

Иммуносорбция и плазмаферез в лечении системной красной волчанки

*УЗ «9-я городская клиническая больница», 1 г. Минск
Белорусский государственный медицинский университет²*

Статья посвящена определению места и роли иммуносорбции и терапевтического плазмафереза в комплексной терапии больных системной красной волчанкой. Ключевые слова: иммуносорбция, плазмаферез, иммуноглобулины, системная красная волчанка, аутоантитела.

Системная красная волчанка (СКВ) традиционно остается одной из актуальнейших проблем современной ревматологии. Подобная ситуация обусловлена уникальным сочетанием множества иммунологических и генетических «поломок», характерных для этого заболевания, с разнообразием морфологических, клинико-лабораторных проявлений и непредсказуемостью течения. Распространенность СКВ по данным различных авторов составляет от 10 до 100 случаев, с ежегодным приростом в 5-7 вновь заболевших на 100 000 населения [1,3,9]. В диагностике СКВ с 1971г. используются критерии Американской Ревматологической Ассоциации (с изменениями и дополнениями 1982, 1997гг.). Очевидный прогресс качества диагностики, впечатляющие достижения современной фармакологии, оптимизация патогенетической и симптоматической терапии – позволили за последние 20 лет существенно снизить показатели смертности от СКВ. Так, согласно результатам нескольких проспективных исследований, в развитых странах 5-летняя выживаемость превысила 90% [1,9,10]. При этом структура смертности характеризуется наличием своеобразной бимодальности. На ранних этапах развития заболевания основной причиной неблагоприятных исходов является высокая, не контролируемая самими современными лечебными протоколами активность процесса. В дальнейшем ведущее место в танатогенезе приобретают кардиальные, цереброваскулярные и вторичные инфекционные поражения [1,3, 14,36,39]. Важное социальное значение проблеме СКВ придает неизбежно формирующаяся на фоне тяжелого хронического течения стойкая утрата общей и профессиональной трудоспособности, преимущественное поражение женщин детородного возраста (пик заболеваемости приходится на возраст 15-40 лет, соотношение мужчины / женщины – 1: 8-10).

Этиология СКВ до настоящего времени не известна. Предполагается участие вирусной инфекции, а также генетических, эндокринных и метаболических факторов. Провоцирующими моментами, своеобразными «триггерами» часто могут выступать перенесенные простудные заболевания, беременность и роды, инсоляция, непереносимость лекарственных препаратов, сывороток и вакцин, эмоциональные и физические перегрузки и т.д. [1,3,17,39]. Рядом авторов обоснованно выделяется особая роль генетической предрасположенности к СКВ. Об этом свидетельствует высокая частота семейной распространенности болезни, значительно превышающая популяционную. Установлена связь между СКВ и выявлением в организме определенных антигенов (АГ) системы HLA (DR-2, DR-3, A-1, B-7 и др.), дефицитом компонентов комплемента [1,36].

Интенсивное развитие иммунологии и генетики позволило в последние годы существенно расширить и дополнить сложившиеся представления о патогенезе СКВ, однако и до настоящего времени целый ряд аспектов все еще остается невыясненным. Многие исследователи полагают, что в основе развития и прогрессирования болезни лежит снижение иммунологической толерантности к собственным АГ, обусловленное наличием врожденного или приобретенного дефекта, как в системе Т-лимфоцитов, так и в В-системе. При этом характерно выявление выраженного дисбаланса соотношения CD4 – CD8, с последующим повышением активности В-лимфоцитов, что сопровождается усилением последними процессов синтеза антител (АТ). Результатом этого иммунологического феномена становится, в том числе, и неконтролируемая продукция широкого спектра аутоантител (ауто-АТ) [1,12,20,39]. Среди них особое место принадлежит АТ к клеточному ядру и его компонентам (ДНК, РНК, гистонам), а также направленным против цитоплазматических и мембранных структур. Такой нелимитированный поликлональный синтез ауто-АТ индуцирует неконтролируемый иммунокомплексный (ИК) процесс с развитием полиорганных поражений. Органами-мишенями при СКВ могут выступать почки, сердце, легкие, кожа, эндотелий мелких и средних кровеносных сосудов, суставы, серозные оболочки, глаза, нервная система [1,3,11,39]. Продолжительность и качество жизни пациентов определяется, в первую очередь, степенью поражения почек. Ауто-АТ, фиксируясь на базальной мембране клубочков, активируют систему комплемента и вызывают развитие местной воспалительной реакции, что приводит к люпус-нефриту и в дальнейшем к тяжелой почечной недостаточности [3,9,10,12,36,39].

Многокомпонентность этиопатогенеза и чрезвычайная вариабельность клинических проявлений СКВ обусловили известные сложности выбора адекватных лекарственных схем и протоколов. В качестве медикаментозной терапии в последние десятилетия традиционно применяются глюкокортикостероидные гормоны (ГКС), цитотоксические иммунодепрессанты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), противомаларийные препараты. В большинстве случаев рациональное сочетание лекарственных препаратов этих групп оказывается клинически достаточно состоятельным. При высокой клинико-лабораторной активности процесса, быстро прогрессирующем течении заболевания, отсутствии эффекта от проводимого базисного медикаментозного лечения или его непереносимости используется более агрессивная комбинированная интенсивная терапия, включающая экстракорпоральную коррекцию в сочетании с пульс-терапией ГКС и цитостатиками, внутривенным введением иммуноглобулинов (Ig), анти-В клеточной терапией [1,3,11,37,38].

Осознание целесообразности и патогенетической обоснованности применения методов экстракорпоральной терапии в комплексном лечении больных СКВ сформировалось у клиницистов на рубеже 70-х годов прошлого столетия, после опубликования фундаментальных исследований, посвященных изучению иммунокомплексной природы СКВ, патогенетической значимости ауто-АТ и ЦИК. В известной степени этому способствовало и накопление сведений о достаточно частых и серьезных осложнениях вынужденного длительного приема базисных препаратов. Представлялось вполне рациональным уменьшить

выраженность тканевых и органных повреждений путем изъятия из циркуляции патогенетически значимых метаболитов. J.V.Jones в 1976 году впервые сообщил об успешном применении плазмафереза (ПА) в лечении 14 пациентов с высокой активностью СКВ, удаляя до 2000 мл плазмы за сеанс на протяжении 2-3 недель [21]. Три последующих десятилетия характеризуются опубликованием огромного количества работ различного методологического уровня, часто противоречивого характера по изучению механизмов лечебного действия аферзных методик, определению их места и роли в составе разнообразных терапевтических схем и протоколов ведения больных СКВ [22,24,25,26,27,30,38]. В большинстве сообщений делались выводы о благотворном влиянии курсов лечебного ПА на клинико-иммунологическую активность и исходы СКВ, особенно при остром течении заболевания и наличии системных проявлений. Эти выводы основывались 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 мощное системное воздействие на гомеостаз способно значительно уменьшить выраженность синдрома эндогенной интоксикации и обеспечить «протезирование» функций жизненно важных органов и систем. Результатом предварительной гемодилюции, эксфузии части цельной крови, деплазмирования и последующей реинфузии клеточных элементов, введения кровезаменителей и стабилизаторов агрегатного состояния крови становятся многочисленные корригирующие и нормализующие воздействия на: состояние микроциркуляции, количественный состав и степень активности иммунокомпетентных клеток, устранение блокады макрофагальной системы, освобождение форменных элементов от адсорбированных на их поверхности продуктов, состояние системы комплемента, соотношение про- и антиоксидантов, гормональный, липидный спектр и т.д. [3,22]. Важнейшим компонентом механизма лечебного действия ПА является мощная стимуляция обмена водных секторов организма, закономерно приводящая к перераспределению содержания в органах и тканях различных субстратов, в том числе и имеющих высокую патогенетическую значимость при СКВ. Усиленная элиминация широкого спектра ауто-АТ, ЦИК в некоторых случаях по закону обратной связи стимулирует ускорение их ресинтеза. Такой иммунологический феномен в сочетании с механизмами перераспределительного «дренирования» клинически проявляется развитием т.н. синдрома рикошета. Преодолеть его удается, синхронизируя очередные сеансы ПА с пульс-терапией ГКС и (или) цитостатиками. Другим способом снижения клинико-лабораторной активности заболевания может быть интенсификация проводимой эфферентной терапии с увеличением объемов либо кратности плазмаэксфузий [1,3]. Однако такая интенсивная лечебная программа в реальных условиях системности аутоиммунного процесса, часто протекающего с мультиорганной несостоятельностью, далеко не всегда приемлема. Одним из основных препятствий оказывается индукция стойкой диспротеинемии, в основном за счет дефицита альбуминовой фракции, а также значительные потери факторов свертывания, компонентов комплемента и других физиологически значимых метаболитов. Адекватное восполнение объема циркулирующей плазмы (ОЦП) у таких пациентов также часто становится весьма непростой задачей из-за опасности создания объемной преднагрузки, превышающей резервные

возможности миокарда. Другим важным моментом является качественный состав заместительной терапии с вынужденным преобладанием компонентов и препаратов донорской крови, которые даже при современных возможностях службы крови могут стать источником возбудителей вирусных гепатитов, ВИЧ, других тяжелых заболеваний с парентеральным путем передачи. Кроме того, массивная трансфузия донорских белков способна усугубить остроту аутоиммунного процесса, а также значительно увеличивает стоимость лечения. В связи с этим, естественным развитием аферезных технологий явилось создание методик, способствующих повышению селективности лечебного ПА: криоплазмафереза (КПА) с плазмасорбцией (ПС) и каскадного ПА. В первом случае плазма, полученная предшествующим сеансом ПА, подвергается в дальнейшем криопреципитации с последующей ПС на непокрытых угольных сорбентах и реинфузией пациенту при очередном ПА. Такая технология выгодно сочетает в себе достоинства аферезных и сорбционных методов, позволяя не только значительно эффективнее элиминировать гидрофобную составляющую эндотоксикозов, но и полностью исключить использование донорских препаратов крови. Тем самым КПА с ПС ощутимо превосходит «классический» ПА по параметрам клинической эффективности, экономической выгоды и безопасности для пациентов [3]. Каскадный ПА представляет собой последовательную комбинацию мембранного ПА с плазмофильтрацией. При этом на втором этапе происходит разделение компонентов плазмы на высокомолекулярную (преимущественно глобулиновую) фракцию и фракцию более низкой молекулярной массы (представленную альбумином, фибриногеном, веществами гормональной природы, микроэлементами), которая реинфузируется пациенту. Таким образом, каскадный ПА, по сути, является уже «полуселективной» экстракорпоральной операцией, позволяющей сохранить в кровотоке ценные физиологические продукты естественного метаболизма. К настоящему времени мнения различных исследователей об эффективности и безопасности ПА в лечении больных СКВ остаются весьма неоднозначными и противоречивыми. Тем не менее, в большинстве доступных тематических публикаций авторы приходят к выводу о целесообразности использования программного ПА в составе комплексной терапии у больных с высокой клинико-иммунологической активностью болезни, наличием системных проявлений, неэффективностью или непереносимостью базисной терапии, а также при развитии поливалентной аллергии и лекарственной зависимости от ГКС [3,22,24,26,27,30,38].

Однако, согласно результатам многочисленных контролируемых исследований по изучению и оптимизации лечебных режимов и технологий, включение в комплексную терапию даже самых современных методик и протоколов, не всегда позволяет адекватно контролировать активность заболевания. Во многом это обусловлено присущим СКВ многообразием разноплановых Т-и В-клеточных дефектов, потерей иммунологической толерантности к ауто-АГ, что приводит к продукции множества ауто-АТ к компонентам клеточного ядра, цитоплазматическим и мембранным структурам. Для СКВ высокоспецифичным считают определение АТ к двуспиральной ДНК (выявляются более чем у 70% больных с активной волчанкой). Титры этих АТ коррелируют с активностью СКВ [1,12,20]. Исходя из вышеизложенного, представляется весьма перспективным и патогенетически обоснованным применение методов экстракорпоральной

коррекции нарушений гомеостаза, позволяющих более избирательно извлекать из плазмы больных СКВ специфические ауто-АТ и ЦИК без необходимости использования какой-либо заместительной терапии. Реализация такой идеи возможна при использовании биоспецифических сорбентов, обеспечивающих возможность селективного удаления ауто-АТ к ДНК и ЦИК, что, в свою очередь, создает реальные условия «разрыва» одного из наиболее значимых звеньев патогенеза СКВ [16,17,18]. В связи с высокой селективностью удаления патологически значимых метаболитов при иммуносорбции (ИС) сохраняются положительные эффекты аферезных методик и минимизируются присущие им известные недостатки [3].

Концептуально экстракорпоральная биоспецифическая ИС основывается на принципах аффинной хроматографии и заключается в следующем: вещества-лиганды, способные избирательно взаимодействовать с определенными патогенными компонентами крови или плазмы, иммобилизируются на биосовместимом твердофазном носителе. При протекании крови или плазмы через такой сорбент активно происходят многочисленные взаимодействия типа антиген-антитело, фермент-субстрат, лиганд-рецептор, характеризующиеся высокой степенью специфичности. Результатом этих процессов становится закономерное уменьшение содержания конкретного патогенетически значимого агента. В 1979 году D.S. Terman сообщил о первом опыте успешного использования иммуносорбента, содержащего ДНК-целлюлозу в лечении больных СКВ [35]. Последующие десятилетия ознаменовались накоплением и анализом большого объема фактического материала по сравнительному изучению сорбционных характеристик различных типов иммуносорбентов, оценке их клинической эффективности, доказательному обоснованию выбора оптимальных лечебных режимов при различных клинических вариантах течения СКВ, сочетанному применению с базисной терапией, минимизации побочных реакций и осложнений [6,7,8,13,15,28,32,33,34,37].

В настоящее время за рубежом разработаны и достаточно широко применяются в клинической практике специфические иммуносорбенты, в которых в качестве лигандов, селективно связывающих ауто-АТ к нативной ДНК, ЦИК, субклассы IgG выступают: декстран сульфат, стафилококковый протеин А, компонент комплемента C1q, аминокислоты триптофан и фенилаланин, анти-иммуноглобулин G (a-IgG) АТ, некоторые пептиды.

Декстран сульфат является хорошо зарекомендовавшим себя лигандом для иммуносорбции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в меньшей степени связывает антитромбин III, компоненты комплемента C3a и C4a, антикардиолипиновые АТ и анафилотоксины [6]. АТ к нативной ДНК, как и антифосфолипидные АТ, взаимодействуют с декстран сульфатом путем перекрестного реагирования с его отрицательно заряженными активными группами. Декстран сульфат, иммобилизованный на гранулированной целлюлозе (Selesorb, Kaneka Corporation, Osaka, Japan) достаточно часто используется в лечении пациентов с тяжелым течением СКВ, высокой резистентностью к медикаментозной терапии [6,8,13,32,34]. Снижение анти-ДНК АТ и ЦИК после такого рода ИС сохраняется на протяжении до 6 месяцев [13]. В исследовании K.Suzuki было отмечено снижение индекса активности СКВ SLEDAI (SLE Disease Activity Index) в 2,5 раза после выполнения 4-х кратной ИС с использованием

данного сорбента. Включение его в комплексную терапию люпус-нефрита приводило к снижению дозы назначаемых ГКС и сокращало время пребывания в стационаре таких пациентов [34]. N. Braun и соавт. продемонстрировали эффективность ИС на данном сорбенте у пациентов с тяжелой СКВ, в сочетании с АФС и синдромом Рейно [8].

Протеин А представляет собой компонент клеточной стенки *Staphylococcus aureus*. Характерной особенностью его является уникальная способность высокоаффинного связывания с субклассами IgG, особенно с IgG1, IgG2 и IgG4; с IgG3 – связывание не прочное и варьирует (30 – 90%). Элиминация ауто-АТ к ДНК, антикардиолипиновых, анти-HLA-АТ осуществляется в сопоставимых количествах [7,13,23]. Сродство протеина А к ЦИК оказалось примерно в 300 раз выше чем к плазменным IgG. Кроме того, в течение повторных ИС отмечалась нормализация соотношения CD4/CD8, уменьшалось количество активированных Т-лимфоцитов с одновременным относительным ростом содержания наивных Т-клеток. Таким образом, кроме выраженной сорбции субклассов IgG, протеин А оказывает заметное иммуномодулирующее воздействие [23]. В сорбционной колонке Immunosorba (Excorim, Lund, Sweden) в качестве лиганда содержится протеин А, матрицы – сефароза. Сорбционная ее емкость по IgG достигает 20-25 мг/мл, т.е. одна доза сорбента способна связать до 1.25-1.5 грамм IgG. Система состоит из 2-х соединенных параллельно регенерируемых колонок. ИС с использованием протеина А успешно проводилась Braun и соавт. пациентам с высокой степенью активности СКВ, рефрактерным к настойчивой иммуносупрессивной терапии. При этом исследователи отмечали хорошие клинические результаты проводимого лечения, что проявилось элиминацией ЦИК с C1q и C3, значительным снижением АТ к нативной ДНК, 3-х кратным уменьшением ECLAM-индекса (European Consensus Lupus Activity Measurement). Достигнутый эффект сохранялся на протяжении до 6 месяцев [7].

Использование C1q в качестве специфического лиганда для ИС основано на его биологической способности связывать ЦИК и другие различные активаторы системы комплемента (С-реактивный белок, молекулу ДНК, фибронектин, фибриноген, липополисахариды, вирусные белки) [13,19,28]. Сорбционная колонка MIRO (Fresenius, St. Wendel, Germany) содержит выделенный из плазмы свиней C1q, ковалентно связанный с полигидроксиметилакрилатом. После выполнения курса ИС на данном сорбенте наблюдалось достоверное уменьшение уровней ЦИК, значительно снижался ECLAM-индекс активности СКВ. Такие изменения сохранялись на протяжении от 6 до 12 месяцев [13].

Immisorba PH-350 (IMPH-350) и Immisorba TR-350 (IMTR-350), производимые Asahi Kasei, Tokyo, Japan представляют собой поливинилэтаноловые гели, на поверхности которых ковалентными связями «пришиты» аминокислоты фенилаланин и триптофан, соответственно. Эти сорбенты, имеющие пористую структуру, эффективно элиминируют анти-ДНК АТ, ЦИК, антифосфолипидные АТ и ревматоидный фактор (РФ) [13,33]. Оба устройства являются регенерируемыми и могут многократно использоваться в лечении одного пациента. Максимально допустимые объемы обрабатываемой плазмы в обоих случаях составляют до 2500 мл. IMTR-350 обнаруживает особенно высокое сродство к антиацетилхолиновым-АТ и IgG, что позволяет весьма эффективно использовать этот сорбент и в процессе лечения больных миастенией. Наиболее

объемное исследование по лечению 50 пациентов с использованием IMPH-350 представлено Schneider и Gaubitz. Авторами наблюдалось снижение SLAM-индекса (как маркера активности иммунопатологического процесса) на 42% к 4-й неделе после 3-кратного выполнения ИС. Данный эффект сохранялся в течение 6 месяцев после процедуры [13].

В колонке Ig-Therasorb (Plasmaselect, Teterow, Germany) поликлональные овечьи АТ к человеческому IgG ковалентно иммобилизованы на сефарозе C1-4B. Сорбент приблизительно в одинаковой степени элиминирует все субклассы IgG (> 97%), в то время как в отношении IgA и IgM сорбционная способность снижена до 30% [22,26]. Ig-Therasorb в течение ряда лет, наряду с декстран сульфатными сорбентами, успешно применяется для удаления ЛПНП (LDL-absorbtion). Согласно результатам клинического контролируемого исследования, выполненного М. Gaubitz с соавт., после 3-х кратной перфузии 2500 мл плазмы через колонку с сорбентом отмечалось снижение SLAM-индекса на 30% к 4 неделе лечения. Ауто-АТ к ДНК при этом снизились на 50-60% от исходных значений. В течение года после выполнения в среднем 15 иммуносорбций на данном сорбенте пациентам с СКВ удалось значительно снизить дозу, а некоторым и вовсе отменить прием цитостатических препаратов [13].

Синтетические пептиды (GAM 146 и др.), ковалентно иммобилизованные на сефарозу CL-4B, проявляют высокую аффинность в отношении всех классов Ig и имеют в качестве лигандов известные преимущества перед нативными протеинами. В клинической практике несколько лет успешно применяется в лечении СКВ и ревматоидного артрита иммуносорбент «Globaffin» компании Affina-Immunotechnik GmbH, Berlin, Germany [29].

Вызывает в очередной раз традиционное сожаление высокая стоимость и малодоступность отечественному здравоохранению вышеупомянутых изделий высоких медицинских технологий. В этой связи особую значимость приобретают известные инициативные работы научных школ и исследовательских групп из государств бывшего СССР под руководством Ю.М.Лопухина, С.Н.Покровского, В.Г.Николаева, В.В.Кирковского [2,4,5].

Сотрудниками Белорусского центра экстракорпоральных методов детоксикации совместно с лабораторией прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси получены первые образцы иммуносорбента для избирательной сорбции ауто-АТ к ДНК. В качестве матрицы был избран высоко биосовместимый полиакриламидный гель, прекрасно проявивший себя в качестве основы известного биоспецифического антипротеиназного гемосорбента «Овосорб»[2,5]. Изучались сорбционные возможности различных лигандов (в т.ч. высокоочищенной ДНК и ее фрагментов, полученных из селезенки и тимуса телят, некоторых аминокислот). Выполненные серии стендовых опытов по перфузии плазмы крови больных с высокой степенью активности СКВ через новый сорбент с определением уровней ауто-АТ к нативной ДНК методом иммуноферментного анализа до и после ПС выявили достоверное (до 32% от исходного) снижение их содержания в исследуемых образцах плазмы [5]. На настоящий момент ведутся дальнейшие работы по изучению его сорбционных возможностей для лечения пациентов системными заболеваниями соединительной ткани.

По нашему мнению, представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что в клинической ревматологии продолжает активно развиваться новое перспективное направление, которое позволяет не только существенно расширить арсенал терапевтического воздействия на иммунопатологические процессы, присущие СКВ, но и сделать лечение таких больных патогенетически более обоснованным и эффективным. Известные осложнения и побочные эффекты длительного и (или) высокодозного применения иммуносупрессивной терапии (цитопения, инфекционные, онкологические процессы) часто делают вопрос постоянного приема цитостатических препаратов и ГКС у пациентов с тяжелым течением СКВ весьма проблематичным [1,3,31,39]. Очевидно, что ИС может быть при таких обстоятельствах гораздо эффективнее и безопаснее, селективно удаляя ауто-АТ и ЦИК, играющие ведущую роль в развитии поражения жизненно важных органов и систем, тем самым, улучшая качество и повышая продолжительность жизни пациентов [7,8,13]. Выбор конкретных иммуносорбентов, возможность сочетанного их применения с иммуносупрессивной терапией для минимизации проявлений т.н. синдрома «рикошета», своевременность начала и продолжительность курсового лечения следует осуществлять индивидуально, с учетом тяжести течения заболевания, степени активности процесса, наличия и выраженности нарушения функций жизненно важных органов и систем.

Литература

1. Дядык, А. И. Системная красная волчанка: современное состояние проблемы // Украинський ревматологічний журнал. 2002. Т. 7. № 1. С. 23-29.
2. Кирковский, В. В. Детоксикационная терапия при перитоните // Метод. рук. для врачей и студентов. Минск. 1997. 200 с.
3. Митьковская, Н. П. Методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза и интенсивная медикаментозная терапия системных заболеваний соединительной ткани. Минск. 2004. 259 с.
4. Покровский, С. Н. Технология терапевтического афереза – обзор возможностей. // Сборник материалов первого объединенного конгресса « Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза». М. 2002. 173 с.
5. Патент ВУ № 3934, МПК G01N30/48 «Биоафинный сорбент для избирательного выделения аутоиммунных антител к ДНК». В.П. Голубович, В.В. Кирковский, В.Н. Гапанович и др. №970327; Заявл. 18.06.1997; Опубл. 15.01.2001.
6. Asahi, T., Yamamoto, T., Kutsuki, H. Blood purification therapies using dextran sulfate cellulose columns Liposorber and Selesorb // Ther. Apher. Dial. 2003 Feb. Vol.7. № 1. P. 73-77.
7. Braun, N., Erley, C., Klein, R., Kotter, I., Saal, J., Risler, T. Immunoabsorption onto protein A induces remission in severe lupus erythematosus // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. Vol. 15. P. 1367-1372.
8. Braun, N. et al. Dextran sulfate (Selesorb) plasma apheresis improves vascular changes in systemic lupus erythematosus // Ther. Apher. 2002. Vol. 6. № 6. P. 471-477.
9. Cervera, R., Khamashta, M.A., Font, J. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1,000 patients // European working party on systemic lupus erythematosus. – Medicine (Baltimore). 1999. Vol. 78. № 2. P. 167-175.

10. Chia-Lin Hsu et al. Outcome and prognostic factors in critically ill patients with severe lupus erythematosus: a retrospective study // *Crit. Care.* 2005. Vol. 9. № 3. P. 177-183.
11. Fioravanti, A., Vallone, I.M., Cantarini, L., Malandrini, A., Cerase, A. Long-term follow-up of lupus-related subacute myelopathy treated by plasmapheresis and pulse cyclophosphamide // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005 Sep-Oct. Vol. 23. № 5. P. 734.
12. Fritzler, M.J., Elkon, K.B. Autoantibodies in SLE // In: Hochberg M.C., Silman, A.J., Smolen, J.S., Weinblatt, M.E., Weisman, M.H., eds. *In: Rheumatology.* 3rd ed. Edinburgh: Mosby. 2003. P. 1337-1346.
13. Gaubitz, M., Schneider, K.M. Immunoabsorption in systemic lupus erythematosus: different techniques and their current role in medical therapy // *Ther. Apher. and Dial.* 2003. Vol. 7. № 2. P. 183-188.
14. Gladman, D.D., Hussain, F., Ibanez, D., Urowitz, M.B. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2002. Vol. 11. P. 234-239.
15. Graninger, M., Schmaldienst, S., Derfler, K., Graninger, W.B. Immunoabsorption therapy (Therasorb) in patients with severe lupus erythematosus // *Acta. Med. Austriaca.* 2002. Vol. 29. P. 26-29.
16. Hauser, A.C., Hauser, L., Pabinger-Fasching, I., Quehenberger, P., Derfler, K., Horl, W.H. The course of anticardiolipin antibody levels under immunoabsorption therapy // *Am. J. Kidney Dis.* 2005 Sep. Vol. 46. № 3. P. 446-454.
17. Herrmann, M., Voll, R.E., Kalden, J.R. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus // *Immunol. Today.* 2000. Vol. 21. P. 424 – 426.
18. Hershko, A.Y., Naparstek, Y. Removal of pathogenic autoantibodies by immunoabsorption // *Ann. N/Y Acad. Sci.* 2005 Jun. Vol. 1051. P. 635-646.
19. Hiepe, F., Phuller, B., Volbar, K., Bruns, A., Leinenbach, H.P. C1q: a multifunctional ligand for a new immunoabsorption treatment // *Ther. Apher.* 1999. Vol. 3. P. 246-251.
20. Hoffman, R.W. T cells in pathogenesis systemic lupus erythematosus // *Clin. Immunol.* 2004. Vol. 13. № 1. P. 4-13.
21. Jones, J.V., Bucknal, R.C., Cumming, R.H., Asplin, C.M. Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus // *Lancet.* 1976. Vol. II. P. 709-711.
22. McLeod, B.C. An approach to evidence-based therapeutic apheresis // *J. Clin. Apheresis.* 2002. Vol. 17. P. 124-132.
23. Matic, G., Bosch, T., Wamlow, W. Background and indications for protein A-based extracorporeal immunoabsorption // *Ther. Apher.* 2001. Vol. 5. P. 394-403.
24. Mistry-Burchardi, N., Schonermarck, U., Samtleben, W. Apheresis in lupus nephritis // *Ther. Apher.* 2001 Jun. Vol. 5. № 3. P. 161-170.
25. Neuwelt, C.M. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus // *Ther. Apher. Dial.* 2003 Apr. Vol. 7. № 2. P.173-182.
26. Pagnoux, C. Plasma exchange for systemic lupus erythematosus // *Transfus. Apher. Sci.* 2007 Apr. Vol. 36. № 2. P. 187-193.
27. Pagnoux, C., Korach, J.M., Guillevin, L. Indication for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005 // *Lupus.* 2005. Vol. 14. № 11. P. 871-877.
28. Pflueller, B., Wolbart, K., Bruns, A., Burmester, G.R., Hiepe, F. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoabsorption with a C1q column: a pilot study // *Arthritis Rheum.* 2001 Aug. Vol. 44. № 8. P. 1962-1963.

29. Ronspeck, W., Brinckmann, R., Egner, R., Gebauer, F., Winkler, D. Peptide based absorbers for therapeutic immunoadsorption // *Ther. Apher. Dial.* 2003 Feb. Vol. 7. № 1. P. 91-97.
30. Smith, J.W., Weinstein, R., Hillyer, K.L. Therapeutic apheresis: A summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis // *Transfusion.* 2003. Vol. 43. P. 820-822.
31. Strand, V. New therapies for systemic lupus erythematosus // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2000. Vol. 26. P. 389-408.
32. Stummvoll, G.H., Aringer, M., Jansen, M., Smolen, J., Derfler, K., Graninger, W. Immunoadsorption (IAS) as a rescue therapy in SLE: considerations on safety and efficacy // *Wien Klin. Wochenschr.* 2004 Nov. 30. Vol. 116. № 21-22. P. 716-724.
33. Sugimoto, K., Yamaji, K., Yang, K.S., Kanai, Y., Tsuda, H., Hashimoto, H. Immunoadsorption plasmapheresis using a phenylalanin column as an effective treatment for lupus nephritis // *Ther. Apher. Dial.* 2006 Apr. Vol. 10. № 2. P. 187-192.
34. Suzuki, K. The role of immunoadsorption using dextran-sulfate cellulose columns in the treatment of systemic lupus erythematosus // *Ther. Apher.* 2002. Vol. 4. P. 239-243.
35. Terman, D. S., Buffaloe, G., Mattioli, C., et al. Extracorporeal immunoadsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus // *Lancet.* 1979. Vol. II. P. 824-826.
36. Trethewey, P. Systemic lupus erythematosus // *Dimens. Crit. Care Nurs.* 2004. Vol. 23. № 3. P. 111-115.
37. Viertel, A., Weidmann, E., Wigand, R., Geiger, H., Mondorf, U.F. Treatment of systemic lupus erythematosus with immunoadsorption and intravenous immunoglobulins // *Intensive Care Med.* 2000 Jun. Vol. 26. № 6. P. 823-824.
38. Wallace, D.J. Apheresis for lupus erythematosus: state of the art // *Lupus.* 2001. Vol. 10. P. 193-196.
39. Wallace, D.J. Severe lupus // In: Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H., eds. *In: Rheumatology.* 3rd ed. Edinburgh: Mosby. 2003. P. 1337-1346.