

ОБЗОР

МЕСТО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.К.Соловьев, Е.А.Асеева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Плазмаферез (ПФ), (плазмаобмен, от греч. «apheresis» — «удаление») — один из наиболее распространенных методов экстракорпоральной терапии, используемый для лечения 30 заболеваний различных органов и систем. Впервые термин «плазмаферез» использовал в 1914 г. J.Abel, США, обозначив так способ разделения крови у лабораторных животных[1]. Процедура ПФ заключается в разделении крови на клеточные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и т.д.) и плазму. Плазма, отделенная от клеточных элементов, удаляется из кровотока и замещается альбумином, свежезамороженной плазмой или физиологическим раствором. При эксфузии 1 л плазмы удаляется около 65% циркулирующих внеклеточных соединений [2]. В настоящее время существует несколько различных технологий ПФ, предназначенных как для удаления, так и для обработки циркулирующей плазмы. Наиболее распространен непрерывный центрифужный ПФ, когда разделение плазмы и клеточных элементов происходит при центрифугировании цельной крови. С помощью этой методики можно получать значительные объемы плазмы, вплоть до полного ее замещения. Полноценное удаление циркулирующей плазмы можно также проводить с помощью мембранного или капиллярного ПФ, в этом случае сепарация крови происходит на мембранном (капиллярном) фильтре, имеющем поры определенного размера, пропускающие плазменные белковые соединения, воду и электролиты, и задерживающие клетки крови. На этом же принципе построены и различные методики обработки плазмы: *двойная фильтрация плазмы, криофильтрация и иммуносорбция*, применяющиеся для селективного удаления из кровотока различных патологических соединений (иммуноглобулинов, антител к ДНК, ревматоидного фактора — РФ, циркулирующих иммунных комплексов — ЦИК и др.). Помимо удаления плазмы и ее компонентов, существуют методики удаления из циркуляции пулов различных клеток — цитаферез, в лечении ревматических заболеваний наиболее эффективным считается *гранулоцитоферез*.

Двойная фильтрация плазмы (ДФП): использует- ся два капиллярных фильтра, на первом происходит сепарация плазмы, с помощью второго (с мень- шим диаметром пор) из плазмы удаляются белко- вые макромолекулярные соединения. Целью ДФП является более селективное удаление из циркуля- ции патологических соединений — фибриногена, ЦИК, аутоантител, некоторых провоспалительных цитокинов. Преимущества ДФП заключаются в незначительном объеме удаляемого плазменного концентрата (около 400 мл при обработке 3,5-5,0 л плазмы) без необходимости замещения белковыми растворами.

Иммуносорбция (ИС): технологический аналог ДФП, вместо второго фильтра используется различ- ные иммуносорбенты. ПротеинА-сорбент (Prosorba) содержит белок А, выделенный из оболочки ста- филококка, способен с высокой селективностью удалять из циркуляции IgG, в том числе антиядер- ные антитела, РФ и ЦИК. Применяется в основ- ном при лечении больных РА. Иммуносорбенты, содержащие декстран сульфат или аминокислоты — триптофан/фенилаланин (Selesorb, Therasorb, Immunosorba PH-350 и другие),- обеспечивают высокоспецифическую сорбцию антител к ДНК. ИС превосходит по эффективности ДФП и исполь- зуется для лечения больных СКВ, резистентных к ПФ и ДФП.

Гранулоцитоферез (ГЦФ): механизм действия основан на селективном удалении из циркуляции гранулоцитов (ГЦ) и моноцитов (МЦ), пулов кле- ток, обеспечивающих каскад провоспалительных и иммунных реакций, принимающих непосред- ственное участие в патогенезе ревматических забо- леваний. ГЦФ осуществляется с помощью пер- фузии цельной крови через специальный фильтр (Adacolumn), содержащий микрогранулы ацетат- целлюлезы, обладающей высокой степенью связы- вания с гранулоцитами и моноцитами. За 1 сеанс ГЦФ, продолжительностью 60-70 мин, удаляется до 80-90% всех находящихся в кровяном русле ГЦ и МЦ. ГЦФ используется при лечении больных РА, неспецифическим язвенным колитом, гангреноз- ной пиодермией.

Первые сообщения о терапевтической эффек- тивности ПФ относятся к концу 50-х годов XX

ющим течением волчаночного нефрита, отсутствием ответа на консервативную терапию и с наличием иммунологической активности [17, 18, 19]. В работе J.G. Hanly и соавт., (1995) и некоторых других (P.C. Dau и соавт., 1991) обнаружены различные пути воздействия синхронизированной терапии на патогенез СКВ, в том числе влияние на субпопуляции Т-регуляторных клеток [20].

Для подтверждения гипотезы эффективности программы синхронизации при СКВ было проведено два рандомизированных клинических исследования. В первом 18 больных с волчаночным нефритом были рандомизированы на 2 группы, в группе I пациенты получали ежемесячно пульс-терапию ЦФ и преднизолон внутрь, во II группе перед каждой инфузией ЦФ проводилось 3 процедуры ПФ. Результаты лечения оценивались через 24 месяца. Оказалось, что в каждой из групп по 2 из 9 пациентов развили терминальную почечную недостаточность, а у 3-х в каждой группе отмечено значительное улучшение с наступлением ремиссии. Статистически значимых различий по сравниваемым клиническим и лабораторным параметрам между группами не выявлено [21]. В другом исследовании M.G. Danieli и соавт. (2002), рандомизировали 28 больных с диффузно-пролиферативным волчаночным нефритом (IV класс по классификации ВОЗ), в исследуемой группе ПФ синхронизировали с ежемесячным болюсными инфузиями ЦФ в течение 6 месяцев, в контрольной группе ежемесячно вводился только циклофосфан (по 750 мг/м² внутривенно в каждой группе). Через 6 месяцев от начала исследования лучшие результаты отмечены в группе больных получавших ПФ, у 9 из 12 отмечено развитие ремиссии в отличие от 2^{ой} группы, где ремиссия зафиксирована только у 5 из 16 больных ($p < 0,02$). Через 4 года наблюдения статистически достоверных различий между группами не выявлено [22]. Несмотря на негативные результаты рандомизированных исследований, к недостаткам которых можно отнести незначительное количество больных (всего 46 больных, что сопоставимо с пилотными исследованиями — 54 пациента с подтвержденным эффектом), концепция синхронизированной терапии волчаночного нефрита достаточно хорошо обоснована теоретически, находит свое подтверждение в эксперименте и оказывается востребованной у больных с прогрессирующим течением нефрита при неэффективности ГК и цитостатиков [23, 24]. Роль и место синхронизированной терапии в лечении больных СКВ должны обсуждаться и требуют уточнения, перспективными компонентами синхронизации могут оказаться ритуксимаб, селективная иммуносорбция и микофенолата мофетил [25].

Несмотря на противоречивые результаты и недоказанную эффективность ПФ, частота использования этого метода лечения у больных СКВ остается

стабильной на протяжении последних 5 лет. Так, по данным Ассоциации Гемафереза во Франции ежегодно до 20 больных СКВ получают терапию ПФ, что составляет около 2% от всех больных, подвергнутых этой процедуре, в Швеции применение ПФ при СКВ зарегистрировано в 3% случаев [26, 27].

На частоту использования ПФ при не осложненном течении СКВ влияют различные факторы, немаловажное значение среди которых имеют стоимость лечения и риск развития побочных эффектов. Однако в настоящее время наиболее часто ПФ используется как один из важнейших компонентов терапии критических состояний, обусловленных полиорганной недостаточностью с развитием угрожающих жизни поражений различных органов и систем у больных СКВ [28, 29].

Основными показаниями для проведения ПФ при СКВ является развитие следующих синдромов и состояний:

Быстропрогрессирующий волчаночный нефрит резистентный к стандартной терапии ГК и цитостатиками. Для индукционной терапии обычно используется комбинация подавляющих доз ГК и ЦФ (пульс-терапия) с последующим назначением микофенолата мофетила, азатиоприна или циклоспорина. Раннее подключение к стандартной терапии ПФ может ускорить восстановление функции почек и улучшить отдаленный прогноз. Показано применение ПФ у больных с быстропрогрессирующим нефритом, ассоциированным с криоглобулинемией и развитием гипервязкого синдрома [4, 30]. В зависимости от клинико-лабораторных показателей и состояния больного, чаще всего назначают от 3 до 5 сеансов ПФ, с интервалами между ними в 2-3 дня, в некоторых случаях возможно проведение ПФ в течение 3 недель. Для предотвращения развития синдрома рикошета и повышения эффективности терапии после каждого ПФ проводятся инфузии ЦФ по 5 мг/ кг веса и метилпреднизолон 15-20 мг/кг. Проведение ПФ противопоказано у больных с выраженной гипопротеинемией (менее 50 г/л).

Геморрагический альвеолит. Редкое и мало изученное проявление СКВ. Частота выявления не превышает 2%, однако летальный исход при несвоевременной диагностике и неправильном лечении достигает 90%. Стандарты лечения геморрагического пневмонита не разработаны. Немногочисленные пилотные исследования и описания случаев свидетельствуют о положительном эффекте ПФ синхронизированного с пульс-терапией ЦФ, метипредом и иммуноглобулином на ранних сроках развития этого тяжелого поражения легких [31, 32]. В зависимости от ситуации процедуры ПФ проводят ежедневно или через день, вплоть до купирования кровохаркания. ЦФ назначается 1-2 раза в неделю по 500-1000 мг (суммарно не более 3г), под прикрытием антибиотиков плюс метилпреднизолон ежедневно по 500-1000 мг.

Таблица 1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

Заболевание	Терапия	Эффективность	Тип исследования
Б-нь Kawasaki	Плазмаферез	Не доказана	Описания случаев
Ревматоидный артрит	Плазмаферез Протеин А-сорбент	Не эффективно Умеренный эффект	Открытые и контролируемые Контролируемое исследование
Б-нь Шегрена	Плазмаферез	Эффективность при криоглобулинемии	Описания случаев
Воспалительные миопатии	Плазмаферез	Возможная эффективность на ранних стадиях	Не контролируемые исследования
Системные васкулиты	Плазмаферез	Возможная эффективность при поражении почек	Открытые исследования
СКВ	Плазмаферез, иммуносорбция	Эффективность при состояниях угрожающих жизни, прогрессирующем нефрите	Открытые исследования

превосходство комбинации ПФ с пульс-терапией ЦФ и метилпреднизолоном перед изолированным применением этих двух препаратов у больных с узелковым полиартериитом, синдромом Churg-Strauss с прогрессирующим гломерулонефритом [52, 53, 54]. С другой стороны, применение ПФ у больных СВ с развитием прогностически неблагоприятных форм ANCA ассоциированного гломерулонефрита может значительно ускорить восстановление функции почек и улучшить отдаленную выживаемость. Так, при ретроспективном анализе нескольких исследований G. Gaskin, C.D. Pusey, (2001), установили, что применение ПФ (до 10 процедур в месяц) позволило прекратить диализ у 67-100% пациентов с прогрессирующим гломерулонефритом, по сравнению с группой больных, не получавших ПФ – 33% [55].

Ревматоидный артрит. Попытки лечения больных РА с помощью ПФ были начаты в начале 60-х годов и продолжались в течение последующих 15-20 лет. Кратковременный эффект процедур ПФ и недоказанная эффективность в контролируемых испытаниях не позволяют однозначно рекомендовать его для лечения неосложненного РА. В ряде случаев применение ПФ оправдано при наличии системных проявлений, криоглобулинемии и гипервязкого синдрома [30]. В нескольких экспериментальных работах приводятся данные об эффективности ПФ в комбинации с повышенными дозами метотрексата и метилпреднизолона у больных РА и системными формами ЮРА [64]. При лечении больных РА с несуставными проявлениями ПФ назначается в качестве индукционной терапии по 3-6 процедур с интервалами 2-3 дня, синхронно назначаются инфузии метипреда по 250 мг и метотрексата по 40 мг (суммарно не более 240 мг, под контролем печеночных ферментов и общего анализа крови).

Более перспективным направлением в экстрас-

корпоральной терапии РА можно считать методики, направленные на селективное удаление из циркуляции патологических соединений: протеин А – сорбент (удаление IgG антител, ревматоидного фактора, ЦИК), гранулоцитоферез (удаление «провоспалительных» пулов клеток – гранулоцитов и моноцитов), противовоспалительный эффект которых у больных с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) включая биологические агенты, подтверждается в ряде исследований [56]. В 1999г. D.T. Felson и соавт. опубликовали результаты контролируемого двойного слепого исследования, посвященного изучению эффективности протеин А-сорбента у больных РА [57]. В исследование было включено 99 больных РА, с длительностью болезни 15,5 лет и неэффективностью более 4-х БПВП. 52 пациентам основной группы течение 12 недель проводились процедуры афереза с использованием протеин А-сорбента, 47 пациентам контрольной группы проводились имитирующие процедуры (sham pheresis). Через 7-8 недель после окончания лечения положительный эффект по критериям ACR отмечен у 41,7% больных основной и у 15,6% больных контрольной группы (p < 0,02). Достигнутый положительный эффект сохранялся довольно длительное время (в среднем в течение 37 недель – около 9 месяцев). Было отмечено, что в случаях неэффективности терапии протеин А-сорбентом резистентность не преодолевалась назначением повторного 12-и недельного курса. В нескольких других открытых пилотных исследованиях подтверждается эффективность иммуносорбции с использованием протеин-А сорбента у больных РА с высокой степенью активности, прогрессирующим течением и неэффективностью БПВП [58].

Воспалительные миопатии. В литературе имеются сообщения о нескольких открытых и рандомизированных исследованиях эффективности ПФ

у 192 больных с дермато/полимиозитом. В ран-

доминированном исследовании [59], включавшем

36 больных с хроническим дерматомиозитом или

полимиозитом, установлено, что проведение ПФ

не улучшает эффективность терапии. В открытых

исследованиях достаточно высокая эффективность

3-4 процедур ПФ отмечена при длительности забо-

левания не более 6 месяцев [30].

Болезнь Кавасаки. Контролируемых исследова-

ний по оценке эффективности ПФ при болезни

Кавасаки не проводилось. Описания отдельных

случаев указывают на целесообразность проведения

ПФ (ежедневно в течение 3 дней) при угрозе разви-

тия аневризмы и неэффективности внутривенного

иммуноглобулина у больных с коронариитом [60].

Побочные эффекты и осложнения.

Процедуры ПФ широко используются в медици-

не не только в лечебных целях, но и для заготовки

плазмы, тромбоцитов и других компонентов крови,

в связи с чем побочные эффекты этой процеду-

ры достаточно хорошо изучены. Частота развития

побочных эффектов при проведении ПФ невелика и

составляет по различным данным от 10 до 20% [61].

Большинство побочных эффектов так или иначе

связано с технологией проведения ПФ, исполь-

зуемыми материалами, замещающими раствора-

ми и подготовкой персонала. Непосредственно во

время проведения ПФ и в первые часы после его

окончания могут наблюдаться гипотония, озноб,

аллергические реакции. «Процедурные» побочные

эффекты можно объяснить частичным гемолизом,

активацией комплемента (при контакте клеток

крови с пластиковыми магистралями), цитратной

гипокальциемией, гиповолемией. Нередко наблю-

дается образование подкожных гематом в месте

пункции периферических вен, описаны единичные

случаи кровотечений и тромбозов, связанных с

коагулологическими реологическими нарушения-

ми. Появление «процедурных» побочных эффектов

носит временный характер, они легко купируются

и практически не влияют на частоту и длительность

проведения ПФ. Наиболее важным и существен-

ным представляется вопрос о возможном риску

развития серьезных инфекций после проведения

серийного ПФ. По некоторым данным частота бак-

териальных и вирусных инфекций (герпес, цитоме-

галавирус) увеличивается после проведения ком-

бинированной терапии (ПФ+ пульс-терапия ГК и

ЦФ) по сравнению с монотерапией ГК и ЦФ [62].

Однако, по данным других исследований, частоты

развития тяжелых инфекций после проведения ПФ

не увеличивается [63]. Профилактикой побочных

эффектов и осложнений ПФ является, в первую

очередь, хорошая профессиональная подготовка

медицинского персонала, наличие современного

оборудования, использование фильтров для сепа-

рации крови или непрерывного режима центрифуги-

рования. При подготовке больного к ПФ необхо-

димо исследование коагулограммы, гематокрита,

изучение аллергического анамнеза. ПФ противопо-

казан при наличии вирусных или бактериальных

инфекций, аллергии на замещающие жидкости, у

больных с выраженными нарушениями гемодина-

мики (аритмия, гипотония), значительной гипоп-

ропротеинемии (менее 50 г/л). Режимы проведения

ПФ у больных с ревматическими заболеваниями

индивидуальны и выбираются в зависимости от

ситуации, наиболее часто используется проведение

2-3 процедур еженедельно в течение 1-3 недель.

При критическом течении болезни ПФ может про-

водиться ежедневно или даже два раза в день вплоть

до купирования угрожающего жизни состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Champion E. Desperate diseases and plasmapheresis. N.Engl.J.Med.,1992, 326,1425–1427

2. Von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. Ther. Apher. Dial., 2003, 7(1),127-40

3. Lewis EJ. Plasmapheresis in collagen vascular diseases. Ther. Apher., 1999 3(2), 172-177

4. Pagnoux C., Korach J.-M. , Guillevin. L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. Lupus, 2005, 14, 871-877.

5. Jones J.V., Robinson M.F., Parcianny R.K. et al. Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. Effect on immune complexes and antibodies to DNA. Arthr. Rheum., 1981, 24, 1113–1120

6. Rifle G., Mousson C., Tanter Y. Hemapheresis in systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Rheumatol., 1990, 8(suppl. 5), 51–55

7. Soltesz P., Aleksza M., Antal-Szalmas P. et al. Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. Autoimmun., 2002, 35(1),51–56

8. Jones J.V.,Cumming R.H.,Bacon P.A. et al. Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus.QJ Med., 1979, 48,555–576.

9. Bonomini V., Vangelista A., Frasca G.M. et al. Effect ofplasmapheresison cellular immunity abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. Clin. Nephrol., 1984, 22,121–126

10. Lewis E.J.. Plasmapheresis for the treatment of severe lupus nephritis:uncontrolled observations. Am. J. Kidney Dis., 1982, 2,182–187

11. Wallace D.J. Apheresis for lupus erythematosus. Lupus; 1999;8(3),174-80

12. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Lan S.P. et al. A

controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326,1373–1379

13. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther. Apher.*, 2001, 5(3),161-170.

14. Nakamura T., Ushiyama C., Hara M. et al. Comparative effects of plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide on urinary podocyte excretion in patients with proliferative Lupus nephritis. *Clin. Nephrol.*, 2002, 57(2),108-113

15. Schroeder J.O., Euler H.H., Loffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 107, 344–346.

16. Euler H.H., Schroeder J.O. Antibody depletion and cytotoxic drug therapy in severe systemic lupus erythematosus. *Transfus. Sci.*, 1992, 13, 167–184

17. Danieli M.G., Palmieri C., Salvi A. et al. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J. Clin. Apher.*, 2002,17(2),72-77.

18. Euler H.H., Schroeder J.O., Harten P. et al. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37(12),1784-1794.

19. Dau P.C., Callahan J., Parker R., Golbus J. Immunologic effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1991,18(2),270-276

20. Hanly J.G., Hong C., Zayed E. et al. Immunomodulating effects of synchronized plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995,4(6),457-463

21. Wallace D.J., Goldfinger D., Pepkowitz S.H. et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J. Clin. Apher.*, 1998, 13,163–166

22. Danieli M.G., Palmieri C., Salvi A. et al. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J. Clin. Apher.*, 2002, 17,72–77

23. Saracyn M., Korsak J., Wankowicz Z. Plasmapheresis in a case of necessary discontinuation of cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis. *Pol. Merkuriusz Lek.*, 2004,17(98),162-164.

24. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther. Apher.*, 2001 Jun,5(3),161-170

25. Hristea D., Hadaya K., Marangon N. et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transpl. Int.*, 2007, 20(1),102-105

26. Stegmayr B., Korach J.M., Norda R. et al. Is there a need for a national or a global apheresis registry? *Trans. Apher. Sci.*, 2003, 29, 179–185.

27. Norda R., Stegmayr B.G. Apheresis registry in Sweden, scope, techniques and indications for treatment. A report from the Swedish Apheresis Study Group. *Trans. Apher. Sci.*, 2001, 24, 49–55

28. Raj R., Murin S., Matthay R.A., Wiedemann H.P. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.*, 2002, 18, 781–803.

29. Wallace D.J. Apheresis for lupus erythematosus: state of the art. *Lupus*, 2001, 10, 193–196

30. Braun-Moscovici Y., Furst. D.E. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it? *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2003, 15,197–204

31. Hoshi K., Matsuda M., Ishikawa M. et al. Successful treatment of fulminant pulmonary hemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 2004,23(3),252-255.

32. Badsha H., Teh C.L., Kong K.O. et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2004, 33(6),414-421

33. Jennekens F.G.I., Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation *Rheumatol.*, 2002, 41,605-618

34. Vadacca M., Buzzulini F., Rigon A. et al., Neuropsychiatric lupus erythematosus. *Reumatismo*, 2006,58(3),177-186)

35. Neuwelt C.M. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther. Apher. Dial.*, 2003, 7(2),173-182.

36. Hanly J.G., Harrison M.J. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2005,19(5),799-821

37. Espinosa G., Bucciarelli S., Cervera R. et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 730–736.

38. Bray V.J., West S.G., Kristo D.A. Simultaneous presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *South Med. J.*, 1994, 87, 827–830.

39. Levine S., Shearn M.A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.*, 1964, 113,826–836.

40. Brunner H.I., Freedman M., Silverman E.D. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arthr. Rheum* 1999, 42, 2346–2355.

41. Guvenç B., Unsal C., Gurkan E. et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfus. Apher. Sci.*, 2004,31(1),17-20.

42. Aleem A., Al-Sugair S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Acta Haematol.*, 2006,115 (1-2), 68-73.
43. Maseau A., Guitton C., Bretonniere C. et al. Plasma exchanges as treatment of severe acute immune thrombocytopenic purpura. *Rev. Med. Interne*, 2005,26(10),824-826.
44. Song H.J., Suh Y.J., Suh C.H. Synchronization of plasma-pheresis and pulse cyclophosphamide in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura and SLE associated with pregnancy. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003,21(4),523.
45. Stricker R.B., Davis J.A., Gershow J. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus. Case report and literature review from the plasmapheresis era. *J. Rheumatol.*, 1992, 19,1469-1473
46. Asherson R.A., Espinosa G., Cervera R. et al., Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Proposed Guidelines for Diagnosis and Treatment. *J. Clin. Rheumatol.*, 2002, 8(3),157-165
47. Castro P., Venegas R., Fardella P. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and acute heart failure. Report of a case. *Rev. Med. Chil.*, 2003,131(9),1037-1041.
48. Cervera R., Asherson R.A., Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2006,32(3),575-590
49. Ahn E.R., Lander G., Bidot C.J. et al., Long-term remission from life-threatening hypercoagulable state associated with lupus anticoagulant (LA) following rituximab therapy. *Am. J. Hematol.*, 2005,78(2),127-129
50. Van Eer M.Y., Netten P.M., Schrijver G. et al. Sjogren's syndrome complicated by cryoglobulinemia and acute renal failure. *Neth. J. Med.*, 1991, 39,23-27.
51. Васильев В.И., Соловьев С.К., Чикликчи А.С. и соавт. Положительный эффект комбинированной терапии (плазмаферез в комбинации с пульс-терапией) на течение криоглобулинемического нефрита и язвенно-некротического васкулита при болезни Шегрена. *Тер. архив.*, 1987,59,54-59
52. Guillevin L., Fain O., Lhote F. et al. Lack of superiority of steroids plus plasma Exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective randomized trial in 78 patients. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35,208-215.
53. Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al. Lack of superiority of corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges to corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with poor prognostic factors. A prospective randomized trial in sixty-two patients. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38,1638-1645.
54. Stegmayr B.G., Almroth G., Berlin G. et al. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int. J. Artif. Organs*, 1999, 22,81-87
55. Gaskin G., Pusey C.D. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated systemic vasculitis. *Ther. Apher.* 2001, 5,176-181
56. Caldwell J., Gendreau R.M., Furst D. A pilot study using a staph protein A column (Prosorba) to treat refractory rheumatoid Arthr. *J. Rheumatol.*, 1999, 26(8),1657-1662
57. Felson D.T., LaValley M.P., Baldassare A.R. et al.. The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid Arthritis: a randomized, double-blind, shamcontrolled trial. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42(10),2153-2159
58. Gendreau R.M. A randomized double-blind sham-controlled trial of the Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis.. *Ther. Apher.*, 2001, 5(2),80-83
59. Miller F.W., Leitman S.F., Cronin M.E. et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326,1380-1386
60. Mori M., Tomono N., Yokota S. Coronary arteritis of Kawasaki Disease unresponsive to high dose intravenous gammaglobulin successfully treated with plasmapheresis. *Nikon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 1995, 18,282-288
61. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther. Apher.*, 2001, 5,161-170
62. Aringer M., Smolen J.S., Graninger W.B. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 414-420
63. Pohl M.A., Lan S.P., Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 114, 924-929
64. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Чикликчи А.С., Насонова В.А. Синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением ревматоидного артрита. *Тер. архив*, 2002. 5, 112-118.