

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАД. И.П.ПАВЛОВА

В.А.Воинов

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ
НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Санкт-Петербург

2013

ББК 53.53

В 65

УДК 616-085.23/.27+615.382

Одобрено в качестве пособия для врачей Цикловой методической комиссией СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова № 92 от 01.04.2013г.

Воинов В.А.

В 65 Эфферентная терапия нервных болезней.

СПб, 2013. – 34 с..

ISBN 5-9900263-4-X

В данном пособии приводятся патогенетические обоснования эфферентной терапии и показания при различных видах нервных заболеваний. Показаны преимущества мембранного плазмафереза.

Книга предназначена для трансфузиологов, невропатологов и врачей других специальностей.

ISBN 5-99-00-263-4-X

ББК 53.53

© В.А.Воинов, 2013

Ряд тяжёлых нервных прогрессирующих заболеваний имеют в своей основе аутоиммунный патогенез, который считается существенным при злокачественной миастении, миастеническом синдроме Ламберт-Итона, синдроме Гийена-Барре, IgM-моноклональной демиелинизирующей полинейропатии, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, мультифокальной моторной нейропатии, рассеянном склерозе, воспалительных миопатиях, синдроме мышечного гипертонуса, аутоиммунной нейромиотонии, паранеопластической нейропатии и мозжечковой дегенерации, нервных болезнях, связанных с системными васкулитами и вирусной инфекцией. При этих заболеваниях аутоантитела воздействуют на глиальные клетки, миелин, аксоны, кальциевые каналы, мышцы [Dalakas M.C., 1995].

Демиелинизирующие заболевания получили широкое распространение в популяции с неуклонной тенденцией к «омоложению», с быстрой инвалидизацией и однозначно неблагоприятным прогнозом. Демиелинизация является следствием выхода из под контроля Т-супрессоров с отменой толерантности иммунной системы к основному белку миелина (ОБМ). Антитела к ОБМ стимулируют комплемент, что увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера для компонентов иммунной системы. Антитела к ОБМ, специфически воздействуя на олигодендроциты и миелин, оказывают миелолилитическое и миелинотоксическое действие. При инкубации таких антител с аллогенным ОБМ выявляется выраженное протеолитическое их воздействие [Вострикова И.Л. и др., 2006].

В настоящее время наиболее распространена вирусная концепция этиологии демиелинизирующих заболеваний, подтверждением которой служат данные о наличии общих антигенных детерминант между энцефалитогенной областью ОБМ и некоторыми вирусами (кори, краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, простого герпеса). Очевидно, что в результате перенесенной вирусной инфекции происходит первоначальный запуск аутоиммунных нарушений, приводящих к срыву толерантности к ОБМ и развитию тяжёлого демиелинизирующего заболевания. Важную роль в патогенезе аутоиммунных болезней играют цитокины, в частности TNF- α , которые усиливают адгезию Т-лимфоцитов (CD4⁺), активацию макрофагов, цитолиз олигодендроцитов, способствуя этим и демиелинизации [Kцrner H. et al., 1997].

При рассеянном склерозе, энцефаломиелитах, нейромиелите зрительного нерва отмечено накопление некоторых неидентифицируемых веществ аутоиммунной или аллергической природы, вызывающих разрушение миелина в белом веществе головного и спинного мозга, миелиновой оболочки нервных стволов. Миелин выполняет роль своего рода изолятора, позволяющего нейро-электрическим импульсам распространяться в определенных направлениях. Ликвидация его приводит к множественным «коротким замыканиям» в этих процессах, что и определяет ту или иную клиническую картину этих заболеваний, в зависимости от уровня «замыкания».

Эфферентная терапия, главным образом плазмаферез, выводя из организма такие демиелинизирующие вещества, способствует если и не восстановлению разрушенного, то, по крайней мере, замедлению прогрессирования этих заболеваний, стабилизации состояния [Keegan M. et al., 2002; Ыьcesan C. et al., 2007, 2008; Kaynar L. et al., 2008; Linker R.A., Gold R., 2008; Lufriu S. et al., 2009; McDaniel L.M. et al., 2010; Gwathmey K. et al., 2011]. После курса плазмафереза (5-6 сеансов по 1,3-1,5 л) наступает регрессия параличей, восстановление нарушенной чувствительности, нарастание мышечной силы. Повторные ежегодные курсы приостанавливают прогрессирование заболеваний и улучшают качество жизни пациентов [Воинов В.А., 2010].

Разберём некоторые из этих болезней более подробно.

Рассеянный склероз (multiple sclerosis) - демиелинизирующая болезнь центральной нервной системы. Это аутоиммунное воспалительное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, часто ведущее к тяжёлому поражению двигательной активности, параличам, ухудшению зрения, расстройствам функции тазовых органов. Хотя этиология и патогенез остаются неизвестными, но ряд признаков поддерживают гипотезу о роли пока ещё не идентифицированного инфекционного агента, который запускает искажённую иммунную реакцию против собственной нервной ткани, преимущественно у генетически восприимчивых лиц. Хотя обнаружено увеличение титров антител к различным вирусам (гриппа, простого герпеса, вируса Эпштейна-Барр, вируса папилломы) в плазме и спинномозговой жидкости, однако нет чётких указаний на обнаружение вирусных РНК или антигенов в самой мозговой ткани. Тем не менее, имеются указания на возможную роль ретровируса в развитии рассеянного склероза [Allain J.-P., 1998]. Возможен процесс молекулярной мимикрии, когда антигенная структура отдельных протеинов вирусов близка к протеинам мозговой ткани. При этом, возможным аутоантигеном, на который воздействуют возбуждённые вирусными антигенами Т-лимфоциты, является миелин-олигодендроцит-гликопротеин, нарушения которого могут лежать в основе патогенеза рассеянного склероза [Bernard C.S.A. et al., 1997].

С. Sriram и соавт. (1997) считают главными виновниками рассеянного склероза Т-лимфоциты, которые, проникая в микроглию, активируют секрецию и освобождение миелотоксических факторов с прямым повреждением миелина в олигодендроцитах. Аутоантитела к ОБМ включаются в процессы демиелинизации на более поздних этапах развития рассеянного склероза [Вострикова И.Л. и др., 2006]. Активация клеток микроглии также ведёт к продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, что, в свою очередь, возбуждает лимфоциты. В этих процессах также освобождаются «фактор некроза опухоли», оксид азота и свободные радикалы кислорода, интерлейкины 1 и 12. Цитокины обнаруживают и в церебро-спинальной жидкости. При этом содержание IL12 может возрасть задолго (за 4-6 недель) до обострения заболевания [van Boxel-Dezaire A.N.H. et al., 1999].

У ряда больных рассеянным склерозом обнаруживают антиядерные аутоантитела, характерные для системной красной волчанки, что скорее указывает на системный характер заболевания [Fukazawa T., 1997].

Процесс демиелинизации не является необратимым, поскольку существует некий «фактор роста нервов», способствующий восстановлению миелина и регенерации нервных клеток. Однако наличие аутоантител против этого фактора при рассеянном склерозе ослабляет этот процесс.

В настоящее время не известны надёжные методы лечения, могущие затормозить прогрессирование этого процесса. Исходя из постулата аутоиммунной природы рассеянного склероза, используется множество иммуносупрессивных и иммуномодулирующих агентов - кортикостероиды, азатиоприн и метатрексат, тотальное облучение лимфоцитов. Получен эффект при оральном приёме бычьего миелина, приводящего к уменьшению аутореактивных Т-клеток. Используется и внутривенное введение больших доз иммуноглобулина. Тем не менее, характер иммунологических сдвигов при рассеянном склерозе свидетельствует о состоянии иммунодефицита (снижение Т лимфоцитов и уменьшение соотношения CD4⁺/CD8⁺, снижение содержания IgM), поэтому глюкокортикоиды могут способствовать ещё большей иммуносупрессии [Орлова Ю.Ю., 1999].

Доказано, что инъекции рекомбинантного интерферона b-1b способствуют связыванию и нейтрализации антител у некоторых больных рассеянным склерозом [Ric G.P.A. et al., 1999; Plosker G.L., 2011]. Однако и против молекулы IFN- β начинают образовываться антитела, снижающие эффективность использования этого препарата [Majorga C. et al., 1999; Sorensen P.S., 2008; Applebee A., Panitch H., 2009; Zarkou S. et al., 2010]. Кроме того, обнаруживаются и ряд серьёзных побочных эффектов применения

такой интерферонотерапии – образование подкожных абсцессов в местах введения препарата, нарушения функции печени, гриппоподобные реакции, общая слабость, стоматит, анорексия, снижение уровня гемоглобина, нейтрофилов и тромбоцитов [Soria A. et al., 2007; Nakamura Y., et al., 2008; Okushin H. et al., 2010; Sanford M. et al., 2011]. Это зачастую вынуждает прервать такое лечение [Clerio M. et al., 2008]. Следует учитывать и достаточно высокую стоимость курсов с использованием интерферона b-1b, достигающую \$400,000 [Bell C. et al., 2007].

Перспективными считаются и селективные ингибиторы молекул адгезии, представителем которых является рекомбинантное моноклональное антитело натализумаб (Natalizumab). Однако выявлена и обратная сторона такого лечения – развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вплоть до летальных исходов [Clifford D.B. et al., 2010; Schwab N. et al., 2012]. При этом, с помощью плазмафереза приходилось удалять этот препарат и ликвидировать такие осложнения [Khatri B.O. et al., 2009; Tan. I.L. et al., 2011].

Наряду с этим, применяются и методы эфферентной терапии, в частности плазмаферез в комплексе с кортикостероидами и циклофосфамидом [Khatri B.O. et al., 1991; Weinschenker B.G., 2000; Ohji S., Nomura K., 2008; Schröder A. et al., 2009; Trebst C. et al., 2009; Hashimoto H., 2010]. Положительные результаты достигнуты и при селективном Ig-аферезе с помощью иммуносорбентов. И.М.Барбас и А.А.Скоромец (2003) лучших результатов достигали при использовании курсов гемосорбции. В.И.Черный и соавт. (2004) использовали программный плазмаферез – 2 сеанса в течение недели, затем через 1, 3, 6 месяцев, через год. Такая тактика в течение 10 лет у 7 больных позволяла добиться ремиссии рассеянного склероза. Мы предпочитаем тактику первоначального курса из 4-5 сеансов плазмафереза с последующим проведением по одному сеансу каждый месяц, что позволяет закрепить положительный результат [Воинов В.А., 2010]. Успех был достигнут и при применении каскадного плазмафереза [Ramunni A. et al., 2008].

Оптикомиелит (neuromyelitis optica), или болезнь Девика (Devic's disease) – воспалительное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся селективным поражением зрительного нерва и спинного мозга (обширный поперечный миелит с параплегией). Ранее трактовался как тяжёлый вариант рассеянного склероза. Обычно, первично, наступают нарушения зрения с последующим присоединением симптомов тяжёлого поперечного миелита – пара- и тетрапарезы, нарушения функции тазовых органов [Karim S., Majithia V., 2009]. Для лечения используются стероиды, иммуноглобулины и курсы плазмафереза с удалением до 2-3 литров плазмы за сеанс [Watanabe S. et al., 2007; Bonnan M. et al., 2009, 2012; Magaca S.M. et al., 2009; Trebst C. et al., 2009; Ochi H., 2010; Wang K.C. et al., 2011; Pula J.H., MacDonald C.J., 2012], вслед за которыми следует периодически повторять сеансы плазмафереза (программный плазмаферез или intermittent plasmapheresis) [Miyamoto K., Kusunoki S., 2009]. При этом, находит применение и каскадный плазмаферез [Yoshida H. et al., 2010].

Синдром Гийена-Барре (Guillain-Barré). Это острое тяжёлое заболевание центральной нервной системы, сопровождающееся прогрессирующей мышечной слабостью и параличами, в том числе и дыхательных мышц, что нередко требует длительной искусственной вентиляции лёгких. В таких случаях, при присоединении пневмонии, тромбоцитопении и кровотечений, летальность может достигать 12% [Netto A.B. et al., 2011]. В основе этого острого диссеминированного энцефаломиелита лежат демиелинизирующие процессы. Связь его с хроническими демиелинизирующими болезнями ещё дискутируется, патогенез его остаётся не ясным, но роль иммунной системы несомненна. Нередко такому процессу предшествуют вирусные инфекции и даже вакцинации, иногда инфекция, вызванная *Campylobacter jejuni* [Straub J. et al., 1997; Nao Q. et al., 1999; Rogalewski A. et al., 2007]. По крайней мере, у 41% больных

выявляют этот возбудитель [Nachamkin I. et al., 1999]. Обнаруживалась связь острого диссеминированного энцефаломиелимита и с перенесенной накануне пневмонией, вызванной микоплазмой или bac. Legionella [Hagiwara H., et al., 2009; de Lau L.M. et al., 2010]. Обнаружение антиангиоглиозных антител указывает на возможную молекулярную мимикрию между эпитопами антигена инфекционного агента и элементами периферических нервов, что и определяет патогенез этого синдрома. Среди больных этим заболеванием имеется большая гетерогенность неврологических нарушений по тяжести мышечной слабости, степени сенсорных расстройств, демиелинизации и аксональной дегенерации. Анти-GQ1b антитела возрастают при выраженной офтальмоплегии и Фишер-синдроме, Анти-GM1 антитела больше связаны с чисто моторным вариантом развития болезни, анти-GalNAcGD1a антитела выявляются чаще при желудочно-кишечных инфекциях ещё до клинических проявлений синдрома Гийена-Барре с развитием дистальных параличей [Нао Q. et al., 1999].

Широко распространенное ранее использование кортикостероидов при синдроме Гийена-Барре показало свою неэффективность и было практически повсеместно оставлено. В настоящее время методами выбора являются плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулинов, а чаще всего их сочетание. Одна из групп исследователей [Plasma Exchange / Sandoglobulin Gullain-Barré Syndrome Trial Group, 1997] считала целесообразным сразу после плазмафереза внутривенное введение иммуноглобулинов в дозе 0,4 г/кг, которые должны блокировать дальнейшую выработку антител. Всего требуется до пяти сеансов плазмафереза с удалением по 50 мл плазмы на кг массы тела. Хотя J. Tharakan и соавт. (1990) считали достаточным удаление плазмы всего по 10-15 мл/кг ежедневно до достижения стабильного эффекта и регрессии симптомов болезни. Другая группа [The French Cooperative Group ..., 1997] отдавала предпочтение плазмаферезу. Такая же тактика принята и Подкомитетом Стандартов Качества Американской Академии Неврологии [Hughes R.A. et al., 2003]. Японские авторы также придерживаются мнения, что плазмаферез должен быть методом выбора при диссеминированном энцефаломиелите [Yuki N. et al., 1998; Shinozaki K. et al., 2008; Hagiwara H. et al., 2009]. При лёгкой степени поражения (больные могут пройти более 5 м без посторонней помощи) бывает достаточно двух сеансов плазмафереза, при средней тяжести (больной не может стоять без поддержки) и тяжёлой степени (необходимость искусственной вентиляции лёгких) требуется по 4 сеанса плазмафереза [Kincaid J.C., 2002; Meena A.K. et al., 2011]. Такого же мнения придерживались J.C. Raphael и соавт. (1998), считавшие, что введение иммуноглобулина при синдроме Гийена-Барре малоэффективно. В таких случаях предпочтителен плазмаферез [Buzzigoli S.B. et al., 2010; El-Bayoumi M.A. et al., 2011; Hughes R.A.C., 2011; Magasa S.M. et al. 2011]. Кроме того, описаны и драматические осложнения такой терапии при болезни Гийена-Барре с использованием внутривенных инфузий иммуноглобулинов в дозе 0,4 г/кг массы тела - развитие острого тяжёлого аллергического миокардита с летальным исходом [Koehler P.J., Kondstaal J., 1996]. В лечении тяжёлых форм этой болезни у детей плазмообмен более эффективен, однако технические трудности проведения плазмафереза у этой категории больных заставляют использовать лечение иммуноглобулинами [Graf W.D. et al., 1994]. Тем не менее, последние исследования показывают меньшую эффективность иммуноглобулиновой терапии по сравнению с плазмаферезом [Dada M.A., Kaplan A.A., 2004; Lin C.H. et al., 2004]. Кроме того, стоимость пяти инфузий иммуноглобулинов составляет \$10.329,85, в то время как затраты на 5 сеансов плазмафереза вдвое меньше - \$4.638,16 [Winters J.L. et al., 2011].

Оказалось возможным извлекать аутоантитела IgG и IgM, пропуская полученную при плазмаферезе плазму через колонки с ковалентно фиксированным триптофаном (иммуносорбция) [Haupt W.F., 2000].

Благоприятные результаты получены и при использовании техники **каскадного плазмафереза** [Valbonesi M. et al., 2001]. Тем не менее, при анализе результатов использования курсов плазмообмена (по 3 литра за сеанс) и каскадной плазмофильтрации,

преимуществ последнего обнаружено не было [Lyi R.-K. et al., 2002].

Вариантами синдрома Гийен-Барре является синдром **Миллера-Фишера (Miller-Fisher syndrome)** и **стволовой энцефалит Бикерстаффа (Bickerstaff brainstem encephalitis)**. Иногда их объединяют под названием Fisher-Bickerstaff syndrome. ОБщим является появление IgG-антител к GQ 1b с картиной атаксии, арефлексии и офтальмоплегии [Hughes R.A. et al., 2007; Hussain A.M. et al, 2007; Lo Y.L., 2007; Yuki N., 2009; Meena A.K. et al., 2011]. В этих случаях плазмаферез также оказывается эффективным.

Близким к синдрому Гийена-Барре являются состояния **острой полинейропатии** с выраженной мышечной слабостью, которые нередко развиваются у больных с критическими состояниями, требующих длительной искусственной вентиляции лёгких и затрудняющих перевод таких больных на самостоятельное дыхание. Электромиография показывает при этом острую тяжёлую денервацию. Биопсии мышц и нервов указывают на тяжёлую нейрогенную атрофию и аксональную дегенерацию без признаков воспаления. Такие осложнения сопровождают больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью после операций на сердце. Провоцирующими моментами могут быть кортикостероиды и нервно-мышечные блокаторы [Hund E.F. et al., 1996; Dhand U.K., 2010]. В таких случаях плазмаферез также способен купировать такие осложнения, поскольку одновременно выводятся из организма и множество других токсичных продуктов, накапливающихся у больных в критическом состоянии [Algahtani H. et al., 2009].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия также развивается в результате появления аутоантител к ганглиозидам [Yuki N. et al., 1996]. Болезнь прогрессирует в течение более двух месяцев, затем слабость удерживается, постепенно нарастая в течение нескольких месяцев и лет. Обычно такая слабость симметрична, моторные нарушения преобладают над расстройствами чувствительности на фоне арефлексии [Lorote G. et al., 1997]. В ряде случаев развивается так называемый POEMS-синдром, характеризующийся полинейропатией, органомегалией, эндокринопатией, наличием M-протеина и поражением кожи (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes).

В лечении также отдаётся предпочтение плазмаферезу (по 2 сеанса в течение первых трёх недель и по 1 сеансу в следующие 3 недели). При необходимости повторные курсы плазмафереза могут быть проведены в следующие 1 или 2 месяца, вплоть до исчезновения признаков болезни [Kincaid J.C., 2002; Schröder A. et al., 2009; Gorson K.C., 2012]. Используется также внутривенное введение иммуноглобулина (0,4 г/кг в 1-3-ю неделю и 0,2 г/кг в 4-6-ю неделю). Эффект этих методов был сопоставим. Поскольку введение иммуноглобулина проще и может быть использовано в домашних условиях, его предпочитают в качестве начального лечения. По стоимости они также сопоставимы. Стероиды доступнее, но их отдалённые последствия обходятся дороже. При сочетании полинейропатии с **моноклональной гаммапатией**, особенно IgG и IgA типов, проведение интенсивного курса плазмообменов приводило к значительному уменьшению проявлений мышечной слабости, нарастающим мышечным потенциалом, больные становились более подвижными и к ним возвращалась способность самостоятельного передвижения [Dick P.J. et al., 1991; Brannagan T.H., 2009]. Плазмаферез при этой патологии с успехом был использован и в педиатрической практике [Rabie M., Nevo Y., 2009]. Хороший результат был достигнут и после **каскадного плазмафереза** [Chiu H.C. et al., 1997; Hanafusa N. et al., 2007].

Хроническая моторная нейропатия – медленно прогрессирующее расстройство периферических нервов, приводящее к асимметричной слабости дистальных отделов верхних конечностей. Электродиагностика показывает фокальную блокаду передачи импульсов по моторным аксонам. В отличие от амиотрофического латерального склероза, протекает с демиелинизацией, иммунообусловлена и поддаётся лечению плазмаферезом

на фоне циклофосамида [Kornberg A.J., Pestronk A., 1995;].

Содержание IgM-антител к GM1-ганглиозиду обнаруживается у 85% таких больных [Pestronk A., Choksi R., 1997]. В патогенезе нейропатий может участвовать и IgM M-протеин, часто имеющий аутоантительную активность. IgM M связывает миелин-ассоциированный гликопротеин, что и приводит к демиелинизации периферических нервов. Плазмаферез также считается одним из методов элиминации IgM M [Latov N., 1995; Park Y.E. et al., 2010].

При **злокачественной миастении (myasthenia gravis)** возникают IgG антитела к никотин-ацетилхолиновым рецепторам постсинаптических мембран, что приводит к нарастающей мышечной слабости [Lindstrom J.M. et al. 1998]. При этом прямое удаление антител с помощью плазмафереза оказывается очень эффективным. Происходит нормализация уровня иммуноглобулинов и снижение содержания ЦИК в 1,7 – 2 раза. В тяжёлых случаях больных можно быстро отключить от искусственной вентиляции лёгких, однако это сравнительно непродолжительный эффект и требует закрепления повторными сеансами [Levis R.A. et al., 1995; Косачёв В.Д. и др., 2006]. Тем не менее, наряду с плазмаферезом, к таким же результатам приводит и интенсивная терапия внутривенными введениями иммуноглобулинов в дозе 0,4 г/кг ежедневно в течение трёх или пяти дней [Gaidos P. et al., 1997]. Однако при интенсивном плазмаферезе достигался лучший результат в лечении миастенических кризов, нежели внутривенные введения иммуноглобулинов [Myasthenia Gravis Clinical Study Group..., 1997; Fleury M.C., Tranchant C., 2008; Gold R., Schneider-Gold C., 2008; Tranchant C., 2009]. Целесообразно проведение 3-5 сеансов плазмафереза с удалением до 2,0-2,5 мл/кг массы тела [Kuhler W. et al., 2011]. Точно также, использование плазмафереза оказывало быстрый положительный эффект (уже после первой сессии) у больных, резистентных к введениям ритуксимаба [Nowak R.J., 2011]. Плазмаферез перед операцией тимэктомии значительно облегчает послеоперационный период [Yeh J.H. et al., 2005; Gold R. et al., 2008; Konishi T., 2008; El-Bawab H. et al., 2009].

При ювенильных формах миастении также с успехом используется плазмаферез с иммуноглобулинами [Anlar B. et al., 2009; Chiang L.M. et al., 2009; Papazian O., Alfonso I., 2009].

Перспективы видятся и в использовании специфической IgG-иммуносорбции с целью удаления антител к ацетилхолиновым рецепторам [Zisimoroulou P. et al., 2008], а также новых систем для **каскадного плазмафереза** [Chuang Y.C. et al., 2000; Batocchi A.P. et al., 2000; Yeh J.H. et al., 2001, 2003, 2005; Konishi T., 2008]. Тем не менее, J.H. Yeh и H.C. Chiu (2000), а позднее R. Pittayanon и соавт. (2009) при сравнении сопоставимых групп больных миастенией не отметили существенных различий по эффективности иммуноадсорбции и каскадного плазмафереза. С другой стороны J.F. Liu и соавт. (2010) не отметили преимуществ трансфузий иммуноглобулинов перед каскадным плазмаферезом или иммуноадсорбцией.

Миастенический синдром Ламберта-Итона (Lambert-Eaton) является редким заболеванием, возникающим в результате пресинаптической блокады выделения ацетилхолина в нервном окончании (в нервно-мышечном синапсе). Интересно, что половина таких больных страдает раком лёгких. Диагноз устанавливается на основании электромиографии. Последние данные говорят об аутоиммунном воздействии прямо против электропроведения импульса в кальциевых каналах на уровне пресинаптического терминала двигательного нерва [Leys K. et al., 1991]. В лечении используются иммуносупрессия и агенты, улучшающие проведение электроразряда в нервном терминале. Плазмаферез приводит к улучшению состояния большинства больных, но требуются повторные сеансы на фоне иммуносупрессивной терапии [Dau P.C., Denys E.H., 1982; Sanders D.B., 1995; Ueda T. et al., 2009].

«Паранеопластические» аутоиммунные поражения центральной нервной системы. Под понятием «паранеопластические» подразумеваются процессы, сопутствующие некоторым видам опухолей, главным образом яичников и молочных желез. Наличие специфических антинейронных антител у таких больных поддерживает теорию аутоиммунного генеза этих расстройств. Имеются в виду антитела, окрашивающие цитоплазму клеток Пуркинье. С другой стороны, обнаружение таких антинейронных антител у пациентов с неврологическими симптомами мозжечковой дегенерации оказалось высокоспецифичным маркером наличия у них ещё не диагностированных опухолей. J.W.V. Moll и соавт. (1996) изучали наличие аутоантител как антинейронных, так и «системных» (против ДНК, митохондрий, тиреоидных антигенов, ревматоидного фактора) у больных с паранеопластическим синдромом, а также у больных мелкоочаговым раком лёгких, раком яичников и молочных желез, но без признаков этого синдрома, и у контрольной группы практически здоровых лиц. Обнаружено, что «системные» аутоантитела были найдены у 52% больных с паранеопластическим синдромом по сравнению с 16% в группе с изолированными опухолями и у 15% в контрольной группе. Таким образом, сравнительно высокая частота системных аутоантител у больных с паранеопластическим синдромом указывает на какую-то генетическую предрасположенность к этому аутоиммунному феномену. Этим объясняется и редкая частота этого синдрома у онкологических больных (т.е., синдром реализуется у онкологических больных при предрасположенности к системным аутоиммунным болезням).

Проявления этого синдрома могут сглаживаться как после удаления этих опухолей, так и при иммуносупрессивной терапии, включая плазмаферез [Dropcho E.J., 1995; Schröder A. et al., 2009; Mirza M.K. et al., 2011; Pham H.P. et al., 2011]. Так, Y. Ben David и соавт. (1996) наблюдали значительное улучшение неврологических проявлений у больной с раком яичников и мозжечковой дегенерацией после курса плазмафереза, хотя F. Graus и соавт. (1992) такого результата не получили. A.M. Landtblom и соавт. (2008), проводя курсы по 3 сеанса (всего 22 за год), также получали при этом лишь временный эффект.

Может развиваться и такая редкая разновидность паранеопластического синдрома, как меланоцитная пролиферация сосудистой оболочки глаза, также купируемая с помощью плазмафереза [Jaben E.A. et al., 2011].

Амиотрофический латеральный склероз - неумолимо прогрессирующий неврологический синдром, при котором происходит деструкция моторных нейронов, что приводит к нарастающей слабости мышц лица и конечностей, атрофии со спастическими проявлениями, гиперреактивностью рефлексов, нарушением дыхания и неминуемой смертью в течение трёх лет. Частота выявления – 1-3 на 100 000 населения. У некоторых больных обнаруживаются антитела, влияющие на проведение импульсов через кальциевые каналы нервно-мышечных синапсов, что приводит к моторно-нейронным расстройствам с фрагментацией и набуханием аппарата Гольджи [Offen D. et al., 1998]. Кроме того, обнаруживаются небольшие инфильтраты Т-клеток в спинном и головном мозге с возможным распространением их влияния на близлежащие мотонейроны, а также комплементсодержащие иммунные комплексы в нервно-мышечных синапсах. Аутоиммунная природа этого заболевания подкрепляется нередко сопутствующими аутоиммунными болезнями щитовидной железы и парапротеинемиями. Безуспешные попытки применить иммуносупрессивную терапию не исключают аутоиммунный генез болезни [Smith R.G. et al., 1996].

По некоторым сведениям в генезе болезни могут играть роль и экзогенные факторы. Так, например, в одном из эндемических районов распространения болезни в Гуаме (Новая Гвинея) у больных обнаруживали высокие концентрации алюминия и марганца со снижением кальция. В мотонейронах обнаруживали накопление гидроксиалюминатов алюминия. Вследствие лизиса поражённых клеток могут образовываться антитела к нервным волокнам. Металлические комплексы в нейронах могут находить в течение

многих лет, а затем по неясным причинам развиваются признаки амиотрофического латерального склероза или синдром паркинсонизма с деменцией. В церебро-спинальной жидкости обнаруживают также нарастание глутамата и аспартата, которые могут повреждать мотонейроны [Попова Л.М., 1998]. Учитывая широкое использование для очистки водопроводной воды алюминийсодержащих реагентов, такая возможность не исключается и в наших городах, что подчёркивает необходимость как применения различных бытовых фильтров воды, так и эфферентной терапии, способной своевременно вывести избыточные количества алюминия и других потенциально вредных металлов для предупреждения таких расстройств. Н.Н.Горшкова и В.Н.Волкова (2003) сообщали и об успешном опыте использования процедур плазмафереза с интервалами 1-2 месяца в течении 12 лет, что обеспечивало стабильное состояние больной.

Фибриллярная хорея Морвана характеризуется генерализованной миокимией (псевдофасцикуляцией), болями, гипергидрозом, потерей массы тела, бессонницей и галлюцинациями. Эта болезнь развивается как идиопатическая и в связи с ртутной интоксикацией, хризотерапией (лечением солями золота) и тимомой. Патогенез первичной формы болезни остаётся неясным, хотя по аналогии с подобными болезнями, сопровождающимися повышенной мышечной активностью, не исключается аутоиммунная природа болезни. Косвенным подтверждением этой точки зрения являются описанные случаи высокой эффективности повторных сеансов плазмафереза, купирующих основные проявления этой болезни [Madrid A. et al., 1996].

Описан и острый энцефалит, вызванный антителами к анти-N-метил-D-аспарат-рецепторам, при котором развивались судороги, ступор, дисфагия и гиповентиляция, вплоть до злокачественной кататонии. Использование высоких доз преднизолона не давало эффекта и признаки заболевания были купированы с помощью курса плазмафереза на фоне быстрого снижения содержания этих аутоантител [Schimmel M. et al., 2009].

Прогрессирующий энцефаломиелит с мышечной ригидностью (Stiff-man-синдром в англоязычной литературе) - редкое, но тяжёлое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся нарастающей бульбарной гиперконтрактурой, диплопией, дисфагией, болями в областях спастических сокращений мышц. Для этих больных характерен гиперлордоз. В лечении используют диазепам, значительно снижающий моторную активность, а также баклофен и хлоназепам. Имеется гипотеза, что этот синдром является результатом дисбаланса между ингибиторами β -аминобутиловой кислоты и α -моторными нейронами. Имеются признаки того, что аутоантитела больших Stiff-man-синдромом, мозжечковой атаксией и сахарным диабетом 1-го типа реагируют с декарбоксилазой глутаминовой кислоты, синтезирующей энзим, который локализуется в соответствующих нейронах [Saiz A. et al., 1997; Abele M. et al., 1999; Tuomi T. et al., 1999]. Плазмаферез, снижая титр антител, способствует снижению экстрацептивных рефлексов, уменьшению мышечной моторной активности и значительному клиническому улучшению [Brashear H.R., Phillips L.H., 1991; Shariatmadar S., Noto T.A., 2001; Schröder A. et al., 2009]. L. Fogan (1994) также отмечал, что использование курсов плазмафереза с последующей терапией кортикостероидами приводит к значительному улучшению состояния и длительной ремиссии.

Приобретенная нейромиотония – как и предыдущая патология, это редкое заболевание неясной этиологии, при котором гипервозбудимость периферических двигательных нервов приводит к непроизвольным мышечным подёргиваниям, болезненным спазмам и слабости. Учитывая возможный аутоиммунный механизм болезни, S. Sinha и соавт. (1991) после 7 лет неэффективной лекарственной терапии, использовали плазмаферез, который каждый раз приводил к почти полному исчезновению указанных симптомов на 2-3 недели с очень выраженным снижением регистрируемых

электромиографически нейромиотонических расстройств. В течение последующих нескольких недель симптомы медленно возвращались.

Энцефалит Расмуссена – редкий синдром прогрессирующей односторонней дисфункции головного мозга с ограниченными судорогами. Возникает обычно в детском возрасте (6-8 лет) с постепенным прогрессированием, приводя к гемипарезам и деменции. Выявляются признаки воспаления с периваскулярными скоплениями лимфоцитов. Аутоиммунная природа доказывается обнаружением аутоантител. В ряде случаев способствовало улучшению использование иммуноглобулинов и кортикостероидов. Однако к существенному улучшению приводил и курс плазмафереза (5-6 сеансов в объёме до 1 ОЦК каждый). При этом прекращались судороги, происходило улучшение речи и двигательной активности [Andrews P.I. et al., 1996].

Аутоиммунная автономная ганглиопатия сопровождается поражением как нервных волокон, так и ганглиев. Как внутривенная иммуноглобулинотерапия, так и плазмообмен обеспечивают улучшение клинической картины поражений [Iodice V. et al., 2009].

Фатальная семейная инсомния (бессонница) является редким, но тяжёлым генетически обусловленным заболеванием, характеризующимся значительным укорочением времени сна и сопровождается нарастающей слабостью, нарушениями автономных функций, атаксией, дизартрией, галлюцинациями, бредом и миоклонусом. Начинаясь в возрасте 25-60 лет, продолжается от 7 до 33 месяцев с неминуемым летальным исходом [Gambetti P., Parch P., 1999].

Это заболевание является разновидностью «прионовых» болезней. Прионы являются белками, в норме растворимыми в детергентах, имеют вид α -спирали и разрушаются протеазами. Патологические изоформы имеют β -уплощённую форму, нерастворимы и резистентны к протеазам. При их накоплении и возможно развитие такой патологической бессонницы. При этом происходит потеря нейронов с разрастанием астроглии в таламусе, оливах и коре мозжечка [Mastriani J.A. et al., 1999].

Прионовая этиология характерна и для болезни **Крейцфельд-Якоба** со спонгиозным энцефалитом и быстро прогрессирующей деменцией. При этом выявляется нарастание содержания различных цитокинов и оксидантов, усугубляющих поражение головного мозга [Burwinkel M et al., 2004; Geschwind M.D. et al., 2008; Riemer C. et al., 2009]. Лечению такие болезни не поддаются, однако, как и при других «болезнях накопления», эфферентная терапия может оказаться достаточно эффективной.

Болезнь Паркинсона является прогрессирующим нейродегенеративным расстройством, главным образом с двигательными дисфункциями. Этиопатогенез его не вполне ясен, тем не менее имеются свидетельства наличия аутоиммунных нарушений. Выявляются повышение содержания компонента и ряда цитокинов в цереброспинальной жидкости на фоне увеличения T-клеток, аутоантител (анти-альфа-синуклеин и анти-GM1-ганглиозид) и вазоактивных пептидов в периферической крови [Staines D.R., 2007; Monahan A.J., 2008; Benkler M et al., 2009]. Это указывает на возможность использования и плазмафереза в комплексной терапии этого заболевания [Leopold N.A. et al., 1999; Staines D.R. et al., 2008]. С.Г.Морозов и соавт. (1997) с успехом проводили курсы плазмафереза у 29 больных с тяжёлыми проявлениями болезни Паркинсона со снижением индекса нейродефицита с 28 до 8 ед. шкалы Вебстера и уровней аутоантител.

Синдром хронической усталости (chronic fatigue syndrome – CFS) можно обнаружить у 267 лиц на 100 000 населения. Он сопровождается прогрессирующей слабостью, физическим истощением, снижением выносливости, неврологическими осложнениями и иммунными дисфункциями [Арцимович Н.Г. и др., 2001; Staines D.R.,

2006]. До сих пор нет ясных ни клинической картины, ни этио- или патогенетических механизмов. Некоторые проявления этого синдрома указывают на аутоиммунный механизм его развития. У 52% больных обнаруживались реакции с ядерными антигенами. Аутоантитела были IgG-изотипа. Встречаются ненормальности и нарушения функций Т-лимфоцитов. Наличие ЦИК и антинуклеарных антител обнаруживали более чем у 30% больных. Возможно, что иммунные расстройства возникают в ответ на некую хроническую инфекцию [Konstantinov K. et al., 1996; Fernandiz A.A. et al., 2009]. Обнаруживают и высокий уровень провоспалительных цитокинов [Lorusso L. et al., 2009]. В любом случае, плазмаферез может оказаться полезным и при этом заболевании [Воинов В.А., 2010].

Болезнь Альцгеймера является распространённым заболеванием пожилых людей, поражающим до 29 млн человек на Земле [Davis R.M. et al., 1999]. Она характеризуется внеклеточными отложениями в головном мозге агрегатов 39-43 аминокислотных пептидов, т.н. b-амилоида с нарастающей потерей нейронов, имеющих 75-kD нейротропные рецепторы. Обнаружено, что b-амилоид связывает эти рецепторы, что и приводит к неминуемой гибели этих нейронов [Yaar M. et al., 1997]. Наступает постепенная деградация личности, амнезия, нарушения координации движений и параличи. Расстройство сознания при болезни Альцгеймера можно обнаружить у 1% лиц моложе 65 лет, однако они достигают 50% к 85 годам жизни [Mecocci P. et al., 1998].

Считается, что существенную роль в патогенезе этих прогрессирующих психических расстройств играют иммунопатологические и мутационные механизмы деградации особых белковых структур - «пресенилина-1» с накоплением высокомолекулярного b-амилоидного вещества и полимеризованного тау-белка как экстрацеллюлярно, так и интранейронально в лобных долях с нейро-фибрилярными изменениями их структуры [Beyreuther K., Masters C.L., 1997; Gymezi-Isla T., et al. 1997; Levey A.I. et al., 1997]. При этом происходит иммунопреципитация b-амилоида с особым эндоплазматическим ретикулумсвязанным белком в нейронах, что способствует повреждению клеточных мембран и стимуляции активных кислородных радикалов, приводящих к гибели этих клеток [Yan S.D. et al., 1997]. Кроме того, b-амилоид и особые сенильные бляшки откладываются в мозговых сосудах. При этом сенильные бляшки пенетрируют частично в сосудистую стенку, а b-амилоид цилиндрически окутывает сосуд, сужая его просвет [Uchihara T. et al., 1997]. При болезни Альцгеймера обнаруживают и повышенный уровень аполипопротеина E, что указывает на патогенетическую близость этой патологии с «сосудистой деменцией» [Marin D.V. et al., 1988]. Играет роль и активация белков комплемента, продуцируемых клетками микроглии, астроцитами и пирамидальными нейронами [Terai K. et al., 1997]. Усиливает этот процесс перлекан – специфический гепаран-сульфат протеогликан, который накапливается в фибриллах b-амилоида [Castillo G. et al., 1997]. В состав амилоидных отложений входят не только амилоид b, но и другие, так называемые амилоид-ассоциированные белки, состоящие из комплементов и их регуляторных факторов, протеолитических энзимов, аполипопротеина E и других компонентов [Aizawa Y. et al., 1997].

Предшественник b-амилоида (b-APP) является многофункциональным белком, широко представленным в нервной системе. Этот прекурсор (b-APP) транспортируется по аксонам и накапливается в пресинаптических терминалах и «точках роста». b-амилоид, освобождаемый ферментативно из b-APP, имеет склонность к формированию фибрилл, повреждающих нейроны и увеличивающих их ранимость. Этот механизм включает генерацию кислородных радикалов и повреждение мембранных транспортных систем [Mattson M.P., 1997].

Имеются признаки нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, облегчающего проникновение как амилоидных белков в ткани головного мозга, так и обратный переход нейроспецифических белков в системный кровоток, где они попадают в «зону видимости» иммунной системы и стимулируют образование аутоантител, которые

начинают воздействовать не только против этих белков, но и аналогичных белковых структур центральной нервной системы.

Среди патогенетических факторов болезни Альцгеймера обнаружена роль и оксидантного стресса с накоплением свободнорадикальных молекул, поражающих не только структуры головного мозга, но и периферические клетки, в том числе и лимфоциты [Mecocci P. et al., 1998].

Причины и методы лечения этой тяжёлой патологии головного мозга неизвестны, однако вышеприведенные факты свидетельствуют об аутоиммунной природе этой болезни «накопления» и со всей определённостью ставят вопрос о возможности использования методов эфферентной терапии, по меньшей мере, для замедления прогрессирования этой тяжёлой болезни с бесперспективным прогнозом и в последние годы уже описан успешный опыт применения плазмообмена с замещением удаляемой плазмы альбумином [Boada M. et al., 2009; Boada-Rovira M., 2010; Roca I., Cuberas-Borros G., 2010]. Это основано на том, что 90% циркулирующего амилоида бета связано с альбумином и после плазмафереза донорский альбумин мобилизует амилоид из головного мозга, тем самым способствуя улучшению когнитивных функций этих больных [Апаяа F., 2010].

Возможно развитие и **аутоиммунной деменции**, при которой гормональная терапия, включая плазмаферез, оказывают положительный эффект [Flanagan E.P. et al., 2010].

Нарушения мозгового кровообращения и ишемические инсульты во многих случаях являются последствиями не только атеросклеротического процесса, но и **антифосфолипидного синдрома** [Greenberg S.M., Hyman B.T., 1997]. Вероятность последнего возрастает при возникновении такой патологии в молодом возрасте, что заставляет пересмотреть общепринятую в таких случаях лечебную тактику, усиливая антикоагулянтную терапию с привлечением и эфферентных методик. Количество антикардиолипидных антител возрастает с увеличением возраста с 60 до 70 лет, также как и у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией, что не позволяет исключить влияние аутоиммунных механизмов расстройств мозгового кровообращения [Tanne D. et al., 1999]. Кроме того, в конце острого периода церебрального инсульта обнаруживали аутоантитела к основному белку миелина [Евдокимов А.В., Герасимова М.М., 2006]. Имеются сведения и о возникновении сосудистых поражений головного мозга по типу васкулитов на почве появления аутоантител к миелопероксидазе, являющихся маркерами васкулитов. Отмечено возрастание в 2-3 раза уровня антифосфолипидных аутоантител и у больных с вертебро-базиллярной циркуляторной недостаточностью, особенно при длительном её течении [Фомина Л.А., Герасимова М.М., 2006].

Всё это позволяет считать плазмаферез весьма перспективным при сосудистых заболеваниях центральной нервной системы и широкое его применение будет делом ближайшего будущего. И действительно, проведение курса плазмафереза даже в остром периоде ишемического инсульта на фоне антифосфолипидного синдрома позволяло ускорить регресс речевых и общемозговых расстройств [Ельчанинов А.П. и др., 2003]. Y. Hasegawa и соавт. (2003), используя метод каскадного плазмафереза на 5-7 дни после инсульта на фоне окклюзии среднемозговых артерий добились уменьшения вязкости плазмы и значительного возрастания мозгового кровотока с 36,4 до 40,7 мл/100г/мин на стороне поражения с быстрым регрессом гемиплегии почти сразу после процедуры. Плазмаферез оказался эффективным при остром инсульте на почве тромботической тромбоцитопенической пурпуры [Sevy A. et al., 2011].

Болезнь Рефсума (Refsum) возникает в результате накопления фитиновой кислоты и характеризуется потерей обоняния, слуха, пигментным ретинитом с потерей зрения (ночная слепота), ихтиозом, атаксией и симптомами хронической полинейропатии. В дальнейшем может присоединиться и сердечная недостаточность на почве кардиомиопатии. В лечении, помимо диеты, исключаяющей приём фитиновой кислоты,

в тяжёлых случаях развития нарастающей слабости и аритмий находит применение и плазмаферез [Wanders R.J.A. et al., 2010; Perera N.J. et al., 2011].

Тяжёлые последствия оставляет **клещевой энцефалит**. Уже в остром периоде болезни развивается тяжёлое поражение головного мозга с явлениями и полиорганных расстройств – токсической миокардиопатии, гепато- и нефропатии, что в свою очередь отражается и на деятельности центральной нервной системы. Так возникает цепная реакция в процессе развития заболевания. Это уже само по себе требует проведения мероприятий по детоксикации.

С другой стороны, в результате деструкции нейронов и других структур нервной системы под воздействием вирусов происходит транслокация аутоантигенов, ранее скрытых от иммунной системы, что вызывает формирование аутоантител и иммунных комплексов. При переходе болезни в хроническую форму попадание таких аутоантител и иммунных комплексов в головной мозг поддерживает начавшиеся там дегенеративные процессы [Шаповал А.Н., 1980]. Это является дополнительным показанием для проведения программного плазмафереза при таких последствиях клещевого энцефалита.

Не поддаётся обычным терапевтическим воздействиям тоже достаточно тяжёлое, хотя и не смертельное, заболевание - **мигрень**, сопровождаемая внезапными приступами тяжёлых головных болей с тошнотой и рвотой. Патологические процессы при этом заболевании могут быть близки по своей природе к атопической аллергии, особенно к такому её виду, как пароксизмальный локальный отёк Квинке. При мигрени также, вероятно, возникает криз местного нарушения проницаемости сосудов с отёком соответствующего отдела головного мозга, тем более, что головная боль часто тоже носит локальный характер (к примеру - левая теменная область). Биологически активные субстанции вызывают освобождение гистамина и протеолитических ферментов, превращающих неактивные кининогены плазмы в активные кинины и другие вещества, способные вызывать боль.

У таких пациентов можно обнаружить и антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт), особенно в случаях сопутствующих преходящих неврологических расстройств при мигрени с аурой [Tietjen G.E. et al., 1998]. Эти посылки также делают показанной эфферентную терапию. Так, А.К.Марчук и Н.М.Буланова (1999) сообщают, что после плазмафереза удалось купировать приступ мигрени с нормализацией агрегационной активности тромбоцитов и повышением уровня кортизола .

Нельзя исключить каких-то аутоиммунных или метаболических расстройств в генезе **диэнцефального синдрома** и некоторых иных видов **неврозов** - нейроциркуляторной или вегетососудистой дистонии, а неврологические расстройства могут носить при этом не первичный, а вторичный характер. Об этом могут свидетельствовать обнаруживаемые сдвиги гормональной и нейро-медиаторной регуляции.

Подводя итог описанию нервных болезней, надо подчеркнуть, что практически при всех вышеперечисленных заболеваниях аутоиммунный компонент патогенеза в той или иной степени подтвержден результатами многочисленных исследований, а это означает, что эфферентная терапия должна занять должное место в их комплексной терапии. Приведены и конкретные примеры успешного использования плазмафереза с одной стороны, и определённые опасности и побочные осложнения альтернативных методов лечения. В заключение приводим результаты многоцентрового анализа многолетнего опыта использования плазмафереза при нервных болезнях, представленные Американской академией неврологии [Assessment of plasmapheresis, 1996].

Показания к проведению плазмафереза, установленные
Американской академией неврологии

Болезнь	Показания
Синдром Гийен-Барре тяжёлая форма	Установлены
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Установлены
Полинейропатия с моноклональной гаммапатией с возможной ролью: IgG/IgA IgM	Установлены Изучаются
Миастения гравис: при подготовке к операциям или кризе	Установлены
Миастенический синдром Ламберт-Итона	Использование возможно
Приобретенная нейромиятония	Изучаются
Stiff-man синдром	Изучаются
Криоглобулинемическая полинейропатия	Изучаются
Поражения ЦНС при волчанке	Изучаются
Острый диссеминированный энцефаломиелит	Изучаются
Рассеянный склероз	Использование возможно

Кроме того, в этом анализе представлены и данные о стоимости плазмафереза - от \$1000 до \$2000 за процедуру, а курс из пяти таких сеансов может стоить \$5000-10000. Но, с другой стороны, и курс внутривенной иммуноглобулинотерапии также стоит около 10000\$.

Эти позиции существенно не изменились и в дальнейшем [Cortese I. et al., 2011].

Литература

- Арцимович Н.Г., Галушина Т.С., Фадеева Т.А. Нейроиммунная патология: причины и её коррекция // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 12.
- Барбас И.М., Скоромец А.А. Рассеянный склероз. Опыт лечения и профилактики обострений. – СПб.: СОТИС, 2003. – 123 с.
- Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – М., 2010. – 400 с.
- Вострикова И.Л., Кимова М.В., Пономаренко Н.А. и др. Специфичность антителоопосредованного протеолиза основного белка миелина при рассеянном склерозе: патогенетические и клинические аспекты // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 414.
- Горшкова Н.Н., Волкова В.Н. Опыт применения плазмафереза в лечении некоторых неврологических заболеваний // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. – М., 2003. – С. 11-12.
- Евдокимов А.В., Герасимов М.М. Клинико-иммунологические сопоставления в конце острого периода церебрального инсульта // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 419-420.
- Ельчанинов А.П., Гендель Л.Л., Беленький Л.М. и др. Эфферентная терапия в комплексном лечении больных в остром периоде ишемического инсульта, ассоциированного с волчаночным антикоагулянтом (первичный антифосфолипидный синдром) // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 80-81.
- Ельчанинов А.П., Гендель Л.Л., Беленький Л.М. Эфферентная терапия в комплексном лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, ассоциированной с волчаночным антикоагулянтом (первичный антифосфолипидный синдром) // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 81-82.
- Косачёв В.Д., Жулев Н.М., Бечик С.Л. Обменный плазмаферез в комплексном лечении миастении // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12 № 2. – С. 28-31.
- Марчук А.И., Буланова Н.М. Купирование приступов мигрени лечебным плазмаферезом // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. – М., 1999. – С. 32.
- Морозов С.Г., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. и др. Иммунохимические корреляции тяжести болезни Паркинсона // Вопр. Мед. Хим. – 1997. – Т. 43, № 1. – С. 34-38.
- Орлова Ю.Ю. Иммунологические и биохимические параллели при различных типах течения рассеянного склероза: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1999. - 22 с.
- Попова Л.М. Амитрофический боковой склероз в условиях продлённой жизни. - М.: Медицина, 1998. - 143 с.
- Фомина Л.А., Герасимова М.М. Клинико-иммунологический анализ при дисциркуляции в вертебро-базиллярной системе // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 420.
- Черный В.И., Шраменко Е.К., Логвиненко Л.В. и др. Плазмаферез в комплексном лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 29-33.
- Шаповал А.Н. Клещевой энцефалит. – Медицина, 1980. – 252 с.
- Abele M., Weller M., Mescheriakov S. et al. Cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase autoantibodies // Neurology. – 1999. – Vol. 52, № 4. – P. 857-859.
- Aizawa Y., Fukatsu R., Takamaru Y. et al. Amino-terminus truncated apolipoprotein E in the major species in amyloid deposits in Alzheimer's disease // Brain Res. – 1997. – Vol. 768, № 1-2. – P. 208-214.
- Algahtani H., Moulin D.E., Bolton C.F., Abulaban A.A. Guillain-Barre syndrome following cardiac surgery. Difficult diagnosis in the intensive care unit // Neurosciences (Riyadh). – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 374-378.

- Allain J.-P. Emerging viruses in blood transfusion // Vox Sang. - 1998. - Vol. 74, Suppl. 2. - P. 125-129.
- Anaya F. Therapeutic plasmapheresis in Alzheimer's disease // Rev. Neurol. – 2010. – Vol. 50, Suppl 5. – P. S5-8.
- Andrews P.I., Dicter M.A., Bercovic S.F. et al. Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis // Neurology. – 1995. – Vol. 46, № 1. – P. 242-246.
- Anlar B., Yılmaz V., Saruhan-Direskeneli G. Long remission in muscle-specific kinase antibody-positive juvenile myasthenia // Pediatr. Neurol. – 2009. – Vol. 40, № 6. – P. 455-456.
- Applebee A., Panitch H. Early stage and long term treatment of multiple sclerosis with interferon-β // Biologics. – 2009. – № 3. – P. 257-271.
- Assessment of plasmapheresis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the AMERICAN Academy of neurology // Neurology. – 1996. – Vol. 47, № 3. – P. 840-843.
- Batocchi A.P., Evoli A., Di Schino C., Tonali P. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis // Ther. Apher. – 2000. – Vol. 4, № 4. – P. 275-279.
- Bell C., Graham J., Earnshaw S. et al. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data // J. Manag. Care Pharm. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 245-261.
- Ben David Y., Warner E., Levitan M. et al. Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma patients treated with plasmapheresis // Cancer. – 1996. – Vol. 78, № 10. – P. 2153-2156.
- Benkler M., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Int. J. Neurol. – 2009. – Vol. 12, № 12. – P. 2133-2143.
- Bernard C.C.A., Johns T.G., Slavin A. et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: a novel candidate autoantigen in multiple sclerosis // J. Mol. Med. - 1997. - Vol. 75, № 2. - P. 77-88.
- Beyreuther K., Masters C.L. The ins and outs of amyloid-β // Nature. – 1997. – Vol. 389, № 6652. – P. 677-678/
- Boada M., Ortiz P., Anaya F. et al. Amyloid-targeted therapeutics in Alzheimer's disease: use of human albumin in plasmaexchange as a novel approach for Aβ mobilization // Drug News Perspect. – 2009. – Vol. 22, № 6. – P. 325-339.
- Boada-Povira M. Human albumin Grifols 5% in plasmapheresis: a new therapy involving beta-amyloid mobilization in Alzheimer's disease // Rev. Neurol. – 2010. – Vol. 50, Suppl. 5. – P. S9-18.
- Bonnan M., Valentino R., Olindo S. et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder // Mult. Scler. – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 487-492.
- Bonnan M., Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica // Mult. Scler. Int. – 2012. – 2012: 787630.
- Brannagan Th.H., Nagle K.L., Lange D.J., Rowland L.P. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease // Neurology. - 1996. - Vol. 47, № 3. - P. 674-677.
- Brannagan T.H. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies // Muscle Nerve. – 2009. – Vol. 39, № 5. – P. 563-578.
- Brashear H.R., Phillips L.H. Autoantibodies to GABAergic neurons and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome // Neurology. - 1991. - Vol. 41, № 10. - P. 1588-1592.
- Burwinkel M., Riemer C., Schwartz A. et al. Role of cytokines and chemokines in prion infections of the central nervous system // Int. J. Dev. Neurosci. – 2004. – Vol. 22, № 7. – P. 497-505.
- Buzzigoli S.B., Genovese M., Lambelet P. et al. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barre syndrome: potential benefit over intravenous immunoglobulin // Anaesth. Intensive Care. – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 387-389.
- Castillo G., Ngo C., Cummings J. et al. Perlecan binds to the β-amyloid proteins (Aβ)

of Alzheimer's disease, accelerates Ab fibril formation, and maintains Ab fibril stability // *J. Neurochem.* - 1997. - Vol. 69, № 6. - P. 2452-2465.

Chiang L.M., Darras B.T., Kang P.B. Juvenile myasthenia gravis // *Muscle. Nerve.* - 2009. - Vol. 39, № 4. - P. 423-431.

Chiu H.C., Chen W.H., Yah J.H. Double filtration plasmapheresis in the treatment of inflammatory polyneuropathy // *Ther. Apher.* - 1997. - Vol. 1, № 2. - P. 183-186.

Clerico M., Rivorio C., Contessa G. et al. The therapy of multiple sclerosis with immunomodulating or immunosuppressive drug. A critical evaluation based upon evidence based parameters and published systematic reviews // *Clin. Neurol. Neurosurg.* - 2008. - Vol. 110, № 9. - P. 878-886.

Clifford D.B., De Luca A., Simpson D.M. et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases // *Lancet Neurol.* - 2010. - Vol. 9, № 4. - P. 438-446.

Chuang Y.C., Lee C.T., Chen J.B., Chee E.C. Experience in the treatment of myasthenia gravis with double filtration plasmapheresis // *Chang Gung Med. J.* - 2000. - Vol. 23, № 2. - P. 80-86.

Cortese I., Chaudhry V., So Y.T et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* - 2011. - Vol. 76, №3. - P. 294-298.

Dada M.A., Kaplan A.A. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement // *Ther. Apher. Dial.* - 2004. - Vol. 8, № 5. - P.409-412.

Dalakas M.C. Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunotherapeutic targets: present and future prospects // *Ann. Neurol.* - 1995. - Vol. 37, Suppl. 1. - P. S2-S13.

Dau P.C., Denis E.H. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome // *Ann. Neurol.* - 1982. - Vol. 11, № 6. - P. 570-575.

De Lau L.M., Siepmann D.A., Remmers M.J. et al. Acute disseminating encephalomyelitis following legionnaires disease // *Arch. Neurol.* - 2010. - Vol. 67, № 5. - P.623-626.

Dhand U.K. Clinical approach to the weak patient in the intensive care unit // *Respir. Care.* - 2-1-. - Vol. 51, № 9. - P. 1024-1040.

Dick P.J., Low P.A., Windebank A.J. et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance // *N. Eng. J. Med.* - 1991. - Vol. 325, № 21. - P. 1482-1486.

Dick P.J., Litchy W.J., Kratz K.M. et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Ann. Neurol.* - 1994. - Vol. 36, № 6. - P. 838-845.

Dropcho E.J. Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: mechanisms, diagnosis, and therapeutic options // *Ann. Neurol.* - 1995. - Vol. 37, Suppl. 1. - P. S102-S113.

El-Bawab H., Hajjar W., Rafay M. et al. Plasmapheresis before thymectomy in myasthenia gravis: routine versus selective protocols // *Eur. J. Cardiovasc. Surg.* - 2009. - Vol. 35, № 3. - P. 392-397.

El-Bayoumi M.A., El-Rafaey A.M., Abdelkader A.M. et al. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain-Barré syndrome: a randomized study // *Crit. Care.* - 2011. - Vol. 15, № 4. - P. R164.

Fernández A.A., Martin A.P., Martínez M.I. et al. Chronic fatigue syndrome : aetiology, diagnosis and treatment // *BMC Psychiatry.* - 2009. - Vol. 9, Suppl 1. - P.S1.

Flanagan E.P., McKeon A., Lennon V.A. et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response // *Mayo Clin. Proc.* - 2010. - Vol. 85, № 10. - P. 881-897.

Fleury M.C., Tranchant C. Myasthenia gravis // *Rev. Prat.* - 2008. - Vol. 58, № 20. - P. 2217-2224.

Fogan L. Progressive encephalomyelitis with rigidity responsive to plasmapheresis and

immunosuppression // *Ann. Neurol.* - 1996. - Vol. 40, № 4, -- P. 451-453.

Fukazawa T., Kikuchi S., Sasaki H. et al. Antinuclear antibodies and the optic-spinal form of multiple sclerosis // *J. Neurol.* - 1997. - Vol. 244, № 8. - P. 483-488.

Gaidos P., Chevret S., Clair B. et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia Gravis // *Ann. Neurol.* - 1997. - Vol. 41, № 6. - P. 789-796.

Gambetti P., Parch P. Insomnia in prion diseases: sporadic and familial // *New Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340, № 21. - P. 1675-1677.

Geschwind M.D., Tan K.L.M., Lennon V.A. et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease // *Arch. Neurol.* - 2008. - Vol. 65, № 10. - P. 1341-1346.

Gold R., Schneider-Gold C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis // *Neurotherapeutics.* - 2008. - Vol. 5, № 4. - P. 535-541.

Gold R., Hohlfeld R., Toyka K.V. Progress in the treatment of myasthenia gravis // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* - 2008. - Vol. 1, № 2. - P. 36-51.

Gymez-Isa T., Wasco W., Pettingell W.P. A novel Presenilin-1 mutation: increase b-amyloid and neurofibrillary changes // *Ann. Neurol.* - 1997. - Vol. 41, № 6. - P. 809-813.

Gorson K.C. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* - 2012. - Vol. 5, № 6. - P. 359-373.

Graf W.D., Katz J.S., Eder D.N. et al. Outcome in severe pediatric Guillain-Barré syndrome after immunotherapy or supportive care // *Neurology.* - 1994. - Vol. № 7. - P. 1494-1497.

Graus F., Vega F., Delatre J.Y. et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment CNS paraneoplastic syndrome with antineuronal autoantibodies // *Neurology.* - 1992. - Vol. 42, № 3. - P. 536-540.

Greenberg S.M., Hyman B.T. Cerebral amyloid angiopathy and apolipoprotein E: bad news to the good allele? // *Ann. Neurol.* - 1997. - Vol. 41, № 6. - P. 701-702.

Gwathmey K., Balogun R.A., Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: an update // *J. Clin. Apher.* - 2011. - Vol. 26, № 5. - P. 261-268.

Hagiwara H., Sakamoto S., Katsumata T., Katayama Y. Acute disseminated encephalomyelitis developed after Mycoplasma pneumoniae infection complicating subclinical measles infection // *Intern. Med.* - 2009. - Vol. 48, № 6. - P. 479-483.

Hanafusa N., Kondo Y., Suzuki M. et al. Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII activity // *Ther. Apher. Dial.* - 2007. - Vol.11, № 3. - P. 165-170.

Hao Q., Saida T., Yoshino H. et al. Anti-GalNAc-GD1a antibody-associated Guillain-Barré syndrome with a predominantly distal weakness without cranial nerve impairment and sensory disturbance // *Ann. Neurol.* - 1999. - Vol. 45, № 6. - P. 758-768.

Hashimoto H. Microscopic polyangiitis in systemic sclerosis // *Int. J. Rheumatol.* - 2010, 2010: 148528.

Haupt W.F. Recent advances of therapeutic apheresis in Guillain-Barré syndrome // *Ther. Apher.* - 2000. - Vol. 4, № 4. - P. 271-274.

Hughes R.A., Wijdicks E.F., Barohn R. et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* - 2003. - Vol. 61, № 6. - P. 736-740.

Hughes R.A., Swan A.V., Raphaël J.C. et al. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review // *Brain.* - 2007. - Vol. 130, Pt 9. - P. 2245-2257.

Hughes R.A.C. Give or take? Intravenous immunoglobulin or plasma exchange for Guillain-Barré syndrome // *Crit. Care.* - 2011. - Vol. 15, № 4. - P. 174.

Hund E.F., Fogel W., Krieger D. et al. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure // *Crit. Car Med.* - 1996. - Vol.24, № 8. - P. 1328-1333.

Iodice V., Kimpinski K., Vernini S. et al. Efficacy of immunotherapy in seropositive and seronegative putative autoimmune autonomic gangliopathy // *Neurology.* - 2009. - Vol. 72, №

23. – P. 2002-2008.

Jaben E.A., Pulido J.S., Pittick S. et al. The potential role of plasma exchange as treatment for bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation: a report of two cases // *J. Clin. Apher.* – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 356-361.

Karim S., Majithia V. Devic's syndrome as initial presentation of systemic lupus erythematosus // *Am. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 338, № 3. – P. 245-247.

Kaynar L., Altuntas F., Aydoglu I. et al. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study // *Transfus. Apher. Sci.* – 2008. – Vol. 38, № 2. – P. 109-115.

Khatiri B.O., McQuillen M.P., Hoffman R.G. Plasma exchange in chronic progressive multiple sclerosis. A long term study // *Neurology.* – 1991. – Vol. 41, № 4. – P. 409-414.

Khatiri B.O., Man S., Giovannoni G. et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72, № 5. – P. 402-409.

Kincaid J.C. Apheresis in treatment of the inflammatory demyelinating peripheral neuropathies // *Ther. Apher. Dial.* – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 53-56.

Koehler P.J., Kondstaal J. Lethal hypersensitivity myocarditis associated with the use of intravenous gammaglobulin for Guillain-Barré syndrome, in combination with phenitoin // *Neurology.* – 1996. – Vol. 243, № 4. – P. 366-367.

Kuhler W., Bucka C., Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis // *J. Clin. Apher.* – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 347-355.

Konishi T. [Plasmapheresis in patients with myasthenia gravis] // *Nippon Rinsho.* – 2008. – Vol. 66, № 6. – P. 1165-1171.

Konstantinov K., von Mikaez A., Buchwald D. et al. Autoantibodies to nuclear envelope antigens in chronic fatigue syndrome // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98, № 8. – P. – 1888-1889.

Kornberg A.J., Pertronk A. Chronic motor neuropathies: diagnosis, therapy, and pathogenesis // *Ann. Neurol.* – 1995. – Vol. 37, Suppl. 1. –S43-50.

Kürner H., Riminton D.S., Stickland D.H. et al. Critical points of tumor necrosis factor action in central nervous system autoimmune inflammation defined by gene targeting // *J. Exp. Med.* – 1997. – Vol. 186, № 9. – P. – 1585-1590.

Keegan M., Pineda A.A., McClelland R.L. et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response // *Neurology.* – 2002. – Vol. 58, № 1. – P. 143-146.

Landtblom A.M., Lindval B., Ledin T., Berlin G. A case report of plasmapheresis treatment in a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration and high anti-yo antibody titres // *Ther. Apher. Dial.* – 2008. – Vol. 12, № 1. – P. 82-85.

Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathy // *Ann. Neurol.* – 1995. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. S32-42.

Leopold N.A., Bara-Jimenez W., Hallett M. Parkinsonism after a wasp sting. – 1999. – Vol. 14, № 1. – P. 122-127.

Levey A.I., Heilman C.J., Lah J.J., Nash N.R. et al. Presenilin-1 protein expression in familial and sporadic Alzheimer's disease // *Ann. Neurol.* – 1977. – Vol. 41, № 6. – P. 742-753.

Levis R.A., Selwa J.F., Lisak R.P. Myasthenia gravis: immunological mechanisms and immunotherapy // *Ann. Neurol.* – 1995. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. S51-S62.

Leys K., Lang B., Johnston I., Newsom-Davis J. Calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome // *Ann. Neurol.* – 1991. – Vol. 29, № 3. – P. 307-314.

Lin C.H., Jeng J.S., Yip P.K. Plasmapheresis in acute disseminated encephalomyelitis // *J. Clin. Apher.* – 2004. – Vol. 19, № 3. – P. 154-159.

Lindstrom J.M., Seybold M.E., Lenon V.A. et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value // *Neurology.* – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 933.

Liu J.F., Wang W.X., Xue J. et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of

double plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis // *Ther. Apher. Dial.* – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 153-160.

Lo Y.L. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome // *Muscle Nerve.* – 2007. – Vol. 36, № 5. – P.615-627.

Lopate G., Parks B.J., Goldstein J.M. et al. Polyneuropathies associated with high titre antisuiphatide antibodies: characteristics of patients with and without serum monoclonal proteins // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 62, № 6. – P. 581-585.

Lorusso L., Mikhailova S.V., Capelli E. et al. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome // *Autoimmun. Rev.* – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 287-291.

Madrid A., Gil-Peralta A., Gil-Nicig E. et al. Morvan's fibrillary chorea: remission after plasmapheresis // *J. Neurol.* – 1996. – Vol. 243, № 4. – P. 350-353.

Magaca S.M., Pittock S.J., Lennon V.A. et al. Neuromyelitis optica IgG serostatus in fulminant central nervous system inflammatory demyelinating disease // *Arch. Neurol.* – 2009. – Vol. 66, № 8. – P. 964-966.

Magaca S.M., Keegan B.M., Weinschenker B.G. et al. Beneficial plasma exchange response in CNS inflammatory demyelination // *Arch. Neurol.* – 2011. – Vol. 68, № 7. – P. 870-878.

Majorga C., Luque G., Romero F. et al. Antibodies to commercially available interferon-beta molecules in multiple sclerosis patients treated with natural interferon-beta // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 368-371.

Marin D.B., Breuer B., Marin M.L. et al. The relationship between apolipoprotein E, dementia, and vascular illness // *Atherosclerosis.* – 1998. – Vol. 140, № 1. – P. 173-180.

Mastriani J.A., Nixon R., Layzer R. et al. Prion protein conformation in patients with sporadic fatal insomnia // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, № 21. – P. 1630-1638.

Mattson M.P. Cellular actions of b-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives // *Physiol. Rev.* – 1997. – Vol. 77, № 4. – P. 1081-1132.

McDanel L.M., Fields J.D., Bourdette D.N., Bhardwaj A. Immunomodulatory therapies in neurologic critical care // *Neurocrit. Care.* – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 132-143.

Mecocci P., Polidori M.C., Ingegnì T. et al. Oxidative damage to DNA in lymphocytes from AD patients // *Neurology.* – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 1014-1017.

Meena A.K., Khadikar S.V., Murthy J.M.K. Treatment guidelines for Guillain-Barré syndrome // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2011. – Vol. 14, Suppl. 1. – P.S73-S81.

Mirza M.K., Pogoriler J., Paral K. et al. Adjunct therapeutic plasma exchange for anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a case report and review of literature // *J. Clin. Apher.* – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 362-365.

Miyamoto K., Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica // *Ther. Apher. Dial.* – 2009. – Vol. 13, № 6. – P. 505-508.

Moll J.W.B., Hooijkaas H., van Goorbergh B.C.M. et al. Systemic and antineuronal autoantibodies in patients with paraneoplastic neurological disease // *J. Neurol.* – 1996. – Vol. 243, № 1. P. 51-56.

Monahan A.J., Warren M., Carvey P.M. Neuroinflammation and peripheral infiltration in Parkinson's disease: an autoimmune hypothesis // *Cell. Transplant.* – 2008. – Vol. 17, № 4. – P. 363-372. Myasthenia Gravis Clinical Group, Gajdos Ph., Chevret S. et al., Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. – *Ann. Neurol.* – 1997. – Vol. 35, № 41. – P. 789-796.

Nachamkin I., Ung H., Moran A.P. et al. Ganglioside GM1 mimicry in *Campylobacter* strains from sporadic infections in the United States // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 179, № 5. – P. 1183-1189.

Nakamura Y., Kawachi Y., Furuta J., Otsuka F. Sewer local skin reactions to interferon beta-1b in multiple sclerosis-improvement by deep subcutaneous injection // *Eur. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 579-582.

Netto A.B., Taly A.B., Kulkarni G.B. et al. Mortality in mechanically ventilated patients of

Guillain-Barré syndrome // *An. Indian Acad. Neurol.* – 2011. – Vol. 14, № 4. – P. 262-268.

Nowak R.J. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2011. – Vol. 4, № 5. – P. 259-266.

Offen D., Halevi S., Mosberg R. et al. Antibodies from ALS patients inhibit dopamine release mediated by L-type calcium channels // *Neurology.* - 1998. - Vol. 51, № 4. - P. 1100-1103.

Ohji S., Nomura K. [The indication of steroid therapy and apheresis therapy for multiple sclerosis] // *Nippon. Rinsho.* – 2008. – Vol. 66, № 6. – P. 1127-1132.

Okushin H., Morii K., Uesaka K., Yasa S. Twenty four-week peginterferon plus ribavirin after interferon- α induction for genotype 1b chronic hepatitis C // *World J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 2, № 6. – P. 226-232.

Papazian O., Alfonso I. Juvenile myasthenia gravis // *Medicina (B Aires).* – 2009. – Vol. 69, № 1. – P. 71-83.

Park Y.-E., Yook J.-W., Kim D.-S. A case of Lewis-Sumner syndrome showing dramatic improvement after plasma exchange // *J. Korean Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25, № 7. – P. 1101-1104.

Perera N.J., Lewis B., Tran H. et al. Refsum's disease-use of the intestinal lipase inhibitor, Orlistat, as novel therapeutic approach to a complex disorder // *J. Obes.* – 2011. – pii: 482021.

Pestronk A., Choki R. Multifocal motor neuropathy. Serum IgM anti-GM1 ganglioside antibodies in most patients detected using covalent linkage of Gm1 to ELISA plates // *Neurology.* - 1997. - Vol. 49, № 5. - P. 1289-1291.

Pham H.P., Daniel-Johnos J.A., Stotler B.A. et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis // *J. Clin. Apher.* – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 320-325.

Pittayanon R., Treepraertsuk S., Phanthumchinda K. Plasmapheresis or intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis crisis in King Chulalongkorn Memorial Hospital // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2009. – Vol. 92, № 4. – P. 478-482.

Plasma Exchange / Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatment in Guillain-Barré syndrome // *Lancet.* - 1997. - Vol. 349, № 9047. - P. 225-230.

Plosker D.L. Interferon- β : a review of its use in multiple sclerosis // *CNS Drugs.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 67-88.

Pula J.H., MacDonald C.J. Current options for the treatment of optic neuritis // *Clin. Ophthalmol.* – 2012. – № 6. – P. 1211-1223.

Rabie M., Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 209-218.

Rafael G.C., Chevret S. Rational therapy of Guillain-Barré syndrome // *Lancet.* - 1998. - Vol. 351, № 9104. - P. 753.

Ramunni A., De Robertis F., Brescia P. et al. A case report of double filtration plasmapheresis in an acute episode of multiple sclerosis // *Ther. Apher. Dial.* – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 250-254.

Ric G.P.A., Paszner B., Oger J. et al. The evolution of neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with interferon b-1b // *Neurology.* – 1999. – Vol. 52, № 6. – P. 1277-1279.

Riemer C., Gbtlner S., Heise I. et al. Neuroinflammation in prion diseases: concepts and targets for therapeutic intervention // 2009. – Vol. 8, № 5. – P. 329-341.

Roca I., Cuberas-Borros G. Neuroimaging in Alzheimer's disease: findings in plasmapheresis with albumin // *Rev. Neurol.* – 2010. – Vol. 50, Suppl. 5. – P. S19-22.

Rogalewski A., Kraus J., Hasselblatt M. et al. Improvement of advanced postvaccinal demyelinating encephalitis due to plasmapheresis // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 987-991.

Sanders D.B. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diagnosis, immune-

mediates mechanisms, and update on therapies // *Ann. Neurol.* - 1995. - Vol. 37, Suppl. 1. - P. S63-S73.

Sanford M., Lyseng-Williamson K.A. Subcutaneous recombinant interferon- β 1a (Rebif): a review of its use in the treatment of relapsing multiple sclerosis // *Drugs.* – 2011. – Vol. 71, № 14. – P. 1865-1891.

Saiz A., Arpa J., Sagasta A. et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in three patients with cerebellar ataxia, late-onset insulin-dependent diabetes mellitus, and polyendocrine autoimmunity // *Neurology.* - 1997. - Vol. 49, № 4. - P. - 1026-1030.

Schimmel M., Bien C.G., Vincent A. et al. Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonia // *Arch. Dis. Child.* – 2009. – Vol. 94, № 4. – P. 314-316.

Schröder A., Linker R.A., Gold R. // Plasmapheresis for neurologic disorders. – 2009. – Vol. 9, № 9. – P. 1331-1339.

Schwab N., Ulzheimer J.C., Fox R.J. et al. Fatal PML associated with efalizumab therapy // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78, № 7. – P. 458-467.

Sevy A., Doche E., Squarcioni C. et al. Stroke in a young patient treated by alteplase heralding an acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *J. Clin. Apher.* – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 152-155.

Shariatmadar S., Noto T.A. Plasma exchange in stiff-man syndrome // *Ther. Apher.* – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 74-67.

Shinozaki K., Oda S., Sadahiro T. et al. A case report of plasmapheresis in the treatment of acute disseminated encephalomyelitis // *Ther. Apher. Dial.* – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 401-405.

Sinha S., Newsom-Devis J., Mills K. et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome) // *Lancet.* - 1991. - Vol. 338, № 8758. - P. 75-77.

Smith R.G., Siklos L., Alexianu M.E. et al. Autoimmunity and ALS // *Neurology.* - 1996. - Vol. 47, № 4, Suppl. 2. - P. S40-S46.

Sorensen P.S. Neutralizing antibodies against interferon-beta // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2008. 0 Vol. 1, № 2. – P. 62-78.

Soria A., Maubec E., Henry-Feugeas M.C. et al. [Panniculitis induced by interferon beta-a] // *Ann. Dermatol. Venerol.* – 2007. – Vol. 134, № 4 Pt 1. – P. 374-377.

Sriram S., Rodrigues M. Indictment of the microglia as the villain in multiple sclerosis // *Neurology.* - 1997. - Vol. 48, № 2. - P. 464-470.

Staines D.R. Postulated vasoactive neuropeptide autoimmunity in fatigue-related conditions: a brief review and hypothesis // *Clin. Dev. Immunol.* – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 25-39.

Staines D.R. Is Parkinson's disease an autoimmune disorder of endogenous vasoactive neuropeptides? // *Med. Hypotheses.* – 2007. – Vol. 69, № 6. – P. 1208-1211.

Staines D.R., Brenu E.W., Marshall-Gradsnik S. Postulated role of vasoactive neuropeptide-related immunopathology of the blood brain barrier and Virchow-Robin spaces in aetiology of neurological-related conditions // *Mediators Inflamm.* – 2008; 2008:792428.

Straub J., Chofflon M., Delavelle J. Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: A successful recovery // *Neurology.* - 1997. - Vol. 49, № 4. - P. 1145-1147.

Tan I.L., McArthur J.C., Clifford D.B. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML // *Neurology.* – 2011. – Vol. 77, № 11. – P. 1061-1067.

Tanne D., D'Olaberrriague L., Schultz L.R. et al. Anticardiolipin antibodies and their associations with cerebrovascular risk factors // *Neurology.* – 1999. – Vol. 52, № 7. – P. 1368-1373.

Terai K., Walker D.G., McGeer E.G., McGeer P.L. Neurons express proteins of the classical complement pathway in Alzheimer disease // *Brain Res.* - 1997. - Vol. 769, № 2. - P. 385-390.

Tharakan J., Jayapraksh P.A., Iyer V.P. Small volume plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: experience in 25 patients // *J. Assoc. Physicians India.* – 1990. – Vol. 38, № 8. – P.

550-553.

The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré Syndrome // *Ann. Neurol.* - 1997. - Vol. 41, № 3. - P. 299-306.

Tietjen G.E., Day M., Norris L. et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events // *Neurology.* - 1998. - Vol. 50, № 5. - P. 1433-1440.

Tranchant C. Therapeutic strategy in myasthenia gravis // *Rev. Neurol. (Paris).* - 2009. - Vol. 165, № 2. - P. 149-154.

Trebst C., Reising A., Kielstein J.T. et al. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis // *Blood Purif.* - 2009. - Vol. 28, № 2. - P. 108-115.

Tuomi T., Björnsen P., Falorni A. et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin-dependent diabetes in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 // *J. Clin. Endocrin. Metab.* - 1999. - Vol. 81, № 4. - P. 1488-1494.

Uchihara T., Akiyama H., Kondo H., Ikeda K. Activated microglial cells are colocalized with perivascular deposits of amyloid- β protein in Alzheimer's disease brain // *Stroke.* 1997. - Vol. 28, № 10. - P. 1948-1950.

Ueda T., Kanda F., Kobesho H. et al. "Dropped head syndrome" caused by Lambert-Eaton myasthenic syndrome // *Muscle Nerve.* - 2009. - Vol. 40, № 1. - P. 134-136.

Valbonesi M., Bo A., De Luidgi M.C. et al. Cascade filtration (CF) with the Haemonetics MCS+: a new technical adaptation // *Int. J. Artif. Organs.* - 2001. - Vol. 24, № 3. - P. 164-166.

Van Boxel-Dezaire A.H.H., Hoff S.C.J., van Oosten B.W. et al. Decreased interleukin-10 and increased interleukin-12p40 mRNA are associated with disease activity and characterize different disease stages in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* - 1999. - Vol. 45, № 6. - P. 695-703.

Wanders R.J.A., Waterham H.R., Leroy B.P. Refsum disease / In: Pagon R.A. editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2006 [updated 2010-Apr. 22].

Wang K.C., Wang S.J., Lee C.L. et al. The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica // *J. Clin. Neurosci.* - 2011. - Vol. 18, № 1. - P. 43-46.

Watanabe S., Nakashima I., Misu T. et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica // *Mult. Scler.* - 2007. - Vol. 13, № 1. - P. 128-132.

Weinshenker B.G. Plasma exchange for acute attacks of demyelinating disease: detecting a Lazarus effect // *Ther. Apher.* - 2000. - Vol. 4, № 3. - P. 187-189.

Winters J.L., Brown D., Hazard E. et al. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome // *BMC Health. Serv. Res.* - 2011. - № 11. - P. 101.

Yar M., Zhai S., Pilch P.F. et al. Binding of β -amyloid to the p75 neurotrophin receptor induces apoptosis. A possible mechanism for Alzheimer's disease // *J. Clin. Invest.* - 1997. - Vol. 100, № 9. - P. 2330-2340.

Yan S.D., Fu J., Chen X. et al. An intracellular protein that binds amyloid- β peptide and mediates neurotoxicity in Alzheimer's disease // *Nature.* - 1997. - Vol. 389, № 6652. - P. 689-695.

Yeh J.H., Chiu H.C. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis // *J. Neurol.* - 2000. - Vol. 247, № 7. - P. 510-513.

Yeh J.H., Chen W.H., Chiu H.C. Double filtration plasmapheresis in the treatment of myasthenic crisis - analysis of prognostic factors and efficacy // *Acta Neurol. Scand.* - 2001. - Vol. 104, № 2. - P. 78-82.

Yeh J.H., Chen W.H., Chiu H.C. Predicting the course of myasthenic weakness following double filtration plasmapheresis // *Acta Neurol. Scand.* - 2003. - Vol. 108, № 3. - P. 174-178.

Yeh J.H., Chen W.H., Huang K.M., Chiu H.C. Prethymectomy plasmapheresis in

myasthenia gravis // *J. Clin. Apher.* - 2005. - Vol. 20, № 4. - P. 217-221.

Yoshida H., Ando A., Sho K. et al. Anti-aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis with double-filtration plasmapheresis // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* - 2010. - Vol. 26, № 4. - P. 381-385.

Yucesan C., Arslan O., Arat M. et al. Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases // *Transfus. Apher. Sci.* - 2008. Vol. 36, № 1. - P. 103-107.

Yuki N., Tagawa Y., Handa S. Autoantibodies to peripheral nerve glycosphingolipids SPG, SLPG, and SGPG in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *J. Neuroimmunol.* - 1996. - Vol. 70, № 1. - P. 1-6.

Yuki N., Koda M., Hirata K. Isolated internal ophthalmoplegia associated with immunoglobulin G anti-GQ1b antibody // *Neurology.* - 1998. - Vol. 51, № 5. - P. 1515-1516.

Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome) // *J. Neuroimmunol.* - 2009. - Vol. 215, № 1-2. - P. 1-9.

Zarkou S., Carter J.L., Wellik K.E. et al. Are corticosteroids efficacious for preventing or treating neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with beta-interferons? A critically appraised topic // *Neurologist.* - 2010. - Vol. 16, № 3. - P. 212-214.

Zisimopoulou P., Lagoumintzis G., Kostelidou K. et al. Towards antigen-specific apheresis of pathogenic autoantibodies as a further step in the treatment of myasthenia gravis by plasmapheresis // *J. Neuroimmunol.* - 2008. - Vol. 15, 201-202. - P. 95-103.

ИНФОРМАЦИЯ

ЗАО Холдинговая компания «ТРЕКПОР ТЕХНОЛОДЖИ»

Разработчик и производитель мембранных плазмофильтров «РОСА»
и аппарата для мембранного плазмафереза «ГЕМОФЕНИКС»

125424 Москва, Волоколамское шоссе, 73.
тел. [495] 649-31-69. <http://www.trackpore.ru>
e-mail: trackpore@trackpore.ru

Клиника пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова.

Отделение эфферентной терапии

Медицинский соисполнитель по разработке мембранных плазмофильтров. Проводит консультации и обучение методам мембранного плазмафереза и других видов эфферентной терапии, оказывает методическую помощь по их внедрению.

Осуществляет лечебно-профилактические процедуры эфферентной терапии и детоксикации на базе отделения и на выезде в других лечебных учреждениях.

В отделении эфферентной терапии клиники пульмонологии факультета последипломного образования СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова проводится курс тематического усовершенствования «Эфферентная терапия в реаниматологии и клинике внутренних болезней» (144 часа) с выдачей соответствующего свидетельства и сертификационный цикл для медсестёр «Сестринское дело в эфферентной терапии».

198022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12.
Тел. [812] 499-68-07; 8-911-912-65-02.
E-mail: voinof@mail.ru
Руководитель отделения –
профессор Воинов Валерий Александрович.