

*Дусь Д. Д., Королик А. К., Кирковский В. В., Голубович В. П.,  
Макаревич Д. А.*

## **БИОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ГЕМОСОРБЕНТ «НУКЛЕОСОРБ» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СКВ**

*УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск  
УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск  
Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск*

К настоящему времени методы эфферентной терапии все активнее используются в лечении системной красной волчанки (СКВ). Эта тенденция обусловлена сочетанием сложности и многокомпонентности этиопатогенеза заболевания, недостаточной эффективностью либо непереносимостью самых современных лекарственных протоколов [1]. Традиционно многие годы одной из основных эфферентных технологий, получившей широкое распространение и признание, остаются различные модификации плазмафереза (ПА): дискретные и аппаратные, гравитационные и фильтрационные, мало-, средне- и большеобъемные. Разработаны и успешно применяются комбинированные аферезные методики: криоплазмаферез с последующей плазмасорбцией, обработкой гипохлоритом натрия, озоном.

Клинические эффекты курсов лечебного ПА на активность и исходы СКВ, особенно при остром течении заболевания и наличии системных проявлений, во многом основываются на универсальных возможностях ПА, позволяющих эффективно удалять все присутствующие в плазме субстраты независимо от степени их гидрофильности, молекулярной массы, наличия и величины электрического заряда. Такое системное воздействие на гомеостаз способно значительно уменьшить выраженность синдрома эндогенной интоксикации и обеспечить «протезирование» функций органов-мишеней. Гемодилюция, удаление части плазмы, содержащей циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), аутоантитела (ауто-АТ), грубодисперсные белки, криоглобулины, реинфузия клеточных элементов, введение кровезаменителей, кристаллоидов и стабилизаторов крови обеспечивают многочисленные корригирующие и нормализующие воздействия на состояние микроциркуляции, системы комплемента, количественный состав и степень

активности иммунокомпетентных клеток, устранение блокады макрофагальной системы, освобождение форменных элементов от адсорбированных на их поверхности продуктов, соотношение про- и антиоксидантов, гормональный, липидный спектр и т. д. [1–3]. Важнейшим компонентом механизма лечебного действия ПА является выраженная стимуляция обмена водных секторов организма, приводящая к перераспределению содержания в органах и тканях различных субстратов, в том числе и имеющих высокую патогенетическую значимость при СКВ.

Однако известные особенности, присущие аферзным методикам (индукция диспротеинемии, значительная волевическая нагрузка компонентами заместительной терапии, потеря широкого спектра физиологических метаболитов и лекарственных препаратов), во многом предопределили значительный интерес клиницистов к поиску более селективного, патогенетически обоснованного воздействия на иммунопатологические процессы, присущие СКВ. Реализация такой идеи возможна при использовании биоспецифических гемосорбентов, обеспечивающих возможность избирательного удаления ауто-АТ к двуспиральной ДНК и ЦИК с их участием, концентрация которых тесно коррелирует с активностью заболевания и во многом предопределяет скорость и степень развития органных и системных поражений [4, 5]. Такие сорбенты синтезированы за рубежом и достаточно успешно применяются в клинической практике. В качестве лигандов при этом используются: декстран сульфат, стафилококковый протеин А, компонент комплемента C1q, аминокислоты триптофан и фенилаланин, анти-иммуноглобулин G (a-IgG)-АТ, некоторые пептиды. Матрицами служат гранулированная целлюлоза, сефароза, поливинилэтаноловый гель и др. [6–13]. Однако, сочетание высокой стоимости массообменного модуля, необходимости наличия оригинальной аппаратуры и недостаточная гемосовместимость большинства сорбентов делает их малодоступными в нашей стране. В связи с этим сотрудниками Белорусского центра экстракорпоральных методов детоксикации совместно с лабораторией прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси разработан, запатентован и прошел медицинские испытания «Нуклеосорб» — гемосорбент для избирательной сорбции ауто-АТ к ДНК [14].

Цель исследования: изучить характер влияния биоспецифической гемосорбции (ГС) с использованием гемосорбента «Нуклеосорб» на течение патологического процесса у больных СКВ с высокой степенью активности, резистентных к традиционной терапии.

«Нуклеосорб» представляет собой полиакриламидный гидрогель, сшитый N,N<sup>I</sup>-метиленбисакриламидом, с иммобилизованным в нем биоспецифическим лигандом — нативной ДНК. Сорбент помещен в однократного применения массообменный модуль для гемосорбции — ММГ (ТУ РБ 14750319.001-95). Биоспецифическая ГС выполнена 16 пациентам с тяжелым течением СКВ, медикаментозное лечение которых не давало заметного клинического эффекта либо не применялось из-за непереносимости. Всем пациентам было проведено по 3 манипуляции с интервалом от одних до трёх суток в соответствии с методическими рекомендациями МЗ Республики Беларусь «Экстра- и интракорпоральные методы коррекции гомеостаза в клинической практике» от 14.07.1999 г. В контроль-

ную группу отобраны 18 больных, в лечении которых применялись стандартные комбинации препаратов. Обе группы сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности заболевания и степени активности процесса. Средний возраст пациентов составил  $31,4 \pm 3,0$  года. Длительность заболевания — от 1 до 12 лет, в среднем  $5,9 \pm 0,9$  года. Диагноз СКВ установлен согласно стандартам Американской Ревматологической Ассоциации (1982, 1997). Все больные до и после лечения обследованы по принятой в клинике методике, включающей осмотр, анамнез, исследование общих анализов крови и мочи, биохимических анализов крови, определение уровня антинуклеарных АТ и ауто-АТ к ДНК методом ИФА-анализа с использованием наборов компании «DRG». При этом наиболее часто наблюдалась умеренная лимфо-лейкопения, тромбоцитопения, ускорение СОЭ, протеинурия, цилиндрурия и эритроцитурия. У 93 % больных концентрация ауто-АТ к нативной ДНК всех классов была повышена в среднем в 7,8 раза.

Всего проведено 48 сеансов ГС, при этом сколь-нибудь заметных постсорбционных реакций выявлено не было. Клинико-лабораторная динамика, заключавшаяся в тенденции к регрессу синдромных проявлений СКВ, стабилизации дозировок лекарственных препаратов базисной терапии, наблюдалось у 4 больных после первой гемосорбции и у 11 больных после второго сеанса. Состояние без выраженного улучшения было отмечено у 1 пациента. По завершении лечения с использованием биоспецифической ГС отмечено снижение частоты проявлений люпус-нефрита в среднем в группе на 18 % (уменьшение отека, протеинурии, стабилизация цифр артериального давления), суставного синдрома — на 46 %, синдрома Рейно — на 28 %, кожных проявлений заболевания — на 16 %. При оценке динамики лабораторных показателей отмечено достоверное снижение в постсорбционном периоде СОЭ, уменьшение концентрации антинуклеарных АТ и ауто-АТ к ДНК в среднем на 28 и 32,6 % соответственно. При этом концентрация общего белка, альбуминов и глобулинов плазмы крови после ГС с использованием «Нуклеосорба» достоверно не изменялась, что говорит о высокой гемосовместимости данного сорбента.

В группе сравнения ( $n = 18$ ) отмечалась незначительная динамика клинических и лабораторных показателей. Изменения уровня ауто-АТ к ДНК (U/ml) в плазме больных СКВ до начала лечения с применением ГС и после представлены на рис. 1.

Как следует из рисунка, использование биоспецифической ГС на гемосорбенте «Нуклеосорб» у больных СКВ приводит к значительному (на 32,4 %) снижению концентрации аутоантител к н-ДНК в плазме крови — с  $8,3 \pm 1,2$  U/ml до  $5,6 \pm 0,8$  U/ml, что коррелирует с улучшением клинической картины у этой группы пациентов.

Применение «Нуклеосорба» в комплексной терапии больных СКВ с высокой степенью активности заболевания оказало заметный положительный клинический эффект, что обусловлено, вероятно, ее непосредственным влиянием на основные звенья патогенеза СКВ.

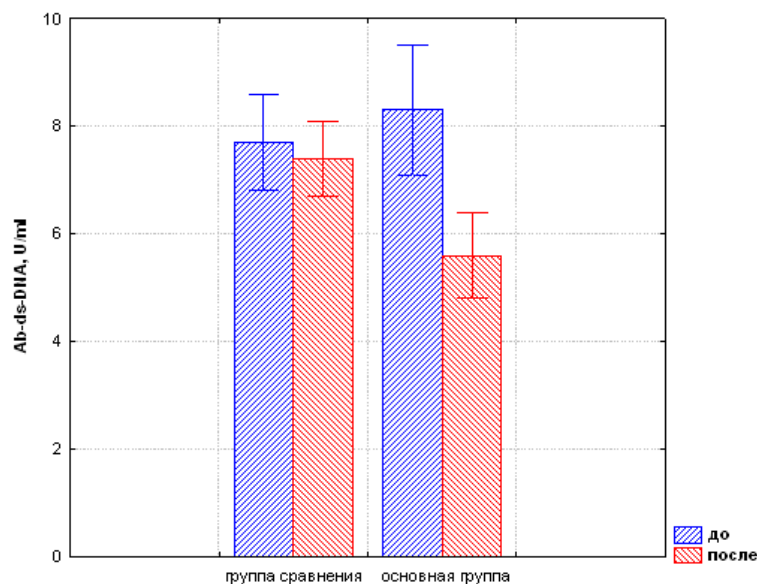


Рис. 1. Динамика уровня ауто-АТ (U/ml) в плазме крови больных СКВ до начала лечения и после проведения биоспецифической сорбции

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Митьковская, Н. П. Методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза и интенсивная медикаментозная терапия системных заболеваний соединительной ткани / Н. П. Митьковская. Минск, 2004. 259 с.
2. Покровский, С. Н. Технология терапевтического афереза : обзор возможностей / С. Н. Покровский // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии : сб. материалов первого объединенного конгресса. М., 2002. 173 с.
3. Pagnoux, C. Plasma exchange for systemic lupus erythematosus / C. Pagnoux // *Transfus. Apher. Sci.* 2007. Vol. 36, N 2. P. 187–193.
4. Дядык, А. И. Системная красная волчанка : современное состояние проблемы / А. И. Дядык // *Український ревматологічний журнал.* 2002. Т 7, № 1. С. 23–29.
5. Fritzler, M. J. Autoantibodies in SLE / M. J. Fritzler, K. B. Elkon // *Rheumatology.* 3rd ed. Edinburgh : Mosby, 2003. P. 1337–1346.
6. Asahi, T. Blood purification therapies using dextran sulfate cellulose columns Liposorber and Selesorb / T. Asahi, T. Yamamoto, H. Kutsuki // *Ther. Apher. Dial.* 2003. Vol. 7, N 1. P. 73–77.
7. Dextran sulfate (Selesorb) plasma apheresis improves vascular changes in systemic lupus erythematosus / N. Braun [et al.] // *Ther. Apher.* 2002. Vol. 6, N 6. P. 471–477.
8. Gaubitz, M. Immunoabsorption in systemic lupus erythematosus : different techniques and their current role in medical therapy / M. Gaubitz, K. M Schneider // *Ther. Apher. and Dial.* 2003. Vol. 7, N 2. P. 183–188.
9. Immunoabsorption therapy (Therasorb) in patients with severe lupus erythematosus / M. Graninger [et al.] // *Acta. Med. Austriaca.* 2002. Vol. 29. P. 26–29.
10. *Clq* : a multifunctional ligand for a new immunoabsorption treatment / F. Hiepe [et al.] // *Ther. Apher.* 1999. Vol. 3. P. 246–251.
11. Peptide based absorbers for therapeutic immunoabsorption / W. Ronspeck [et al.] // *Ther. Apher. Dial.* 2003. Vol. 7, N 1. P. 91–97.
12. Immunoabsorption plasmapheresis using a phenylalanin column as an effective treatment for lupus nephritis / K. Sugimoto [et al.] // *Ther. Apher. Dial.* 2006. Vol. 10, N 2. P. 187–192.
13. Suzuki, K. The role of immunoabsorption using dextran-sulfate cellulose columns in the treatment of systemic lupus erythematosus / K. Suzuki // *Ther. Apher.* 2002. Vol. 4. P. 239–243.
14. Патент ВУ № 3934, МПК G01N30/48 «Биоафинный сорбент для избирательного выделения аутоиммунных антител к ДНК» / В. П. Голубович [и др.]. № 970327. Заявл. 18.06.1997. Оpubл. 15.01.2001.