

Программная иммуносорбция с регенерацией сорбционных колонок при лечении волчаночного нефрита

Соколов А.А.¹, Мануилов А.С.¹, Бардаков С.Н.¹, Тишко В.В.¹, Бельских А.Н.¹,
Стрельникова О.Ю.¹, Булгакова Т.В.²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ООО «ИНВИТРО СПб», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²Россия, 196105, Санкт-Петербург, Благодатная ул., 18А

Программная иммуносорбция с регенерацией колонок (ИСр) – перспективный и безопасный метод лечения волчаночного нефрита (ВН) при недостаточной эффективности и выраженных неблагоприятных реакциях иммуносупрессивной терапии. Этот метод позволяет контролировать активность заболевания, сохранять функцию почек, обеспечивать нормальное качество жизни. Благодаря многократному использованию иммуносорбционных колонок можно удалить любое необходимое количество IgG и снизить себестоимость экстракорпоральной процедуры.

Представлено клиническое наблюдение 3-летней пролонгированной ИСр у больной системной красной волчанкой (СКВ) и ВН с недостаточной эффективностью и осложнениями медикаментозной терапии. За период наблюдения выполнено 70 ИСр. На фоне комбинированного лечения с использованием глюкокортикоидов, цитотоксических препаратов и ИСр наблюдается улучшение клинических и лабораторных показателей, уменьшение активности СКВ по SELENA-SLEDAI, улучшение качества жизни по шкале SF-36. Неблагоприятных реакций при проведении процедур ИСр не зарегистрировано.

Ключевые слова: волчаночный нефрит; системная красная волчанка; плазмаферез; иммуносорбция.

Контакты: Алексей Альбертович Соколов; dr.sokolov@list.ru

Для ссылки: Соколов АА, Мануилов АС, Бардаков СН и др. Программная иммуносорбция с регенерацией сорбционных колонок при лечении волчаночного нефрита. Современная ревматология. 2020;14(3):111–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-111-116

Programmed immunoadsorption with regeneration of adsorption columns in the treatment of lupus nephritis

Sokolov A.A.¹, Manuilov A.S.¹, Bardakov S.N.¹, Tishko V.V.¹, Belskikh A.N.¹, Strelnikova O.Yu.¹, Bulgakova T.V.²

¹S.M. Kirov Medical Military Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg;

²ООО «INVITRO SPb», Saint Petersburg

¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²18A, Blagodatnaya St., Saint Petersburg 196105, Russia

Programmed immunoadsorption (IA) with regeneration of adsorption columns is a promising and safe technique to treat lupus nephritis (LN) in case of ineffective immunosuppressive therapy and its severe adverse reactions. This technique makes it possible to control disease activity, to maintain kidney function, and to ensure a normal quality of life. Due to the reusability of IA columns, it is possible to remove any required amount of IgG and to reduce the cost of an extracorporeal procedure.

The paper describes a clinical case of 3-year prolonged IA in a female patient with systemic lupus erythematosus (SLE) and LN with the insufficient efficacy of drug therapy and related complications. Seventy IA sessions were performed during a follow-up period. Combined treatment with glucocorticoids, cytotoxic drugs, and IA resulted in improved clinical and laboratory parameters, lower SLE activity according to SELENA-SLEDAI scores, and better quality of life according to the SF-36 scale. No adverse reactions were recorded during IA sessions.

Key words: lupus nephritis; systemic lupus erythematosus; plasmapheresis; immunoadsorption.

Contact: Aleksey Albertovich Sokolov; dr.sokolov@list.ru

For reference: Sokolov AA, Manuilov AS, Bardakov SN, et al. Programmed immunoadsorption with regeneration of adsorption columns in the treatment of lupus nephritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):111–116. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-3-111-116

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неустановленной этиологии, в основе которого лежит образование широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам

ядра и формирование иммунных комплексов, вызывающих развитие иммунного воспаления в тканях различных органов. Одно из наиболее распространенных тяжелых и прогностически неблагоприятных клинических проявлений

СКВ – поражение почек, которое наблюдается у 35–90% больных. Течение волчаночного нефрита (ВН) характеризуется возникновением или прогрессированием гломерулярного склероза и интерстициального фиброза, что в 10–27% случаев приводит к развитию почечной недостаточности с исходом в терминальную стадию [1, 2]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении больных СКВ, терапия ВН остается сложной задачей и не всегда позволяет контролировать его активность, а длительное применение иммуносупрессивных препаратов нередко сопровождается серьезными неблагоприятными побочными реакциями (НР). Частота инвалидизации пациентов достигает 50–75%, при этом отмечается существенное сокращение продолжительности их жизни [3, 4].

Воздействие на гуморальное звено иммунитета является основой стратегии лечения данного заболевания. Центральное место в медикаментозной терапии ВН занимают глюкокортикоиды (ГК) и цитотоксические препараты. В последнее время определенные надежды связывают с применением генно-инженерных биологических препаратов и аферезных технологий. Включение в комплексную программу лечения СКВ методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) позволяет повысить эффективность медикаментозной терапии. Однако до сих пор не выработано общепринятой позиции в отношении применения экстракорпоральных методов при СКВ. Так, в рекомендациях Американского общества афереза (2019) при лечении ВН и тяжелых осложнений СКВ (диффузное альвеолярное кровотечение и др.) предлагается использовать плазмообмен – ПО (удаление 1–1,5 объемов циркулирующей плазмы – ОЦП – за одну процедуру; уровень доказательности 2С) [5]. В Европе ПО применяется в качестве дополнительного метода лечения ВН, резистентного к микофеноловой кислоте и циклофосфамиду, а также быстро прогрессирующего гломерулонефрита и при высокой активности заболевания у беременных [6]. В Японии ПО и каскадная плазмофильтрация проводятся у пациентов с быстро прогрессирующим гломерулонефритом или волчаночным поражением центральной нервной системы при снижении уровня комплемента (СН50) ≤ 20 Ед или С3-компонента комплемента ≤ 40 мг/дл либо при экстремально высоком уровне антител к ДНК в случаях недостаточной эффективности терапии ГК [7].

Необходимо отметить, что основным недостатком ПО является низкая селективность (избирательность) удаления аутоантител (аутоАТ), преимущественно класса IgG, для значимого снижения уровня которых за одну процедуру ПО необходимо эксфузировать не менее 1,5 ОЦП (у больного с массой тела 70 кг не менее 4 л). Такой объем эксфузии связан с существенной потерей полезных веществ, находящихся в плазме крови, что обуславливает необходимость введения во время процедуры больших доз альбумина и донорской свежезамороженной плазмы (СЗП). При этом повышается риск развития аллергических реакций и вероятность передачи гемотрансмиссивных инфекций.

В нашей стране чаще применяют низкообъемный плазмаферез с удалением за одну процедуру около 800–1000 мл плазмы (20–30% ОЦП) [8], что позволяет снизить уровень аутоАТ менее чем на 20%. Эффективность такого лечения вызывает сомнения.

Повысить селективность и эффективность экстракорпоральных методов лечения можно путем использования

селективных технологий, которые фактически являются аналогом таргетной медикаментозной терапии. Их преимущества [9]: избирательность и повышение эффективности удаления факторов патогенеза; уменьшение конкурентных взаимодействий при удалении, приводящее к большей воспроизводимости эффекта (для сорбционных методов); сохранение полезных для организма веществ, уменьшение или отсутствие потребности в их замещении; снижение риска возникновения аллергических реакций и передачи гемотрансмиссивных инфекций. При СКВ к таким технологиям относятся *каскадная плазмофильтрация* (КПФ) и *иммуносорбция* (ИС).

При КПФ плазма крови, получаемая в ходе центрифужного или мембранного плазмафереза, фильтруется через фракционаторы с размерами пор 10, 20 или 30 нм. В результате она разделяется на высокомолекулярную фракцию, которую удаляют, и фракцию с меньшей молекулярной массой, включающую альбумин, полноценный набор электролитов, низкомолекулярные метаболиты и другие небольшие молекулы, которые реинфузируют пациенту. Замещения альбумина и факторов свертывания при этом не требуется или требуется в существенно меньшем объеме при эксфузии >1 ОЦП. Для эффективного удаления IgG необходимо использовать фракционаторы с размером пор 10 нм, для удаления IgM и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – 30 нм.

Об успешном применении КПФ в сочетании с терапией метилпреднизолоном у 12 пациентов с диффузным пролиферативным ВН сообщили М. Ли и соавт. [10]. Повторная биопсия, выполненная у нескольких пациентов, показала значительное улучшение – переход ВН из морфологического класса IV в класс II–III.

Хотя КПФ существенно превосходит по селективности и безопасности ПО, использование фракционаторов плазмы с размером пор 10 нм при СКВ с целью удаления аутоАТ класса IgG приводит к определенной потере альбумина (10–20%) и факторов свертывания. Потери становятся значимыми при эксфузии $>0,8–1,0$ ОЦП. Дальнейшее увеличение объема эксфузии до 1,5–2,0 ОЦП требует замещения альбумина и СЗП.

При ИС целевые молекулы (в случае СКВ – иммуноглобулины, ЦИК) извлекаются из плазмы крови в результате связывания с особыми активными химическими соединениями (лигандами), иммобилизованными на поверхности иммуносорбента. При лечении пациентов с СКВ такими лигандами могут быть фенилаланин (колонка Immunosorba-PH®, Asahi Kasei Medical, Япония) [11], декстран сульфат (колонка Selesorb®, Kaneka, Япония) [12], стафилококковый протеин А (колонки Immunosorba®, Fresenius Medical Care, Германия) [13], синтетический пептид GAM® (колонки Globaffin®, Fresenius Medical Care, Германия) [14], IgG-антитела (колонки Ig-TheraSorb®, Miltenyi Biotec GmbH, Германия [14, 15], «Ig Адсопак®», ООО «НПФ Покард», Россия). Эффективность данного метода в лечении СКВ и ВН была продемонстрирована в ряде исследований [11–15].

Чаще всего ЭГК назначают в индукционную фазу терапии СКВ для быстрого снижения уровня аутоАТ и ЦИК в плазме крови. Для предотвращения синдрома рикошета, вызванного стимуляцией синтеза аутоАТ после их быстрого удаления, и повышения эффективности лечения ЭГК соче-

тают с медикаментозной терапией (метилпреднизолон, циклофосфамид, ритуксимаб и др.) [3, 11]. Лечение является курсовым, и непосредственным показанием к нему служит дебют заболевания или его обострение.

Кроме курсового, возможно программное (продолженное, регулярное с определенной периодичностью) проведение ЭГК. Наиболее успешный протокол лечения ВН при СКВ с использованием пролонгированной (>1 года) ИС, разработан и внедрен G.H. Stummvoll и соавт. [14]. Для ИС используются регенерируемые иммуносорбционные колонки Ig-Therasorb (Miltenyi Biotec, Германия) или Globaffin (Fresenius Medical Care, Германия). Циклы ИС, состоящие из двух процедур с интервалом в 2–3 дня, повторяют через каждые 3 нед. Объем перфузии плазмы через колонки за процедуру достигает 6–8 л. Длительность лечения отдельных больных по этому протоколу уже превышает 10 лет. У большинства пациентов достигнута полная ремиссия заболевания.

Мы адаптировали приведенный выше протокол к отечественной аппаратуре и регенерируемым иммуносорбционным колонкам Ig Адсопак® и изучили эффект пролонгированной ИС при лечении ВН с недостаточным ответом на лекарственную терапию и ее плохой переносимостью.

Приводим наблюдение, в котором пациентка с ВН получала программную ИС с регенерацией колонок (ИСр).

Больная Н., 42 лет, наблюдается с диагнозом СКВ остро-го течения с поражением почек (нефротический синдром), сердца (волчаночный эндокардит, перикардит), легких (плеврит), кожи (кожный васкулит, сетчатое ливедо, синдром Рейно), слизистых оболочек, суставов; антифосфолипидным синдромом, лимфаденопатией, лейкопенией, анемией легкой степени. По данным обследования были выявлены высокие уровни антинуклеарного фактора (>1:10000), антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), нуклеосомам, Ro-52, Sm, SS-A, β-гликопротеину. Уровень IgG-антител к dsДНК и односпиральной ДНК (осДНК) >500 МЕ/мл (норма ≤20). Исходно степень активности заболевания была высокой: SELENA-SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) – 22 балла. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном суммарно 4 г в сочетании с внутривенным введением (в/в) циклофосфамида суммарно 3,4 г, системной терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела (50 мг/сут), а также проведения двух процедур КПФ состояние пациентки улучшилось. Однако, несмотря на проведенную индукционную терапию ВН, сохранялись высокая активность заболевания (SELENA-SLEDAI 20 баллов), протеинурия – 1 г/сут, IgG-антитела к dsДНК – 609 МЕ/мл, к осДНК – 597 МЕ/мл. Развился ряд осложнений: остеопения, синдром Иценко–Кушинга, нарушение менструального цикла, системный микоз, катаракта. В дальнейшем было продолжено лечение преднизолоном (15–20 мг/сут) в комбинации с азатиоприном 150 мг/сут. Через 3 мес после начала лечения в связи с неэффективностью предшествующей терапии были назначены метилпреднизолон 12 мг/сут и микофенолата мофетил 2 г/сут. Дозы ГК оставались стабильными практически в течение всего периода наблюдения. Дополнительное в/в введение ГК во время экстракорпоральной процедуры не проводилось.

Показанием к началу ЭГК были недостаточная эффективность и развитие НР медикаментозной терапии. Исходно были проведены два сеанса КПФ на аппарате Octo Nova (DIAMED Medizintechnik GmbH, Германия) с использованием фракционаторов плазмы Cascadeflo EC-20W (Asahi Kasei

Medical, Япония) с размером пор 10 нм, в ходе которых обрабатывалось 80% ОЦП. В дальнейшем пациентка была переведена на программную ИСр, которая проводилась на аппарате Spectra Optia (Terumo ВСТ, США) в режиме 1 цикл (2 сеанса с интервалом в 1–2 дня) через каждые 25–35 дней с использованием отечественных многогорловых (у 1 пациента) колонок «Ig Адсопак» для специфичного удаления IgG объемом 400 мл (2 колонки). Регенерацию сорбционных колонок осуществляли в полуавтоматическом режиме of-line трижды во время каждой процедуры на аппарате для плазмафереза «Гемма» (ЗАО «Плазмафильтр», Россия) в последовательности: 1-я колонка – 2 раза, 2-я колонка – 1 раз, при следующей процедуре – наоборот. Объем перфузии плазмы в ходе каждой процедуры составлял в среднем $1,9 \pm 0,3$ ОЦП (4,5–5 л). За это время селективно удалялось 35–40 г IgG. Все экстракорпоральные операции проводились без использования белок-содержащих инфузионных и трансфузионных сред. В качестве антикоагулянта применяли гепарин в суммарной дозе 100–110 Ед/кг массы тела в сочетании с цитратом натрия (АСД-А) в минимальной дозе (соотношение с кровью 1:20–1:25).

К настоящему времени продолжительность лечения с применением программной ИСр составляет более 3 лет. За это время выполнено 70 процедур ИСр. В ходе лечения monitored клинические и лабораторные показатели (проба Рибберга, суточная протеинурия, уровни IgG, IgM, аутоАТ к осДНК и dsДНК, альбумина, креатинина), оцениваются активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, качество жизни, связанное со здоровьем (Quality of Life, QoL), по шкале SF-36 [16]. За нормальные показатели QoL приняты данные, полученные у здоровых жителей Санкт-Петербурга [17].

В ходе ИСр уровень IgG снижался в среднем на 57–59%, IgA – на 53–55%, IgM – на 41–48%, антител к ДНК – на 63–78%, альбумина – на 6–9%. В рамках цикла из двух ИСр на следующее утро после 1-й ИСр (перед 2-й ИСр) наблюдался феномен рикошета – частичное восстановление концентраций IgM в среднем на 31%, IgA на 55%, IgG-антител к dsДНК на 72–75%, к осДНК на 89%, альбумина на 7%. Выраженность синдрома рикошета напрямую зависела от степени снижения уровня компонента во время первой процедуры, особенностей его распределения в организме (содержание в сосудистом русле, %), а также иммуносупрессивной терапии (для аутоАТ). Уровень альбумина быстро восстанавливался почти до исходного.

Выраженность снижения концентраций исследованных белков в ходе второй процедуры ИСр была несколько выше, чем во время первой, что может быть связано с их меньшим поступлением из интерстициального пространства. В среднем снижение уровня IgG составило 70%, IgA – 68%, IgM – 59%, антител к ДНК – 81–86%, альбумина – 7%.

Динамика показателей в ходе длительного наблюдения представлена на примере изменения концентрации IgG (рис. 1). Кривая имеет пилообразный вид. К началу следующего цикла ИСр концентрация IgG восстанавливалась, а иногда и превышала исходную.

Во время наблюдения уровень антител к ДНК перед очередным циклом ИСр колебался от 150 до 500 МЕ/мл при норме до 20 МЕ/мл. Такая динамика концентрации IgG и антител к ДНК свидетельствует о недостаточной эффективности иммуносупрессивной терапии и отсутствии лабораторной ремиссии заболевания.

Несмотря на недостаточный ответ на лечение цитотоксическими препаратами и ГК, у пациентки наблюдалось выра-

женное уменьшение активности заболевания по индексу SELENA-SLEDAI, который в первый год лечения снизился с 22 до 5 баллов (рис. 2). В последующем его значения колебались от 1 до 5 баллов. Признаки увеличения активности заболевания отмечались обычно в тех случаях, когда интервалы между циклами ИСр составляли более 1 мес.

Суточная потеря белка (СПБ) снизилась до 500 мг/сут уже после 5 мес терапии (рис. 3), затем колебалась от 100 до 500 мг/сут и на протяжении последнего года наблюдения не превышает 200 мг/сут. Существует прямая корреляция высокой силы между СПБ и активностью заболевания ($r^*=0,76$; $p=0,003$).

Уровни креатинина и цистатина С в течение всего периода наблюдения оставались в пределах нормы: от 70 до 90 мкмоль/л и от 0,8 до 1,0 мг/л соответственно.

Исходно показатели QoL по шкале SF-36 (до начала ИСр) были существенно снижены (общее физическое здоровье – 22 балла, общее психическое здоровье – 25 баллов) и восстановились практически до нормального уровня к концу второго года лечения (общее физическое здоровье – 48 баллов, общее психическое здоровье – 43 балла). Наиболее значимая динамика наблюдалась для ролевого физического и эмоционального функционирования.

За 3 года наблюдения серьезные НР при проведении ЭГК не зарегистрированы. Частота сезонных инфекционных заболеваний не изменилась.

Обсуждение. Полученные данные демонстрируют, что ИСр IgG с использованием иммуносорбционных колонок «Ig Адсопак®» позволяет эффективно и селективно удалять IgG. После быстрого снижения концентрации IgG в ходе ИСр наблюдается синдром рикошета – быстрое частичное восстановление концентрации IgG. Следует отметить, что рикошет уровня IgG во время цикла ИСр является положительным моментом, отражающим процесс перераспределения IgG из интерстициальной жидкости. Содержание IgG в интерстициальной жидкости уменьшается за цикл ИСр в среднем на 50%, а рикошет уровня IgG между циклами ИСр (см. рис.1) зависит от синтеза нового IgG и отражает процесс постепенного накопления IgG как в интерстициальной жидкости, так и в плазме крови.

Несмотря на периодическое значительное повышение уровня антител к ДНК, наблюдаются выраженное снижение активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, уменьшение суточной потери белка с мочой <200 мг/сут, отсутствие прогрессирования ВН.

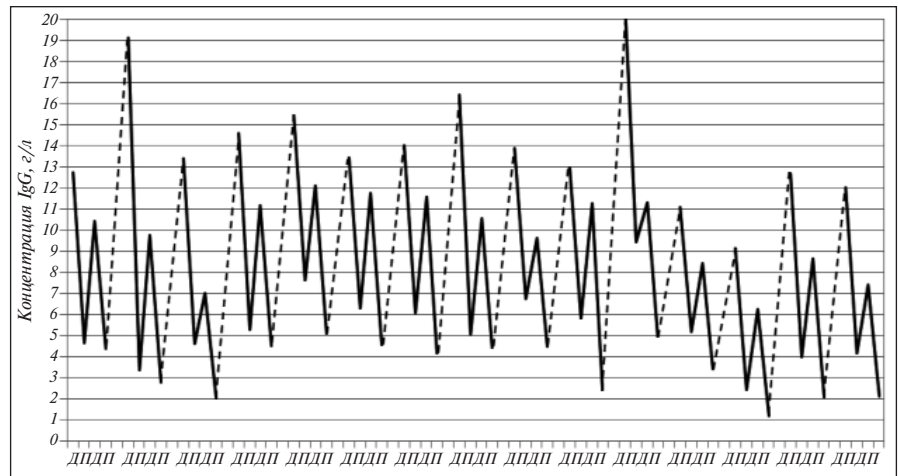


Рис. 1. Динамика уровня IgG в ходе программной ИСр: Д – до ИСр, П – после ИСр; сплошная линия – изменение концентрации IgG во время цикла из двух ИСр, связанное с его удалением и перераспределением из интерстициального пространства, пунктирная линия – изменение концентрации IgG между циклами ИСр, связанное с его новым синтезом

Fig. 1. Changes in IgG levels during a cycle of two IA sessions, which is associated with its removal and redistribution from the interstitial space (solid line); a change in IgG concentration between the IA cycles, which is associated with its new synthesis (dotted line)

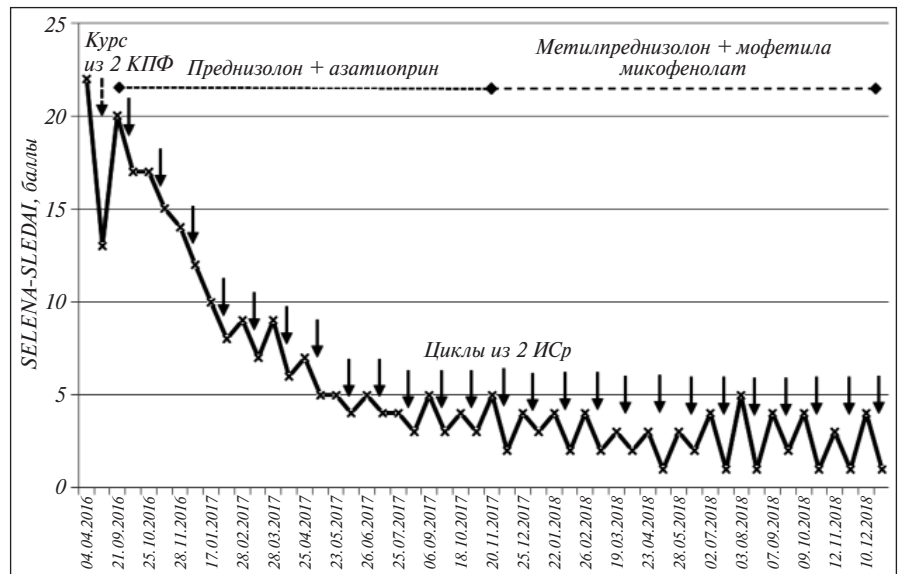


Рис. 2. Динамика индекса SELENA-SLEDAI за период наблюдения

Fig. 2. Changes in SELENA-SLEDAI during a follow-up period

Традиционным показанием к ЭГК при аутоиммунных заболеваниях является их обострение. Для его купирования используется курсовой режим экстракорпоральных процедур – серия из нескольких сеансов, проводимых с небольшими интервалами. При часто рецидивирующем или непрерывно прогрессирующем течении аутоиммунных заболеваний возможно программное применение экстракорпоральных процедур, которые выполняются регулярно на протяжении длительного времени (например, диализ у пациентов с хронической болезнью почек или аферез липопротеинов при тяжелых наследственных нарушениях липидного обмена).

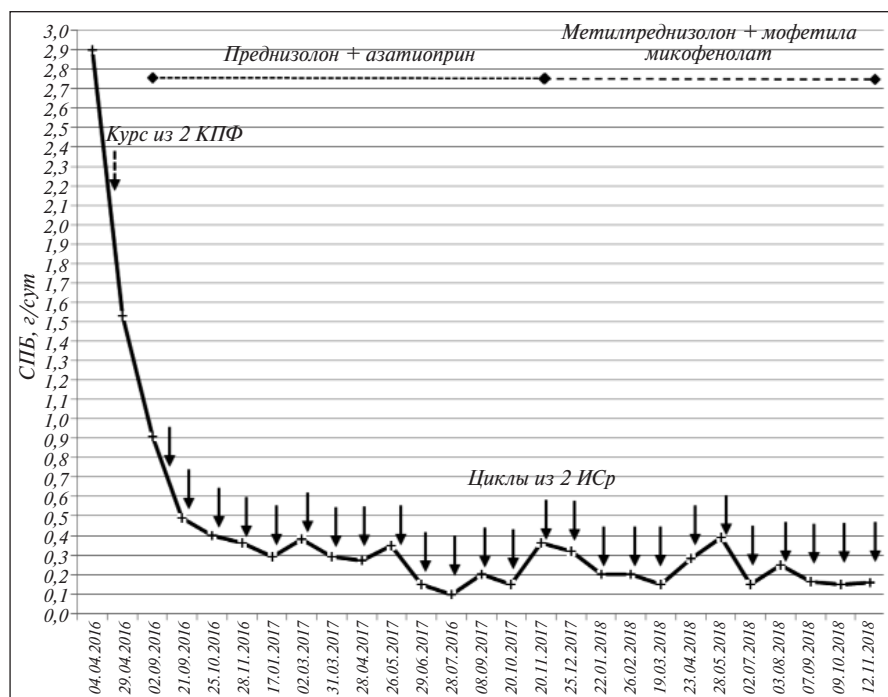


Рис. 3. Динамика СПБ за период наблюдения
 Fig. 3. Changes in daily protein loss during a follow-up period

Ранее нами было показано, что программная ЭГК при лечении пациентов с прогрессивными формами рассеянного склероза и аутоиммунными увеитами позволяет суще-

ственно замедлить прогрессирование этих заболеваний, дольше сохранять функцию повреждаемого органа, получить резерв времени для подбора медикаментозной терапии, отдалить развитие инвалидности, увеличить продолжительность жизни больных [18, 19]. В представленном клиническом наблюдении полученный результат, несомненно, является следствием применения комбинированной терапии с использованием программной ИСр и иммуносупрессивных препаратов. Попытки увеличить интервал между циклами ИСр приводят к обострению заболевания (субфебрилитет, нарастание протеинурии и др.), поэтому важно соблюдение периодичности циклов ИСр с интервалом не более 30 дней.

Таким образом, при недостаточной эффективности и плохой переносимости иммуносупрессивной терапии иммуносорбция IgG с регенерацией сорбционных колонок является перспективным и безопасным методом лечения ВН. Она позволяет достигать необходимых результатов с минимальными НР, сохранять функцию почек, обеспечивать нормальное связанное со здоровьем качество жизни пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Rheumatology: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p.]
2. Voumpas DT. EULAR recommendations for lupus nephritis: balancing efficacy vs toxicity, pitfalls, and challenges. Proceedings of the VI-th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa; 2013.
3. Панафилина ТА, Попкова ТВ. Общие принципы лечения волчаночного нефрита с профилактикой сердечно-сосудистых осложнений. Современная ревматология. 2018;12(4):4-8. [Panafidina TA, Popkova TV. General principles in the treatment of lupus nephritis with the prevention of cardiovascular events. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):4-8. (In Russ.)].
4. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009 Sep;18(10):869-74. doi: 10.1177/0961203309106831.
5. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquí N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019 Jun;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705.
6. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
7. Diseases to which Plasmapheresis can be applied under Health Insurance in Japan. <http://www.kawasumi.jp/english/hp/medical/dfpp/>.
8. Асеева ЕА, Соловьев СК, Попкова ТВ и др. Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):191-6. [Aseeva EA, Soloviev SK, Popkova TV, et al. Management of patients with systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57(2):191-196. (In Russ.)].
9. Соколов АА. Инновационные экстракорпоральные технологии. Врач. 2017;(12):24-6. [Sokolov AA. Innovative extracorporeal technologies. *Vrach*. 2017;(12):24-6. (In Russ.)].
10. Li M, Wang Y, Qiu Q, et al. Therapeutic effect of double-filtration plasmapheresis combined with methylprednisolone to treat diffuse proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher*. 2016 Aug;31(4):375-80. doi: 10.1002/jca.21408.
11. Yamaji K, Kim YJ, Tsuda H, Takasaki Y. Long-term clinical outcomes of synchronized therapy with plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of steroid-resistant lupus nephritis. *Ther Apher Dial*. 2008 Aug;12(4):298-305. doi: 10.1111/j.1744-9987.2008.00591.x.
12. Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, et al. Cyclophosphamide and immunoadsorption apheresis treatment of lupus nephritis nonresponsive to drug therapy alone. *BioDrugs*. 2005;19(2):129-33. doi: 10.2165/00063030-200519020-00004.
13. Braun N, Erley C, Klein R, et al. Immunoadsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythe-

- matusus. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Sep; 15(9):1367-72. doi: 10.1093/ndt/15.9.1367.
14. Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, et al. Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb;27(2):618-26. doi: 10.1093/ndt/gfr239.
15. Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, et al. IgG immunoadsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jul;64(7):1015-21. doi: 10.1136/ard.2004.029660. Epub 2005 Jan 7.
16. Воробьева ЛД, Асеева ЕА, Соловьев СК, Глухова СИ Выбор оптимального опросника оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):569–73.
- [Vorobyeva LD, Aseeva EA, Solovyev SK, Glukhova SI. Selection of an optimal health-related quality of life questionnaire in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):574-80. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-574-580
17. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Санкт-Петербург: Нева; 2002. 320 с. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guidelines for Quality of Life Research in Medicine]. Saint-Petersburg: Neva; 2002. 320 p.]
18. Бисага ГН, Бельских АН, Калинина НМ и др. Опыт пролонгированной программной экстракорпоральной гемокоррекции у пациента со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. Неврологический вестник. 2010;43(1):163–5. [Bisaga GN, Bel'skikh AN, Kalinina NM, et al. Experience of the prolonged program extracorporeal hemocorrection at patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Nevrologicheskii vestnik*. 2010;43(1):163–5. (In Russ.)].
19. Чшиева МР, Соколов АА, Даниличев ВФ, Кнорринг ГЮ. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении пациентов с хроническими рецидивирующими увеитами. Военно-медицинский журнал. 2011;(4):67–70. [Chshieva MR, Sokolov AA, Danilichev VF, Knorring GYu. Extracorporeal hemocorrection in the complex treatment of patients with chronic relapsing uveitis. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2011;(4):67–70. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
6.02.2020/20.06.2020/23.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Соколов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7004-0903>
Мануилов А.С. <https://orcid.org/0000-0003-4627-4974>
Бардаков С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>
Тишко В.В. <https://orcid.org/0000-0003-4696-3569>
Бельских А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-0421-3797>
Булгакова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-4513-7364>