

*На правах рукописи*

**СОКОЛОВ**

**Алексей Альбертович**

**ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ  
АУТОИММУННЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**(экспериментально-клиническое исследование)**

**14.00.37 – Анестезиология и реаниматология**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Санкт-Петербург**

**2007**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении  
дополнительного профессионального образования  
«Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный консультант:

доктор медицинских наук профессор

Гуревич Константин Яковлевич

Официальные оппоненты:

академик РАМН

доктор медицинских наук профессор

Сергиенко Валерий Иванович

член-корреспондент РАМН

доктор медицинских наук профессор

Симбирцев Семен Александрович

доктор медицинских наук профессор

Полушин Юрий Сергеевич

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. И.П. Павлова Федерального агентства по  
здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г. в \_\_\_\_ часов на  
заседании диссертационного совета Д 208.089.02 при ГОУ ДПО «Санкт-  
Петербургская медицинская академия последипломного образования  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»  
(191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке академии  
по адресу: 195196, Санкт-Петербург, Заневский пр., д.1/82.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук доцент

Г.Н.Горбунов

**Актуальность исследования.** На протяжении всей истории медицины существовало неразрывное единство афферентных и эфферентных методов лечения больных. Еще Гиппократ писал: «Медицина есть прибавление и отнятие: отнятие всего того, что излишне, прибавление же недостающего». Суть первых заключалась во введении в организм различных лекарственных средств. В основе вторых лежали различные способы удаления из организма ядовитых, балластных или потенциально опасных веществ экзогенного или эндогенного происхождения.

Весь XX век знаменовался бурным расцветом и доминированием фармакологической (афферентной) терапии. Были синтезированы и синтезируются тысячи лекарств. Фармакологический бизнес стал одним из наиболее рентабельных. Успехи в развитии эфферентной терапии гораздо более скромны. Более или менее законченную форму приобрели лишь острая и хроническая почечная заместительная терапия, ЛНП аферез и неселективные афферезные технологии (Daugirdas J.T. et al., 2001; Yamaji K. et al., 2001; Thompson G.R., 2003).

Методы интенсивной терапии, осуществляемые путем перфузии биологических жидкостей (крови, плазмы, лимфы, ликвора) через специальные массообменные устройства, находят все более широкое применение в современной медицине при лечении самых различных заболеваний (интоксикаций, инфекций, аутоиммунных заболеваний, нарушений обмена веществ), особенно в тех случаях, когда традиционная медикаментозная терапия не приводит к удовлетворяющим врача и больного результатам (Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М., 1989; Костюченко А.Л. и др., 2000; Matsuda K. et al., 2001; Nitta M. et al., 2002; Bosh T., 2003; Malchesky P.S. et al., 2001; 2004).

При впечатляющих успехах медицины появились новые проблемы. На фоне ухудшения экологической обстановки на Земле изменяется реагирование организма людей на обычные стимулы, возникают новые осложнения и побочные эффекты, снижается чувствительность организма к медикаментозной терапии (Лопухин Ю.В., 1995; Moore M.N., 2002; Schnackenberg L. K., 2007).

На фоне неуклонного быстрого увеличения объема медицинских знаний, углубления наших представлений об этиологии и патогенезе заболеваний, появления новых методов диагностики и лечения необходимо постоянное уточнение патофизиологических представлений о месте эфферентной терапии в клинической практике. Это будет способствовать коррекции сложившегося в настоящее время дисбаланса между двумя основными терапевтическими подходами и приведет к повышению качества и оптимизации лечения больных самыми различными заболеваниями.

**Цель исследования.** Оптимизация эфферентных методов интенсивной терапии больных аутоиммунными и метаболическими заболеваниями с учетом особенностей патогенеза, современных возможностей диагностики и лечения.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать эффективность удаления меди из биологических жидкостей больных гепатоцеребральной дистрофией при использовании различных эфферентных технологий и разработать тактику эфферентной терапии при этом заболевании.
2. Определить возможности выведения мочевой кислоты эфферентными методами. Изучить их прямые и опосредованные эффекты в ходе комплексного лечения подагры.
3. Оценить эффекты и возможности неселективных отечественных технологий эфферентной терапии при лечении больных с атерогенными гиперлипидемиями, имеющих клинические проявления атеросклероза. Разработать эффективный и селективный гемосорбент для удаления холестерина и атерогенных липопротеидов из плазмы и цельной крови.
4. Определить место экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении больных хроническими рецидивирующими увеитами. Уточнить алгоритм диагностики и лечения хронических рецидивирующих увеитов с использованием экстракорпоральной гемокоррекции.
5. Разработать тактику применения экстракорпоральной иммунокоррекции при различных вариантах течения рассеянного склероза в зависимости от особенностей иммунного статуса.
6. Изучить возможности повышения эффективности удаления из циркулирующей крови больных ревматоидным артритом основных факторов патогенности. Определить место неселективных технологий экстракорпоральной гемокоррекции в лечении больных ревматоидным артритом с системными проявлениями, умеренной или выраженной активностью заболевания.

**Научная новизна исследования**

Осуществлено сравнение различных технологий ЭГК по эффективности удаления свободной меди из крови больных гепатоцеребральной дистрофией, получены доказательства полярности гемато-ликворного барьера для меди и предложено сочетание гемофильтрации и ликворосорбции для коррекции состава ликвора, представлены факты и высказано предположение о возможной связи побочных эффектов D-пенициллина с дефицитом некоторых эссенциальных и условно-эссенциальных элементов.

Проведено сравнение сорбционно-аферезных и диализных методов ЭГК по эффективности удаления мочевой кислоты, исследован ее почечный клиренс у больных подагрой на фоне проведения ЭГК. Показано, что при отсутствии у больного подагрой хронической почечной недостаточности методами выбора являются плазмсорбционные технологии ЭГК.

С использованием кинетической модели установлено, что курсовой эффективности удаления холестерина и атерогенных липопротеидов при плазмаферезе и плазмообмене криосорбированной аутоплазмой недостаточно для истощения запасов холестерина в организме. Разработан отечественный гемосорбент для удаления холестерина и атерогенных липопротеидов, основанный на ион-гидрофобном взаимодействии.

Оценены возможности ЭГК при лечении пациентов с хроническими рецидивирующими увеитами, определены показания к ее использованию, осуществлено комплексное динамическое исследование иммунологических показателей на фоне проведения ЭГК у данной категории больных.

Исследовано влияние различных технологий ЭГК на показатели органоспецифического иммунитета при рассеянном склерозе, предложен алгоритм выбора метода ЭГК при этом заболевании, установлено, что при ремиттирующем рассеянном склерозе выраженность клинического эффекта и остаточного неврологического дефицита зависит от времени от начала очередного обострения, т.е. от стадии иммунопатологического процесса. Осуществлено программное применение отечественных технологий ЭГК у больных с прогрессирующим рассеянным склерозом и установлено, что такое лечение способно существенно замедлить прогрессирование заболевания. Обнаружено, что чувствительность лейкоцитов к преднизолону изменяется во времени, и от этого могут зависеть результаты терапии глюкокортикостероидами.

Проведено сравнение эффективности удаления лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов у больных ревматоидным артритом с системными проявлениями при использовании различных отечественных технологий ЭГК, оценена эффективность удаления клеток крови при гемосорбции на гемосорбенте СКН ГУДС и показано, что данный гемосорбент пригоден для сорбционного лейкоцитафереза. Разработан селективный аффинный сорбент, способный эффективно удалять из плазмы крови все субклассы IgG. Выявлен факт существования у ряда больных ревматоидным артритом с системными проявлениями и тромбоцитозом выше  $500 \times 10^9/\text{л}$  феномена капиллярно-венозного градиента содержания тромбоцитов. Осуществлена оценка эффективности курсовой ЭГК у больных ревматоидным артритом с системными проявлениями с использованием

индекса DAS4 и критериев Европейской противоревматической лиги (EULAR).

**Практическая значимость.** В ходе работы доказан факт удаления меди с фильтратом при гемофильтрации. Определены показания к проведению эфферентной терапии при гепатоцеребральной дистрофии, предложены алгоритмы мониторинга терапии и выбора предпочтительного метода ЭГК. Конкретизированы показания к проведению ЭГК при подагре, обоснован выбор предпочтительного варианта ЭГК и режима проведения процедур.

Проведена оценка эффектов и возможностей неселективных отечественных технологий ЭГК, применяемых в нашей стране, при лечении больных с атерогенными гиперлипидемиями и атеросклерозом. Показано, что их эффективности недостаточно для истощения запасов холестерина в организме, а быстрый положительный клинический эффект обусловлен коррекцией вторичных нарушений гомеостаза: улучшением реологических свойств крови, уменьшением степени эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности, снижением выраженности иммуновоспалительной реакции в ишемизированных органах.

Разработан отечественный гемосорбент для удаления холестерина и атерогенных липопротеидов, обладающий хорошей гемосовместимостью, эффективностью и селективностью сорбции целевых компонентов, как из плазмы, так и из цельной крови, адаптированный к имеющимся в распоряжении клиницистов массообменным устройствам.

Предложен алгоритм диагностики и лечения и система динамического наблюдения за больными с хроническими рецидивирующими увеитами, сформулированы показания и противопоказания к применению ЭГК.

Разработан алгоритм принятия решения при использовании ЭГК в комплексной терапии рассеянного склероза с учетом доступных отечественных технологий ЭГК. Показано, в каких случаях и при соблюдении каких условий ЭГК будет эффективна, а в каких бесполезна. Предложена методика индивидуального подбора дозы глюкокортикостероидов, основанная на определении индивидуальной чувствительности лейкоцитов к ним в реакции торможения миграции лейкоцитов.

Предложены пути повышения эффективности удаления тромбоцитов при терапевтическом тромбоцитаферезе и лейкоцитов (лимфоцитов) при терапевтическом лейкоцитаферезе. Разработана методика сорбционного лейкоцитафереза с использованием гемосорбента СКН ГУДС.

**Личное участие автора в получении результатов.** Личное участие автора выразилось в определении основной идеи исследования, его планировании, выработке методов его выполнения, осуществлении сбора, обработки и

анализа полученного материала. Автор лично выполнил большую часть стендовых экспериментов, лично участвовал в лечении всех больных гепатоцеребральной дистрофией, хроническими рецидивирующими увеитами, в осуществлении программного лечения всех больных, вошедших в исследование.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При нарушениях обмена веществ – болезнях накопления оптимально подобранная эфферентная терапия способна дополнить традиционную терапию, в результате чего становится возможным достичь и длительно поддерживать отрицательный баланс причинного метаболита в организме, уменьшить выраженность иммуновоспалительного процесса в поврежденных органах, скорректировать вторичные нарушения гомеостаза и, как следствие, существенно улучшить результаты лечения больных, повысить качество и удлинить продолжительность их жизни.
2. Решающее значение для достижения и поддержания в течение длительного времени отрицательного баланса причинного метаболита в организме может иметь лишь программная экстракорпоральная гемокоррекция. Курсовая экстракорпоральная гемокоррекция может быть показана в фазы обострения для купирования массивного выброса метаболита из депо, уменьшения выраженности иммуновоспалительного процесса в поврежденных органах и коррекции вторичных нарушений гомеостаза.
3. Программа эфферентной терапии должна строиться с учетом вида патогена, объема его распределения, особенностей метаболизма, сопутствующей медикаментозной терапии, при постоянном мониторинге проводимого лечения.
4. Эфферентная терапия обеспечивает прямое удаление вещества из организма, способствует его перераспределению и удалению естественными органами детоксикации, корректирует вторичные метаболические и иммунологические сдвиги гомеостаза.
5. При системных (органонеспецифических) аутоиммунных заболеваниях происходит активация общего иммунитета, как клеточного, так и гуморального. При органоспецифических аутоиммунных заболеваниях обычно имеет место только активация клеточного и/или гуморального иммунитета к специфическим тканевым антигенам на фоне нормальных показателей, характеризующих общий иммунитет, или даже иммунодефицита.
6. Основным преимуществом экстракорпоральной гемокоррекции при лечении аутоиммунных заболеваний является скорость купирования воспалительного процесса. Особое значение она имеет в тех случаях, когда от скорости купирования обострения зависит сохранение жизненно важных функций. Раннее при-

менение ЭГК в этих ситуациях позволяет быстро купировать обострение, минимизировать остаточные явления воспалительного процесса и длительное время сохранять функцию пораженного органа.

7. При частых рецидивах (чаще двух раз в год) и непрерывном прогрессировании заболевания (прогрессирующий рассеянный склероз, ревматоидный артрит) курсовая ЭГК не оказывает существенного влияния на прогрессирование заболевания. Существенно замедлить прогрессирование заболевания и ухудшение качества жизни пациентов в этом случае позволяет программная ЭГК. Она оказывается средством быстрого купирования возникшего или профилактики начинающегося обострения.

8. При определении показаний, выборе метода ЭГК, времени ее начала и режима проведения необходимо учитывать патофизиологические особенности аутоиммунного заболевания, характер течения, преобладающий тип и стадию иммуновоспалительного процесса.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены на заседаниях Санкт-Петербургского отделения Международной ассоциации специалистов по эфферентным и физико-химическим методам лечения в медицине (С.-Петербург, 1997–2002), Санкт-Петербургского общества специалистов гемафереза и очищения крови (С.-Петербург, 2003–2007) симпозиуме «Лабораторная медицина – тенденции и перспективы (С.-Петербург, 1997), на VII – XIII Санкт-Петербургском Нефрологическом семинаре (С.-Петербург, 1999–2005), Всероссийской конференции «Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине» (Москва, 1999), конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы биотехнологии и медицины» (С.-Петербург, 2000), XXVII и XXVIII конгрессе Европейского общества искусственных органов (Лозанна, 2000, Гент, 2001), Всемирном нефрологическом конгрессе (Сан-Франциско, 2001), IV Всероссийской конференции «Озон и методы эфферентной терапии в медицине» (Н.Новгород, 2000), I Международном конгрессе «Новые медицинские технологии» (С.-Петербург, 2001), конференции «Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз» (Москва, 2001), Всероссийской научной конференции «Биохимия – медицине» (С.-Петербург, 2002), Конгрессе «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза» (Москва, 2002), конференции «Цитокины, воспаление, иммунитет» (С.-Петербург, 2002), Российской научной конференции «Лазерная рефракционная и интраокулярная хирургия» (С.-Петербург, 2002), Всероссийской конференции с международным участием «Терапевтический гемаферез – итоги и перспективы», (С.-Петербург, 2003), XIV конгрессе Европейского об-



щества гемафереза и гемотерапии (Прага, 2003), IX, XII, XIII, XV конференции Московского общества гемафереза (Москва, 2001, 2004, 2005, 2007), I Российско-американской конференции «Биотехнология и онкология» (С.-Петербург, 2005), IX и XI Всероссийском Форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (2005, 2007), Юбилейной российской научной конференции с международным участием, посвященной 175-летию С.П. Боткина (С.-Петербург, 2007).

**Реализация результатов исследования.** Результаты исследований легли в основу глав «Технологические основы экстракорпоральных методов гемокоррекции», «Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении болезней накопления» руководства «Эфферентная терапия (в комплексном лечении внутренних болезней)» (С.-Петербург, 2000, 2003), глав «Некоторые биохимические и иммунологические показатели и осложнения у больных, получавших протеолитические ферменты», «Экстракорпоральная гемокоррекция при лечении заболеваний глаз» руководства «Офтальмология. Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция». По материалам исследования изданы пособия для врачей: «Эфферентная терапия в комплексном лечении болезней накопления» (С.-Петербург, 1998), «Оценка свойств адсорбентов для экстракорпоральной гемокоррекции» (С.-Петербург, 1999), «Экстракорпоральная гемокоррекция при лечении заболеваний глаз» (С.-Петербург, 2007). Разработанные в процессе работы лекционные материалы внедрены и используются на кафедре нефрологии и эфферентной терапии СПб МАПО в Центре экстракорпоральной детоксикации ВМедА. Полученные данные внедрены в клиническую практику Центра экстракорпоральной детоксикации ВМедА, Городского центра гемокоррекции, ВЦЭРМ МЧС России г. С.-Петербурга.

**Публикации.** По теме диссертации в открытой печати опубликованы 103 печатные работы (95 – на русском, 8 – на английском языке) в том числе 32 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Получено 2 свидетельства на полезную модель, 2 патента РФ.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 579 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, состоящих из 2 разделов, каждый из которых содержит 3 главы и обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 631 источник, в том числе 276 на русском и 355 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 113 таблицами и 173 рисунками.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта исследования было выбрано 6 заболеваний: 3 метаболических (гепатоцеребральная дистрофия, подагра и гиперлипидемия), в основе патогенеза которых лежит накопление в организме определенных метаболитов, и 3 аутоиммунных (хронический рецидивирующий увеит, рассеянный склероз и ревматоидный артрит).

Основанием для включения в исследование метаболических заболеваний было наличие у них общих черт (признаков), позволяющих отнести их к болезням накопления и рассматривать с единой точки зрения. При этом накапливающиеся вещества относились к разным классам, что подразумевало существование определенных различий в лечебных подходах, лишь подчеркивающих необходимость соблюдения общих принципов лечения.

Аутоиммунные заболевания, вошедшие в исследование, отличались разной степенью органоспецифичности аутоиммунного процесса и разной степенью антигенного представительства тканей-мишеней в организме. При 2-х из них (хронический рецидивирующий увеит, рассеянный склероз) аутоиммунный процесс развивается в тканях органов, ограниченных гистогематическими барьерами. Наибольшая органоспецифичность аутоиммунного процесса свойственна увеиту, наименьшая органоспецифичность и, соответственно, наибольшая органонеспецифичность (системность) – ревматоидному артриту. Рассеянный склероз занимает срединное положение на шкале «органоспецифичность – органонеспецифичность» (Roitt I.M., 1998).

Поставленные задачи решались в ходе экспериментальных и клинических проспективных и ретроспективных исследований (табл. 1). В зависимости от конкретной задачи анализируемый период составлял от 3 месяцев до 10 лет. Всего было проведено 1243 эксперимента, обследовано и пролечено 645 больных, выполнено 2833 процедур ЭГК.

Экспериментальная часть работы включала изучение эффективности удаления целевых компонентов крови (свободная медь, МК, ОХС, ЛП, иммуноглобулины и др.) в экспериментах *in vitro* и *ex vivo*. В качестве модельной среды использовали плазму крови, эксфузированную в ходе лечебного ПА у больных с соответствующим заболеванием, «кровь», полученную при смешивании такой плазмы с одноклеточной донорской эритроцитарной массой, в ряде случаев – свежестабилизированную кровь, забранную у больных после их согласия в объеме 50 мл. При этом рассчитывали показатели элиминации, сорбционной емкости, коэффициенты распределения и селективности.

## Краткая характеристика основных этапов исследования

Этап исследования	Тип исследования	Период исследования, годы	Число больных	Число процедур	Число экспериментов
Исследование элементного гомеостаза у больных ГЦД на фоне длительной терапии комплексонами	П**	6	7	-	-
Изучение эффективности удаления свободной меди из плазмы крови больных ГЦД при использовании различных технологий ЭГК в экспериментах in vitro	Э, П	0,25	-	-	16
Клиническое исследование эффектов и возможностей ЭГК у больных ГЦД	П	10	17	54	-
Изучение эффективности удаления мочевой кислоты из крови при использовании различных технологий ЭГК в экспериментах in vitro	Э, П	1	-	-	275
Клиническое исследование эффектов и возможностей ЭГК у больных подагрой: в т.ч. – при интермиттирующей подагре – при хронической подагре с тофусами	Р П Пр	5 10	211 184 27	903	-
Изучение влияния ПС, КА и их комбинации на концентрацию ОХС, ЛП и компонентный состав плазмы крови в экспериментах in vitro	Э, П	-	-	-	15
Исследование влияния КСОП плазмы на концентрацию ОХС, ЛП и других патологических компонентов плазмы крови у больных с атерогенными ГЛП и атеросклерозом ex vivo	Э, П	-	-	35	35
Оценка места курсов ПА и ПО КСАП в комплексном лечении больных с атерогенными ГЛП и атеросклерозом	Р П Пр	5 10	198	832	-
Разработка селективного адсорбента для удаления холестерина и атерогенных ЛП	Э, П	5	-	-	790
Изучение эффектов и возможностей ЭГК у больных ХРУ	П, К	10	15/13*	72	-
Изучение эффектов и возможностей ЭГК у больных рассеянным склерозом в т.ч. – при ремиттирующем РС – при прогрессирующем РС	П, К, Пр	10	32 17 15	258	-
Исследование возможностей повышения эффективности удаления из циркулирующей крови больных ревматоидным артритом основных факторов патогенности	Э, П	5	77	219	15
Оценка клинических эффектов неселективных вариантов ЭГК у больных РА	Р П	10 3	125	381	-
Перекрестное исследование эффективности ЭГК у больных РА с системными проявлениями	Р, К	3	27/27	79/-	-
ВСЕГО	-	10	645	2833	1243

Примечание: \*Х/У- числитель – группа наблюдения, знаменатель – группа сравнения, \*\*П – проспективное, Р – ретроспективное, Э – экспериментальное, К – контролируемое, Пр – продольное (исследование программной ЭГК).

Основными критериями включения в клиническое исследование были: *при ГЦД* – фенотипические признаки ГЦД (наличие одновременно клинических и/или лабораторных признаков поражения печени, неврологической симптоматики, колец Кайзера-Флейшера на радужной оболочке глаза; патогномоничных изменений обмена меди; положительной пробы с D-пеницилламином), *при подагре* – наличие интермиттирующей или хронической подагры с тофусами (анамнез более 3 лет, повторные госпитализации, более 8 баллов по шкале Крякунова (Крякунов К.Н., 1993)), *при гиперлипидемии* – наличие у больного гиперлипидемии IIa или IIb фенотипа, ИБС, подтвержденной документально клиническими симптомами и данными инструментальных исследований, уровне ОХС плазмы крови после 12-часового голодания выше 6,5 ммоль/л, при отсутствии клинических и лабораторных признаков гипотиреоза, хронических заболеваний почек, заболеваний печени с холестазом, сахарного диабета, алкоголизма, гемохроматоза, подагры, *при увеитах* – хроническое рецидивирующее (рецидивы 2 раза в год и чаще) течение увеита, при отсутствии признаков системных аутоиммунных, системных инфекционных заболеваний и сахарного диабета, *при рассеянном склерозе* – клинически достоверный по критериям С.М. Poser et al. (1983) рассеянный склероз, подтвержденный МРТ с признаками активного демиелинизирующего процесса, при наличии не менее 2-х обострений в анамнезе и отсутствии связи с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями и интоксикациями, *при ревматоидном артрите* – наличие абсолютных диагностических признаков РА, согласно рекомендациями Американской ревматологической ассоциации, наличие системных проявлений РА, II–III степень активности и анамнез заболевания не менее 2-х лет.

Общие показания к ЭГК определяли согласно методических указаний «Подготовка и проведение эфферентных методов лечения» под редакцией академика РАМН Ю.М. Лопухина. Частным показанием к проведению курсовой ЭГК являлось обострение заболевания при неэффективности или недостаточной эффективности традиционной терапии и/или невозможности ее проведения из-за возникновения осложнений или побочных эффектов в настоящий момент или в ходе лечения предшествующих обострений; к проведению программной ЭГК – наличие положительного, но нестойкого эффекта после курса ЭГК, рецидивирующий, неуклонно прогрессирующий характер течения заболевания, приводящий к необратимому нарушению функций.

В ходе работы было применено 11 видов ЭГК: плазмаферез с плазмосорбцией (ОЭП 30–40% ОЦП, объем ПС 50–100% ОЦП), плазмообмен с плазмосорбцией (ОЭП 50 – 70% ОЦП, объем ПС 50–100% ОЦП), плазмообмен

криосорбированной аутоплазмой (ОЭП 40–100% ОЦП), плазмотромбоцит-аферез (ОЭП 30–35% ОЦП, количество удаленных тромбоцитов 15–25% КЦТ), плазмолейкоцитаферез (ОЭП 30–35% ОЦП, количество удаленных лейкоцитов 15–25% КЦЛ), гемосорбция на гемосорбенте СКН-ГУДС – сорбционный лейкоцитаферез (объем перфузии 1–2 ОЦК), ликворосорбция (сорбционное устройство производства завода НИИЭФА им. Ефремова, двухгольный доступ, объем перфузии 150–250 мл), гемофильтрация (гемофильтры F60 или HF80 фирмы Fresenius, нормокалиемический субституат, объем эксфузии 15–16 л), гемодиализ, перитонеальный диализ (ПАПД – 5 обменов в сут.)

Лечение осуществляли стационарно или в форме дневного стационара. Все больные получали общепринятую традиционную терапию. ЭГК применяли в виде курсов, состоящих из 3–4 перфузионных процедур, или программно (1–2 процедуры каждые 2–3 месяца). Все больные, в комплексном лечении которых использовали ЭГК, дали согласие на их применение.

Перфузионные процедуры проводили на аппаратах: ПФ-0,5 (ОАО «БФА»), ФК-3,5, PCS2 (Haemonetics, США), АТ-2, НАП (Беларусь), АДМ-08 АВМ, 4008Е (Fresenius, Германия), АК-90 (Gambro, Швеция). В качестве сорбента использовали углеродные гемосорбенты ФАС, ВНИИТУ, УВГ, Тэтра, СКН-1К, СКН-4М, СКН-ГУДС. Сосудистый доступ осуществляли путем пункции кубитальных или катетеризации центральных вен (бедренной, подключичной или внутренней яремной).

При изучении возможностей эфферентной терапии у больных ГЦД исследовали элементный гомеостаз на фоне длительной терапии комплексонами, сравнивали эффективность удаления свободной меди из плазмы крови больных при использовании различных технологий ЭГК. В ходе клинических исследований оценивали эффекты и возможности ЭГК у больных ГЦД.

При изучении эффектов ЭГК у пациентов с подагрой сравнивали эффективность удаления МК из крови больных при использовании различных технологий ЭГК. В ходе клинического исследования изучали динамику изменения концентрации МК в плазме крови в ходе курса ЭГК, ее зависимость от особенностей обмена мочевой кислоты, начальной концентрации МК и применяющегося варианта ЭГК. Оценивали влияние ЭГК на показатели, характеризующие функцию почек, осуществляли оценку клинической эффективности курсов ЭГК, апробировали программную ЭГК у больных с тяжелым течением заболевания, выраженными внесуставными проявлениями и тофусами.

При оценке места отечественных технологий ЭТ в коррекции атерогенных ГЛП у больных с клиническими проявлениями атеросклероза изучали

влияние ПС на различных углеродных сорбентах, КА и их комбинации на концентрацию ОХС, ЛП и компонентный состав плазмы крови в экспериментах *in vitro*, исследовали влияние КСОП на концентрацию ОХС, ЛП и других патологических компонентов плазмы крови *ex vivo*, оценивали эффективность и значимость удаления ОХС и атерогенных ЛП при ПА и ПО КСАП, изучали влияние ПА и ПО КСАП на компонентный состав, реологические показатели крови, эндотелиальную дисфункцию и инсулинорезистентность, осуществляли оценку клинической эффективности курсов ПА и ПО КСАП, апробировали программную ЭГК.

При разработке селективного гемосорбента для удаления ОХС и атерогенных ЛП подбирали подходящую матрицу и лиганд, изучали и оптимизировали свойства синтезированного адсорбента, проводили его сравнение с ближайшими аналогами, применяющимися в клинической практике («Liposorber D»<sup>®</sup>, «Liposorber L»<sup>®</sup> («Kaneka», Япония), «DALI»<sup>®</sup> («Fresenius», Германия), «ЛНП Липопак»<sup>®</sup>, «Лп(а) Липопак»<sup>®</sup>, (НПФ «ПОКАРД», Россия)), исследовали сорбционные свойства и гемосовместимость при перфузии цельной крови, отработывали методику клинического использования.

При исследовании эффектов ЭГК у больных ХРУ оценивали динамику изменения иммунологических показателей крови, эффективность и длительность купирования основных глазных симптомов воспаления, наличие остаточных явлений при раннем (в первую неделю после начала обострения) и позднем (при неэффективности консервативной терапии) применении ЭГК.

При изучении возможностей ЭГК у больных РС уточняли иммунологические особенности ремиттирующего и прогрессивного вариантов РС, отработывали рациональную тактику лечения, исследовали эффективность удаления антител к ОБМ при КСОП и ПС с использованием гемосорбента СКН-ГУДС, изучали опосредованное влияние ПО КСАП и ПЛЦА на концентрацию АТ к ОБМ и РБТЛ с ОБМ, РТМЛ с миелином. У больных с рецидивами реже 2-х раз в год оценивали зависимость выраженности клинического эффекта и остаточного неврологического дефицита от времени, прошедшего от начала обострения до начала ЭГК, связанного со стадией иммунопатологического процесса. У больных с рецидивами 2 раза в год и чаще сравнивали влияние курсовой и программной ЭГК на скорость прогрессирования заболевания. При программной ЭГК в динамике мониторируют состояние иммунной системы.

При оценке возможностей ЭГК у больных РА исследовали пути повышения эффективности удаления из циркулирующей крови основных факторов патогенности, определяли место курсовой ЭГК в комплексном лечении больных

РА, изучали ее влияние на клеточный и белковый состав крови, маркеры активности воспалительного процесса, иммунный статус и чувствительность к ГКС, в соответствии с рекомендациями EULAR оценивали эффективность терапии. Дополнительно проводили перекрестное исследование эффективности купирования обострения с использованием ЭГК и без ЭГК с использованием обычных медикаментозных средств.

В зависимости от решаемой задачи обследование больных проводилось до и после перфузионной процедуры, до и после курса лечения, при программном лечении – в динамике во время всего периода наблюдения.

Лабораторные методы исследования включали *факторы, обеспечивающие безопасность персонала и других больных* (RW, форма 50, HBs-Ag, Anti-HCV, кал на яйца глист), *факторы, обеспечивающие безопасность пациента* (общий анализ крови, лейкоцитарная формула, общеклинический анализ мочи, концентрация общего белка, коагулограмма), *показатели, характеризующие конкретное заболевание* (отражающие активность процесса и/или характер течения). Для оценки обмена меди исследовали концентрацию церулоплазмينا, общей и свободной меди плазмы крови, меди ликвора, суточную экскрецию и клиренс меди с мочой, проводили пробу с D-пеницилламином. При изучении обмена мочевой кислоты определяли концентрацию МК в плазме крови, ее суточную экскрецию с мочой, скорость экскреции и почечный клиренс МК. Для оценки липидного обмена исследовали концентрацию ОХС, ТГ,  $\beta$ -ЛП, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, Апо А, Апо В, Апо Е, Лп(а), ИК ЛП-АТ. При определении экскреции веществ с мочой, их почечного клиренса и клубочковой фильтрации проводили пересчет полученных величин на стандартную ( $1,73 \text{ м}^2$ ) поверхность тела. Дополнительно в ряде случаев исследовали протеинограмму, концентрацию билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, калия, кальция, натрия, свободного гемоглобина, сиаловых кислот, инсулина плазмы, уровень МСМ, СРБ, РФ, криоглобулинов, активность трансаминаз, ЛДГ, щелочной фосфатазы.

При комплексном изучении иммунного статуса оценивали субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, CD56, CD25, HLA DR, HLA II, CD95), спонтанную и стимулированную продукцию цитокинов (ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и их содержание в сыворотке, реакцию бласттрансформации лимфоцитов с ФГА и митогеном лаконоса, реакцию торможения миграции лейкоцитов с ФГА и КонА, концентрацию иммуноглобулинов М, G, А, ЦИК, активность С3 и С4 фракции комплемента, лизоцима, ЛКТ и НСТ тест. При изучении органоспецифического

иммунного ответа изучали РБТЛ с ОБМ, РТМЛ с тканевыми антигенами, концентрацию аутоантител к ОБМ и количество аутоантителообразующих клеток по методу Эрне. Индивидуальную чувствительность к ГКС определяли *in vitro* в реакции торможения миграции лейкоцитов.

Для комплексной оценки агрегатного состояния крови использовали время свертывания крови, время рекальцификации, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс, концентрацию фибриногена, плазминогена, активность калликреина, агрегационные свойства эритроцитов и тромбоцитов, деформируемость эритроцитов, вязкость крови при различных скоростях сдвига.

Для определения концентрации химических элементов применяли масс-спектрометрию с ионизацией в индуктивно связанной плазме (МС-ИСП) на масс-спектрометре ICP MS «PQ3». Объектом исследования являлись кровь (плазма крови), суточная моча, волосы. Пробоподготовку осуществляли согласно требованиям МАГАТЭ. В качестве норм для цельной крови использовали данные Geigy Scientific Tables: Physical Chemistry, Composition of Blood, Hematology, Somatometric Data, в качестве норм для волос и мочи данные G.V. Iyengar et al. (1978) В.Л. Сусликова (2000), М.Г. Скальной и соавт. (2003), А.В. Скального (2004). Всего было исследовано 38 элементов с доказанными биологическими свойствами (алюминий, барий, бор, бром, ванадий, висмут, вольфрам, германий, железо, золото, йод, кадмий, кальций, кобальт, кремний, литий, магний, марганец, медь, молибден, мышьяк, никель, олово, ртуть, рубидий, свинец, селен, серебро, скандий, стронций, сурьма, теллур, титан, торий, хром, цезий, цинк, цирконий).

Инструментальные методы исследования в зависимости от решаемой задачи включали: ЭГК, велоэргометрию (проба с дозированной физической нагрузкой), визометрию по таблице Сивцева-Головина, биомикроскопию с использованием щелевой лампы ЩЛ-2М или “Carl-Zeis, Jena”, световую микроскопию, электронную микроскопию на сканирующем электронном микроскопе JSM-35С и трансмиссионном электронном микроскопе JEM-100С, МРТ на высокопольном томографе фирмы Сименс (напряженность магнитного поля 1,5 Т). Вазомоторную функцию эндотелия изучали с помощью теста Целермаера-Соренсена (Celermajer D.S., 1992, Sorensen K.E. et al., 1995) с использованием ультразвукового аппарата ACUSON 128 XR, оснащенного линейным датчиком с частотой 7,0 МГц.

Оценку клинического эффекта осуществляли с учетом динамики симптомов заболевания, показателей лабораторных и инструментальных исследова-



ний, с использованием интегральных показателей: при ГЦД – шкалы N.P.Goldstein (1966) в модификации В.В.Полешука (1992), при подагре и гиперлипидемии – специально разработанных балльных шкал, при рассеянном склерозе – шкалы EDSS, при ревматоидном артрите – комбинированного индекса активности DAS4, рекомендованного Европейской противоревматической лигой (EULAR). Кроме этого оценивали общую длительность лечения, наличие и выраженность остаточных симптомов, продолжительность ремиссии (сохранения достигнутого эффекта), среднегодовое число рецидивов, показатели связанного со здоровьем качества жизни (опросник SF-36 Medical Outcomes Study Short Form Health Survey Questionnaire – McHorney at al., 1992). В последнем случае в качестве нормальных показателей использовали данные, полученные у жителей Санкт-Петербурга Межнациональным центром исследования качества жизни (Новик А.А., Ионова Т.И., 2002).

Вариационно-статистическую обработку результатов экспериментов и клинических наблюдений производили на персональном компьютере с использованием электронных таблиц MS Excel и пакетов прикладных программ Statistica for Windows v.6,0 (Боровиков В.П., Боровиков И.П., 1997), InStat, Био-стат (Гланц С., 1999). Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики. Рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ), среднюю ошибку среднего арифметического ( $m$ ), в ряде случаев медиану и показатель соответствия хи-квадрат ( $X^2$ ). Достоверность изменения показателей внутри групп в ходе лечения оценивали с помощью  $t$  критерия Стьюдента для попарно связанных выборок (нормальное распределение) и критерия Вилкоксона для парных сравнений (распределение, отличное от нормального), достоверность различий показателей между группами – с помощью  $t$  критерия Стьюдента для независимых выборок (нормальное распределение) и  $U$  критерия Манн-Уитни (распределение, отличное от нормального). За величину статистической значимости было принято 0,05. Для изучения взаимосвязей применяли корреляционный и регрессионный анализ.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Эфферентная терапия при болезнях накопления

Среди всех метаболических заболеваний выделяется группа болезней, характеризующаяся отложением или накоплением в тканях избыточного количества отдельных метаболитов, получившая название *болезней накопления* (Rosenberg L.E., 1996). Основанием для такого выделения является наличие у них общих признаков (причина – врожденная или приобретенная (редко) ошиб-

ка метаболизма; основа патогенеза – накопление в тканях избыточного количества компонентов внутренней среды и метаболитов, преимущественное повреждение органов и тканей, которые участвуют в депонировании, удалении из организма причинного вещества, а также в которых оно в норме участвует в обмене веществ; неспецифическое асептическое хроническое воспаление в поврежденных органах, приводящее к постепенному замещению функциональной ткани на рубцовую; наличие органоспецифической иммунопатологической реакции, усиливающей повреждение), позволяющее рассматривать данную группу заболеваний с единой точки зрения и предполагающее наличие общих лечебных подходов. Накапливаться могут крупные молекулы, такие как гликоген, сфинголипиды, мукополисахариды, эфиры холестерина, небольшие органические молекулы, например мочева кислота или отдельные аминокислоты и металлы, например железо и медь.

### ***Гепатоцеребральная дистрофия***

В настоящее время терапия ГЦД заключается в длительном поддержании отрицательного медного баланса организма. Это достигается за счет уменьшения всасывания меди в кишечнике (диета, препараты цинка) и активизации выведения ее из организма. Основным терапевтическим воздействием является опосредованная эфферентная терапия D-пеницилламином.

Как показали наши исследования, поскольку D-пеницилламин (купренил) не является селективным комплексоном, на фоне его применения усиливается выведение из организма других элементов, главным образом кальция, магния, стронция, кадмия, а также хрома, свинца, марганца, никеля, кобальта, молибдена, циркония с формированием гипоатомовитозов. Описанные побочные эффекты купренила сопоставимы с симптомами микроэлементозов данных элементов (Сусликов В.Л., 2000).

Методы агрессивной эфферентной терапии (в том числе ЭГК) показаны при неврологической и/или соматической экзацербации (обострении, ухудшении, нарастании симптомов), возникающей вследствие и/или несмотря на консервативную терапию. Это может произойти при нарушении диеты, системной воспалительной реакции, остром инфекционном заболевании (особенно сопровождающемся поражением печени), стрессе и других состояниях, способных привести к декомпенсации напряженно функционирующей функциональной системы детоксикации организма.

Основным патогенетическим фактором повреждения при ГЦД является свободная (нецерулоплазминовая) медь. Поскольку она находится в плазме

крови в неионизированной форме и связана с аминокислотами, пептидами, купренилом, операцией, позволяющей эффективно удалять ее из плазмы крови, является ГФ (коэффициент просеивания свободной меди у гемофильтра HF80 –  $0,92 \pm 0,04$ ). При ГФ с объемом замещения, равным 3-м ОЦК, за процедуру удаляется в среднем  $61,5 \pm 4,7$  мкмоль свободной меди, что достоверно выше ( $P < 0,05$ ), чем при – ПО в объеме 1 ОЦП ( $20 \pm 3,2$  мкмоль) и при ПС с использованием гемосорбента ФАС в объеме 1 ОЦП ( $6,6 \pm 2,5$  мкмоль).

ГФ и комбинации ПО и ПС (ПО+ПС) по-разному влияют на лабораторные показатели. После ГФ достоверно снижаются концентрации мочевины (в среднем на 40,6%), креатинина (в среднем на 29,6%), общей (в среднем на 39,2%) и свободной (в среднем на 68,0%) меди. После ПО+ПС достоверно уменьшаются активность АлАТ (в среднем на 41,3%), уровень IgG (в среднем на 41,4%) и ЦИК (в среднем на 96,2%), за счет трансфузии с донорской плазмой возрастает концентрация церулоплазмина (в среднем на 37,5%). Данные положительные сдвиги важны при лечении абдоминальной формы ГЦД.

При сравнении эффективности комбинации ПО+ПС и ГФ было установлено, что после комплексного лечения, включающего ПО+ПС, тяжесть состояния по шкале Гольдштейна-Полешука уменьшилась в среднем с  $18,2 \pm 2,8$  до  $14,3 \pm 2,6$  балла, а при включении в программу лечения ГФ с  $21,6 \pm 3,2$  до  $12,5 \pm 2,5$  балла. При этом достоверное улучшение состояния ( $P < 0,05$ ) наступило только во втором случае. Клинически это проявлялось уменьшением гиперкинезов, экстрапирамидной симптоматики, снижением мышечного тонуса, улучшением координации движений, артикуляции, почерка, уменьшением тяжести в правом подреберье.

Летальный исход в ближайшие 2 месяца после окончания лечения наступил в результате прогрессирующей печеночной недостаточности в 2 случаях (по 1 в группе ПО+ПС и ГФ) у пациентов старше 50 лет, длительное время получающих медьэлиминирующую терапию. В первом случае декомпенсация произошла на фоне обострения вирусного гепатита В, во втором – в результате развития гепатоклеточной карциномы. У обоих умерших при вскрытии обнаружено состояние печени не совместимое с жизнью.

Наиболее тяжелой формой ГЦД является ригидно-аритмогиперкинетическая. Она возникает в молодом возрасте и проявляется быстрым, часто жизнеугрожающим, нарастанием неврологической симптоматики. В этом случае перспективно использование сочетания ГФ и ЛквС. После ГФ происходит снижение концентрации свободной меди плазмы крови (с  $8,12 \pm 1,22$  до  $2,96 \pm 0,45$ ,  $P < 0,05$ ) при отсутствии существенной динамики ее содержания в ликворе.

ЛквС в отличие от ГФ напрямую эффективно удаляет медь из ликвора. Однако из-за постоянного поступления в ликвор меди из плазмы крови (коэффициент проницаемости ликвор/плазма для меди при данной форме ГЦД превышает 0,77 при норме  $<0,25$ ), значимое снижение уровня меди в ликворе (с  $6,22 \pm 0,97$  до  $1,72 \pm 0,47$  мкмоль/л) возможно только в том случае, если ЛквС предшествует эффективная ГФ. Снижение уровня меди в ликворе сопровождается прекращением нарастания и частичным регрессом неврологической симптоматики.

Таким образом, проведение ЭГК у больных ГЦД позволяет стабилизировать их состояние, приводит к купированию или существенному уменьшению явлений соматической и неврологической экзацербации. Относительным противопоказанием (при отсутствии возможности трансплантации печени) к ее использованию является несовместимое с жизнью поражение печени.

### ***Подагра***

В основе патогенеза подагры лежит накопление в организме МК вследствие ее избыточного образования или недостаточного выведения. Выбор метода ЭТ, предпочтительного для удаления МК, определяется ее свойствами: небольшой молекулярной массой, гидрофильностью и полярностью. Проведенное нами сравнение эффективности удаления МК диализными и сорбционно-аферезными методами и ее суточной экскреции с мочой показало (рис.1), что ГД сопоставим по эффективности с суточной экскрецией МК здоровыми почками, ПАПД (5 обменов в сутки) – в 2,5 раза, ПС и ПО – в 5 раз, ПА – в 10 раз, КА – в 20 раз менее эффективны. Проведение ГД показано при развитии у больного ХПН и резком снижении суточной экскреции МК. При сохранности экскреторных функций почек, но неспособности их обеспечивать отрицательный баланс МК в организме процедурой выбора является ПС с использованием неспецифических углеродных гемосорбентов в объеме не менее 1 ОЦП или ее комбинация с КА. Элиминация МК у больных подагрой при ПС колеблется от 70 до 98% (в среднем  $87,1 \pm 5,7\%$ ), а при КА, как правило, не превышает 30%.

При сравнении 3-х вариантов ЭГК установлено, что при сочетании ПА с ПС и ПО КСАП у больных подагрой за курс удаляется 800-1400 мг, в то время как за курс ПА – всего 300-450 мг, а за курс ПО КСАП – 500-800 мг.

Выраженность снижения концентрации МК в ходе курса ЭГК зависит главным образом от ее начальной концентрации (коэффициент корреляции  $r = 0,57$ ,  $P < 0,05$ ), отражающей особенности метаболизма и являющейся результирующей образования МК в организме, поступления ее из тканей, удаления почками и через ЖКТ.

Дополнительно к прямому удалению МК из крови у большинства (72,9%) больных ЭГК способствует увеличению ее почечного клиренса. Она благоприятно влияет на первично измененную (сниженную или увеличенную) клубочковую фильтрацию. У 72,7% больных со сниженной <75 мл/мин. клубочковой фильтрации она увеличилась, а у 44,4% больных с увеличенной >125 мл/мин. клубочковой фильтрацией она уменьшилась. Отрицательного влияния ЭГК на этот показатель не было отмечено ни у одного пациента.

Кроме положительного влияния на обмен МК все использованные нами варианты ЭГК оказывали нормализующее действие на другие патологически измененные показатели состава крови: СОЭ, концентрацию фибриногена, IgG, IgA, сиаловых кислот, уровень ЦИК и  $\beta$ -ЛП. Нормализация РТМЛ с почечными АГ у ряда больных свидетельствовала об уменьшении выраженности иммуновоспалительного процесса в почках.

Клинический эффект лечения, оцениваемый по динамике основных симптомов (общая слабость, выраженность артралгий, местных воспалительных явлений в пораженных суставах), зависел от применяемого варианта ЭГК. Наиболее эффективным было сочетание ПА с ПС (две процедуры) и ПО КСАП (2-3 процедуры). В этом случае положительный эффект был получен у 95% больных, причем у 82% он был выраженным.

У 17 (5,2%) больных в ходе проведения ЭГК возник эпизод острого подагрического артрита, который полностью (12 чел.) или частично (5 чел.) был купирован дополнительным назначением ГКС.

Курсовая ЭГК является эффективным методом лечения подагры, однако она позволяет достичь лишь тактических целей лечения – интенсифицировать удаление мочевой кислоты на относительно короткий промежуток времени. Этого обычно достаточно в начальной стадии заболевания, при редких рецидивах подагрического артрита.

При хронической подагре с тофусами и частыми обострениями подагрического артрита целесообразно продолжение курса процедур программным лечением, при котором 1-2 процедуры ЭГК повторяются с периодичностью 1-2 месяца.

При программном использовании плазмосорбционных технологий ЭГК концентрация МК снижалась после каждого цикла лечения и возрастала к началу следующего. При этом отмечалось постепенное снижение базальной концентрации МК, свидетельствующей, наряду с уменьшением тофусов (стало заметным с середины второго года наблюдения) об истощении ее запасов в организме (рис.2).

У пациентов с обострениями в начале лечения 1 – 2 раза в год достоверное сокращение среднегодового числа рецидивов и, соответственно, удлинение периода ремиссии (рис. 3) наблюдалось на 3-й год комплексной терапии (период ремиссии удлинился в среднем с 9 до 18 месяцев) у больных с частыми обострениями (чаще 2-х раз в год) достоверные изменения появились уже на второй год терапии (период ремиссии увеличился вначале с 3-х до 6-ти, а затем и до 12-ти месяцев).

Комплексное лечение, включающую программную ЭГК, позволило существенно повысить связанное со здоровьем качество жизни пациентов. К концу периода наблюдения показатель общего физического здоровья больных достоверно улучшился в среднем с 36 до 52 баллов, все измененные показатели КЖ (ролевое физическое функционирование, жизненность, общее здоровье, боль) приблизились к нормальным значениям.

Таким образом, комплексное лечение больных хронической подагрой с тофусами, включающее программную ЭГК, позволяет достичь и длительно поддерживать отрицательный баланс МК, способствует постепенному истощению ее запасов в организме, приводит к урежению, а часто, и к полному прекращению приступов подагрического артрита, достижению стойкой ремиссии, повышению КЖ пациентов. Эффект достигается как за счет прямого удаления МК в ходе перфузионных процедур, так и за счет опосредованного увеличения почечного клиренса МК.

### ***Атерогенные гиперлипидемии***

Основным фактором патогенеза атерогенных ГЛП и связанного с ними атеросклероза являются ХС и атерогенные ЛП. Основной целью лечения является истощение запасов ХС в организме. Это достигается путем соблюдения диеты, применения гиполипидемических медикаментозных средств и использования ЭТ, получившей в этом случае название ЛНП афереза. ЛНП аферез, обеспечивающий эффективное, селективное и интенсивное удаление ХС и атерогенных ЛП, уже более 20 лет активно используется за рубежом (Vambauer R. и соавт., 1999, Higashikata T., Mabuchi H., 2003 и др.), но к сожалению, практически не доступен в России из-за высокой стоимости расходных материалов. Распространение в нашей стране получили лишь неселективный ПА и ПО КСАП, представляющий собой комбинацию КА и ПС.

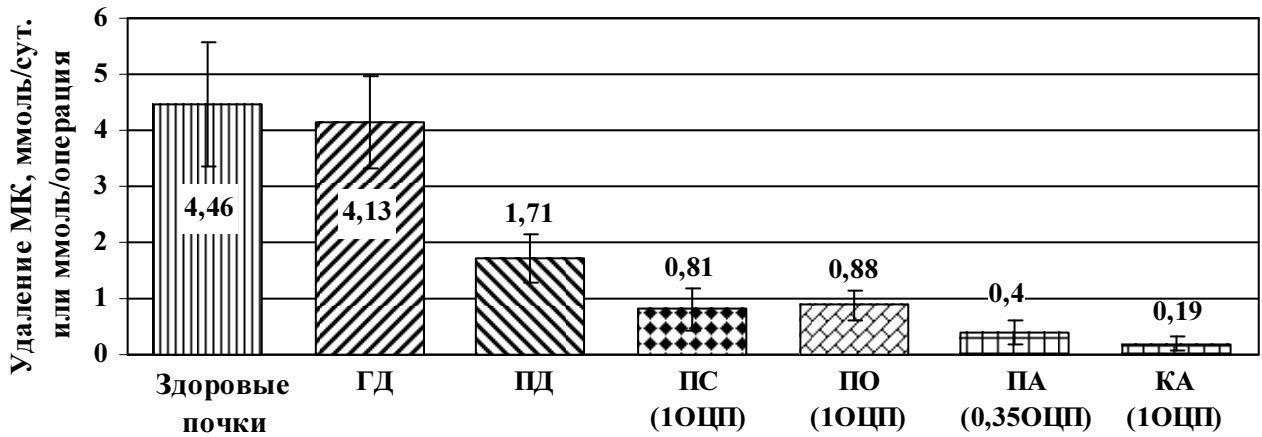


Рис. 1. Эффективность удаления мочевой кислоты различными методами эфферентной терапии в сравнении с суточной экскрецией здоровыми почками

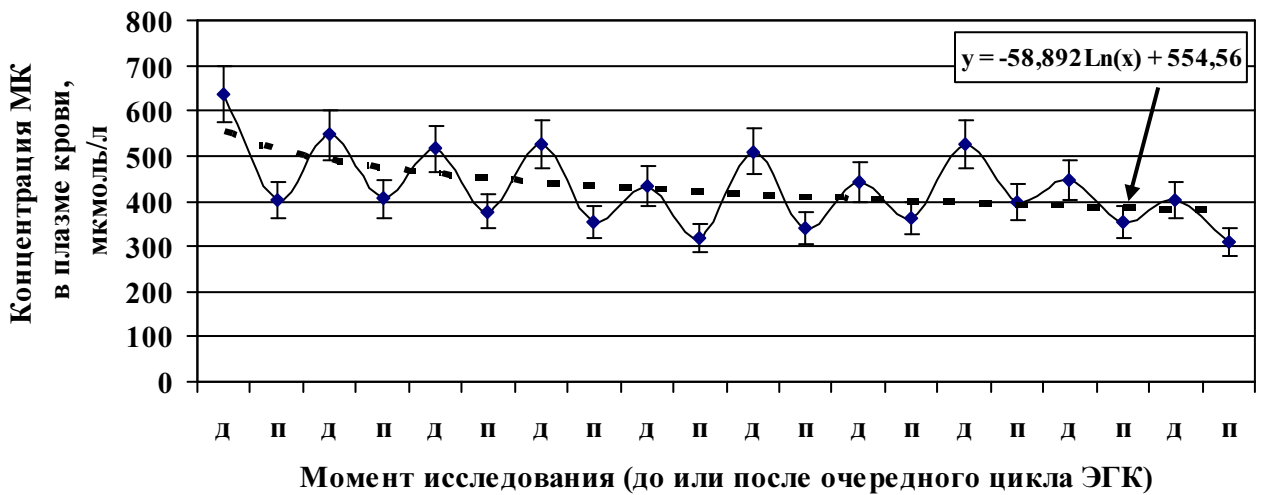


Рис. 2. Динамика концентрации мочевой кислоты в плазме крови у больных подагрой при программной ЭГК



Рис. 3. Длительность ремиссии и число приступов в году у больных подагрой при программной ЭГК (различия с 1 годом достоверны,  $P < 0,05$ )

Как показали проведенные исследования, при ПА в объеме 35% ОЦП удаляется в среднем  $26 \pm 2,8\%$  веществ, циркулирующих в крови. При ПО КСАП эффективность удаления увеличивается с увеличением объема эксфузированной плазмы. При этом за курс из 4-х процедур удаляется на 11,2% больше ОХС, на 18,5% больше Лп(а), на 23,4% больше ИК ЛП-АТ и столько же как и при ПА ХС-ЛПНП. Это примерно соответствует 1 процедуре ЛНП афереза (Thompson G.R., 2003). Количество удаленного вещества тем больше, чем больше его начальная концентрация в плазме крови больного. Лимитирующими факторами являются: при ПА – ОЭП (не более 40% ОЦП без использования белоксодержащих замещающих инфузионных растворов), при ПО КСАП – ОЭП (не более 1 ОЦП) и коэффициент элиминации при КСОП. Дальнейшее увеличение объемов эксфузии и количества процедур нецелесообразно из-за недостаточной селективности удаления компонентов плазмы и повышения риска возникновения побочных эффектов.

После снижения уровня ХС и ТГ в ходе процедуры ЭГК происходит достаточно быстрое его восстановление, которое можно объяснить перераспределением из интерстициального пространства и тканевых (клеточных) депо (Лопухин Ю.М. и соавт., 1983) и, возможно, увеличением всасывания и активацией синтеза.

При программном применении ПО КСАП у пациентов отсутствовало достоверное снижение базальной концентрации ОХС (рис. 4), описанное при программном применении ЛНП афереза и свидетельствующее о постепенном истощении запасов ХС в организме (Saal S.D. et al., 1989, Карпов Р.С. и соавт., 1998). Колебания концентрации ХС-ЛПНП происходили синхронно с колебаниями ОХС. Колебания концентрации ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПВП были выражены незначительно и иногда находились в противофазе к колебаниям концентрации ХС-ЛПНП. Усредненная межцикловая концентрация ОХС колебалась между 6 и 7 ммоль/л, ХС-ЛПНП – между 4 и 5 ммоль/л, ХС-ЛПВП – между 1 и 1,5 ммоль/л, без тенденции к снижению.

Как после ПА, так и после ПО КСАП существенно уменьшались: скорость агрегации эритроцитов (на 15-19%), количество тромбоцитов (на 25-30%), концентрация фибриногена (на 24-29%) и вязкость крови при скорости сдвига  $1 \text{ с}^{-1}$  (на 28-30%), т.е. при условиях, моделирующих ток крови в микроциркуляторном русле. Вязкость крови при скорости сдвига  $1 \text{ с}^{-1}$  имела сильную положительную корреляционную связь с концентрацией фибриногена (коэффициент корреляции  $r = 0,70$ ,  $P < 0,05$ ) и сильную отрицательную связь с индексом ДЭ (коэффициент корреляции  $r = -0,86$ ,  $P < 0,05$ ). ДЭ дополнительно имела



отрицательную корреляционную связь средней силы с концентрацией фибриногена (коэффициент корреляции  $r = -0,56$ ,  $P < 0,05$ ) и ОХС плазмы крови (коэффициент корреляции  $r = -0,51$ ,  $P < 0,05$ ). Связь ДЭ с концентрацией ОХС в плазме крови косвенно подтверждает концепцию холестериноза (Лопухин Ю.М. и соавт., 1983). Перераспределение ХС из очень быстро обменивающегося пула, к которому относится и ХС мембран клеток крови, приводит к улучшению их функционирования.

Следует отметить, что положительные сдвиги индекса ДЭ были более стойкими, чем сдвиги в концентрации ОХС в плазме. Концентрация ОХС в плазме крови к концу 1-го месяца после окончания лечения достигла исходных значений. Регресс индекса ДЭ проходил более медленно.

Изменения реологических показателей были однотипны как при использовании ПА, так и ПО КСАП. Различия между этими группами были незначительны ( $P > 0,05$ ). Через 1 месяц после окончания ЭГК достигнутый эффект сохранялся.

После ЭГК у всех пациентов отмечался прирост дилатации плечевой артерии после декомпрессии от 8 до 14%, что являлось достоверным критерием улучшения функции эндотелия ( $P < 0,05$ ), дисфункция которого по современным представлениям играет одну из ключевых ролей в патогенезе атеросклероза (Демченко Е.А. и соавт., 2005). Однако, несмотря на положительную динамику, показатели эндотелийзависимой вазодилатации не достигали нормальных значений.

Снижение индекса НОМА (Homeostatic Model Assessment) в среднем с 3,1 до 2,1 ( $P > 0,05$ ) при норме  $< 2,7$  отражало уменьшение степени инсулинорезистентности.

Еще одним эффектом ЭГК являлось уменьшение выраженности иммунновоспалительной реакции в ишемизированных органах, проявляющееся нормализацией РТМЛ с сердечным и мозговым АГ. После ЭГК РТМЛ с сердечным АГ была в пределах нормальных значений в 70% (против 26% до лечения), а РТМЛ с мозговым АГ – в 88% случаев (против 51% до лечения).

Сравнение клинической эффективности курсов ПА и ПО КСАП у пациентов с ГЛП и клиническими проявлениями атеросклероза показало, что после курсов ПО КСАП эффект был более выражен, чем после курсов ПА, особенно при Па типе гиперлипидемии (рис. 5). (ПО КСАП не мог быть применен при уровне ТГ  $> 4$  ммоль/л из-за невозможности осуществить КСОП). После курса ПО КСАП у большего числа пациентов исчезали головные боли, боли в области сердца в покое, становились реже приступы стенокардии, повышалась толе-

рантность к физической нагрузке, уменьшалась доза принимаемых нитратов, исчезали боли в нижних конечностях в покое и перемежающаяся хромота. Положительный эффект наблюдался у 53% больных после курса ПА и у 65,5% больных после курса ПО КСАП. Различия были не достоверны и касались главным образом доли пациентов с выраженным клиническим эффектом (9-10% при ПА и 19-21% при ПО КСАП). У них произошло снижение функционального класса стенокардии и/или уменьшении степени недостаточности кровообращения нижних конечностей. Ухудшение состояния возникло у 4-х больных, которым проводили ПА (6,3%) и только у 2-х больных, которым проводили ПО КСАП (1,5%).

Таким образом, эффективность удаления ХС и атерогенных ЛП при ПА и ПО КСАП недостаточна для истощения запасов ХС в организме. При очень умеренном влиянии на обмен липидов быструю клиническую эффективность курсов ЭГК можно объяснить выраженным воздействием на вторичные нарушения гомеостаза: реологические свойства крови, эндотелиальную дисфункцию, инсулинорезистентность, иммуновоспалительный процесс в ишемизированных органах, приводящим к улучшению перфузии тканей и органов в зоне микроциркуляции, особенно, в «скомпроментированных» атеросклеротическим процессом сосудистых регионах.

Альтернативой широко применяющимся в настоящее время неселективным технологиям ЭГК может стать селективная гемосорбция ХС и атерогенных ЛП с использованием разработанного гемосорбента «Сфероцелл ЛП-М». По своим функциональным свойствам он близок к гемосорбентам Liposorber DL-75 (Kaneka, Япония) и DALI (Fresenius, Германия) (рис. 6). «Сфероцелл ЛП-М» обладает хорошей эффективностью и селективностью сорбции целевых компонентов как из плазмы, так и из цельной крови, гемосовместим, легко стерилизуется, отличается простотой использования.

## **Эфферентная терапия при аутоиммунных заболеваниях**

### ***Хронические рецидивирующие увеиты***

ХРУ практически всегда сопровождаются органоспецифическим иммуновоспалительным процессом, при котором мишенью аутоиммунных реакций выступают ткани глаза. Однако, как показало наше исследование, большинство традиционно используемых в клинической практике лабораторных показателей (количество лейкоцитов и их фракций, СОЭ, концентрация острофазовых белков, иммуноглобулинов, ЦИК), свидетельствующих об активности процесса,

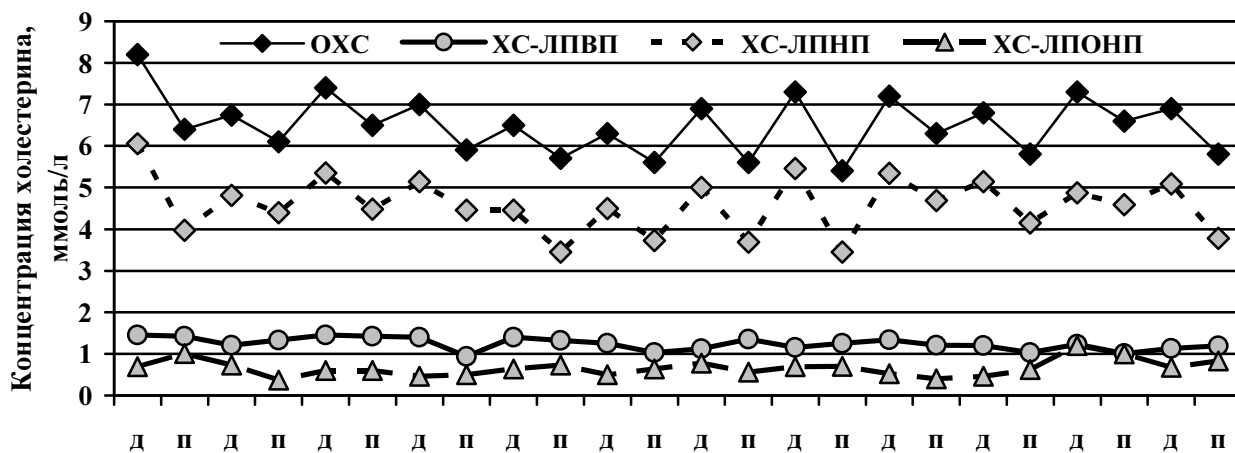
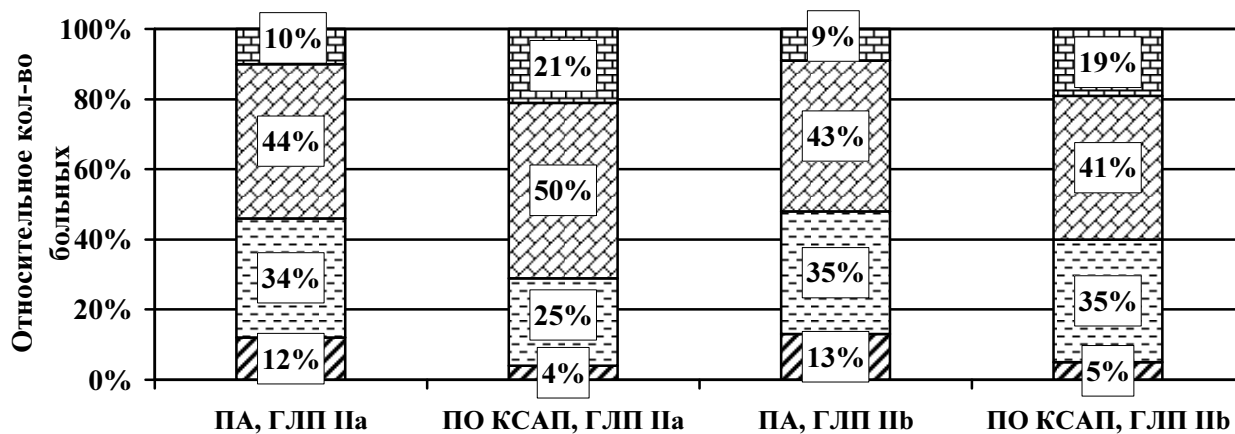


Рис. 4. Динамика концентрации ОХС и ХС липопroteидов в ходе программной ЭГК с использованием ПО КСАП (д - до, п - после цикла ЭГК)



Отрицательный эффект Нет эффекта Умеренный эффект Выраженный эффект

Рис. 5. Клиническая эффективность ЭГК у больных с ГЛП II типа с клиническими проявлениями атеросклероза

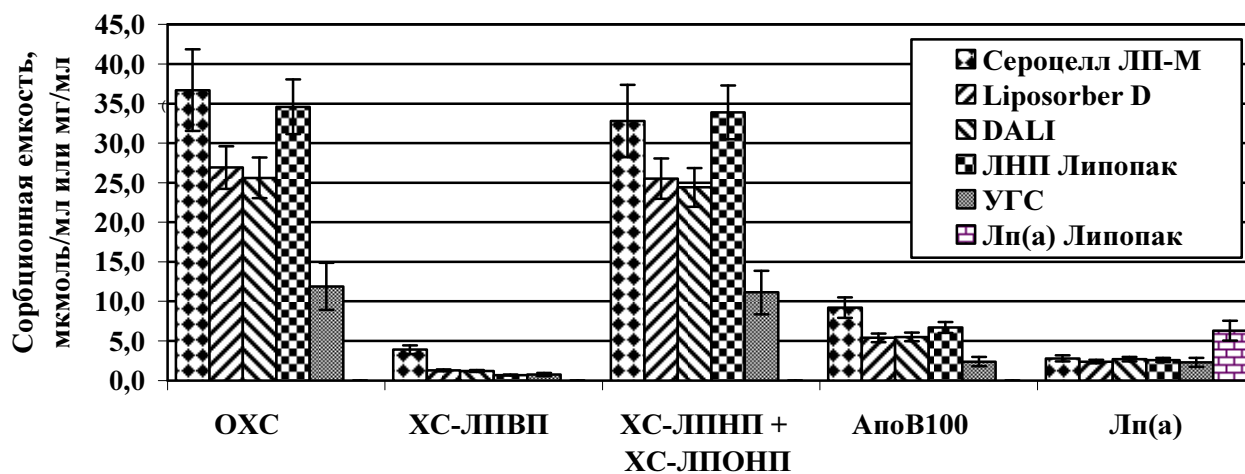


Рис. 6. Сравнение сорбционных свойств Сфероцелл ЛП-М с коммерческими сорбентами для ЛНП афереза

находились в пределах нормы. Их изменения были разнонаправленными и не коррелировали с периодами обострения и эффективностью лечения.

В фазу обострения было несколько снижено как относительное, так и абсолютное количество  $CD4^+$  лимфоцитов (Т-хелперов), существенно увеличено (в 2-4 раза) относительное и абсолютное количество активированных  $CD25^+$  Т-лимфоцитов и  $CD95^+$  лимфоцитов (в 1,5-2 раза). Наиболее выраженным было увеличение концентрации в сыворотке ИФН $\gamma$  (в 4 раз) при увеличении в 3 раза спонтанной и снижении в 2 раза его стимулированной продукции. При нормальных показателях продукции ИЛ4 это подтверждало данные литературы (Dick A.D., 1999, Magone M.T., Whitcup S.M., 1999) и косвенно свидетельствовало о доминирующем участии клеточно-опосредованных реакций с участием Т-хелперов I типа в патогенезе аутоиммунных нарушений при ХРУ.

Специфичным для аутоиммунного процесса в глазу показателем являлась РТМЛ с глазными АГ, характеризующая аутосенсбилизацию лейкоцитов к тканям глаза. Она имела двухфазный характер. Торможение было характерно для ранней экссудативной фазы воспалительного процесса, проявлявшейся ощущением дискомфорта в глазу, цилиарной болезненностью, появлением преципитатов, опалесценцией влаги передней камеры глаза, а ускорение – для более поздней пролиферативной фазы, которой было свойственно появление задних синехий, выпота фибрина в стекловидное тело, образование спаек.

При включении ЭГК в состав комплексной терапии ХРУ происходило более быстрое (в 1,7 – 2,7 раза) и полное купирование воспалительных явлений в тканях глаза. Обычно для купирования обострения было достаточно 5-7 дней. Причем положительная динамика при офтальмоскопии или офтальмобиомикроскопии появлялась уже на следующий день после проведения перфузионной процедуры. Существенно уменьшалась выраженность остаточных явлений воспалительного процесса в виде синехий ( $15,2 \pm 5,6\%$  против  $37,5 \pm 8,2\%$  при традиционной терапии,  $P < 0,05$ ) и помутнения стекловидного тела ( $25,3 \pm 8,5\%$  против  $65,7 \pm 12,4\%$  при традиционной терапии,  $P < 0,05$ ). Происходила быстрая нормализация всех лабораторных показателей, характеризующих активность воспалительного процесса.

Общая длительность лечения зависела при этом не только от того, применялась или нет в ходе лечения ЭГК, но и от того, когда она применялась. При раннем применении ЭГК (первые дни после начала обострения) общая длительность лечения составляла в среднем  $5,6 \pm 1,6$  суток и была достоверно меньше, чем в группе с традиционной терапией ( $14,4 \pm 2,9$  сут.) и в группе с поздним применением ЭГК ( $20,3 \pm 4,5$  сут.). В последнем случае ЭГК также

быстро приводила к купированию обострения, а общая длительность терапии складывалась из длительности недостаточно эффективной традиционной терапии и длительности курса ЭГК.

Однократное проведение курса ЭГК позволило добиться стойкой ремиссии заболевания (более 3 лет) у 20% больных, вошедших в исследование. Индивидуально подобранная комплексная терапия, включающая периодическое повторение ЭГК, привела к сокращению среднегодового числа рецидивов с  $3,1 \pm 0,7$  до  $2,2 \pm 0,4$  ( $P > 0,05$ ), а после подбора оптимальной противорецидивной терапии до  $1,1 \pm 0,3$  в год ( $P < 0,05$ ). В группе с традиционной терапией средняя частота возникновения рецидивов сократилась при этом только с  $2,9 \pm 0,5$  до  $2,1 \pm 0,4$  в год ( $P > 0,05$ ). Это сказалось на отдаленных результатах лечения – сохранении остроты зрения. За 3 года наблюдения у пациентов, входящих в основную группу (комплексная терапия с ЭГК) она практически не изменилась (снизилась с  $0,43 \pm 0,20$  до  $0,33 \pm 0,17$ ,  $P > 0,05$ ), а у пациентов, получающих традиционную терапию снизилась более, чем в 2 раза с  $0,35 \pm 0,11$  до  $0,11 \pm 0,05$  ( $P < 0,05$ ).

Диагностический алгоритм при ХРУ, кроме топической диагностики внутриглазного воспаления и выявления аутосенсibilизации иммунной системы к глазным АГ, должен включать исключение наличия системного заболевания, выявление латентно протекающих инфекционных заболеваний и установление возможной генетической предрасположенности (HLA типирование). Только всесторонне, комплексно обследовав пациента можно индивидуально подобрать терапию, способную дать максимальный результат при минимальном отрицательном воздействии на организм больного. При определении показаний к проведению операций ЭГК при патологии глаз необходимо учитывать клиническую форму, характер течения (острый, хронический, частота рецидивирования), возможную инфекционную этиологию развития заболевания, результативность предшествующей терапии.

Показанием к применению ЭГК является обострение заболевания при недостаточной эффективности традиционной терапии в ходе лечения предшествующих обострений, рецидивирующий, неуклонно прогрессирующий характер течения заболевания, приводящий к необратимому нарушению зрительных функций. Операцией выбора является ПА в объеме 0,3–0,4 ОЦП, при наличии признаков васкулита – ПО КСАП в объеме 0,5–1 ОЦП. Для получения эффекта обычно достаточно 2-х перфузионных процедур.

ЭГК в составе комплексной терапии ХРУ приводит к сокращению времени купирования обострения, более полному восстановлению зрительных

функций, дает резерв времени для уточнения этиологии заболевания и индивидуального подбора противорецидивной терапии. Это способствует прерыванию цикличности развития рецидивов и достижению стойкой ремиссии заболевания при отсутствии серьезных осложнений.

### ***Рассеянный склероз***

При изучении иммунологических показателей у пациентов с двумя основными клиническими формами рассеянного склероза – ремиттирующим РС и прогрессивным РС, – были выявлены различия в иммунологическом статусе, наиболее значимые в продукции цитокинов. Кроме повышения спонтанной продукции и содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ1 и ИЛ6 при обострении ПРС в 5-6 раз были увеличены спонтанная продукция и содержание в сыворотке основного цитокина, вырабатываемого Т-хелперами 1 типа, ИФН $\gamma$ . При ПРС содержание в сыворотке ИФН $\gamma$  еще больше увеличивалось (в 20-30 раз) и кроме этого возрастала спонтанная продукция и содержание в сыворотке основного цитокина Т-хелперов 2 типа – ИЛ4 (в 2-3 раза). Во время обострений ремиттирующего РС выявлялась повышенная сенсibilизация лимфоцитов (лейкоцитов) к ОБМ (мозговому антигену) в РБТЛ (РТМЛ) при практически нормальной концентрации АТ к ОБМ, что свидетельствовало о преимущественной активации клеточно-опосредованного органоспецифического иммунитета. При ПРС ситуация изменялась во времени у одних и тех же больных. В 42,1% случаев выявлялась повышенная сенсibilизация лимфоцитов (лейкоцитов) к ОБМ при нормальной или незначительно увеличенной концентрации АТ к ОБМ. В 31,6% случаев преобладал гуморальный органоспецифический иммунный ответ, т.е. была повышена концентрация АТ к ОБМ, а клеточные реакции оставались вблизи нормальных величин. В 26,3% случаев наблюдалась активация как клеточного, так и гуморального органоспецифического иммунитета.

После ЭГК (ПО КСАП, ПА, или ПЛЦА) происходило достоверное снижение концентрации цитокинов в сыворотке крови, нормализовался уровень ЦИК. Уровень АТ к ОБМ изменялся не достоверно (более выраженные изменения концентрации АТ к ОБМ отмечались при ПА и ПЛЦА). Воздействие перфузионных процедур на сенсibilизацию клеток иммунной системы к ОБМ в РБТЛ и РТМЛ было однонаправленным, но более выраженное положительное влияние оказывал ПО КСАП.

При ремиттирующем РС после курса ЭГК положительный эффект был достигнут у 64% больных. Тяжесть состояния по шкале EDSS снизилась в

среднем на  $0,88 \pm 0,12$  балла. Эффект был тем лучше, чем раньше от момента начала обострения была начата ЭГК. Наиболее хорошие результаты были получены при применении ЭГК в острейшей стадии в пределах 2-х недель от начала обострения (рис.7). В этом случае неврологический дефицит снизился в среднем на  $1,3 \pm 0,1$  балла по шкале EDSS и был достоверно выше ( $P < 0,05$ ), чем при использовании ЭГК в подострую стадию (2–9 недель от момента начала обострения). У большинства больных, которым ЭГК проводили в отдаленном периоде после возникновения обострения (больше 9 недель от начала), эффект ЭГК был сомнительным.

Выраженность остаточного неврологического дефицита была пропорциональна времени от начала обострения до момента начала ЭГК. Чем раньше начинали ЭГК, тем меньше был остаточный неврологический дефицит. Наилучшие результаты по шкале EDSS ( $0,21 \pm 0,12$ ) были в группе пациентов с ранним применением ЭГК (острейшая стадия обострения, срок до 2 недель). Различия были достоверны по сравнению с пациентами, у которых ЭГК проводилась в более позднем периоде ( $P < 0,05$ ).

При наиболее тяжелой прогрессивной форме РС спорадическая курсовая ЭГК не оказывала существенного влияния на прогрессирование заболевания. Программная ЭГК в составе комплексной терапии, включающей мониторинг иммунного статуса, дифференцированный подход к выбору перфузионной процедуры позволяла существенно замедлить нарастание неврологического дефицита. Средняя скорость нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS снизилась при этом в 3,5 раза ( $0,22$  балла в год, против  $0,78$  балла в год в контрольной группе). Достоверные различия между группами ( $P < 0,05$ ) наблюдались, начиная с 3-го года терапии (рис. 8). К концу периода наблюдения в группе больных, у которых применялась программная ЭГК, не умер ни один человек (в группе сравнения был один летальный исход от прогрессирования основного заболевания). Ни у одного из пациентов при МРТ не выявлено ни одного нового очага, существенно уменьшилась выраженность отека в имеющихся очагах, в большинстве из них появились признаки глиоза.

Похожие результаты были получены при оценке в динамике связанного со здоровьем качества жизни. Уже начиная с третьего года наблюдения исследуемые группы пациентов с прогрессивным РС достоверно в среднем на 10 баллов различались по показателю общего физического здоровья, а с четвертого года – и по показателю общего психического здоровья (рис. 9). В это время различия между группами по показателям общего физического и общего психического здоровья превысили 15 баллов по шкале SF 36. По мере ухудшения

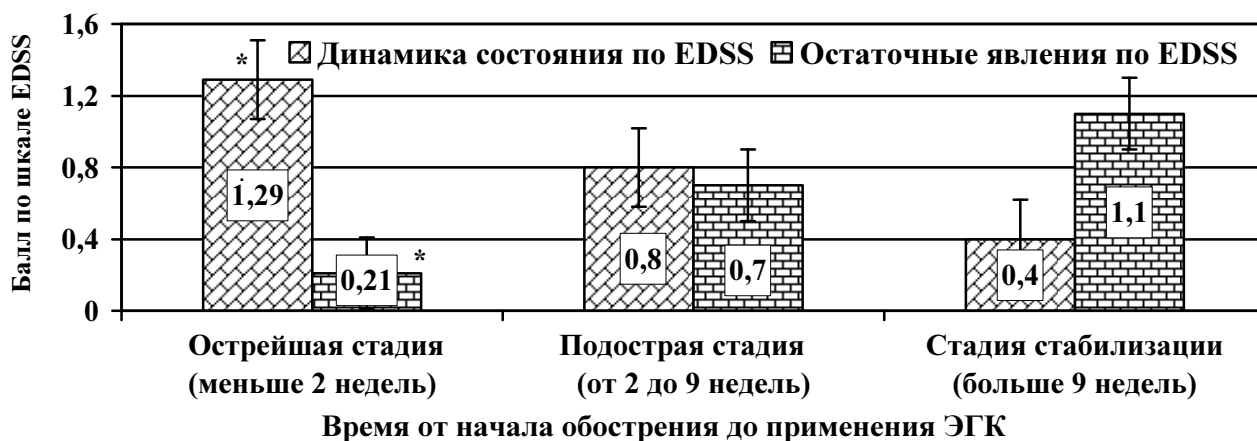


Рис. 7. Зависимость динамики неврологического статуса от времени начала применения ЭГК у больных ремиттирующим рассеянным склерозом (\*различия от других стадий достоверны,  $P < 0,05$ )

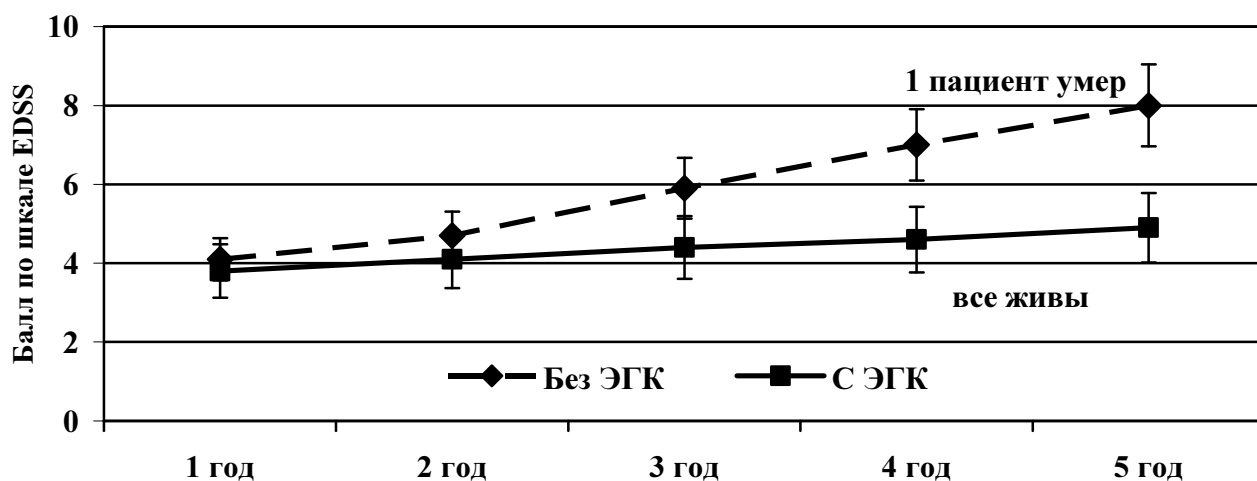


Рис. 8. Динамика тяжести состояния по шкале EDSS у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом



Рис. 9. Динамика показателей качества жизни по шкале SF-36 у больных прогрессирующим рассеянным склерозом



физического здоровья присоединялись проблемы социального, а затем и психологического характера.

Дополнительным направлением исследований было определение индивидуальной чувствительности к ГКС в ходе программной ЭГК у больных ПРС. Побудительным мотивом в этом случае было ухудшение состояния и нарастание неврологической симптоматики у одного из больных после пульс-терапии метилпреднизолоном. Было установлено, что чувствительность лейкоцитов к ГКС имела существенные колебания во времени. В 30 % случаев предварительное введение тестовой дозы МПН ускорило миграцию лейкоцитов при введении миелина, в 23% случаев – затормозило и в 47% не оказало на нее какого-либо влияния. Причем, в нужном направлении (торможение ускоренной или ускорение замедленной) и на нужную величину (до попадания в нормальный диапазон) после введения МПН реакция изменилась только в 29% исследований, в 8% случаев изменения были чрезмерны, а в 15% случаев МПН ускорил и без того ускоренную миграцию лейкоцитов. По-видимому, именно в этом случае следует ожидать парадоксальную реакцию (активацию) иммунной системы на ГКС. По нашему мнению, такая ситуация может возникать в подострую стадию иммуновоспалительного процесса.

Показания к пульс-терапии МПН были выявлены в 56 случаях. До начала ЭГК у 45% пациентов оптимальной была признана доза 500 мг, у 40% – 250 мг и у 15% – 125 мг. По окончании цикла ЭГК доля больных, чувствительных к более низким дозам 125 и 62,5 мг, существенно выросла и составила в сумме 60%, что говорило о повышении чувствительности лейкоцитов к ГКС. Восстановление чувствительности к ГКС является важным эффектом ЭГК.

В основе лечения пациентов с прогрессирующим РС должна лежать программа лечебно-диагностических мероприятий, включающая ЭГК, учитывающая индивидуальные особенности пациента, фазу и преобладающий тип иммунопатологического процесса, чувствительность к ГКС в конкретный момент времени. Столь сложный подход обусловлен цикличностью функционирования иммунной системы, да и всего организма в целом и, возможно, связан с определенными биологическими ритмами, например, с цикличностью выхода в периферическую кровь молодых иммунокомпетентных клеток.

### ***Ревматоидный артрит***

В отличие от ХРУ и РС ревматоидный артрит является типичным системным заболеванием. Хотя тканью-мишенью является синовиальная оболочка суставов, но в большинстве случаев возникают системные проявления –

поражения мышц, кожи и внутренних органов, выражена системная воспалительная реакция.

Углубленное исследование иммунного статуса у пациентов РА с высокой активностью показало, что до начала лечения в крови больных было повышено общее количество лимфоцитов, содержание натуральных киллеров ( $CD3^+CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD56^+$ ), активированных клеток, экспрессирующих рецепторы HLA DR, CD25, HLA II, клеток, готовых к апоптозу ( $CD95^+$ ). Изменения цитокинового статуса отражали 2 взаимосвязанных процесса: антиген-специфическую (аутоиммунную) активацию  $CD4^+$  лимфоцитов по Th1 типу, характеризующуюся избыточным синтезом ИФН $\gamma$ , и дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ra, ИЛ-4, ИЛ-10). Концентрация ФНО $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови была увеличена в 1,5-2 раза, ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$  – в 12-13 раз. Концентрация ИЛ-10 была снижена в 7 раз, коэффициент ИЛ-1Ra/ИЛ-1 $\beta$  – в 6,5 раз. Активация гуморального иммунитета проявлялась повышением концентрации в плазме крови иммуноглобулинов M, G, A и ЦИК при нормальном содержании В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ).

Факторами патогенности при РА являются: клетки крови – лейкоциты, лимфоциты и тромбоциты, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, провоспалительные цитокины. Современные технологии эфферентной терапии позволяют направленно влиять на каждый из этих факторов.

Сравнение эффективности удаления клеток крови при использовании различных отечественных технологий ЭГК показало, что тромбоциты лучше всего удаляются при непрерывном аппаратном ПТЦА на аппарате ПФ-0,5 (в зависимости от режима проведения процедуры количество удаленных тромбоцитов колеблется от 12 до 20% КЦТ), лейкоциты и лимфоциты – при ГС на гемосорбенте СКН ГУДС (гемосорбент углеродный ДНК-специфичный) объемом 200 мл (количество удаленных за процедуру лейкоцитов составляет в среднем 41% КЦЛ, а лимфоцитов – в среднем 28% КЦЛи). Данный гемосорбент эффективно удаляет лейкоциты, в основном гранулоциты, и незначительно влияет на уровень тромбоцитов и эритроцитов. Его сорбционные свойства сопоставимы со свойствами сорбционных материалов в колонках Cellsorba (Asahi Medical Co., Япония) и Adacolumn (Japan Immuno Research Laboratories Co., Япония) (Yamaji K. et al., 2001), предназначенных для сорбционного лейкоцитафереза.

Основным показанием к проведению ЭГК при РА была недостаточная эффективность традиционной медикаментозной терапии и/или невозможность

ее проведения из-за возникновения осложнений или побочных эффектов. Операцией выбора являлся ПА в объеме 30-40% ОЦП. При уровне тромбоцитов выше  $400 \times 10^9/\text{л}$  в программу лечения включался тромбоцитаферез в виде ПТЦА, при уровне лимфоцитов выше  $3 \times 10^9/\text{л}$  – лейкоцитаферез – в виде ПЛЦА или сорбционного ЛЦА.

После курса ЭГК достоверно и значимо уменьшалось число лимфоцитов (в среднем на 20,2%) и тромбоцитов (в среднем на 36,1%), количество активированных НК-клеток ( $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ ), В-лимфоцитов ( $\text{CD20}^+$ ), активированных клеток, несущих маркер HLA II. Сохранялся высоким уровень активированных клеток, несущих маркер  $\text{CD25}^+$ . Увеличилось число клеток, готовых к апоптозу ( $\text{CD95}^+$ ). Несколько скорректировался дисбаланс цитокинов. В сыворотке снизился, оставаясь повышенным, уровень основного цитокина Т-хелперов 1 типа ИФН $\gamma$ , концентрация провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8. Повысилась концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-1Ra, коэффициент ИЛ-1Ra/ИЛ-1 $\beta$ . Достоверно уменьшилась и практически достигла верхней границы нормы концентрация иммуноглобулинов и ЦИК. Существенно улучшились острофазовые показатели. В среднем на 30,3% снизилась СОЭ, на 72,0% – уровень СРБ, на 52,3% – титр РФ, на 21,2% – концентрация силовых кислот.

Через 3 недели после окончания лечения наблюдалась тенденция к возвращению большинства показателей, характеризующих субпопуляционный состав лимфоцитов, к уровню до начала лечения. Вновь нарастал, хотя и не достигал уровня до начала лечения дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Но оставалась на достигнутом уровне концентрация иммуноглобулинов и ЦИК.

Дополнительным эффектом ЭГК являлось повышение чувствительности к ГКС. Если до ЭГК к дозе 250 мг преднизолона и ниже было чувствительно 35% больных, то после ЭГК их доля увеличилась до 95%.

Курсовое применение ЭГК в форме неселективного ПА в сочетании с ТЦА или ЛЦА у больных РА с системными проявлениями привело к достоверному уменьшению активности заболевания. Индекс DAS4 снизился при этом на 37,6% с  $3,78 \pm 0,57$  до  $2,36 \pm 0,45$  балла ( $P < 0,05$ ). Хороший эффект был достигнут у 14,6% пациентов, у 51,2% – был умеренным, у 34,1% – отсутствовал. При этом полная ремиссия была достигнута у 20,3% больных, а у 22,0% отмечалось существенное улучшение. Достоверно улучшились показатели связанного со здоровьем качества жизни по шкале SF-36 (физическое функционирование, ро-

левое физическое функционирование, боль и жизненность). Показатель общего физического здоровья увеличился с  $18,6 \pm 2,8$  до  $30,2 \pm 2,9$  баллов ( $P < 0,05$ ).

Перекрестное исследование эффективности ЭГК при купировании обострения РА, предпринятое у 27 больных с целью выявить непосредственный вклад ЭГК в достигаемый эффект показало, что хороший эффект при использовании ЭГК был достигнут у большего числа больных (33,3% против 11,1% без ЭГК). Ситуации, когда положительный эффект достигнут не был, при использовании ЭГК отсутствовали (без ЭГК их было 14,8%). При применении ЭГК более выражено и быстро снижались показатели, характеризующие лабораторную активность заболевания: СОЭ, содержание лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, концентрация фибриногена, общего белка, сиаловых кислот, титр РФ. При этом достоверные и значимые различия наблюдались лишь в изменении уровня тромбоцитов и СОЭ.

### **Заключение**

При нарушениях обмена веществ – болезнях накопления оптимально подобранная эфферентная терапия способна дополнить традиционную терапию, в результате чего становится возможным достичь и длительно поддерживать отрицательный баланс причинного метаболита в организме, уменьшить выраженность иммуновоспалительного процесса в поврежденных органах, скорректировать вторичные нарушения гомеостаза и, как следствие, существенно улучшить результаты лечения больных. Программная ЭГК может способствовать достижению и поддержанию в течение длительного времени отрицательного баланса причинного метаболита в организме. Курсовая ЭГК может быть показана в фазы обострения для купирования массивного выброса метаболита из депо, уменьшения выраженности иммуновоспалительного процесса в поврежденных органах и коррекции вторичных нарушений гомеостаза.

При определении показаний, выборе метода ЭГК, времени ее начала и режима проведения необходимо учитывать патофизиологические особенности аутоиммунного заболевания, характер течения, преобладающий тип и стадию иммуновоспалительного процесса. Основным преимуществом экстракорпоральной гемокоррекции при лечении аутоиммунных заболеваний является скорость купирования воспалительного процесса. Особое значение она имеет в тех случаях, когда от скорости купирования обострения зависит сохранение жизненно важных функций. Раннее применение экстракорпоральной гемокоррекции в этих ситуациях позволяет быстро купировать обострение, минимизировать остаточные явления воспалительного процесса и длительное время сохранять функцию пораженного органа. При частых рецидивах и непрерывном про-

грессировании заболевания существенно замедлить прогрессирование заболевания и ухудшение качества жизни можно лишь с помощью программной ЭГК, курсовая ЭГК в этих случаях не имеет решающего значения.

## ВЫВОДЫ

1. Методы эфферентной терапии позволяют эффективно снижать в биологических жидкостях больных гепатоцеребральной дистрофией концентрацию свободной меди, приводят к стабилизации состояния больных, купированию или существенному уменьшению выраженности соматических и неврологических симптомов. Операцией выбора является гемофильтрация. Ее сочетание с ликворосорбцией позволяет корригировать состав ликвора, приостанавливать жизнеугрожающее нарастание неврологических симптомов у пациентов с быстро прогрессирующей ригидно-аритмогиперкинетической формой заболевания.
2. Наиболее эффективными способами удаления мочевой кислоты из крови являются диализные и сорбционные методы. Комплексное лечение больных хронической подагрой с тофусами, включающее программное применение плазмасорбционных технологий эфферентной терапии, позволяет достичь и длительно поддерживать отрицательный баланс мочевой кислоты, способствует постепенному истощению ее запасов в организме, приводит к урежению, а часто и к полному прекращению приступов подагрического артрита, достижению стойкой ремиссии, повышению качества жизни пациентов. Помимо медикаментозной блокады синтеза мочевой кислоты эффект достигается за счет ее прямого удаления в ходе перфузионных процедур, улучшения работы почек и интенсификации выведения мочевой кислоты с мочой, коррекции вторичных метаболических и иммунологических нарушений.
3. Положительный клинический эффект, наблюдаемый у 53% больных после курса плазмафереза и у 65,5% больных после курса плазмообмена криосорбированной аутоплазмой, обусловлен в основном улучшением реологических свойств крови, уменьшением степени эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности, снижением выраженности иммуновоспалительной реакции в ишемизированных органах, но не эффективным удалением холестерина и атерогенных липопротеидов. Разработанный нами гемосорбент Сфероцелл ЛП-М обладает хорошей эффективностью и селективностью сорбции холестерина и атерогенных липопротеидов как из плазмы, так и из цельной крови, при удовлетворительной гемосовместимости.

4. Включение плазмафереза или плазмообмена криосорбированной аутоплазмой в комплексную программу лечения хронического рецидивирующего увеита приводит к быстрому купированию обострений, уменьшению выраженности поствоспалительных остаточных явлений, что позволяет длительное время сохранять стабильными зрительные функции, дает резерв времени для уточнения этиологии заболевания и индивидуального подбора для каждого пациента оптимальной противорецидивной терапии.
5. При ремиттирующем рассеянном склерозе курсовое применение плазмообмена криосорбированной аутоплазмой является эффективным способом купирования обострений. Эффект наиболее выражен при применении экстракорпоральной гемокоррекции в острой стадии иммуновоспалительного процесса (1-2 недели). Эффект сомнителен, если от момента начала обострения прошло более 9 недель, и иммуновоспалительный процесс находится в стадии стабилизации. При прогрессивном рассеянном склерозе курсовая экстракорпоральная гемокоррекция не оказывает существенного влияния на прогрессирование заболевания. Программная экстракорпоральная гемокоррекция (по показаниям плазмаферез, плазмолейкоцитаферез, лейкоцитаферез, плазмообмен криосорбированной аутоплазмой), учитывающая стадию и преобладающий тип иммунопатологического процесса, чувствительность к ГКС в конкретный момент времени, в составе комплексной терапии позволяет существенно замедлить нарастание неврологического дефицита и ухудшение качества жизни больных.
6. У больных ревматоидным артритом с системными проявлениями, умеренной или выраженной активностью после курса неселективного среднеобъемного плазмафереза в сочетании с тромбоцитаферезом или лейкоцитаферезом быстро снижается клиническая и лабораторная активность заболевания, восстанавливается чувствительность лейкоцитов к глюкокортикостероидам, улучшаются иммунологические показатели. Положительный эффект после курса экстракорпоральной гемокоррекции, согласно критериям EULAR, отмечается у 65% больных. При этом у 20% больных достигается полная ремиссия, а у 22% – существенное улучшение. Достоверно улучшаются показатели связанного со здоровьем качества жизни. Данный вид лечения можно отнести к актуальной терапии ревматоидного артрита.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации эфферентной терапии болезней накопления необходимо учитывать объем распределения причинного вещества в организме, наличие барьеров, влияющих на его перераспределение, его особенности – форму нахождения в циркулирующей крови, размер молекулы, физико-химические и биологические свойства, особенности метаболизма, элиминационную мощность (эффективность) массообменного устройства и всей процедуры ЭГК в целом.
2. Для контроля за адекватностью медьэлиминирующей терапии и профилактики ее побочных эффектов при гепатоцеребральной дистрофии необходим мониторинг концентрации свободной меди плазмы крови, суточной экскреции меди с мочой, в том числе на фоне приема тестовой дозы (500 мг) купренила, при нарастании неврологической симптоматики – дополнительно исследование в динамике концентрации меди ликвора и оценка функции гемато-ликворного барьера. Частота выполнения исследований определяется динамикой симптомов заболевания и интенсивностью терапии. Ежегодно целесообразно исследовать элементный статус организма (кровь, суточная моча, волосы).
3. При отсутствии у больного подагрой признаков терминальной ХПН методом выбора является плазмаферез с плазмосорбцией, которые могут сочетаться с плазмообменом криосорбированной аутоплазмой. При хронической подагре с тофусами и частыми обострениями подагрического артрита целесообразно проведение программной ЭГК, при которой 1-2 процедуры ЭГК повторяются с периодичностью 1-2 месяца.
4. Плазмаферез, плазмообмен криосорбированной аутоплазмой и плазмосорбция с использованием углеродных гемосорбентов обладают очень умеренным гиполипидемическим действием. Их эффективности недостаточно для истощения запасов холестерина в организме. Их применение позволяет быстро скорректировать вторичные реологические и иммунологические нарушения, эндотелиальную дисфункцию и инсулинорезистентность.
5. Диагностический алгоритм при обследовании больных хроническими рецидивирующими увеитами должен включать топическую диагностику внутриглазного воспаления, выявление аутосенсibilизации иммунной системы к антигенам тканей глаза, исключение наличия системного заболевания, выявление латентно протекающих инфекционных заболеваний, установление возможной генетической предрасположенности.

6. К больным с явлениями ретиноваскулита и наличием в глазу незрелых новообразованных сосудов при выборе метода стабилизации крови и дозы антикоагулянта при выполнении ЭГК нужно подходить как к пациентам с угрозой развития кровотечения. Необходимо использовать меньшие дозы гепарина, нейтрализовать действие гепарина после окончания перфузионной операции протамина сульфатом или применять цитрат натрия.
7. Из-за недостаточной информативности показателей, характеризующих общий иммунитет, при органоспецифических аутоиммунных заболеваниях для диагностики и мониторинга активности иммуновоспалительного процесса необходимо использовать показатели, характеризующие аутоенсибилизацию иммунной системы к антигенам пораженного органа: концентрацию аутоантител и функциональные реакции лейкоцитов (РТМЛ) и лимфоцитов (РБТЛ) с аутоантигенами.
8. Тактика эфферентной терапии при рассеянном склерозе должна строиться с учетом формы (варианта течения) заболевания, преобладающего типа иммунопатологического процесса и его стадии. При преобладании клеточного органоспецифического иммунного ответа показано проведение плазмообмена криосорбированной аутоплазмой, при преобладании гуморального органоспецифического иммунного ответа лучше использовать плазмаферез и плазмолейкоцитаферез, а в перспективе, при доступности, каскадный плазмаферез и иммуносорбцию.
9. Для терапевтического тромбоцитафереза лучше всего подходят фракционаторы крови непрерывного действия. Эффективность удаления тромбоцитов можно повысить путем подбора оптимальных режимов проведения процедуры и интраоперационной инфузии на вход в экстракорпоральный контур раствора желатиноля.
10. Гемосорбент СКН ГУДС может быть использован для сорбционного лейкоцитафереза. Через колонку с гемосорбентом СКН ГУДС объемом 100 мл можно перфузировать около 5л крови (1 ОЦК). При этом будет удалено около 20% КЦЛ. Через колонку объемом 200 мл можно перфузировать около 10л крови (2 ОЦК). При этом будет удалено около 40% КЦЛ.
11. Курсы неселективного плазмафереза, по показаниям в сочетании с тромбоцитаферезом и лейкоцитаферезом относятся к актуальной терапии РА. Они обладают мощным и быстрым противовоспалительным эффектом. Основным их преимуществом по сравнению с традиционной медикаментозной терапией является быстрое и значимое снижение лабораторной активности заболевания, повышение чувствительности к медикаментозной терапии, уве-



личение доли больных с выраженным клиническим эффектом. Эффект лечения должен закрепляться базисными противоревматическими препаратами. Как с клинической, так и с экономической точки зрения при обострениях РА оправдано раннее применение ЭГК. Показаниями к нему являются выраженная активность заболевания и тромбоцитоз.

## **Список основных работ, опубликованных по теме диссертации**

### **Работы, опубликованные в журналах, рекомендуемых ВАК РФ**

1. Гуревич К.Я. Клиническая апробация гемо- и плазмасорбции на гемосорбенте "Актилен" / К.Я. Гуревич, А.А. Соколов, А.К. Шведов, Е.Л. Калинин, А.Р. Осмак // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1993 – Т. 148, № 3. – С. 379–384.
2. Соколов А.А. К диагностике и лечению острого хирургического эндотоксикоза / Лабораторная медицина – тенденции и перспективы / А.А. Соколов, А.Н. Бельских, А.Л. Костюченко, Д.Н. Сизов, В.В. Зуев, А.М. Попович, А.Н. Плоцкий // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 6. – С. 45.
3. Соколов А.А. Перспективы применения эфферентной терапии в паллиативной медицине / А.А. Соколов, К.Я. Гуревич, А.Л. Костюченко, А.Н. Бельских // Паллиативная медицина и реабилитация. – 1998. – № 2-3. – С. 17.
4. Гуревич К.Я. Перспективы использования методов экстракорпоральной гемокоррекции в онкологии и медицине / К.Я. Гуревич, А.Н. Бельских, А.Л. Костюченко, А.А. Соколов, А.С. Припутин, А.М. Попович, Л.Л. Гендель // Паллиативная медицина и реабилитация. – 1998. – № 2-3. – С. 99.
5. Соколов А.А. 85 лет первому плазмаферезу в России / А.А. Соколов, А.Л. Костюченко // Эфферентная терапия. – 1998. – Т.4, № 2. – С. 57–60.
6. Турковский И.И. Возможности СВЧ-диэлектрической радиоспектроскопии крови при изучении механизмов экстракорпоральной гемокоррекции / И.И. Турковский, А.А. Соколов, // Эфферентная терапия. – 1999. – Т. 5. – № 1. – С. 46–49.
7. Gurevich K.Ya. Dialysis Monitoring by the Spectrophotometrically analysis of Dialysate / 2001 World Congress of Nephrology / K.Ya. Gurevich, A.M. Vasilovsky, A.A. Sokolov, Yu.V. Konstantinov, A.L. Shavkin, A.K. Gurevich // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – Vol. 12, № 9. – P. 266A.
8. Абдурахимов С.М. Клинико-экономический анализ применения методов экстракорпоральной гемокоррекции. Сообщение 1. Расчет и анализ себестоимости методов экстракорпоральной гемокоррекции. Изучение возможностей для снижения затрат / С.М. Абдурахимов, А.А. Соколов, К.Я. Гуревич, П.В. Костылева, Н.А. Беляков // Эфферентная терапия. – 2001. – Т.7, № 4. – С. 4–21.
9. Абдурахимов С.М. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в режиме дневного стационара как способ уменьшения затрат на лечение больных / С.М. Абдурахимов, А.А. Соколов // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 50–51.
10. Бельских А.Н. Применение комбинированной операции экстракорпоральной детоксикации и экстракорпоральной антибактериальной фармакотерапии /

- А.Н. Бельских, В.Б. Потапчук, В.В. Лукин, А.Н. Плоцкий, А.А. Соколов, О.Ю. Стрельникова, Т.Н. Суборова // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 56–57.
11. Бельских А.Н. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при проведении сорбционно-аферезных операций экстракорпоральной детоксикации / А.Н. Бельских, В.Б. Потапчук, В.В. Лукин, А.Н. Плоцкий, А.А. Соколов, О.Ю. Стрельникова, Т.Н. Суборова // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 58–59.
  12. Болдырев А.Г. Изучение интерлейкинспецифической активности селективных сорбционных материалов на культурах клеток человека / А.Г. Болдырев, А.С. Симбирцев, А.А. Соколов, Т.П. Сушко, А. Котов, Н.М. Федорова // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 60.
  13. Болдырев А.Г. Перспективы разработки биосовместимых гемосорбентов для экстракорпоральной иммунокоррекции путем направленного селективного воздействия на состав и концентрацию цитокинов периферической крови / А.Г. Болдырев, А.С. Симбирцев, А.А. Соколов, Т.П. Сушко, А. Котов, Н.М. Федорова // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 61.
  14. Константинов Ю.В. Применение комбинированных методов экстракорпоральной гемокоррекции при дислипидемии у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную диализную терапию / Ю.В. Константинов, К.Я. Гуревич, Л.Л. Гендель, В.Р. Шумилкин, А.А. Соколов // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 91.
  15. Соколов А.А. Перспективы программной экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении болезней накопления / А.А. Соколов, К.Я. Гуревич, А.Л. Костюченко, А.Н. Бельских // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 117.
  16. Соколов А.А. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении идиопатического гемохроматоза / А.А. Соколов // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 117–118.
  17. Соколов А.А. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении гепатоцеребральной дистрофии (болезни Вильсона – Коновалова) / А.А. Соколов // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 118–119.
  18. Соколов А.А. Место экстракорпоральной гемокоррекции и системной энзимотерапии в комплексном лечении органоспецифических аутоиммунных заболеваний глаз / А.А. Соколов, В.Ф. Даниличев, А.Н. Бельских, Г.Ю. Кнорринг // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 119–120.
  19. Цебекова Л.А. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении саркоидоза органов дыхания / Л.А. Цебекова, А.А. Соколов, А.Н. Бельских, В.В. Вытрищак, // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 131.
  20. Соколов А.А. Русские пионеры терапевтического гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции. Посвящение 90-летию первого в мире плазмафереза / А.А. Соколов // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 3–15.
  21. Абдурахимов С.М. Клинико-экономический анализ применения методов экстракорпоральной гемокоррекции. Сообщение 3. Пути снижения затрат на лечение больных с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции / С.М. Абдурахимов, А.А. Соколов, К.Я. Гуревич, Ю.В. Константи-

- нов, В.Р. Шумилкин, Н.А. Беляков // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 3–10.
22. Гуревич К.Я. Современные направления развития экстракорпоральной гемокоррекции / К.Я. Гуревич, Н.А. Беляков, А.А. Соколов // Эфферентная терапия. – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 26–36.
23. Гуревич К.Я. Проблемы и перспективы диализной терапии хронической и острой почечной недостаточности / К.Я. Гуревич, А.А. Соколов, Н.А. Беляков // Эфферентная терапия. – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 104–111.
24. Соколов А.А. Мониторинг иммунного статуса как основа дифференцированного подхода к лечению пациентов прогрессирующим рассеянным склерозом с использованием программной экстракорпоральной гемокоррекции / А.А. Соколов, Г.Н. Бисага, Н.М. Калинина, Н.И. Давыдова // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, №2. – С. 246–247.
25. Алтынова Е.В. Гемосорбенты для удаления атерогенных липопротеидов (in vitro сравнение) / Е.В. Алтынова, О.И. Афанасьева, А.Г. Болдырев, И.Л. Потокин, А.А. Соколов, М.И. Афанасьева, С.Н. Покровский // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 3–14.
26. Афанасьева О.И. Иммуногемосорбенты для перфузии цельной крови (синтез и характеристика) / О.И. Афанасьева, Е.В. Алтынова, Ю.В. Кузнецова, А.Г. Болдырев, А.А. Соколов, И.Л. Потокин, И.Ю. Адамова, С.Н. Покровский // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 15–20.
27. Афанасьева О.И. Сравнительный анализ эффективности и специфичности разных сорбентов для афереза липопротеидов низкой плотности / О.И. Афанасьева, Е.В. Алтынова, А.Г. Болдырев, А.А. Соколов, И.Ю. Адамова, С.Н. Покровский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 532–537.
28. Соколов А.А. Возможности программной экстракорпоральной гемокоррекции у больных хронической подагрой с тофусами / А.А. Соколов // Вест. Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – № 1 (17). – Прил. 1. – С. 364.
29. Соколов А.А. Выполнение методов экстракорпоральной гемокоррекции в режиме дневного стационара как способ уменьшения затрат на лечение больных / А.А. Соколов, К.Я. Гуревич, С.Ю. Фадеев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – № 1 (17). – Прил. 1. – С. 98.
30. Соколов А.А. Сравнение клинико-экономических показателей операционной работы отделений экстракорпоральной гемокоррекции лечебно-профилактических учреждений г. Санкт-Петербурга / А.А. Соколов, К.Я. Гуревич, С.Ю. Фадеев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – № 1 (17). – Прил. 1. – С. 98–99.
31. Соколов А.А. Оценка эффективности экстракорпоральной гемокоррекции у больных ревматоидным артритом с системными проявлениями / А.А. Соколов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – № 1 (17). – Прил. 1. – С. 99–100.
32. Соколов А.А. Различия иммунного ответа при органоспецифических и системных аутоиммунных заболеваниях и их влияние на выраженность имму-

нокорректирующего эффекта экстракорпоральной гемокоррекции / А.А. Соколов // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 205–206.

33. Соколов А.А. Эфферентная терапия в комплексном лечении нарушений обмена веществ – болезней накопления. Сообщение 1. Общие черты и общие принципы лечения болезней накопления. Эфферентная терапия гепатоцеребральной дистрофии / А.А.Соколов // Эфферентная терапия. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 3–11 (принята в печать 25.12.2006 г.).

#### Прочие научные работы

34. Соколов А.А. Новый подход к отмыванию клеток крови для экстракорпоральной гемокоррекции / А.А.Соколов // Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике / Тр. Воен.-мед. акад., Т. 233. – СПб., 1993. – С. 35–37.
35. Костюченко А.Л. Острый эндотоксикоз. Гл. в справочнике / А.Л. Костюченко А.Л., М.В. Белоцерковский, А.А. Соколов // Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник / под ред. проф. А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1997. – С. 246–264.
36. Соколов А.А. Эфферентная терапия в комплексном лечении болезней накопления: Пособие для врачей / А.А. Соколов, А.Л. Костюченко, К.Я. Гуревич, М.В. Белоцерковский. – СПб: ТНЛ, 1998. – 67 с.
37. Соколов А.А. Оценка свойств адсорбентов для экстракорпоральной гемокоррекции: Пособие для врачей / А.А. Соколов, Н.А. Беляков, К.Я. Гуревич, О.А. Портной. – СПб.: Фолиант, 1999. – 36 с.
38. Соколов А.А. Оптимизация эфферентной терапии при коррекции гиперурикемии при лечении подагры / А.А. Соколов, А.Л. Костюченко, А.Н. Бельских, И.И. Орешкина // Нефрологический семинар'99: сб. науч. тр. – СПб. : ТНА, 1999. – С.125–126.
39. Соколов А.А. Технологические основы экстракорпоральных методов гемокоррекции. Гл. в руководстве / А.А. Соколов, А.Н. Бельских // Эфферентная терапия в комплексном лечении внутренних болезней / Под ред. проф. А.Л. Костюченко. – СПб. : ИКФ «Фолиант», 2000. – С. 23–105.
40. Соколов А.А. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении болезней накопления. Гл. в руководстве / А.А. Соколов, М.В. Белоцерковский // Эфферентная терапия в комплексном лечении внутренних болезней / Под ред. проф. А.Л. Костюченко. – СПб. : ИКФ «Фолиант», 2000. – С. 339–418.
41. Болдырев А.Г. Разработка аффинных гемосорбентов для экстракорпоральной гемокоррекции / А.Г. Болдырев, А.А. Соколов, Н.М. Федорова, В.А. Молошников, К.Я. Гуревич, Е.Н. Свентицкий // Фундаментальные и прикладные проблемы биотехнологии и медицины: материалы междунар. конф. – СПб. : Б.и., 2000. – С. 78–79.
42. Boldyrev A.G. Novel adsorbent to selectively remove cholesterol and atherogenic lipoproteins from plasma / A.G. Boldyrev, K. Ya. Gurervich, A.A. Sokolov, N.M. Fedorova, V.A. Moloshnikov, E.N. Sventitsky / XXVII Congress European Society for Artificial Organs // Intern. J. Artif. Org. – 2000. – Vol. 23, № 8. – P. 536.

43. Gurevich K.Ya. Comparison of adsorbent properties for selective removal cholesterol and atherogenous lipoproteins from plasma and whole blood / K.Ya. Gurevich, A.A. Sokolov, A.G. Boldyrev, N.M. Fedorova, V.A. Moloshnikov, E.N. Sventitsky / XXVII Congress European Society for Artificial Organs // Intern. J. Artif. Org. – 2000. – Vol. 23, № 8. – P. 568.
44. Gurevich K.Ya. Evaluation of severity of patient condition during blood purification procedures by special mobile team of extracorporeal hemocorrection blood / K.Ya. Gurevich, R.V. Dobrovolskaya, G.N. Krichmar, V.M. Makeev, A.A. Sokolov / XXVII Congress European Society for Artificial Organs // Intern. J. Artif. Org. – 2000. – Vol. 23, № 8. – P. 575.
45. Gurevich K.Ya. Monitoring of low molecular weight substances removal during high-flux hemodialysis / K.Ya. Gurevich, A.M. Vasilevsky, A.A. Sokolov, Yu.V. Konstantinov, A.L. Shavkin, A.K. Gurevich / XXVIII Congress European Society Artificial Organs // Intern. J. Artif. Org. – 2001. – Vol. 24, № 8. – P. 123.
46. Соколов А.А. Острый эндотоксикоз. Гл. в справочнике / А.Л. Костюченко, А.А. Соколов // Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник / под ред. проф. А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2001. – С. 340–358.
47. Даниличев В.Ф. Комплексная терапия больных с неинфекционными хроническими рецидивирующими увеитами с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции и системной энзимотерапии / В.Ф. Даниличев, А.А. Соколов, А.Н. Бельских, А.Л. Костюченко, М.Н. Пасхина, Г.Ю. Кнорринг // Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз: материалы Всерос. конф. – М., 2001. – С. 224–226.
48. Соколов А.А. Синдром почечной недостаточности. Гл. в монографии / К.Я. Гуревич, А.Л. Костюченко, А.А. Соколов // Нефрология 2002. Современное состояние проблемы. – СПб. : Ренкор, 2002. – С. 163–196.
49. Даниличев В.Ф. Некоторые биохимические и иммунологические показатели и осложнения у больных, получавших протеолитические ферменты. Гл. в руководстве / В.Ф. Даниличев, А.А. Соколов // Офтальмология. Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция / Под ред. В.Ф. Даниличева. – СПб. : Гуманистика, 2002. – С. 179–190.
50. Соколов А.А. Экстракорпоральная гемокоррекция при лечении заболеваний глаз. Гл. в руководстве / А.А. Соколов, А.Л. Костюченко, К.Я. Гуревич // Офтальмология. Энзимотерапия и экстракорпоральная гемокоррекция / Под ред. В.Ф. Даниличева. – СПб. : Гуманистика, 2002. – С. 210–244.
51. Василевский А.М. Оптико-электронная система мониторинга состава диализной жидкости по спектрам экстинции в ультрафиолетовой области спектра / А.М. Василевский, К.Я. Гуревич, Н.В. Корнилов, А.А. Соколов // Биотехнические системы в медицине и биологии: сб. науч. тр. – СПб. : Изд-во ПОЛИТЕХНИКА, 2002. – С. 172–179.
52. Соколов А.А. Технологические основы экстракорпоральных методов гемокоррекции. Гл. в руководстве / А.А. Соколов, А.Н. Бельских, К.Я. Гуревич // Эфферентная терапия в комплексном лечении внутренних болезней / Под ред. проф. А.Л. Костюченко. – СПб. : ИКФ «Фолиант», 2003. – С. 23–105.

53. Соколов А.А. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении болезней накопления. Гл. в руководстве / А.А. Соколов, М.В. Белоцерковский // Эфферентная терапия в комплексном лечении внутренних болезней / Под ред. проф. А.Л. Костюченко. – СПб. : ИКФ «Фолиант», 2003. – С. 339–418.
54. Соколов А.А. Сочетание базисной фармакологической (афферентной) терапии и экстракорпоральной гемокоррекции – возможности индивидуального подбора доз / А.А. Соколов, Е.Н. Михальцова // Нефрологический семинар'2003: сб. науч. тр. – СПб. : Б.и., 2003. – С. 108.
55. Danilichev V.F. Systemic enzyme therapy and haemapheresis in autoimmune relapsing uveitis treatment / V.F. Danilichev, A.A. Sokolov, G.Yu. Knorring // 14<sup>th</sup> Congress European Society for Haemapheresis and Haemotherapy. – Prague, 2003. – P. 35.
56. Соколов А.А. Программная экстракорпоральная гемокоррекция при лечении пациентов со вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза / А.А. Соколов, Г.Н. Бисага, А.Н. Бельских, Н.М. Калинина, Н.И. Давыдова // Труды XII конф. Московского общества гемафереза. – М., 2004. – С. 60.
57. Соколов А.А., Елохин В.А., Леви О.Г. Изменения микроэлементного гомеостаза у больных с гепатоцеребральной дистрофией в процессе медьэлиминирующей терапии / А.А. Соколов, В.А. Елохин, О.Г. Леви // Медико-генетическая служба Санкт-Петербурга: сб. науч. тр. – СПб. ГУЗ МГЦ, 2004. – С. 77–78.
58. Соколов А.А. Возможности экстракорпоральной гемокоррекции при лечении пациентов с гепатоцеребральной дистрофией / А.А. Соколов, И.А. Карпушина // Труды XIII конф. Московского общества гемафереза. – М., 2005. – С. 16–17.
59. Василюк В.Б. Перспективы применения экстракорпоральной гемокоррекции для коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом / В.Б. Василюк, А.А. Соколов, О.И. Рябова, М.А. Юдин, М.Г. Гврителишвили // Нефрологический семинар'2005: сб. науч. тр. – СПб. : Б.и., 2005. – С. 51–52.
60. Василюк В.Б. Перспективы применения экстракорпоральной гемокоррекции для уменьшения выраженности инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом / В.Б. Василюк, А.А. Соколов, М.А. Юдин, М.Г. Гврителишвили // Нефрологический семинар'2005: сб. науч. тр. – СПб. : Б.и., 2005. – С. 53–54.
61. Dembrovsky V.N. Efficiency of the dialysis detoxication methods with use hyperkalemic dialysate in the thallium poisoning patients / V.N. Dembrovsky, A.N. Belskikh, D.N. Sizov, V.G. Kuzmich, A.A. Sokolov // XXXVI World Congress on Military Medicine. – St. Petersburg, 2005. – P. 188–189.
62. Dembrovsky V.N. Use of hyperkalemic dialysate in patients with acute and chronic renal failure and hypo/normokalemia accompanied by metabolic acidosis during the starting dialysis / V.N. Dembrovsky, A.N. Belskikh, D.N. Sizov, A.A. Sokolov // XXXVI World Congress on Military Medicine. – St. Petersburg, 2005. – P. 237.

63. Болдырев А.Г. Перспективы разработки селективных гемосорбентов на основе биосовместимых полимеров для удаления цитокинов из крови при лечении критических состояний / А.Г. Болдырев, А.А. Соколов, А.С. Симбирцев, Н.М. Федорова, Т.П. Хрущева, Т.П. Сушко, И.Л. Потокин, А.Ю. Котов, Е.Н. Свентицкий // Медицина экстремальных ситуаций. – 2006. – Т. 17, № 3. – С. 44–51.
64. Соколов А.А. Оценка возможности проведения каскадного плазмафереза с использованием фракционаторов плазмы Evaflux и отечественного оборудования / А.А. Соколов, А.Р. Осьмак // Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2007. – С. 11–12.
65. Соколов А.А. Изучение эффектов неселективного плазмафереза и плазмобмена криосорбированной аутоплазмой у больных с атерогенными гиперлипидемиями и атеросклерозом / А.А. Соколов, К.Я. Гуревич, Н.А. Беляков // Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2007. – С. 40–42.
66. Соколов А.А. Экстракорпоральная гемокоррекция при лечении заболеваний глаз: Пособие для врачей / А.А. Соколов, В.Ф. Даниличев, К.Я. Гуревич. – СПб., 2007. – 52с.

**Список патентов и полезных моделей,  
оформленных в ходе работы над диссертацией**

1. Патент RU 2229890, МПК А61К35/78, А61Р37/02, А61М1/3, А61N5/06. Способ индукции иммунного ответа организма / И.А. Зеленин, А.Н. Бельский, А.А. Соколов, С.Л. Кузьмин, В.А. Любимцев, А.Б. Башкиров. – ф. № 2001130428/14. – Заяв. 11.02.2001; Оpubл. 06.10.2004.
2. Патент RU 2212029, МПК G01N21/33. Способ анализа жидкой биологической среды в процессе мониторинга / А.М. Василевский, Н.В. Корнилов, К.Я. Гуревич, А.А. Соколов. – ф. № 2001132658/28. – Заяв. 03.12.2001; Оpubл. 10.09.2003.
3. Свидетельство на полезную модель RU № 12527, МПК А61М1/10. Устройство для экстракорпоральной метаболической коррекции / А.Г. Болдырев, А.А. Соколов, В.А. Молошников, Н.М. Федорова, К.Я. Гуревич, Е.Н. Свентицкий. – ф. № 99112314/20. – Заяв. 18.06.99; Оpubл. 20.01.2000. Бюл. № 2. – 2с.
4. Свидетельство на полезную модель RU № 12022, МПК А61М1/10. Гемосорбент / А.Г. Болдырев, А.А. Соколов, В.А. Молошников, Н.М. Федорова, К.Я. Гуревич, Е.Н. Свентицкий. – ф. № 99117453/20: – Заяв. 17.08.99; Оpubл. 16.12.99. Бюл. № 12. – 2с.

## Список сокращений и условных обозначений

АГ – антиген	ПД – перитонеальный диализ
АлАТ – аланинаминотрансфераза	ПЛЦА – плазмолейкоцитаферез
АТ к ОБМ – антитела к основному белку миелина	ПО – плазмообмен
ГД – гемодиализ	ПО КСАП – плазмообмен криосорбированной аутоплазмой
ГКС – глюкокортикостероиды	ПРС – прогредиентный рассеянный склероз
ГЛП – гиперлипидемия	ПС – плазмосорбция
ГС – гемосорбция	ПТЦА – плазмотромбоцитаферез
ГФ – гемофильтрация	РА – ревматоидный артрит
ГЦД – гепатоцеребральная дистрофия	РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
ДЭ – деформируемость эритроцитов	РС – рассеянный склероз
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов
ИБС – ишемическая болезнь сердца	РФ – ревматоидный фактор
ИК ЛП-АТ – иммунные комплексы липопротеид-антитело	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ИЛ – интерлейкины	СРБ – С-реактивный белок
ИФН – интерферон	ТГ – триглицериды
КА – криоаферез	ТЦА – тромбоцитаферез
КЖ – качество жизни	УВГ – углеволокнистый гемосорбент
Кон А – конканавалин А	ФГА – фитогемагглютинин
КСАП – криосорбированная аутоплазма	ФНО – фактор некроза опухоли
КСОП – криосорбционная обработка плазмы	ХПН – хроническая почечная недостаточность
КЦЛ – количество циркулирующих лейкоцитов	ХРУ – хронические рецидивирующие увеиты
КЦЛи – количество циркулирующих лимфоцитов	ХС – холестерин
КЦТ – количество циркулирующих тромбоцитов	ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЛквС – ликворосорбция	ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ЛП – липопротеиды	ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
Лп(а) – липопротеид (а)	ЭГК – экстракорпоральная гемокоррекция
ЛЦА – лейкоцитаферез	ЭТ – эфферентная терапия
МК – мочева кислота	DAS – Disease Activity Score
МПН – метилпреднизолон	
МРТ – магнитно-резонансная томография	
МСМ – молекулы средней массы	
ОБМ – основной белок миелина	
ОХС – общий холестерин	
ОЦК – объем циркулирующей крови	
ОЦП – объем циркулирующей плазмы	
ОЭП – объем эксфузированной плазмы	
ПА – плазмаферез	
ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ	



### Благодарности

Автор искренне благодарит за помощь, поддержку и участие

- научного консультанта – профессора К.Я. Гуревича, заведующего кафедрой нефрологии и эфферентной терапии СПб МАПО,
- академика РАМН Н.А. Белякова, ректора СПб МАПО,
- профессора А.Н. Бельских, начальника Центра экстракорпоральной детоксикации ВМедА и всех сотрудников центра (В.И. Базян, О.Ю. Стрельникову, А.Н. Плоцкого, В.Б. Потапчука, В.В. Тишко и др.),
- профессора В.Ф. Даниличева, начальника НИЛ микрохирургии глаза и контактной коррекции зрения ВМедА,
- доктора медицинских наук Г.Н. Бисагу, старшего преподавателя кафедры нервных болезней ВМедА,
- Е.Н. Цыган, доцента кафедры факультетской терапии ВМедА,
- профессора Н.М. Калинину, Н.И. Давыдову, Н.Н. Зыбину и других сотрудников лабораторно-диагностического сектора ВЦЭРМ МЧС РФ,
- Т.Б. Стеблеву, И.А. Карпушину, сотрудников отделения реанимации и интенсивной терапии ВЦЭРМ МЧС РФ,
- М.А. Карамулина, В.Б. Василюка, Е.Н. Михальцову Е.Н. и других сотрудников клиники военно-полевой терапии ВМедА,
- А.Г.Болдырева, руководителя лаборатории сорбентов и носителей Гос НИИ ОЧБ и всех сотрудников лаборатории,
- профессора С.Н. Покровского, руководителя группы аффинных сорбентов для медицины НИИ экспериментальной кардиологии РКНПК МЗ РФ, О.И. Афанасьеву и других сотрудников группы,
- своих пациентов за понимание, терпение и помощь на совместном тернистом пути к достижению лучших результатов лечения.