экстракорпоральная адсорбция с использованием декстрансульфатцеллюлозных сорбентов у больных системной красной волчанкой дает возможность удалять из циркуляции не

только анти-ДНК антитела, но и высокоavidные патогенные анти-ДНК субгруппы, положительно заряженные антитела, антитела к кардиолипину, анафилатоксины [26]. Иммуносорбция на декстрансульфатсодержащих сорбентах также может быть использована для лечения больных антифосфолипидным синдромом, а протеин А-иммуносорбция — при смешанных заболеваниях соединительной ткани [27].

Известно, что в 90% случаев системной красной волчанкой поражаются женщины детородного возраста [28]. Показано, что в результате лечения иммуносорбцией на ДНК-содержащем сорбенте 35 беременных женщин, страдающих системной красной волчанкой, количество осложнений, выкидышей и преждевременных родов было в 3 раза меньше, нежели в аналогичной группе из 34 больных, получавших традиционную химиотерапию [29].

Метод иммуносорбции может успешно использоваться в лечении больных различными нефропатиями как иммунологического, так и неиммунологического генеза [30]. Нефротический синдром у пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом характеризуется сегментарным склерозом клубочков и тяжелой протеинурией. Иммуносорбция на протеин А-, триптофан- и анти-Ig-содержащих сорбентах уменьшает протеинурию и стабилизирует или улучшает функцию почек. Рецидивы фокально-сегментарного гломерулосклероза и нефротического синдрома возникают у 15–55% пациентов после трансплантации почки [31–35]. Это свидетельствует о том, что в плазме больных содержится один или несколько факторов, которые повышают клубочковую проницаемость для протеинов. Применение иммуносорбции способствует удалению этих веществ из плазмы и приводит к эффективному снижению протеинурии [36].

Известно, что при подготовке к трансплантации почки проводят типирование системы главного комплекса гистосовместимости (HLA). Анти-HLA антитела относятся к иммуноглобулинам класса G и имеют значение в реакции отторжения трансплантата. Способность протеин А-содержащих сорбентов удалять IgG может эффективно использоваться для лечения острых отторжений [37, 38]. Проведение иммуносорбции на протеин А-содержащих сорбентах диализным больным с высокими уровнями анти-HLA антител перед трансплантацией почки позволяло избежать отторжений трансплантата [39].

Большую группу заболеваний с аутоиммунным компонентом составляют болезни системы крови, при которых объектом аутоиммунной атаки становятся клетки крови: аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, идиопатическая лейкопения. При этих патологических состояниях преобладающая роль обычно принадлежит гуморальным факторам аутоиммунитета [40]. Snyder et al. [41] проводили сеансы экстракорпоральной терапии с использованием протеин А-содержащих иммуносорбентов у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, обусловленной ВИЧ-инфекцией. При таких состояниях у большинства больных обнаруживают ассоциированные с поверхностью тромбоцитов IgG. После иммуносорбции отмечали снижение IgG и циркулирующих иммунных комплексов. Аналогичные данные получены рядом авторов [42, 43] при использовании иммуносорбции на протеин А-содержащем сорбенте у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, резистентной к стероидной терапии. Применение протеин А-иммуносорбции у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой, сопровождающейся тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, приводило к снижению концентрации анти-ADAMST-13 аутоантител [44]. Использование иммуносорбента Ig-Adsopak позволяло уменьшить концентрацию циркулирующих иммунных комплексов и IgG в плазме больных тромбоцитопенией, резистентной к лекарственной терапии и хирургическому лечению, включая спленэктомию [45]. Julius et al. [46] полагают, что в связи с эффективным и специфическим удалением патогенных антител к клеткам крови на Ig-содержащем сорбенте Ig-Therasorb метод иммуносорбции можно успешно применять при лечении беременных. Эффективным оказалось проведение иммуносорбции на протеин А-содержащем сорбенте и у больных гемофилией — патологии наследственного дефицита факторов VIII и IX [38]. Одно из наиболее серьезных проявлений этого заболевания — появление антител — ингибиторов факторов VIII и IX, которые представляют собой иммуноглобулины класса Ig преимущественно подкласса IgG 4. Антитела к фактору VIII могут выявляться также и при других заболеваниях [47]. Успешное применение иммуносорбции у больных гемофилией связано не только с удалением антител — ингибиторов факторов VIII и IX, но также с последующим поддержанием гемо-

статических уровней факторов коагуляции, что способствует улучшению заживления ран при травмах и хирургических вмешательствах [48].

Способность протеин А-содержащих сорбентов связывать циркулирующие иммунные комплексы и высокоавидные IgG использовали при проведении экстракорпоральной иммуносорбции у онкологических больных [49, 50]. Взаимодействие Fc-рецепторов антител в циркулирующих иммунных комплексах с протеином А дает такие специфические результаты, как удаление иммуносупрессивных иммунных комплексов из циркуляции, снижение в плазме больных уровней C3a, C4a и C5a, повышенных вследствие активации системы комплемента, высвобождение антител из иммунных комплексов [51]. Показано, что иммуносорбция на протеин А-содержащем сорбенте, проведенная 16 котам с лимфосаркомой, вызванной вирусом кошачьего лейкоза, с целью удаления IgG и циркулирующих иммунных комплексов из плазмы, приводила к полному клиренсу вируса и продолжительной регрессии опухоли у 9 котов, а регрессии без клиренса вируса — у 2 [52]. Эти данные свидетельствуют о том, что метод иммуносорбции может успешно применяться в комплексном лечении онкологической патологии.

Положительные результаты были получены и при использовании иммуносорбции у больных с неврологическими заболеваниями аутоиммунного генеза [53]. При нарушении передачи возбуждения в нервно-мышечном синапсе вследствие аутоиммунного повреждения его никотиновых холинэргических рецепторов у человека развивается миастения. Заболевание обусловлено накоплением аутоантител, взаимодействующих с ацетилхолиновыми рецепторами и конкурирующих с ацетилхолином. Определенную роль в развитии этой патологии играют Т-лимфоциты. Verta et al. [54] использовали иммуносорбцию на протеин А-содержащем сорбенте у больных миастенией с целью удаления антител к ацетилхолиновым рецепторам. По мнению авторов, стафилококковый протеин А — оптимальный лиганд для удаления этих антител, преимущественно являющихся IgG. В результате иммуносорбции у больных, резистентных к иммуносупрессивной терапии, концентрация антител к ацетилхолиновым рецепторам в плазме снизилась на 82%, а IgG — на 71%. Benny et al. [55] также отметили эффективность иммуносорбции у больных миастенией. Улучшение неврологического статуса было определено

у 10 пациентов из 12 по 20-балльной шкале. При этом уровни антител к ацетилхолиновым рецепторам снизились на 68%, а иммуноглобулинов G, M, A — на 86%, 54% и 39% соответственно. Связывание антител к ацетилхолиновым рецепторам с участком рецептора в поперечно-полосатой мышце приводит к повреждению и блокированию рецептора. Kes et al. [56] использовали новые иммуносорбенты Medisorba MG, специально синтезированные для лечения больных миастенией, в которых лигандом является синтетический пептид Torpedo 183–200, аналог участка рецептора, отвечающего за связывание с антителами к нему. В результате иммуносорбции клиническое улучшение отмечалось у 78% больных. Аналогичные результаты были получены Nakaji и Hayashi [57], которые также использовали иммуносорбент Medisorba MG у больных миастенией. Применение IgG-иммуносорбции при миастении и миастеническом синдроме Ламберта–Иттона сопровождалось эффективным удалением антител из плазмы крови пациентов, что, в свою очередь, приводило к модификации цитокинового баланса, а именно регуляции ИЛ-10 и снижению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-18 и ИЛ-17 [58]. Использование иммуносорбции на триптофансодержащих сорбентах у больных миастенией позволяло снизить уровень аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам на 50–60% за один сеанс, уменьшить период госпитализации пациентов приблизительно на 60% и сократить количество миастенических кризов в течение года на 89% [59]. Исследователи полагают, что иммуносорбция благодаря ее эффективности и отсутствию осложнений должна быть включена в комплекс терапевтических мероприятий для стабилизации и оптимизации состояния неврологических больных.

Экстракорпоральная иммуносорбция используется и при других тяжелых нейроиммунологических заболеваниях: рассеянном склерозе, синдроме Гийена–Барре, синдроме Фишера [60, 61]. При синдроме Гийена–Барре и его разновидности — синдроме Фишера — в плазме крови больных присутствуют антиганглиозидные антитела [62]. Показано, что после 4–9 сеансов иммуносорбции на триптофансодержащем сорбенте у больных с синдромом Фишера значительно снижались титры анти-GQ1b ганглиозидных антител [63]. Кроме удаления патогенных антител, Chida et al. [64] отмечали уменьшение проявлений офтальмоплегий, арефлексий и атаксий, но не предотвращение появления лицевого паралича. При сравнении иммуно-

сорбции на триптофан- и фенилаланинсодержащих сорбентах при лечении больных с синдромом Фишера было выявлено, что более эффективно удаляет анти-GQ1b ганглиозидные антитела триптофансодержащий сорбент [65]. На триптофансодержащем сорбенте TR-350 и модифицированном TR-350S, который был синтезирован для уменьшения адсорбции фибриногена, проводили иммуносорбцию больным с синдромом Гийена–Барре и синдромом Фишера. Показано, что сорбционная способность удаления анти-GQ1b ганглиозидных антител у TR-350 выше, чем TR-350S [66].

Рассеянный склероз — демиелинизирующее заболевание, обусловленное аутоиммунным процессом Т-клеточной природы [67]. Механизмы аутоиммунного поражения нервной системы индуцируются при подавлении супрессорных механизмов регуляции иммунной реактивности. При рассеянном склерозе одновременно присутствуют элементы недостаточности и гиперактивации иммунной системы [68]. Hosokawa et al. [69] проводили иммуносорбцию с мембранным плазмаферезом 16 пациентам рассеянным склерозом. Иммуносорбцию с использованием колонок на основе поливинилспиртового геля проводили пациентам сначала 2 раза, затем — 1 раз в нед в течение 2 мес, а потом 1 раз в 2 нед. В результате терапии в плазме крови больных значительно повышалось содержание естественных киллеров и Т-хелперов. У всех больных при этом увеличивалась мышечная сила. Yamazaki et al. [70] полагают, что для лечения больных рассеянным склерозом более эффективной является иммуносорбция с использованием фенилаланинсодержащих сорбентов по сравнению с триптофансодержащими. Проведение 7–10 сеансов иммуносорбции больным с тяжелыми и продолжительными рецидивами рассеянного склероза, резистентным к высоким дозам кортикостероидов, позволило снизить в плазме крови концентрацию IgG, фибриногена и комплемента C3 у всех обследованных пациентов [71]. Более того, в течение более 7 лет у некоторых больных рецидивы отсутствовали, в то время как у других пациентов они были клинически умеренными. Эти данные свидетельствуют о том, что иммуносорбция может быть как дополнительным, так и альтернативным методом лечения больных с тяжелыми рецидивами рассеянного склероза, резистентных к высоким дозам кортикостероидных препаратов.

В наших исследованиях на модели рассеянного склероза у морских свинок (экспери-

ментальный аллергический энцефаломиелит) были выявлены существенные нарушения липидного обмена, активности гидролитических энзимов сыворотки крови, а также низкая обеспеченность организма животных витамином В₁₂ [72]. Для лечения экспериментального аллергического энцефаломиелита мы использовали иммуносорбцию на сорбентах с иммобилизованным основным протеином миелина. Установлено, что синтезированные иммуносорбенты удаляют из сыворотки крови до 32% антител к основному протеину миелина — причинному аутоантигену рассеянного склероза — и имеют большую терапевтическую эффективность по сравнению с неспецифическими гемосорбентами [73, 74].

При полинейропатии, вызванной процессом демиелинизации периферических нервных волокон и характеризующейся наличием антител к антимиелинассоциированному гликопротеину, может использоваться иммуносорбция на сорбенте Globaffin, который представляет собой сефарозу с ковалентно связанными на ее поверхности пептидами [75]. По мнению Rech J. et al. [76], применение иммуносорбции в комбинации с моноклональными анти-CD20 антителами является эффективным методом лечения пациентов с полинейропатией вследствие демиелинизации и может использоваться как альтернативный способ терапии при прогрессировании заболевания.

Иммуносорбционная терапия применяется также при лечении ревматоидного артрита — системного заболевания с преобладающим поражением суставов. Основным фактором поражения служит Т-клеточный механизм, обусловленный активацией CD4⁺-лимфоцитов типа Th1. При ревматоидном артрите выявляют ряд антител, в том числе к IgG, коллагену, гистонам, ДНК, компонентам цитоскелета. Определенную роль в патогенезе заболевания играет формирование иммунных комплексов и отложение их в суставах. Wiesenhutter et al. [77] исследовали иммуносорбцию на протеин А-содержащем сорбенте у больных ревматоидным артритом, резистентных к обычной терапии. Пациентам проводили по 12–15 сеансов иммуносорбции в течение 12 нед. Все пациенты хорошо переносили экстракорпоральную терапию, продолжительность ремиссии составляла 5–6 мес. Однако, несмотря на эффективность протеин А-иммуносорбции у пациентов с тяжелыми формами ревматоидного артрита, стоимость 12-недельного курса лечения столь высока

(более 20 000 долл. США), что является финансовым препятствием для использования этой технологии [78]. При иммуносорбции у пациентов с ревматоидным артритом было обнаружено также подавление выработки ФНО-а, ИФН- γ , ИЛ-2 и ИЛ-4 лимфоцитами CD4⁺ и CD8⁺ [79]. Исследование кинетики иммуносорбции позволило установить, что протеин А-содержащий сорбент Prosorba удаляет из плазмы крови больных ревматоидным артритом IgG > IgM, IgA в начале процедуры, а IgM-ревматоидный фактор — не ранее 15-й мин [80]. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов уменьшалась незначительно, а активация комплемента происходила без изменения уровней C3 и C4. Другие авторы показали, что протеин А-иммуносорбция у больных ревматоидным артритом оказывает иммуномодулирующее действие, о чем свидетельствовало увеличение числа активированных и цитолитических Т-клеток, коррелировавшее со снижением количества В-клеток [81]. Обнаружено, что при лечении тяжелых форм ревматоидного артрита протеин А-иммуносорбцией клиническое улучшение состояния наблюдалось у 42% больных [82].

Однако протеин А-иммуносорбция в редких случаях может вызвать вторичные васкулиты. Deodhar et al. [83] описывают случаи развития тяжелых васкулитов у больных ревматоидным артритом и у больных тромбоцитопенической пурпурой после протеин А-иммуносорбции, которые, как полагают, возникали в результате отложения в клубочках почек иммунных комплексов стафилококкового протеина А с антителами к нему.

В свое время Tsuruta et al. [84] использовали для лечения ревматоидного артрита иммуносорбцию на триптофансодержащем сорбенте Immusorba-TR. Экстракорпоральная терапия приводила к снижению концентрации ревматоидного фактора и значительно уменьшению болевого синдрома. Разработчики Immusorba также предложили для лечения ревматоидного артрита фенилаланинсодержащий сорбент Immusorba-PH, поскольку его эффективность удаления из циркуляции анти-ДНК антител, циркулирующих иммунных комплексов, ревматоидного фактора и иммуноглобулинов выше [70, 85]. В экспериментах *in vitro* было показано, что при инкубации 3 мл плазмы крови больных ревматоидным артритом с 1 мл сорбента на основе эпихлорогидринактивированного агарного геля с иммобилизованным IgG концентрация ревматоидного фактора классов IgM, IgG и IgA снизилась на 88%,

74% и 50% соответственно [86]. При этом снижение суммарной концентрации иммуноглобулинов и альбумина не превышало 9%. Kyogoku и Kasukawa [87] разработали для экстракорпоральной терапии ревматоидного артрита колонки G-1, содержащие сферические гранулы ацетата целлюлозы диаметром 2 мм для удаления из циркуляции гранулоцитов, использование которых позволяло достичь регрессии клинических симптомов у больных за счет уменьшения воспалительного процесса.

Примером успешного применения иммуносорбции является экстракорпоральная терапия псориаза с использованием ДНК-содержащих углеродных сорбентов. Псориаз — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, которым страдает 3–5% населения различных стран. В последние 15 лет наблюдается рост количества больных, а также увеличивается доля тяжелых осложнений. У 6–10% больных развивается псориазическая артропатия. Многие пациенты резистентны к различным методам терапии. Snezhkova et al. [88] использовали иммуносорбцию на ДНК-содержащих углеродных сорбентах для лечения больных тяжелой формой псориаза. После проведения экстракорпоральной терапии полная ремиссия наблюдалась у 55,5% больных, продолжительность ремиссии составляла от 7 до 33 мес. При проведении иммуносорбции на ДНК-содержащих углеродных сорбентах больным, страдающим осложненными формами псориаза и распространенным псориазом с торпидным течением, происходила элиминация циркулирующих иммунных комплексов, в основном патогенного мелкодисперсного спектра, аутоантител к антигенам пораженной кожи и печени. Авторы полагают, что использование ДНК-содержащих активированных углеродных сорбентов может оказывать терапевтический эффект при лечении целого ряда аутоиммунных заболеваний. Нами было показано, что отечественный ДНК-содержащий углеродный сорбент — высокоэффективное сорбционное средство для извлечения провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [89].

Эффективность применения ДНК-содержащих углеродных сорбентов была показана при лечении тяжелой гормонозависимой формы бронхиальной астмы [90]. Исследовали 3 группы больных бронхиальной астмой. В 1-й группе проводили гемоперфузию на непокрытых углях марки СКН, во 2-й — на ДНК-покрытых сорбентах, 3-я группа получала консервативную терапию. В результате

лечения значительное улучшение наблюдалось в первой группе — у 8% больных, во второй — 18%, в третьей — 0%; умеренное улучшение — у 67%, 70% и 55% и не было улучшения у 25%, 12% и 45% пациентов, а продолжительность ремиссии составила 6, 7 и 4 мес соответственно. Это дало возможность уменьшить назначаемые дозы кортикостероидов, эуфиллина и частоту ингаляций. При этом отмечено снижение уровней циркулирующих иммунных комплексов и увеличение концентрации фибронектина в плазме крови больных. Установлено, что использование экстракорпоральных методов для лечения бронхиальной астмы повышает чувствительность к лекарственным препаратам, уменьшает объемы поддерживающей терапии, снижает риск развития медикаментозных осложнений [91]. Основанием для применения гемосорбции на ДНК-содержащих углеродных сорбентах является тот факт, что сама бронхиальная астма может рассматриваться как заболевание с признаками аутоиммунной агрессии. Сравнительные исследования гемосорбции с применением ДНК-содержащего углеродного гемосорбента и гемосорбента СКН у 110 больных бронхиальной астмой, показали, что ДНК-содержащий гемосорбент не оказывает отрицательного влияния на иммунологические показатели, не уступает по своему клиническому эффекту традиционному сорбенту СКН и превосходит последний по эффективности у гормонозависимых больных [92]. Известно, что ключевую роль в развитии патологического процесса при аллергической форме бронхиальной астмы играет так называемый IgE-зависимый механизм, характеризующийся повышенным уровнем иммуноглобулина E в плазме крови. В связи с этим для лечения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний был предложен биоспецифический гемосорбент Антиглобулин E, синтезированный путем ковалентной сшивки аминокислоты триптофана к полиакриламиду, который способен избирательно удалять из плазмы иммуноглобулин E [93]. Использование иммуносорбции также приводило к уменьшению бронхиальной обструкции и гиперреактивности бронхов у пациентов и снижению доз препаратов, в том числе и глюкокортикостероидов. На основе этой же матрицы синтезирован другой биоспецифический гемосорбент Овосорб (рис. 2), который представляет собой полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N¹-метиленбисакриламидом, с иммобилизованным биоспецифическим лигандом —



Рис. 2. Колонка с биоспецифическим гемосорбентом «Овосорб» (полиакриламидный гидрогель с иммобилизованным биоспецифическим лигандом овомукоидом), Беларусь

овомукоидом. Овосорб также используется в клинической практике для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями протеиназно-ингибиторного баланса [94].

На основании проанализированных данных становится очевидным, что иммуносорбция занимает важное место в комплексном лечении тяжелых аутоиммунных заболеваний как в связи с ее высокой эффективностью, так и безопасностью применения [8, 95]. Тот факт, что иммуносорбция может быть использована не только на фоне базисной терапии, но и как самостоятельный метод, свидетельствует о несомненной перспективности ее применения для лечения заболеваний аутоиммунного генеза. Это открывает широкие возможности для разработки инновационных технологий для получения новых иммуносорбентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Theofilopoulos A. N.* The basis of autoimmunity: Part 1. Mechanisms of aberrant self-recognition // *Immunology Today*. — 1995. — V. 16, N2. — P. 90–98.
2. *Фаворова О. О.* Аутоиммунные заболевания // *Сорос. обр. журн.* — 1998. — №12. — С. 19–24.
3. *Sinha A. A., Lopez M. T., McDevitt H. O.* Autoimmune diseases: the failure of self tolerance // *Science*. — 1990. — V. 248, N4961. — P. 1380–1388.
4. *Jacobson D. L., Gange S. J., Rose N. R. et al.* Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1997. — V. 84, N3. — P. 223–243.
5. *Keller F., Wagner K., Faber U. et al.* Elimination kinetics of plasma exchange // *Klin. Wochenschr.* — 1983. — V. 61, N22. — P. 1115–1122.
6. *Braun N., Risler T.* Immunoadsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease // *Ther. Apher.* — 1999. — V. 3, N3. — P. 240–245.
7. *Braun N., Gutenberger S., Erley C. M. et al.* Immunoglobulin and circulating immune complex kinetics during immunoadsorption onto protein A sepharose // *Transfus.Sci.* — 1997. — V. 19, Suppl.1. — P. 25–31.
8. *Braun N., Kadar J. G., Risler T.* Therapeutic immunoadsorption — its role in clinical practice // *Ibid.* — 1997. — V. 19, Suppl. 1. — P. 65–69.
9. *Николаев В. Г.* Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике. — К.: Наук. думка, 1984. — 360 с.
10. *Лопухин Ю. М., Молоденков М. Н., Евсеев Н. Г. и др.* Первый опыт применения гемосорбции в лечении псориаза // *Вестн. дерматол. венерол.* — 1980. — №1. — С. 8–12.
11. *Emlen W., Pisetsky D. S., Taylor R. P.* Antibodies to DNA // *Arthr. Rheumat.* — 1986. — V. 29, N12. — P. 1417–1426.
12. *Koffler D., Schur P. H., Kunkel H. G.* Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus // *J. Exp. Med.* — 1967. — V. 126, N4. — P. 607–624.
13. *Koffler D.* Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus // *Annu. Rev. Med.* — 1974. — V. 25. — P. 149–164.
14. *Соловьев С. К., Насонова В. А.* Современные представления об интенсивной терапии системной красной волчанки // *Русск. мед. журн.* — 1998. — Т. 6, №18. — С. 1195–1198.
15. *Бардахівська К. І., Гуріна Н. М., Николаев В. Г.* Спектр ДНК-тропних речовин у хворих на імунозалежні захворювання // *Імунол. алергол.* — 2005. — №1. — С. 25–28.

16. *Terman D. S., Buffaloe G., Mattioli C. et al.* Extracorporeal immunoadsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus // *Lancet*. — 1979. — V. 314, N8147. — P. 824–827.
17. *Suzuki N., Otuka I., Harada T. et al.* Preferential adsorption of cationic anti-DNA antibodies with immobilized polyanionic compounds, dextran sulphate // *Autoimmunity*. — 1994. — V. 19, N2. — P. 105–112.
18. *Funauchi M., Ikoma S., Enomoto H. et al.* High-affinity anti-DNA antibody parallels clinical course of immunosorption therapy for systemic lupus erythematosus // *Intern. Med.* — 1996. — V. 35, N5. — P. 367–372.
19. *Funauchi M., Ikoma S., Imada A. et al.* Combination of immuno-adsorption therapy and high-dose methylprednisolone in patients with lupus nephritis; possible indications in patients with early stage // *J. Clin. Lab. Immunol.* — 1997. — V. 49, N2. — P. 47–57.
20. *Sugimoto K., Yamaji K., Yang K. S. et al.* Immunoadsorption plasmapheresis using a phenylalanine column as an effective treatment for lupus nephritis // *Ther. Apher. Dial.* — 2006. — V. 10, N2. — P. 187–192.
21. *Амосова Е. Н., Яременко О. Б., Снежкова Е. А. и др.* Эффективность иммуносорбции у больных системной красной волчанкой: двойное слепое контролируемое исследование // *Терапевт. арх.* — 1997. — №12. — С. 18–22.
22. *Braun N., Erley C., Klein R. et al.* Immunoadsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — V. 15, N9. — P. 1367–1372.
23. *Xin Z., Zhihong L., Shijun L. et al.* Successful treatment of patients with lipoprotein glomerulopathy by protein A immunoadsorption: a pilot study // *Ibid.* — 2009. — V. 24, N3. — P. 864–869.
24. *Stummvoll G., Aringer M., Smolen J. et al.* IgG immunoadsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — V. 64, N7. — P. 1015–1021.
25. *Daimon S., Saga T., Nakayama M. et al.* Dextran sulphate cellulose columns for the treatment of nephrotic syndrome due to inactive lupus nephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — V. 15, N2. — P. 235–238.
26. *Suzuki K.* The role of immunoadsorption using dextran-sulphate cellulose columns in the treatment of systemic lupus erythematosus // *Ther. Apher.* — 2000. — V. 4, N3. — P. 239–243.
27. *Rummler S., Althaus K., Maak B., Barz D.* A case report of successful treatment with immunoadsorption onto protein A in mixed connective tissue disease in childhood // *Ther. Apher. Dial.* — 2008. — V. 12, N4. — P. 33–42.
28. *Внутренние болезни / Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа и др. — М.: Медицина, 1996. — Книга 7. — 720 с.*
29. *Li G., Zhao Y., Li Y. et al.* Outcome of pregnancy with systemic lupus erythematosus treated with DNA immunoadsorbent // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2002. — V. 37, N3. — P. 139–141.
30. *Sulowicz W., Stompor T.* LDL-apheresis and immunoadsorption: novel methods in the treatment of renal diseases refractory to conventional therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — V. 18, Suppl.5. — P. 59–62.
31. *Haas M., Godfrin Y., Oberbauer R. et al.* Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis // *Ibid.* — 1998. — V. 13, N8. — P. 2013–2016.
32. *Dantal J., Bigot E., Bogers W. et al.* Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — V. 330, N1. — P. 7–14.
33. *Esnault V. L., Besnier D., Testa A. et al.* Effect of protein A immunoadsorption in nephrotic syndrome of various etiologies // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — V. 10, N9. — P. 2014–2017.
34. *Franke D., Zimmering M. T., Wolfish N. et al.* Treatment of focal (and) segmental glomerulosclerosis with plasma exchange and immunoadsorption in children // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — V. 10. — P. 100A–101A.
35. *Dantal J., Godfrin Y., Koll R. et al.* Antihuman immunoglobulin affinity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome // *Ibid.* — 1998. — V. 9. — P. 1709–1715.
36. *Bussemaker E., Passauer J., Franz T. et al.* Tryptophan immunoadsorption strongly reduces proteinuria in recurrent nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — V. 16, N6. — P. 1270–1272.
37. *Mastrangelo F., Pretagostint R., Berloco P. et al.* Immunoadsorption with protein A in humoral acute rejection of kidney transplants: multicenter experience // *Transpl. Proc.* — 1995. — V. 27, N1. — P. 892–895.
38. *Samuelsson G.* Extracorporeal immunoadsorption with protein A: technical aspects and clinical results // *J. Clin. Apheresis.* — 2001. — V. 16, N1. — P. 49–52.
39. *Bevan D. J., Carey B.S., Yaughan R. W. et al.* Anticipation of highly sensitised renal patients' immunoadsorption requirements by prescreening using protein A minicolumns // *Transpl. Int.* — 1996. — V. 9, Suppl. 1. — P. 20–24.

40. *Ярилин А. А.* Основы иммунологии: Учебник. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.
41. *Snyder H. W. Jr., Bertram J. H., Channel M. et al.* Reduction of platelet-binding immunoglobulins and improvement in platelet counts in patients with HIV-associated idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP) following extracorporeal immunoadsorption of plasma over staphylococcal protein A-silica // *Artif. Organs.* — 1989. — V. 13, N1. — P. 71–77.
42. *Howe R. B., Christie D. J.* Protein A immunoadsorption treatment in hematology: an overview // *J. Clin. Apheresis.* — 1994. — V. 9, N1. — P. 31–32.
43. *Kunz K., Kupperman M., Bowe T. et al.* Protein A immunoadsorption column versus splenectomy in the treatment of steroid-resistant immune thrombocytopenic purpura. A cost-effectiveness analysis // *Int. J. Technol. Assess Health Care.* — 1996. — V. 12, N3. — P. 436–439.
44. *Fontana S., Hovinga J.A., Lammle B., et al.* Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura // *Vox. Sang.* — 2006. — V. 90, N4. — P. 245–254.
45. *Bilgir O., Bilgir F., Calan M. et al.* Immunoadsorption method using immunoglobulin Adsopak in adult cases with ITP resistant to splenectomy and other medical therapies // *Transfus. Apher. Sci.* — 2008. — V. 39, N2. — P. 109–113.
46. *Julius U., Patzak A., Schaich M. et al.* Immune thrombocytopenia, anemia and leukopenia during pregnancy. Successful therapy with extracorporeal immunoadsorption // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 1997. — V. 122, N8. — P. 220–224.
47. *Negrier C., Dechavanne M., Alfonsi F. et al.* Successful treatment of acquired factor VIII antibody by extracorporeal immunoadsorption // *Acta Haematol.* — 1991. — V. 85, N2. — P. 107–110.
48. *Freiburghaus C., Berntorp E., Ekman M. et al.* Immunoadsorption for removal of inhibitors: update on treatments in Malmo-Lund between 1980 and 1995 // *Haemophillia.* — 1998. — V. 4, N1. — P. 16–20.
49. *Messerschmidt G. L., Henry D. H., Snyder H. W. Jr. et al.* Protein A immunoadsorption in the treatment of malignant disease // *J. Clin. Oncol.* — 1988. — V. 6, N2. — P. 203–212.
50. *Messerschmidt G. L., Henry D. H., Snyder H. W. Jr. et al.* Protein A immunotherapy in the treatment of cancer: an update // *Semin. Hematol.* — 1989. — V. 26, N2, Suppl.1. — P. 19–24.
51. *Snyder H. W. Jr., Balint J. P., Jones F. R.* Modulation of immunity in patients with autoimmune disease and cancer treated by extracorporeal immunoadsorption with ProSORBA columns // *Ibid.* — 1989. — V. 26, N2. — P. 31–41.
52. *Snyder H. W. Jr., Reed D. E., Jones F. R.* Remission of FeLV-associated lymphosarcoma and persistent viral infection after extracorporeal immunoadsorption of plasma using staphylococcal protein A columns: details of immune response // *Ibid.* — P. 25–30.
53. *Braun N., Bosch T.* Immunoadsorption, current status and future developments // *Exp. Opin. Invest. Drugs.* — 2000. — V. 9, N9. — P. 2017–2038.
54. *Berta E., Confalonieri P., Simoncini O. et al.* Removal of antiacetylcholine receptor antibodies by protein A immunoadsorption in myasthenia gravis // *Int. J. Artif. Organs.* — 1994. — V. 17, N11. — P. 603–608.
55. *Benny W. B., Sutton D. M. C., Oger J. et al.* Clinical evaluation of staphylococcal protein A immunoadsorption system in the treatment of myasthenia gravis patients // *Transfusion.* — 1999. — V. 39. — P. 682–687.
56. *Kes P., Basic-Jukic N., Juric I. et al.* Therapeutic apheresis: selective methods // *Acta. Med. Croatica.* — 2008. — V. 62, Suppl.1. — P. 49–59
57. *Nakaji S., Hayashi N.* Adsorption column for myasthenia gravis treatment: Medisorba MG-50 // *Ther. Apher. Dial.* — 2003. — V. 7, N1. — P. 78–84.
58. *Baggi F., Ubiali F., Nava S. et al.* Effect of IgG immunoadsorption on serum cytokines in MG and LEMS patients // *J. Neuroimmunol.* — 2008. — V. 201–202. — P. 104–110.
59. *Wagner S., Jansen R.W., Mohs C. et al.* Long-term treatment of refractory myasthenia gravis with immunoadsorption // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2008. — V. 133, N46. — P. 2377–2382.
60. *Yamavaki T., Suzuki N.* Can immunoadsorption plasmapheresis be used as the first choice therapy for neuroimmunological disorders? // *Ther. Apher.* — 1997. — V. 1, N4. — P. 348–352.
61. *Гуріна Н. М., Ніколаєв В. Г., Драннік Г. М.* Сорбційні методи в лікуванні розсіяного склерозу // *Імунол. алергол.* — 2002. — №1. — С. 28–31.
62. *Yuki N.* Anti-ganglioside antibody and neuropathy: review of our research // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 1998. — V. 3, N1. — P. 3–18.
63. *Ohtsuka K., Nakamura Y., Tagawa Y. et al.* Immunoadsorption therapy for Fisher syndrome associated with IgG anti-GQ1b antibody // *Am. J. Ophthalmol.* — 1998. — V. 125, N3. — P. 403–406.
64. *Chida K., Takase S., Itoyama Y.* Development of facial palsy during immunoadsorption plasmapheresis in Miller Fisher syndrome:

- a clinical report of two cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1998. — V. 64, N3. — P. 399–401.
65. *Yuki N.* Tryptophan-immobilized column adsorbs immunoglobulin G anti-GQ1b antibody from Fisher's syndrome: a new approach to treatment // *Neurology.* — 1996. — V. 46, N6. — P. 1644–1651.
66. *Odaka M., Yuki N., Hirata K.* Comparison of the adsorption ability between tryptophan and modified tryptophan columns // *Ther. Apher.* — 1997. — V. 1, N4. — P. 353–355.
67. *Keegan B. M., Noseworthy J. H.* Multiple sclerosis // *Annu. Rev. Med.* — 2002. — V. 53. — P. 285–302.
68. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / Под ред. А. В. Караулова // М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 651 с.
69. *Hosokawa S., Oyamauchi A., Yoshida O.* Successful immunoadsorption with membrane plasmapheresis for multiple sclerosis // *ASAIO Trans.* — 1989. — V. 35, N3. — P. 576–577.
70. *Yamazaki Z., Idezuki Y., Inoue N. et al.* Extracorporeal immunoadsorption with IM-PH or IM-TR column // *Biomater. Artif. Cells Artif. Organs.* — 1989. — V. 17, N2. — P. 117–124.
71. *Andres de, Anaya F., Gimenez-Roldan S.* Plasma immunoadsorption treatment of malignant multiple sclerosis with severe and prolonged relapses // *Rev. Neurol.* — 2000. — V. 30, N7. — P. 601–605.
72. *Кучмеровская Т. М., Гурина Н. М., Шиманский И. А. и др.* Экспериментальный аллергический энцефаломиелит: некоторые показатели энергетического, белкового и липидного обмена // *Нейрохимия.* — 2007. — Т. 23, №3. — С. 232–238.
73. *Гурина Н. М., Кучмеровська Т. М.* Біоспецифічні адсорбенти для вилучення антитіл проти основного білка мієліна // *Імунол. алергол.* — 2004. — №2. — С. 42–44.
74. *Гурина Н. М., Бардахівська К. І., Кучмеровська Т. М.* Ефективність застосування імуносорбенту при експериментальному алергічному енцефаломієліті // *Фізіол. журн.* — 2008. — Т. 54, №6. — С. 79–86.
75. *Ronspeck W., Brinckmann R., Egner R. et al.* Peptide based adsorbents for therapeutic immunoadsorption // *Ther. Apher. Dial.* — 2003. — V. 7, N1. — P. 91–97.
76. *Rech J., Hueber A. J., Kallert S. et al.* Remission of demyelinating polyneuropathy with immunoadsorption, low dose corticoids and anti-CD20 monoclonal antibody // *Ibid.* — 2008. — V. 12, N3. — P. 205–208.
77. *Wiesenhutter C. W., Irish B. L., Bertram J. H.* Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein A immunoadsorption columns: a pilot trial // *J. Rheumatol.* — 1994. — V. 21, N5. — P. 804–812.
78. *Hailey D., Topfer L.A.* Extracorporeal immunoadsorption treatment for rheumatoid arthritis // *Issues Emerg. Health Technol.* — 2002. — V. 28. — P. 1–4.
79. *Hehmke B., Salzsieder E., Matic G. B. et al.* Immunoadsorption of immuno-globulins alters intracytoplasmic type 1 and type 2 T cell cytokine production in patients with refractory autoimmune diseases // *Ther. Apher.* — 2000. — V. 4, N4. — P. 296–302.
80. *Sasso E. H., Merrill C., Furst T. E.* Immunoglobulin binding properties of the ProSORBA immunoadsorption column in the treatment of rheumatoid arthritis // *Ibid.* — 2001. — V. 5, N2. — P. 84–91.
81. *Schneidewind-Muller J. M., Winkler R. E., Tiess M. et al.* Changes in lymphocytic cluster distribution during extracorporeal immunoadsorption // *J. Artif. Organs.* — 2002. — V. 26, N2. — P. 140–144.
82. *Bosch T.* Recent advances in therapeutic apheresis // *Ibid.* — 2003. — V. 6, N1. — P. 1–8.
83. *Deodhar A., Allen E., Daoud K., Wahba I.* Vasculitis secondary to staphylococcal protein A immunoadsorption (ProSORBA column) treatment in rheumatoid arthritis // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2002. — V. 32, N1. — P. 3–9.
84. *Tsuruda Y., Maeda K., Shinzano T. et al.* Treatment of SLE and RA with new immunoadsorbent // *Therapeutic plasmapheresis, 3rd Edition.* — Stuttgart, Germany, 1983. — P. 241–245.
85. *Niwa T., Nomura T., Ozawa Y. et al.* Therapeutic application of phenylalanine immunoadsorbent with on line regeneration // *Artif. Organs.* — 1987. — V. 11, N6. — P. 486–490.
86. *Fu C. X., Chen C. Z., Yu Y. T. et al.* Heat-aggregated human IgG as immunosorbent for rheumatoid arthritis // *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* — 1998. — V. 26, N4. — P. 367–375.
87. *Kyogoku M., Kasukawa R.* Clinical and basis studies on the G-1 column, a new extracorporeal therapeutic device effective in controlling rheumatoid arthritis // *Inflamm. Res.* — 1998. — V. 47, Suppl.3. — S. 166–176.
88. *Snezhkova E.A., Kolyadenko V.G., Nikolaev V.G. et al.* DNA-coated carbon adsorbents experimental assessment and results of severe psoriasis treatment // *Biomater. Artif. Cells Immobil. Biotech.* — 1992. — V. 20, N5. — P. 1201–1221.
89. *Бардахівська К. І., Гурина Н. М., Михаловський С. В. и др.* Вилучення прозапальних цитокінів неспецифічними та біоспецифічним вуглецевими адсорбентами // *Імунол. алергол.* — 2004. — №3. — С. 34–35.

90. *Beloglasov V. A., Snezhkova E. A., Nikolaev V. G.* Hemoperfusion through DNA-coated and uncoated synthetic activated charcoals as an additive to the bronchial asthma traditional treatment // *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* — 1998. — V. 26, N2. — P. 191–197.
91. *Дидковський Н. А., Трескунов В. Н., Захаржевська Т. В.* Гемосорбція в ліченні больних аспіриновою бронхіальною астмою // *Клин. мед.* — 1989. — №12. — С. 40–44.
92. *Захараш М. П., Ткаченко Ю. Я., Склярєнко В. Г.* Клинико-іммунологічна характеристика гемосорбції на ДНК-содержащем сорбенте у больних бронхіальною астмою // *Провизор.* — 1998. — №8. — С. 44–46.
93. *Ровдо И. М., Курковский В. В., Гурманчук И. Е., Царев В. П.* Возможности биоспецифической сорбции в лечении больных бронхиальной астмой // *Европейский конгресс по астме: Научн. труды / Под ред. Р. И. Сениашвили* — М., 2001. — С. 127–128.
94. *Курковский В. В.* Детоксикационная терапия при перитоните: *Метод. рук. для врачей и студентов.* — М.: Полифакт-Альфа, 1997. — 200 с.
95. *Nakaji S.* Current topics on immunoadsorption therapy // *Ther. Apher.* — 2001. — V. 5, N4. — P. 301–305.

ІМУНОСОРБЦІЯ В ЛІКУВАННІ АВТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

*К. І. Бардахівська¹,
Н. М. Гуріна¹,
Т. М. Кучмеровська²,
В. Г. Ніколаєв¹*

¹Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького
НАН України, Київ

²Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна
НАН України, Київ

E-mail: luna@onconet.kiev.ua

Огляд ґрунтується на даних застосування імуносорбції для лікування автоімунних захворювань. Зроблено акцент щодо найбільш поширених автоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, розсіяний склероз та ін. Також наведено основні відомості щодо патогенезу цих захворювань. У зв'язку зі складністю механізмів, які лежать в основі автоімунних захворювань, їх лікування, окрім використання традиційної терапії, вимагає нових підходів і методів. Одним з них, як підтверджують дані літератури та наші дослідження, є імуносорбція. Продемонстровано, що імуносорбція може використовуватись як самостійний, так і додатковий метод у комплексній терапії автоімунних захворювань завдяки її високій ефективності та безпечності в застосуванні.

Ключові слова: імуносорбція, імуносорбент, автоімунні захворювання.

IMMUNOADSORPTION FOR THERAPY OF AUTOIMMUNE DISEASES

*K. I. Bardakhivska¹,
N. M. Gurina¹,
T. M. Kuchmerovska²,
V. G. Nikolaev¹*

¹R. E. Kavetsky Institute of Experimental
Pathology, Oncology and Radiobiology
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

²O. V. Palladin Institute of Biochemistry
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

E-mail: luna@onconet.kiev.ua

In review, application of immunoadsorption for therapy of autoimmune diseases is elucidated. It was focused on the most widespread autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis and other. Current knowledge concerning pathogenesis of autoimmune diseases was also covered. Treatment of these diseases, due to complexity of the underlying mechanisms, requires new approaches, besides using traditional therapy. Growing evidence suggests that such approaches may include immunoadsorption. It was demonstrated that immunoadsorption may be applied as main or additive method in combined therapy of autoimmune diseases due to its high efficacy and safety.

Key words: immunoadsorption, immunosorbent, autoimmune diseases.