В.А.Воинов

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

МЕМБРАННЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ

Издание пятое
переработанное и дополненное

МОСКВА
2009

ББК 53.53
В 65
УДК 616-085.23/.27+615.382

Рецензент:
М.М.Илькович, д-р мед. наук, профессор, директор НИИ пульмонологии СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова.

Утверждена решением Проблемной комиссии Минздрава России "Пульмонология"

Воинов В.А.
В 65 Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. Издание пятое, переработанное и дополненное. – М., «Новости», - 2009. – 304 с., илл.
ISBN 5-9900263-4-X

В книге приводятся патогенетические обоснования эфферентной терапии и показания к ней при различных видах острых и хронических заболеваний. Показаны преимущества мембранного плазмафереза.

Книга предназначена как для специалистов по эфферентной терапии, так и врачей других специальностей.

ISBN 5-99-00-263-4-X ББК 53.53

Ó В.А.Воинов, 1997 г.
© В.А. Воинов, 1999 г.
Ó В.А.Воинов, 2002 г.
Ó В.А.Воинов, 2006 г.
Ó В.А.Воинов, 2009 г.

	Профессор В.А.Воинов – наш давний друг и партнёр по воплощению проекта Группы компаний «КОНКОР» - внедрения в России передовой медицинской технологии мембранного лазмафереза. Медицина XX! Века подразумевает использование методов, активизирующих силы самого организма с минимальным внешним вмешательством. В этом смысле эфферентной терапии нет альтернативы, и в книге В.А.Воинова вы наёдёте массу тому доказательств. *К реализации нашего общего масштабного проекта Холдинговая комания «ТРЕКПОР ТЕХНОЛОДЖИ», входящая в Группу компаний «КОНКОР», приступила в 1998 году, начав со строительства завода по производству плазмофильтров на основе трековых мембран. Сегодня научно-производственный комплекс «Альфа» в подмосковной Дубне уже работает на полную мощность – до миллиона плазмофильтров в год и более 1000 аппаратов для проведения процедур плазмафереза. Подобного производства нет ни в одной стране бывшего СССР. Наша продукция замещает импортные аналоги, имея значительное преимущество в цене.* *Мы приступили ко второй части проекта – созданию в Московском регионе и по всей России сети центров эфферентной терапии, открывающих путь к здоровью миллионам россиян. И не сомневаемся в том, что «РОСА» и «ГЕМОФЕНИКС» станут национальными брендами, символизирующими здоровье.* *Наша компания является активным участником национального Проекта в сфере здравоохранения. За пять лет опыта работы компании на рынке наша продукция получила известность не только в нашей стране, но и далеко за её пределами – на Украине и в Молдове, Казахстане и Таджикистане, Армении и Азербайджане. В Узбекистане в городах Навои и Заравшане совместно с нашим партнёром Навоийским горно-металлургическим комбинатом созданы и активно работают два центра эфферентной терапии. Ведётся работа также в Индии и Китае.* *В разработке плазмофильтра «РОСА» и аппарата «ГЕМОФЕНИКС» участвовали сотни учёных из Объединённого института ядерных исследований в Дубне, НИИ электрофизической аппаратуры в Санкт-Петербурге, НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова и других ведущих научных и медицинских организаций. Таким образом, компания «ТРЕКОР ТЕХНОЛОДЖИ», объединив достижения отечественной научной мысли,*

	возможности высоких технологий и частный российский капитал, развернула социально-ориентированный бизнес. Бизнес, приносящий не только прибыль акционерам, но и дающий здоровье людям. Мы прошли большую часть пути превращения плазмафереза из дорогостоящей, редко назначаемой процедуры в массовый и достуный метод оздоровления и омоложения организма. *Лечебный плазмаферез, как известно, с успехом дополняет арсенал традиционных методов, замещая во многих случаях медикаментозное лечение, а в некоторых случаях является единственно возможным способом спасения жизни, как это было с успехом подтверждено на опыте наших врачей МЧС после землетрясения в Пакистане.* *Донорский плазмаферез – возможность быстро и дёшево получать большое количество плазмы крови и перерабатывать её – будет способствовать возрождению в нашей стране практически разрушенной за последнее десятилетие Службы крови. Кровь – это стратегический ресурс, гарантия спасения жизни множества людей в чрезвычайных обстоятельствах..* *Мы приглашаем к сотрудничеству представителей медицинских организаций, готовых к внедрению в медицинскую практику достижений высоких технологий. Каждое медицинское учреждение, имеющее кабинет плазмафереза, получает возможность сделать качественный скачок в лечении своих больных и предоставлять эффективные платные услуги населению. Вложения в центры эфферентной терапии, поставляемые под ключ компанией «ТРЕКПОР ТЕХНОЛОДЖИ» и обесечиваемые всеми расходными материалами, окупаются, по имеющемуся опыту, в течение года.* *Здоровье нации – это колоссальная энергия, та сила, которая может обеспечить превращение России в великую страну. Никакие природные богатства сами по себе эту задачу не решат. И поэтому поддрежание и укрепление здоровья одновременно и дело самого человека, и проблема государственного масштаба. И в то же время – область интересов бизнеса.* *В.М.Кононов* *Председатель Совета Директоров* *Группы компаний «КОНКОР»*

***Воинов Валерий Александрович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением эфферентной терапии НИИ пульмонологии СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова. Автор более 300 научных работ, 22 изобретений и патентов. Сфера научных интересов включает изучение проблем эндотоксикоза и эфферентной терапии, в том числе: вопросов патогенеза и принципов лечения респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности; патогенеза расстройств внутриутробного развития плода и методов реабилитации новорожденных при гестозах, скрытых генитальных инфекциях, резус-конфликтах и аутоиммунных болезнях беременных; патогенеза и лечения различных видов аллергий и аутоиммунных заболеваний; патогенеза и профилактики преждевременного старения. Принимал участие в создании как первых отечественных плазмофильтров ПФМ-800, так и плазмофильтра нового поколения ПФМ-ТТ «Роса», а также в разработке методов мембранного плазмафереза и их внедрении в лечебных учреждениях страны.В настоящее время олсновные усилия сосредоточены на разработке новых мембранных плазмофильтров, аппаратуры и методов каскадного плазмафереза*

ПРЕДИСЛОВИЕ

После четвёртого издания этой книги мембранные плазмофильтры и аппаратура продолжали совершенствоваться и возникла необходимость пятого издания, которое было бы посвящено новым тенденциям развития мембранного плазмафереза. С другой стороны были выявлены и некоторые недостатки самой книги, на что указывалось в отзывах профессоров Н.А.Белякова, И.Г.Дуткевича, и ряда других специалистов и что потребовало существенной переработки и внесения многих дополнений. В частности введены такие разделы, как урология и хрониоинфекции.

Пользуясь случаем, автор выражает глубокую благодарность М.В.Русановой за подготовку рукописи к изданию. Автор благодарен руководству НИИ пульмонологии и Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, а также всему коллективу за помощь и поддержку в работе.

Особая признательность руководству фирмы “ТРЕКПОР ТЕХНОЛОДЖИ” за финансовую поддержку настоящего издания.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

БАВ - биологически активные вещества.
ВСЖЛ - объём внутрисосудистой жидкости лёгких.
ДВС - синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания.
ИВЛ - искусственная вентиляция лёгких.
ОЦК - объём циркулирующей крови.
ОЦП - объём циркулирующей плазмы.
ПДК - предельно допустимые концентрации.
ПФМ - марка мембранного плазмофильтра.
РДС - респираторный дистресс-синдром.
ТМД - трансмембранное давление.
УФО - ультрафиолетовое облучение крови.
ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы
ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация.

FiO_2 - концентрация кислорода во вдыхаемой смеси.
Ht - гематрокритное число.
Ig - иммуноглобулины.
IL - интерлейкины.
PaO_2 - напряжение кислорода в артериальной крови.
TNF-α - фактор некроза опухоли - α.

ВВЕДЕНИЕ

Мембранный плазмаферез является одним из видов эфферентной терапии, направленной на выведение из организма различных патологических продуктов (латинское *efferens* - удаление). Эти методы существовали и в древнейшие времена - использование мочегонных, рвотных, слабительных, желчегонных, потогонных средств.

Довольно широко в прошлом использовался и такой вид эфферентной терапии, как **кровопускание**, которое, помимо выведения избыточного объёма циркулирующей крови (ОЦК), освобождало организм и от токсичных веществ. К его выполнению допускались даже цирюльники. Однако и в более опытных руках врачей этот метод был не лишён ряда опасностей, тем более что из истории известны случаи неблагоприятных исходов такой процедуры. Так, к примеру, именно после кровопускания по поводу простудного заболевания на обратном пути в Россию скончался М.И.Кутузов.

Более безопасным методом эфферентной терапии является удаление не цельной крови, а её жидкой части - плазмы, компоненты которой и являются основными носителями патологических продуктов организма, да и восстанавливается в организме она намного быстрее форменных элементов крови. Этот метод и носит название **плазмаферез**. В данном случае "*аферезис*" по-гречески также означает выведение.

Ещё Гиппократ писал, что "медицина - есть прибавление и отнятие. Отнятие всего того, что излишне, прибавление же недостающего. И кто это наилучше делает, тот наилучший врач".

Тем не менее, наиболее распространённые методы современной медицины направлены главным образом на введение в организм различных лекарственных веществ, далеко не безвредных самих по себе, но число которых непрерывно возрастает. Развитие же эфферентных методов терапии сдерживалось отсутствием простых, недорогих и доступных аппаратов и только в последнее десятилетие успехи мембранной технологии позволили приблизить их к широкой медицинской практике. В наибольшей степени этому способствовали создание плазмофильтра «РОСА» и аппарата для мембранного плазмафереза «ГЕМОФЕНИКС», разработанные российской компанией «ТРЕКПОР ТЕХНОЛОДЖИ» и выпускаемые в городе Дубне Московской области.

Целью настоящей работы является более полное обоснование показаний к эфферентной терапии при самых разных острых и хронических заболеваниях.

ВНУТРЕННЯЯ СРЕДА ЧЕЛОВЕКА И МЕХАНИЗМЫ ЕЁ РЕГУЛЯЦИИ

Человек, как и любой биологический объект, находится в постоянном контакте и взаимодействии с окружающей средой. Жизнь - это постоянный процесс обмена веществ как внутри организма, так и со средой обитания - поглощение кислорода и выделение углекислого газа, потребление воды и пищи и выведение конечных продуктов обмена. Само существование организма зависит от возможности поддержания в определённых границах постоянства его внутренней среды.

Тысячелетиями эволюции отрабатывались механизмы ауторегуляции внутренней среды - гомеостаза и защиты от агрессивных воздействий извне, как от ядовитых и токсичных веществ, так и микробно-вирусного загрязнения. Но и в процессе собственного метаболизма также происходит формирование довольно токсичных промежуточных и конечных продуктов обмена, которые подлежат немедленной инактивации или выведению. Поэтому и сформировалась достаточно сложная и многоступенчатая система защиты и коррекции состава внутренней среды. Состоит она из трёх основных компонентов.

1. **Микросомальная монооксигеназная система детоксикации печени.**
2. **Иммунная система.**
3. **Экскреторная система.**

В организм извне постоянно попадают сотни тысяч чужеродных соединений - **ксенобиотиков**. Основные жирорастворимые токсичные вещества подвергаются биотрансформации в процессе пищеварения в кишечнике, откуда по системе воротной вены они не могут миновать печени, где в результате окисления и ферментативных процессов окончательно превращаются в нетоксичные водорастворимые соединения, которые далее метаболизируются во всех органах и тканях.

Печень является барьером не только для экзо-, но и эндогенных токсичных соединений, постоянно возникающих в процессе метаболизма - синтеза одних и распада других веществ: лактата и пирувата, мочевины и креатинина, аммиака и жирных кислот, ароматических аминокислот, спиртов и альдегидов, фенола и кетонов, продуктов протеолиза и гидролиза, жизнедеятельности аутомикрофлоры и вирусов и т.п.

Иммунная система, в свою очередь, также состоит из трёх компонентов: центральных органов (вилочковая железа и костный мозг), рассеянных по организму лимфоидных образований (селезёнка, лимфатические узлы) и иммунокомпетентных клеток.

Имеются следующие звенья иммунной системы: распознавание чужеродных веществ - антигенов, фагоцитоз, кооперативная функция Т-лимфоцитов и выработка антител, взаимодействие антител с антигеном и комплемента с

иммуноглобулинами и клетками-мишенями. Происходят физико-химические процессы: рецепция, иммунное прилипание, адгезия и адсорбция.

Взаимодействие антитела с антигеном - адсорбционный процесс образования **иммунного комплекса** "*антиген+антитело+комплемент*". Он задерживается в лимфоидной ткани, фагоцитируется и подвергается деградации лизосомальными ферментами. Естественные сывороточные факторы - опсонины - способствуют прилипанию микроорганизмов, погибших клеток и их фрагментов ("детрита") к плазматической мембране фагоцитов (моноцитов, нейтрофилов), повышают скорость фагоцитоза. При этом следует иметь в виду, что при истощении или отсутствии опсонинов – комплемента даже нормальный фагоцит не способен захватить микробы, поэтому дефекты гуморального иммунитета влекут за собой недостаточность и клеточно-фагоцитарного механизма защиты.

Но и гуморальный иммунитет зависит от клеточного, поскольку Т-лимфоциты необходимы как для запуска антителообразования В-лимфоцитами, так и для регуляции этого процесса. В частности Т-хелперы (CD4) стимулируют образование антител, а Т-супрессоры (CD8) подавляют этот процесс, и в зависимости от соотношений между этими подклассами (CD4/CD8) возможны как гипериммунные реакции, так и иммунодепрессия.

В задачу иммунной системы также входит борьба не только с продуктами чужеродного происхождения, но и возникающими внутри организма, в том числе и с постоянно зарождающимися аномальными клетками, к числу которых относятся и опухолевые. Здесь также работает механизм реакции "свой-чужой" и своя клетка с аномальными свойствами уничтожается наравне с чужеродными с помощью естественных киллеров (Т-киллеров) и других макрофагов.

Все конечные продукты, как собственного метаболизма, так и деградации чужеродных веществ, требуют выведения из организма. В состав **выделительной системы** входят четыре компонента: почки, желудочно-кишечный тракт, лёгкие, потовые и сальные железы кожи.

Почки выводят воду (1,5 - 2 литра в сутки) и растворённые в ней мочевину, креатинин, калий, натрий, хлориды, кальций, магний, сульфаты, фосфаты. Кроме того, почки выводят водорастворимые продукты биотрансформации ксенобиотиков, продукты протеолиза иммунных комплексов, переваренные фагоцитами остатки бактерий, вирусов, простейших, грибков, а также спонтанно трансформирующиеся в организме чужеродные вещества.

Желудочно-кишечный тракт выводит липиды, холестерин, желчные кислоты, стероиды, билирубин, воду, остатки пищи, нежизнеспособные микробные тела, неадсорбированные ксенобиотики.

Через **лёгкие** удаляются углекислый газ, вода, летучие ксенобиотики (этанол, эфир и др.).

Потовые и сальные железы **кожи** выводят воду (400 - 600 мл), натрий, калий, кальций, магний, фосфор, хлориды. Кроме того, при уремии - мочевину, креатинин; при сахарном диабете - глюкозу; при печёночной недостаточности - аммиак, желчные кислоты; при отравлениях - ртуть, мышьяк, железо, йод, бром, хинин, бензойную, янтарную и гиппуровую кислоты, салицилаты, салол, антипирин, метиленовый голубой и др.

Экология и гомеостаз

Нельзя сказать, что раньше всё было "хорошо". По-настоящему чистая окружающая среда не была, возможно, даже в Эдеме - "райском саду". Тем не менее, цивилизация, при всех её благах и достижениях, внесла немало антропогенных загрязнений, нарастающих от года к году. В атмосферу ежегодно выбрасываются миллионы тонн никеля, мышьяка, кадмия, кремния, кобальта, цинка. Она загрязнена оксидами углерода и азота, ангидридами серной и сернистой кислот, сульфатами и т.д.

В организм человека с пищей, водой, воздухом постоянно попадают десятки тысяч ядовитых или, по меньшей мере, ненужных веществ. Это продукты "бытовой химии", химизации сельского хозяйства (пестициды, инсектициды, дефолианты, химические удобрения), продукты табачного дыма, выхлопы транспорта и промышленных предприятий, алкоголь, наркотики, даже лекарства, в том числе антибиотики и гормоны, скармливаемые домашним животным и содержащиеся в их мясе.

В ещё большей степени сказанное относится к крупным промышленным центрам. Обычно предельно допустимые концентрации (ПДК) токсичных соединений устанавливаются для рабочего места, считая, что на остальной территории предприятия, не говоря уже о местах обитания за его пределами, таких продуктов не должно быть вообще, однако для нашей практики является не редкостью многократное превышение ПДК не только на самих предприятиях, но и на улицах города.

Следует учитывать, что около 30% в структуре загрязнения атмосферы жилой зоны городов составляют токсичные выхлопные газы автотранспорта, что не является редкостью даже для пригородов и зон отдыха.

Система очистки воды, хоть и с трудом, но в состоянии поддерживать удовлетворительные титры микроорганизмов, очистка же от вредных химических веществ, в том числе оксидов и солей тяжёлых металлов, далека от совершенства. Пищевые продукты также не всегда соответствуют экологическим нормам.

Есть ещё один аспект взаимоотношений человека с окружающей средой и проблема эта возникла в самой глубокой древности - с тех пор, как он стал строить себе жилище, лишив себя возможности дышать внешним воздухом. Последний, помимо необходимого для жизни кислорода, содержит и так называемое *атмосферное электричество* в виде отрицательно заряженных ионов, возникающих в результате грозовых электрических разрядов в атмосфере и других природных явлений. Вся эволюция живых существ происходила в таком ионизированном воздухе, и все внутренние обменные процессы также формировались на базе электрических явлений - передача нервных импульсов, сокращения мышц, обмен веществ - переход молекул через биологические мембраны. Везде ведущую роль играет разность потенциалов, которая и заставляет перемещаться одни вещества внутрь клетки, другие - наружу.

При дыхании отрицательные аэроионы заряжают отрицательным потенциалом стенки воздухоносных путей и, отталкиваясь от них, они быстрее достигают альвеол. Все жидкости организма являются электростатическими коллоидами и несут отрицательный заряд. Кровь, обогащённая аэроионами, омывает все ткани и клетки организма, обеспечивая их отрицательный заряд и золеобразное состояние их цитоплазмы, что является необходимым условием оптимального метаболизма. Снижение электрического отрицательного потенциала клеточных мембран приводит к их «электроразрядке» с переходом коллоидного состояния их цитоплазмы из золя в гель, что способствует их коагуляции с резкими нарушениями метаболизма.

Сами мембраны также обладают определённым электрическим зарядом. Более того, кровь представляет собой довольно густую массу клеток, которые не должны слипаться друг с другом, не создавать клеточных агрегатов или конгломератов, которые сразу закупорили бы мелкие сосуды и жизнь внутри организма замерла бы. И этого не происходит только потому, что каждая такая клетка также несёт на себе отрицательный электростатический заряд, что способствует их взаимоотталкиванию. Поэтому для обеспечения жизни во вдыхаемом воздухе необходимы не только кислород, но и электричество. Точно также, как вдыхая кислород, человек выдыхает углекислый газ, так и вдыхая отрицательно заряженные ионы, человек выдыхает ионы, заряженные уже положительно.

Отрицательно заряженные ионы образуются в результате захвата свободных электронов молекулой кислорода, периферическая оболочка которой содержит 6 электронов и стремится приобрести устойчивость присоединением ещё двух электронов, что превращает нейтральную до того молекулу в отрицательно заряженный ион. Положительный ион формируется в основном из углекислого газа, когда его молекула лишается одного из валентных электронов [Скипетров В.П. и др., 1995].

Внутри жилищ количество таких отрицательных ионов значительно меньше, особенно при большой скученности людей. Но и внешний воздух далеко не всегда достаточно богат отрицательными аэроионами. В деревенском, горном и морском воздухе находится около 1000 отрицательных ионов в 1 $см^3$ воздуха. На ряде горных курортов их число достигает 10.000, а рядом с водопадами - 100.000. В воздухе городов число ионов не превышает 500, внутри помещений - 50 -100, а в переполненных и прокуренных местах отрицательные ионы могут исчезнуть полностью, что самым отрицательным образом сказывается на обменных процессах и состоянии здоровья находящихся там людей.

Порой и при адекватной вентиляции помещений, но при пропускании воздуха через плотные фильтры и даже в кондиционерах, а также внутренних «воздухоочистителях» и нагревательных приборах, почти полностью задерживаются отрицательные ионы. Они уничтожаются также и при прохождении воздуха через слой раскалённого табака при курении. Наличие такой же концентрации кислорода, как и на улице (21%) в этих условиях ещё не обеспечивает нужного качества воздуха внутри помещений.

Известный русский физиолог А.Л.Чижевский (1959) ещё в 20-е годы доказал влияние отрицательно заряженных аэроионов на здоровье и жизнь человека и животных. В частности, он показал, что при нахождении животных в помещении, лишённом отрицательных аэроионов путём фильтрации внешнего воздуха, уже через 8-10 дней они становятся вялыми, теряют аппетит, слабеют и к 13-18 дням неминуемо наступает их гибель. Если же вовремя обеспечить свободный доступ внешнего воздуха, то животные вновь восстанавливают свои силы и здоровье. Точно такие же процессы могут происходить и у людей в аналогичных обстоятельствах.

Тысячелетиями становившаяся система защиты и коррекции состава внутренней среды оказывается не в состоянии бороться со всё возрастающим потоком самых разнообразных веществ, как органического, так и неорганического происхождения. Ряд соединений вообще не способны метаболизироваться. В результате спонтанных реакций ксенобиотиков или их промежуточных реакционноактивных соединений с белками, клеточными мембранами или нуклеиновыми кислотами образуются аутоаллергены, мембранотоксины или канцерогены.

Попадание в организм любого чужеродного вещества, даже в минимальном количестве, не проходит бесследно. В ряде случаев наступает избирательное поражение **центральной нервной системы** (акриламиды, азиды, барбитураты, цианиды, глутаматы), **печени** (углерода тетрахлорид, хлороформ, трихлорэтилен, бромбензен, этанол), **лёгких** (оксид углерода, пыли и дымы, содержащие кварц, графит, каолин, тальк, асбест), **почек** (хлорпромазин, трифлоперазин), **половых**

желез (изопрен, тетраэтилсвинец), **эмбриона** в течение внутриутробного развития (экстракционный бензин, этанол, анилиновый краситель, этиленгликоль).

Многочисленные исследования показали влияние таких неблагоприятных условий на показатели здоровья населения. Подтверждением такой концепции явились и результаты сравнительных исследований состояния здоровья населения двух примерно однотипных городов по климатическим условиям Волгоградской области - Волжского и Камышина [Воинов В.А. и др., 1993]. Единственным их отличием является бóльшая концентрация промышленных предприятий в первом из них (обусловленная близостью Волжской ГЭС). При этом в воздушной среде в черте города Волжского почти постоянно находилось около 10 токсичных химикатов на уровне ПДК (N_2O, SO_2, CO, асбест, графит, меркаптан). Наиболее показательны результаты обследования не работников этих предприятий, а массовое скрининговое обследование детей. Особое внимание было обращено на заболеваемость детей первых лет жизни в дошкольных учреждениях этих городов. Было выявлено почти полное отсутствие здоровых детей в возрасте до двух лет с существенным преобладанием группы часто и длительно болеющих в городе Волжском.

Такая же тенденция прослеживается и при обследовании детей более старших возрастных групп в детских дошкольных учреждениях этих городов. Так, число детей, часто и длительно болеющих, в городе Волжском снижается (с 62,1% на первом году жизни и 41,5% на втором году жизни до 23,0% в более старшем возрасте), однако всё время остаётся значительно (в 2-3 раза) выше, чем в Камышине. При этом, среди причин заболеваемости детей этих возрастных групп ведущую роль играют болезни органов дыхания, аллергические заболевания и хронические болезни ЛОР органов. В частности, выявлено двукратное преобладание заболеваемости органов дыхания и почти трёхкратное - аллергических болезней. Такая же картина и при анализе заболеваемости ЛОР-органов.

Особенно обращает на себя внимание *полное* отсутствие детей, ни разу не болевших в течение первого года жизни в Волжском, а это косвенно может свидетельствовать о более неблагоприятных условиях внутриутробного развития детей в этом городе. Это находит подтверждение и в более высоком уровне неблагоприятного течения беременности в Волжском. Обнаружено значительное (трёхкратное) увеличение частоты поздних токсикозов беременных в Волжском, что несомненно вызвало более высокую перинатальную смертность и заболеваемость новорождённых. При этом, надо полагать, что у женщин в этом городе плод находится под двойным гнётом - эндотоксинов, характерных для обычного токсикоза беременных, и экзотоксинов, которые поступают в организм матери с воздухом, водой и пищей.

Так, наличие в атмосфере жилых кварталов Волжского активных оксидантов (оксидов азота, сернистого ангидрида и т.п.) приводит к истощению системы антиоксидантной защиты организма с накоплением токсичных конечных продуктов перекисного окисления липидов, которые, в свою очередь, активируют процессы протеолиза и другие виды нарушений метаболизма с последующим подавлением иммунных защитных механизмов. Всё это, очевидно, и ведёт к значительному ослаблению здоровья детей, что несомненно накладывает свой отпечаток и на всю последующую жизнь. Дополнительное иммунологическое обследование выборочных контингентов детей и взрослых в этом городе подтвердило состояние умеренно выраженного иммунодефицита, выражавшегося в некотором снижении содержания иммуноглобулинов A, M, G и фагоцитарной активности.

Подобные данные были опубликованы и M. Mikulska (1998) по материалам наблюдений в экологически неблагоприятном районе Верхней Силезии. Так, в 1985-1995 годах наблюдался рост перинатальной смертности с 11,9 до 24,0%o. Увеличилось и число новорожденных с чрезмерно малой массой тела (с 3,1 до 10,4%). При этом наиболее частой причиной неонатальной смертности было возрастание частоты аномалий развития (38,3%).

Таким образом, представленные результаты медико-экологических исследований убедительно подтверждают связь неблагоприятных внешних условий обитания человека с расстройствами состава его внутренней среды и, как следствие этого, общим ослаблением здоровья.

Механизмы нарушений гомеостаза

Помимо прямого токсического воздействия ряда ксенобиотиков, в организме наступают извращения метаболических процессов. Так, к примеру, попадание оксидантов возбуждает перекисное окисление липидов с истощением, а затем и угнетением системы антиоксидантной защиты. Происходит накопление таких конечных продуктов перекисного окисления, как малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, шиффовые основания. Повышение концентрации этих, в общем то естественных, метаболитов приводит к расстройствам и других обменных процессов, в частности, к возбуждению протеолиза.

Ещё большие расстройства гомеостаза наступают при некоторых заболеваниях. Так, при острых воспалительных процессах существенную роль играют медиаторы воспаления с нарастанием в крови продуктов калликреин-кининового каскада - биогенных аминов (серотонина, гистамина, калликреина), способствующих усугублению шокогенных реакций.

Наступающие биохимические нарушения внутренней среды не могут не отразиться на системах защиты - органах детоксикации, иммунитета, выведения. Развивающийся "**токсический пресс**" вызывает каскад последующих расстройств

с возникновением ряда порочных кругов, разорвать которые организм самостоятельно уже не в состоянии, даже с помощью различной медикаментозной терапии, что приводит к формированию многих хронических и даже неизлечимых заболеваний.

Разные нарушения биохимического гомеостаза способствуют и различным сдвигам иммунной системы, которые можно условно подразделить на три основные группы - напряжение, депрессия и извращение иммунитета.

Напряжение иммунитета способствует появлению аутоиммунной патологии. Возможно как усиленное образование аутоантител и иммунных комплексов, так и нарушение процессов их деградации и выведения, либо сочетание этих механизмов. В любом случае это сопровождается повышением концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также задержкой их в различных структурах интерстиция, приводя к развитию там фиброза, гранулематоза и т.п. Так происходит формирование различных проявлений коллагенозов, гломерулонефрита, ревматизма.

Депрессия иммунитета снижает сопротивление микробно-вирусной инфекции с возрастанием частоты респираторно-вирусных заболеваний и формированием хронического бронхита, различных хрониоинфекций (к примеру - урогенитальных). Ослабление распознавания чуждых структур при иммунодефиците способствует развитию опухолевых процессов.

Извращение реакций иммунитета формирует различные виды аллергий.

При всём разнообразии хронических заболеваний, у них много общего в патогенетических механизмах их развития, тяжести проявлений, торпидности течения, а, в какой-то мере, и неизлечимости. Этим общим являются нарушения состава внутренней среды - **гомеостаза** вследствие либо повышенного поступления ксенобиотиков, в том числе и токсичных, извне, либо нарушений различных звеньев защиты - детоксикации, иммунитета, выведения патологических продуктов из организма, а в ряде случаев и сочетания этих факторов.

Традиционные подходы к лечению в большинстве случаев носят симптоматический характер, как, например, применение бронхолитиков при бронхиальной астме или антибиотиков при инфекции. В лучшем случае учитываются нарушения иммунной системы, для коррекции которых используются иммуномодуляторы, а чаще всего стероидные гормоны, дающие, в свою очередь, много побочных осложнений. Если почки не были в состоянии вывести какие-то продукты, то и диуретики не способны восстановить эту функцию.

Без ликвидации причин депрессии или извращения иммунных реакций трудно рассчитывать на стойкую иммунокоррекцию. Если не провести санацию внутренней среды, не вывести патологические продукты, не восстановить нормальное течение метаболических процессов, в частности перекисного

окисления липидов или протеолиза, то есть, если не ликвидировать "токсический пресс" на иммунитет, то трудно рассчитывать на его восстановление с помощью только медикаментозной стимуляции, а без этого не достигнуть и перелома в течении заболеваний. На выведение патологических веществ и санацию внутренней среды и направлены различные методы эфферентной терапии.

Следует отметить, что под понятием **“патологические продукты”** подразумеваются не столько токсичные вещества экзо- или эндогенного происхождения, сколько аутоантитела, иммунные комплексы и иные практически естественные метаболиты, концентрация которых превышает физиологические границы, что и оказывает патологическое воздействие на органы и системы организма.

Методы эфферентной терапии

Имеются две группы этих методов. Одна из них основана на возможности использования сорбционных методов фиксации различных веществ, циркулирующих в крови, и их последующего удаления. Другая группа включает методы удаления вредных веществ вместе с частью самой крови - плазмой.

Гемодиализ также является одной из разновидностей эфферентной терапии. Клинические показания к нему ограничиваются, в основном, острой и хронической почечной недостаточностью и некоторыми видами отравлений [Gotloib L., 1996]. Эти вопросы достаточно полно освещены в специальной литературе и не входили в задачи настоящей работы.

В практике интенсивной терапии большее распространение имеют методы **гемофильтрации – гемодиафильтрации и ультрафильтрации.** В основе их лежит удаление жидкой части крови за исключением белков, что делает их близкими к гемодиализу, однако механизм выделения жидкости основан на фильтрации через микропористые мембраны. В таком режиме могут работать как обычные диализаторы, так и специальные гемофильтры, которые позволяют проводить довольно продолжительные сеансы длительностью до 180 часов с удалением до 20-40 литров жидкости в сутки. Столь интенсивное удаление жидкости нуждается в использовании специальных полиионных и буферных замещающих растворов под контролем кислотно-основного состояния и ионограммы [Яковлева И.И. и др., 2000].

Несмотря на определённый клинический эффект, широкое внедрение этих методов тормозится отсутствием отечественных гемофильтров. Поэтому в своей практике мы использовали обычные диализаторы в более мягком режиме с удалением до 2-3 л жидкости, что при одновременной сорбционной детоксикации также обеспечивало положительные результаты. Снятие «токсического пресса» с

почек способствовало восстановлению их функциональной способности. При необходимости такие сеансы повторялись через 1-2 дня.

Сорбционные методы основаны на такой особенности многих вредных продуктов, как наличие заряда этих молекул или свободных радикалов в их структуре, которые в контакте с сорбентом, состоящим из активированного угля или других поверхностноактивных структур (иногда покрытых ферментами или ионообменными смолами), способны адсорбироваться к последним. Пропускание крови через колонки с сорбентами называется **гемосорбцией**.

Следует отметить, что многие естественные метаболиты - белковые молекулы, липиды, мукополисахариды - имеют "замкнутые" структуры молекул, электрически, а стало быть и биологически, инертных. Поэтому "нормальным" метаболитам контакт с активными сорбентами не страшен, они спокойно минуют их и остаются в циркуляции, что минимизирует возможные вредные последствия процедуры. Несмотря на известное охлаждение специалистов, В.В.Комов и соавт. (2009) считают, что неспецифическая гемосорбция до сих пор находит своё применение при лечении больных с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями.

Возможно использование сорбционного метода выведения патологических продуктов и без извлечения из организма каких-либо элементов внутренней среды. Речь идёт об **энтеросорбции**. Используется процесс физиологической фильтрации и реабсорбции жидкости из сосудистого русла в просвет кишечника его ворсинками. При этом продукты, которые вышли вместе с жидкой частью крови, контактируют с энтеросорбентом, принятым накануне внутрь, фиксируются на нём и вместе с ним выводятся из организма. Учитывая то, что кишечные ворсинки способны пропускать все ингредиенты, молекулярная масса которых ниже массы альбумина, а токсичные субстанции в своей основе именно среднемолекулярной массы, то становится понятной эффективность энтеросорбции в ликвидации эндотоксикозов. Преимуществом этого метода является и возможность его применения в амбулаторных (домашних) условиях хотя эффективность его и уступает прямой сорбции таких веществ прямо из крови, протекающей через колонку при гемосорбции [Николаев В.Г. и др., 2005].

Однако далеко не все вещества, подлежащие выведению из организма, могут быть захвачены и фиксированы на сорбентах. Молекулы электрохимически инертные не способны адгезироваться и остаются в циркуляции, что делает процедуру гемосорбции неполноценной. В этих случаях эффект элиминации таких веществ может быть получен при **плазмаферезе**, когда ***полностью*** удаляется какая-то часть плазмы крови вместе со ***всеми*** находившимися там патологическими продуктами. Удаляемый объём плазмы восполняется плазмозамещающими растворами, альбумином или донорской плазмой. В последнем случае, особенно когда удалённая плазма полностью замещается

донорской, операция носит название **плазмообмен**. В отличие от гемосорбции, плазмаферез носит более *универсальный* характер, когда удаляются все патологические продукты, независимо от наличия и величины электростатического заряда их молекул.

Существует два основных метода плазмафереза - **гравитационный** и **фильтрационный**. Первый осуществляется центрифугированием крови с постоянным или прерывистым её потоком в специальных аппаратах ПФ-05, ПФ-3-05, ФК-3,5 или зарубежных фирм *Gambro, Fresenius, Cobe, Dideco, Terumo* или в пакетах (флаконах) в центрифугах типа РС-6, ОС-6, ЦЛ-3,5.

Второй метод основан на фильтрации крови в специальных плазмофильтрах. За рубежом (практически теми же фирмами) выпускаются плазмофильтры из полых пористых волокон. В нашей стране впервые был налажен выпуск плазмофильтров ПФМ-800, состоящие из плоских "трековых" пористых мембран в АО "Оптика" (ныне - в ЗАО «Плазмофильтр», Санкт-Петербург). В 2001 году появился плазмофильтр нового поколения ПФМ-ТТ «Роса», разработанный в ЗАО «ТРЕКПОР ТЕХНОЛОДЖИ» и выпускаемый в подмосковной Дубне. Более подробно описание особенностей последнего и различных методик его применения будет представлено ниже в заключительной части данной работы.

При любом из методов после удаления плазмы сгущённая клеточная масса крови ("эритромасса") разводится изотоническим раствором натрия хлорида или иным плазмозаменителем и возвращается пациенту. За один сеанс можно таким образом удалить от 1/3 до 1/2 объёма циркулирующей плазмы (ОЦП). При условии возмещения донорской плазмой или альбумином может быть удалено до одного или даже двух ОЦП.

ОЦП взрослого человека со средней массой тела составляет 2,0 - 2,5 л. Его достаточно легко вычислить, зная объём циркулирующей крови (ОЦК), составляющий около 7% от массы тела, и показатель гематокрита (Ht). Далее следует элементарный расчёт:

$$\text{ОЦП} = \text{ОЦК} - \frac{Ht \times \text{ОЦК}}{100},$$

где показатель гематокрита выражен в процентах, а объёмы циркулирующей крови и плазмы - в миллилитрах.

Если прямого измерения гематокрита не производили, то можно условно его вычислить из числа эритроцитов, которое, умножив на 10, примерно соответствует гематокриту ($3{,}6 \cdot 10^{12}$/л эритроцитов соответствуют гематокриту 36%), либо из содержания гемоглобина, делённого на три (гемоглобин 120 г/л соответствует примерно гематокриту 40%).

В донорской практике США обычной дозой для впервые сдающего плазму является 600 мл, а для повторно и регулярно, каждые две недели сдающих - 900

мл, после чего таких доноров спокойно отпускают домой. При взятии плазмы от родственников допускается даже забор 1200 мл. В нашей стране эти нормативы пока не узаконены, но ориентироваться на них в клинической практике допустимо. Поэтому забор 700 - 900 мл плазмы в лечебных целях также представляется достаточно безопасным, даже при возмещении только кристаллоидными растворами.

После сеанса плазмафереза можно наблюдать значительное снижение концентрации патологических продуктов, однако уже через несколько часов содержание их в крови приближается к исходному уровню. Это говорит о том, что в сосудистое русло поступили вещества, находившиеся до того в интерстиции, или даже в клетках. Последующие сеансы плазмафереза способствуют удалению и этих веществ, что приводит к более полноценной санации всей внутренней среды, учитывая, что основная часть вредных продуктов находится во внесосудистых пространствах. При этом надо учитывать, что в организме существует "подвижное равновесие" концентраций различных веществ во внутриклеточном, внеклеточном (интерстициальном) и внутрисосудистом пространствах. Изменение их содержания в одном из этих пространств (в данном случае - внутрисосудистом) влечёт их перераспределение в остальных.

Таким образом могут быть удалены из организма и длительно находящиеся там ксенобиотики, поступившие из окружающей среды, и естественные патологические метаболиты.

Такая "мягкая" методика плазмафереза, не требующая восполнения удалённой плазмы белковыми препаратами или донорской плазмой, представляется более предпочтительной. Для больных, склонных к аллергическим реакциям, введение любых белковых продуктов таит угрозу анафилаксии, вплоть до тяжёлого терминального шока. При аутоиммунных заболеваниях мы также более чем в половине случаев наблюдали те или иные аллергические или вегетативные реакции.

В то же время следует признать, что за рубежом обычно используют операции с более массивным удалением плазмы - до двух ОЦП, что, естественно, невозможно без применения донорской плазмы. Помимо значительно большей стоимости такой операции в тех странах (от 1000 и более долларов США), замена удалённой плазмы на донорскую нивелирует рефлекс **экстренного** восстановления плазмы и ОЦК в целом дренированием жидкости из тканей, с которой и происходит очищение последних от патологических веществ. При этом должны возникать условия для удаления даже "фиксированных" до того патологических продуктов в тканевых структурах, в том числе и радионуклидов. Если же для восполнения были бы использованы белковые препараты, то ни изменений онкотического давления, ни ОЦК в целом могли бы и не произойти. Поэтому в таких случаях выравнивание концентраций различных ингредиентов в

сосудистом и внесосудистом пространствах наступит более медленно, в течение уже не часов, а дней.

Создание искусственной гиповолемии запускает самый древний и мощный рефлекс приоритета восстановления циркулирующего объёма и "рывок" тканевой жидкости способствует выравниванию концентраций в этих пространствах в течение ближайших часов.

Это даёт возможность проведения последующих сеансов уже через день, что сокращает курс лечения до периода, не превышающего двух недель. Поэтому рекомендуемая здесь методика представляется более приемлемой и с функциональной, и с экономической и организационной сторон.

Для полноценной санации внутренней среды обычно требуется 4 сеанса плазмафереза, за которые удаляется в общей сложности 1 - 1,5 ОЦП. Интервалы между процедурами составляют 1 - 2 дня. При таком режиме, даже при замещении плазмы только изотоническим раствором натрия хлорида, не наступает каких-либо существенных сдвигов основных компонентов внутренней среды (белков, жиров, углеводов, электролитов, гормонов и т.п.). Вновь образованные клеточные и гуморальные элементы гомеостаза в "освежённой" среде, лишённой "токсического пресса" удалённых патологических продуктов, более длительно сохраняют присущие им естественные функции и свойства.

В табл. 1 представленая динамика уровней циркулирующих иммунных комплексов в течение принятого у нас курса плазмафереза.

Таблица 1.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов в течение курса плазмафереза (n=63)

Сеансы	1	2	3	4	Через неделю
Перед плазмаферезом	252,3 ±12,2	278,4 ±15,4	175,5 ±9,5	131,6 ±8,4	140,2 ±9,3
После плазмафереза	139,7 ±8,5	132,4 ±8.8	111,3 ±7,4	85,1 ±6,7	

Из представленной таблицы видно, что опасения какого-то «ребаунд-эффекта» или немедленного возобновления и даже усиления продукции антител в ответ на удаление их при плазмаферезе достаточно беспочвенны. После первичного всплеска уровня ЦИК дальнейшие подъёмы их содержания постепенно затухают и через неделю сохраняется достаточно приемлемый их уровень. То есть, достигается максимально возможный клинический эффект при ещё минимальных негативных последствиях.

Процесс же накопления патологических ингредиентов более постепенный, занимает недели и месяцы. Поэтому, если не ликвидированы этиологические факторы заболеваний, то, на примере аутоиммунных (или так называемых *иммунокомплексных*) болезней, проводя повторные курсы плазмафереза два раза в год, можно удерживать пациентов на достаточно управляемом уровне ремиссии с сохранением приемлемого «качества жизни» и даже трудоспособности, своевременно предупреждая кризы тяжёлых обострений, что достаточно чётко иллюстрирует таблица 2.

Таблица 2.

Количество циркулирующих иммунных комплексов при последовательных курсах плазмафереза (n=28)

Курсы плазмафереза	Первый курс	Через 6 месяцев	Через год
До курса	252,3±12,2	221,2±12,5	198,8±10,3
После курса	140,2±9,3	131,4±8,3	126,1±7,8

Таблица 2 показывает, что через 6 месяцев, конечно, происходит подъём содержания ЦИК, однако это не достигает предшествующего уровня. Такая же тенденция сохраняется и через следующие 6 месяцев. Всё это позволяет значительно увеличить продолжительность жизни таких больных при даже меньшем уровне медикаментозной поддержки.

Используются и более селективные методы плазмафереза, когда полученная плазма подвергается охлаждению, что способствует преципитации некоторых белков и иммунных комплексов, липопротеидов и триглицеридов, фибриногена и других «острофазовых» белков, которые в дальнейшем (после размораживания) могут быть удалены повторным центрифугированием или сорбцией, а оставшиеся компоненты плазмы могут быть возвращены пациенту. Этот метод получил названия **«криопреципитация»**, «криосорбция» или «криосорбционная модификация аутоплазмы» [Гуревич К.Я., Костюченко А.Л., 1991]. Холодовая преципитация усиливается в присутствии гепарина, поэтому один из таких методов получил название гепарин-индуцированной экстракорпоральной преципитации холестерина (Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation – HELP-аферез). Возможно и ещё более селективное связывание липопротеидов, в том числе липопротеида-а (ЛПа) с помощью специальных иммуносорбционных колонок С.Н.Покровского ПОКАРД [Коновалов Г.А., 2004]. Однако в Техническом Руководстве американской ассоциации банков крови (2000) подчёркивается, что с помощью адсорбции или криофереза удаётся удалить лишь часть патологического компонента, вследствие чего ожидаемая эффективность этих методов ниже, чем тех, при которых плазма удаляется полностью.

Другим методом селективного плазмафереза является **каскадная плазмофильтрация**, когда полученная одним из методов плазма повторно проходит через особый микропористый фильтр, который пропускает лишь низкомолекулярные белки (альбумины) и задерживает крупномолекулярные, в том числе и атерогенные липопротеиды [Bruni R. et al., 1999; Valbonesi M. et al., 2001; Коновалов Г.А., 2004; Петухова Е.В., Коновалов Г.А., 2004; Matsuda Y et al., 2004; Stegmayr B.G., 2005; Hanafusa N. et al., 2006]. Впервые каскадную плазмофильтрацию провели T. Agishi и соавт. в 1980 году [Agishi T. et al., 2000]. В качестве вторичных каскадных плазмофильтров используются Albusave (Dideco, Италия), EVA-Flux EVAL 2-5A (Kawasumi, Япония), EC-20W (Asahi, Япония), Kuraray Evaflux 4 (Kuraray, Япония) и др.

Тем не менее, при всей её значимости, эфферентная терапия, направленная на удаление патологических продуктов внутренней среды, является только первым шагом коррекции её нарушений. Вторым является ликвидация вторичных последствий этих нарушений - восстановление естественных защитных систем, главным образом, иммунитета.

В настоящей книге мы используем несколько расширительное понятие эфферентной терапии, включая в него не только собственно удаление из организма вредных веществ, но и иные способы коррекции нарушений состава внутренней среды путём физико-химического воздействия на отдельные её компоненты (кровь, плазму, лимфу) вне организма (**экстракорпорально**) или даже внутри него.

Основой экстракорпоральных методов **иммунокоррекции** является **квантовая терапия** (**фотомодификация крови**) - облучение крови ультрафиолетовыми или лазерными лучами. Имеется немало сообщений о благоприятном эффекте такой терапии: у больных с иммунодепрессией выявляется эффект иммуностимуляции, а при различных аллергиях - иммунокоррекции, то есть ослабления патологических аллергических реакций. У больных с воспалительными заболеваниями лёгких после УФО крови при электронной микроскопии отмечается восстановление внутриклеточных специфических органелл в нейтрофильных лейкоцитах, что говорит об увеличении их фагоцитарной способности [Втюрин Б.В. и др., 1999]. Возрастает количество иммуноглобулинов, Т- и В-лимфоцитов, снижается лейкоцитарный индекс интоксикации [Александрова И.В. и др., 1999; Назаров И.П., Винник Ю.С., 2002].

Среди методов лазерного облучения крови наибольшее распространение имеет использование гелий-неонового (He-Ne) лазера как источника излучения красного света (λ=0,633 мкм). При совпадении спектра поглощения ферментов в клетке или её мембране с энергетическим спектром лазерного излучения

происходит их активация. В частности активируется каталаза, имеющая тот же спектр (0,633 мкм), что и He-Ne лазер. Акцепторами могут быть и медьсодержащие окислительно-восстановительные ферменты - цитохромоксидаза и церулоплазмин. Активация этих ферментов усиливается в присутствии синглетного кислорода, что подчёркивает сочетание этого метода с добавлением сред, содержащих свободный кислород. При этом возможно избирательное поглощение квантов красного цвета кислородом с переходом его в синглетное состояние. В таких случаях оправдано и добавление сред, содержащих синглетный кислород, к примеру – натрия гипохлорита.

Акцепторами такого излучения могут быть и такие ферменты, как супероксиддисмутаза, лактатдегидрогеназа, фосфатаза. Красный свет He-Ne лазера воздействует и на молекулы гемоглобина с уменьшением его сродства с кислородом, что усиливает его отдачу тканям при гипоксии. Это излучение оказывает благоприятное воздействие и на липидный состав мембран эритроцитов, нормализуя их агрегационные свойства, деформируемость, что улучшает реологические свойства и кислород-транспортную функцию крови [Лосев Р.З., Царёв О.А., 1998].

Наиболее распространённым аппаратом УФО крови является "Изольда" (НПО "Медиатор", Санкт-Петербург). Для лазерного облучения используются различные аппараты гелий-неонового излучения (ЛГ-75-01, "ШАТЛ", АЛОК-1) или с ртутно-кварцевой лампой (ОВК-3). Облучение может проводиться по световодам внутрисосудисто или экстракорпорально. Следует отметить, что в первом случае далеко не всегда можно обеспечить постоянные и воспроизводимые условия прохождения крови по вене, часть просвета которой занята световодом, а после снятия жгута сосуды предплечья вновь спадаются и даже спазмируются в ответ на травму. При сочетании же с эфферентной терапией можно всегда воспользоваться экстракорпоральным контуром перфузии и более дозированно проводить облучение. Облегчает положение хорошая проницаемость для лазерных лучей стенок кровопроводящих магистралей из поливинилхлорида. Определённый участок такой трубки можно поместить внутри зеркальной сферы, в которой тангенциально поданный луч создаёт эффект "внутреннего сияния" и облучение со всех сторон проходящей в нём крови. Специальная приставка ПЭЛОК к аппарату "ШАТЛ" (ЗАО "Медлаз", Санкт-Петербург) как раз и содержит в себе такую сферу и даёт возможность дозировать облучение с учётом скорости потока крови и массы тела пациента. В.В.Комов и сосавт. (2009) считают, что комбинированное применение лазерного облучения крови с гемосорбцией и плазмаферезом значительно потенцирует их иммуно- и реотропное воздействие, существенно повышает эффективность лечения ИБС и гипертонической болезни.

Возможно и наружное облучение отдельных участков кожи He-Ne лазером, однако проникновение этих лучей ограничивается лишь несколькими

миллиметрами, что позволяет облучать поверхностные раны или трофические язвы. Более глубоко (до 8 см) проникает излучение инфракрасных лазеров со спектром излучения 0,89 мкм, что позволяет их использовать при облучении как неглубоко проходящих крупных сосудов, так и некоторых внутренних органов (печень, почки, сердце, суставы). Среди таких полупроводниковых портативных лазеров известны «Рубин» и «Узор».

Однако в любом случае, плазмаферез сопряжён с временной, восполнимой, но всё же потерей известной части иммуноглобулинов, комплемента, опсонинов, что, несомненно, на какое-то время ослабляет защитные возможности пациента. Таким образом, практически каждая операция плазмафереза (как и гемосорбции) должна сопровождаться квантовой иммунокоррекцией. С другой стороны, почти во всех случаях, когда квантовая терапия предпринимается с целью иммунокоррекции, бессмысленно её проведение без параллельной эфферентной терапии. Более того, в таких случаях изолированного применения как УФО, так и лазерного облучения крови возможно развитие ряда осложнений, вплоть до летального исхода [Бахтеева Т.Д. и др., 2002]. Кстати, то же можно сказать и о различных видах медикаментозной иммуномодуляции - без эфферентной терапии эффект её не будет стабильным и достаточно продолжительным. После же плазмафереза возможно, а в ряде случаев и необходимо, проведение различных видов как медикаментозной поддержки, так и немедикаментозных методов лечения - иглорефлексотерапии, физио- и бальнеотерапии и т.п.

Эфферентная терапия может сочетаться также и с методами **"окислительной детоксикации"** - малопоточной **мембранной оксигенацией** и **непрямым электрохимическим окислением и озонированием крови**.

В случае отсутствия специального малогабаритного мембранного оксигенатора **оксигенация** крови может быть осуществлена с помощью диализатора ДИП-02 или более современных половолоконных диализаторов.

Для **электрохимического окисления** используется эффект электролитического разложения обычного изотонического раствора натрия хлорида с помощью аппарата ЭДО-4 с образованием упомянутого выше натрия гипохлорита (NaClO). Активный радикал ("синглетный кислород") последнего, помимо бактерицидного действия, обладает способностью интенсивно окислять гидрофобные токсичные вещества, такие как билирубин, креатинин, мочевину, жирные кислоты и другие вещества в крови, что потенцирует процесс детоксикации [Александрова И.В. и др., 1999]. Предварительная обработка гемосорбентов натрия гипохлоритом увеличивает их сорбционную ёмкость [Баталова М.И., Левин Г.Я., 1999; Петросян Э.А., Сухинин А.А., 1999].

Озонирование крови может осуществляться с помощью её пропускания через специальные мембранные оксигенаторы, через газовые камеры которых

пропускается кислород с добавлением озона. Чаще всего используется озонирование растворов с последующей их внутривенной инфузией. При таком озонировании крови достигаются эффекты иммуномодулирующие, противовоспалительные, антиаллергические. Возможно также снижение концентраций липопротеидов и триглицеридов, а также глюкозы. Действие на иммунную систему проявляется активацией лимфоцитов и макрофагов с усилением выработки цитокинов (интерлейкин-2), γ-интерферона, β_2-микроглобулина [Соколов А.А., Бельских А.Н., 2003]. Кроме того, обнаружен и чёткий эффект улучшения микроциркуляции при введении озонированных растворов [Шихрагимов В.А., 2009].

Нельзя обойти вниманием и **аэроионотерапию** с помощью сконструированной А.Л.Чижевским специальной электроэффлювиальной люстры, позволяющей получать достаточное количество отрицательно заряженных аэроионов - до 10.000 в 1 $см^3$ воздуха, что соответствует условиям лучших горных курортов. *Effluvio* означает *стекать,* а в люстре Чижевского специальный генератор обеспечивает такое *стекание* из многочисленных иголочек потока электронов, которые, соединяясь с молекулами кислорода, обеспечивают их превращение в отрицательно заряженные аэроионы кислорода.

Эксперименты на животных показали значительное увеличение их двигательной и половой активности, сопротивляемости к инфекциям и увеличение на 40% продолжительности жизни при обеспечении вентиляции их помещений воздухом, обогащённым отрицательными аэроионами. Положительные результаты получены и при использовании аэроионотерапии в клинической практике лечения многих заболеваний человека.

Благотворный эффект вдыхания воздуха с отрицательно заряженными аэроионами может ощутить любой человек, выйдя на улицу сразу после грозы. Если до того он в течение нескольких часов испытывал ощущение духоты и нехватки воздуха вследствие почти полного исчезновения отрицательных ионов в атмосфере, то после грозы дышится необыкновенно свободно и легко, хотя содержание кислорода остаётся на одном и том же уровне, но концентрация отрицательных аэроионов доходит до 100.000 в 1 $см^3$ воздуха.

После определённого забвения, вызванного необоснованным арестом и длительным заключением А.Л.Чижевского, в последние годы удалось восстановить производство электроэффлювиальных люстр с использованием всех параметров генератора аэроионов, разработанного им ещё в 30-е годы. Однако привлекательность идеи привела к появлению массы «аналогов» - ионизаторов и озонаторов воздуха, которые производят либо слишком много, либо слишком мало аэроионов, и, главное, допускают примесь озона в воздушной

среде, который, являясь также отрицательно заряженным кислородом, тем не менее, далеко не безвреден для организма.

В частности, отмечена связь уровня озона в атмосфере с частотой и тяжестью приступов бронхиальной астмы. В природе озон образуется в результате фотохимической реакции оксидов азота и кислорода, катализируемых солнечным светом. Описано отрицательное воздействие озона на бронхиальный эпителий с падением скорости выдоха за 1с, жизненной и общей ёмкости лёгких, возрастанием сопротивления дыхательных путей при концентрации O_3 в пределах 0,24 - 0,8 частей на миллион. Даже 0,08 частей на миллион достаточно для возбуждения воспаления в дыхательных путях [Krishna M.T., 1995]. При экспозиции культуры клеток слизистой носа от больных аллергическим ринитом в атмосфере, содержащей озон, в течение 24 часов зарегистрировано возрастание выделения гистамина и развитие воспалительной реакции [Schierhorn K. et al., 1999].

Содержание озона в окружающем воздухе не постоянно и составляет в норме от 40 до 100 мкг/м^3. В некоторые дни эта концентрация возрастает до 200 мкг/м^3. В Лос-Анджелесе в 1985 году она доходила до 400-700 мкг/м^3. Как это ни парадоксально, но концентрация озона на окраинах городов и в сельской местности выше, чем в центре городов за счёт его инактивации оксидом азота (NO), хотя он и выделяется с выхлопными газами транспортных средств. И внутри жилищ озон также быстро инактивируется при контакте с предметами обстановки. ВОЗ рекомендует не превышать максимальные концентрации озона выше 150-200 мкг/м^3 (0,076 - 0,1 частей на миллион) при контакте в течение 1 часа, а при 8-часовой экспозиции - не выше 100-120 мкг/м^3 (0,05-0,06 частей на миллион). Следует учитывать, что 10% населения «чувствительны» к озону и могут реагировать и на меньшие дозы. При этом повышенная чувствительность к озону более часта у астматиков и детей, нежели у здоровых взрослых [Mühlendahl K.E., 1997]. Специальные исследования показали, что превышение уровня концентрации озона свыше 0,22 частей на миллион в течение 4 часов приводило к возрастанию количества полиморфноядерных лейкоцитов в дыхательных путях в 6 раз, а таких цитокинов, как IL-6 и IL-8 в 10 раз, а в более позднем периоде возрастало количество лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток. Всё это сопровождалось развитием бронхоконстрикции [Krishna M.T. et al., 1997; Torres A. et al., 1997].

Поэтому хочется предостеречь от использования ионизаторов воздуха, допускающих примесь озона, а люстра, произведенная по чертежам самого А.Л.Чижевского в Институте проблем управления РАН, полностью лишена такой примеси.

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Респираторный дистресс-синдром

Острые поражения респираторной паренхимы лёгких являются нередким и тяжёлым осложнением целого ряда заболеваний. В первую очередь речь идёт о вирусно-бактериальной **пневмонии**, которая порой принимает злокачественное течение и сопровождается массивным, иногда тотальным, двусторонним поражением респираторной паренхимы с тяжёлой труднокорригируемой дыхательной недостаточностью, которая в течение нескольких дней, а иногда и часов, может привести к летальному исходу. На таком фоне могут развиваться деструктивные процессы и даже гангрена лёгких.

Следующую группу представляют острые поражения лёгких, объединённые термином "*шоковые лёгкие"*, развивающиеся у больных с тяжёлой травмой, перенесших оперативные вмешательства, в том числе и с искусственным кровообращением на открытом сердце (*постперфузионный лёгочный синдром)*, геморрагический, септический или анафилактический шок, массивные гемотрансфузии (*синдром "гомологичной крови").*

Кроме того, лёгкие поражаются при различных экзогенных интоксикациях и отравлениях. В акушерской практике поражения лёгких развиваются при эклампсии, эмболии околоплодными водами, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром). Многие виды эндогенных интоксикаций, особенно такие, как развивающиеся при остром панкреатите, также сопровождаются поражением лёгких.

Все эти виды острых поражений респираторной паренхимы лёгких обычно объединяются общим термином - **респираторный дистресс-синдром (РДС).** В зарубежной литературе его обычно называли "*респираторный дистресс-синдром взрослых",* или *ARDS*, где первая буква соответствовала слову *adult (взрослых),* что удовлетворяло далеко не всех, поскольку аналогичное осложнение характерно не только для взрослых, но и детей. Поэтому в 1994 году Согласительная Комиссия (*Consensus)* учёных, занимающихся этой проблемой, из стран Европы и Америки пересмотрела эту терминологию и, оставив ту же аббревиатуру *ARDS*, внесла в неё новое и более близкое к реальности понятие - *острый респираторный дистресс-синдром*, и первая буква в аббревиатуре стала от слова *acute (острый)* [Bernard G.R. et al., 1994].

В нашей литературе чаще всего использовался термин просто *"респираторный дистресс-синдром" - РДС,* и мы далее также будем придерживаться его, поскольку этот синдром кроме как *острым* и быть не может.

Ввиду столь обширной группы заболеваний, сопровождающихся РДС, практически отсутствуют сводные статистические сведения о его частоте, хотя в 1980 году приводились такие данные по США - около 150.000 больных РДС в год. Интересно, что в материалах упомянутой Согласительной Комиссии приводятся точно такие же цифры по США за 1994 год. Учитывая трудности лечения этого осложнения, сопровождающегося высокой летальностью (от 10 до 90% в зависимости от тяжести поражения), эта проблема представляется чрезвычайно актуальной.

Поскольку в решениях той же Согласительной Комиссии, несмотря на признание существенной роли эндотоксемии в генезе этого осложнения, полностью отсутствовали упоминания о возможности проведения эфферентной терапии и детоксикации при РДС, мы вынуждены привести более подробные обоснования такого подхода к его лечению и профилактике.

Патогенез респираторного дистресс-синдрома

Из приведенного выше перечня заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся РДС, можно сделать вывод о полиэтиологичности этого осложнения, тем не менее патогенетические механизмы являются общими для всех видов РДС. Они заключаются в развитии **токсического** интерстициального, а затем и альвеолярного **отёка лёгких** вследствие нарушения проницаемости клеточных мембран на почве **эндотоксемии.**

Чтобы убедиться в этом, во ВНИИ пульмонологии МЗ СССР были проведены исследования токсичности крови у больных с острой пневмонией с использованием теста *"времени выживания простейших"* [Костянец Е.Ю., 1992]. В качестве последних были использованы *тетрахимены.* Если в крови здоровых людей (а также и животных) это время выживания составляет около 20 минут, то, в зависимости от тяжести состояния больных с острой пневмонией, это время сокращалось до 10, 5 и даже 2 минут. Однако такое возрастание токсичности крови могло бы быть только одним из *последствий* острой пневмонии и не иметь самостоятельного значения в дальнейшем развитии поражений лёгких, которое могло происходить просто от прогрессирования основного патологического процесса в этом же органе.

В клинических условиях местный патологический процесс и сопровождающая его интоксикация неотделимы друг от друга, поэтому невозможно выделить те изменения в лёгких, которые являются непосредственным следствием местного патологического процесса, и те, которые развиваются вследствие воздействия

циркулирующих в крови токсичных продуктов. В одном случае процесс должен бы идти в направлении *"эпителий альвеол - интерстиций - эндотелий сосудов*", в другом - в *обратном* направлении, то есть со стороны *крови.* Пролить свет на этот вопрос могли бы только исследования в эксперименте.

Первые же наши эксперименты на кроликах с интратрахеальным введением культуры патогенных (выделенных от реальных больных) пневмококков дали достаточно удивительные результаты - уже через 5 - 10 мин из крови и внутренних органов (печень, почки, селезёнка) стал высеваться данный возбудитель, а токсичность крови нарастала до такого же уровня, как и у больных с острой пневмонией [Костянец Е.Ю., 1992]. По всей вероятности, такая же бактериемия имеет место и у больных, и лишь раннее начало антибактериальной терапии не даёт возможности выявлять этот феномен чаще, чем у 30% из них.

При гистологическом исследовании лёгких этих животных выявлялась картина интерстициального и альвеолярного отёка на фоне воспаления - расширение межальвеолярных перегородок с инфильтрацией интерстиция лимфоидными клетками; в альвеолах находилась жидкость, богатая белком. Масса лёгких возрастала на 32%.

При воспроизведении аналогичного уровня эндотоксемии внутривенным введением живой или убитой культуры пневмококков также наблюдались проявления отёка лёгких, подобные вышеописанным, но несколько меньшего масштаба. Масса лёгких возрастала на 25%.

Интересно, что как при интратрахеальном, так и внутривенном введении возбудителя наблюдалась картина отёка и нарастания объёма внесосудистой жидкости также и в печени, почках, селезёнке [Воинов В.А., Вишнякова Л.А. и др., 1991].

В экспериментах на собаках проводилась торакотомия и прижизненная контактная биомикроскопия лёгких. Уже через 15 мин после внутривенного введения как живой, так и убитой культуры пневмококков, на поверхности лёгких отмечалось расширение межальвеолярных перегородок с накоплением пенистой жидкости в просвете альвеол. К ЗО-й минуте изменения в лёгких нарастали и достигали максимума к 180-й минуте.

Для другой серии опытов на собаках предварительно получали ультрафильтрат крови при гемодиафильтрации её под давлением через диализную мембрану у больных с тяжёлыми поражениями лёгких и сопутствующей почечной недостаточностью [Семкичёв В.А., 1989]. Полученная жидкость была богата среднемолекулярными продуктами. Образовавшийся после лиофилизации порошок вновь растворяли для внутривенного введения собакам с таким расчётом, чтобы концентрация средних молекул в крови собак соответствовала таковой у больных, от которых был получен ультрафильтрат.

После внутривенного введения такого раствора на поверхности лёгких собак при контактной биомикроскопии также можно было отметить быстрое развитие интерстициального и альвеолярного отёка лёгких. При электронной микроскопии выявлялась картина деструктивных процессов в альвеоло-капиллярной мембране, начинающееся со стороны **эндотелия** капилляров. Аналогичные результаты были получены и на модели изолированных перфузируемых лёгких собак [Леванович В.В. и др., 1989]. Подобная картина острых поражений лёгких на почве нарушенной проницаемости эндотелия сосудов обнаружена и при добавлении эндотоксинов (липополисахарид) грам-отрицательных бактерий и экзотоксина Escherichia coli [Schütte H. et al., 1997]. Причём, именно липополисахаридам грам-отрицательных энтеробактерий и выделяемым ими цитокинам (TNF-α) принадлежит ведущая роль в развитии септического шока, сопровождающегося рефрактерной гипотензией с нарушением тканевой перфузии и последующей полиорганной недостаточностью [Zhang H. et al., 1997].

Проведенные эксперименты показали, что в развитии поражений респираторной паренхимы лёгких, возникающих на фоне острой пневмонии, ведущее значение имеет не столько распространение первичного патологического процесса по воздухоносным путям, а **эндотоксемия** вследствие выхода в циркуляцию как живых микробов, так и продуктов воспаления, приводящих к **нарушению проницаемости клеточных мембран эндотелия** с выходом в интерстиций не только жидкости, но и белка. Об этом свидетельствовала значительная гипопротеинемия при развитии эндотоксемии - общий белок у экспериментальных животных снижался в течение часа с 67,0 до 51,9 г/л, главным образом за счёт альбуминов (альбумино-глобулиновый коэффициент снижался с 1,3 до 0,7). Эти наблюдения подтверждают, что наблюдаемая у больных гипопротеинемия, достигающая уровня белка 40 г/л, также является следствием ухода белков в интерстиций через более порозные мембраны эндотелия капилляров. Это коррелирует с нарастанием концентрации белка в лимфе, также приближающейся к уровню 40 г/л, вместо обычных 20 г/л.

Таким образом, у больных с острой пневмонией развивается двоякий тип поражения лёгких - **первичный**, зависящий от распространения возбудителей по дыхательным путям, и **вторичный**, возникающий вследствие проникновения микробов и продуктов воспаления из первичного очага в кровь с развитием токсемии. При этом опасность для лёгочной паренхимы грозит уже не со стороны ***эпителия*** дыхательных путей, а со стороны крови через ***эндотелий сосудов*** [Воинов В.А., 1992].

Характер токсемии также многокомпонентный. Помимо собственно бактериальных токсинов (для пневмококка это гиалуронидаза, нейроаминидаза), живых и погибших микробных тел, в кровь поступают продукты тканевого распада, медиаторы воспаления, целый комплекс биологически активных веществ (БАВ) -

продукты калликреин-кининового каскада, гистамин, серотонин, продукты перекисного окисления липидов, протеолиза и нарушенного метаболизма тканей (среднемолекулярные олигопептиды), распада лейкоцитов (лизосомальные энзимы).

При электронно-микроскопическом исследовании в микрососудах лёгких удавалось обнаружить подтверждения описанного ранее *синдрома краевого стояния лейкоцитов,* когда наблюдали лейкоцит в стадии распада, адгезированный к эндотелию, с лизосомальными тельцами, фиксированными к эндотелию вне лейкоцита и со значительной перифокальной зоной деструкции сосудистой стенки.

Все виды этих токсичных субстанций нарушают проницаемость клеточных мембран, причём не только лёгких, но и практически всех остальных внутренних органов и тканевых структур с нарушением их функционального состояния и развитием **синдрома полиорганной недостаточности.** И хотя чаще всего это состояние характеризуется как РДС по наиболее манифестирующим признакам дыхательной недостаточности и рентгенологически выявляемых изменений, а нарушения остальных органов внешне не столь бросаются в глаза, тем не менее трудно представить себе изолированный РДС при нормальной работе остальных органов. При септическом шоке с острой эндотоксемией могут развиться расстройства гемодинамики, выражающиеся в падении артериального давления, снижении общего периферического сосудистого сопротивления, уменьшении мозгового кровотока и интенсивности потребления кислорода тканями головного мозга [Pollard V. et al., 1997].

Более того, появляется ряд **порочных кругов**, когда токсический отёк **лёгких** и гипоксемия стимулируют гипоксические нарушения проницаемости мембран; поражение **почек** способствует дополнительной задержке жидкости в организме (стимулируется отёк) и шлаков (нарастает токсемия); поражение **печени** с подавлением её детоксикационной функции также углубляет токсемию; токсическая **миокардиопатия** усугубляет органные нарушения микроциркуляции; токсическая **энцефалопатия** ведёт и к мозговым расстройствам, а освобождающиеся нейропептиды стимулируют *нейрогенный* отёк лёгких. Именно такая «суммация» поражений при полиорганной недостаточности и определяет крайне высокую летальность - до 80% [Gotloib L., 1996]. Этот синдром полиорганной недостаточности отражает биологическую катастрофу, вид биологического суицида, возникающую при широком круге клинических ситуаций.

Поражения эндотелия лёгочных капилляров, помимо развития интерстициального отёка, приводят также к нарушениям микроциркуляции и микротромбозам, что ведёт к появлению очагов ишемического поражения лёгочной паренхимы и последующим **деструкциям**. Альвеолярный отёк

прекращает доступ кислорода к интерстицию, что при наличии местной ишемии и анаэробной микрофлоры ведёт к **гангрене** лёгкого.

Интерстициальный и альвеолярный токсический отёк лёгких блокирует газообмен на уровне альвеол вследствие расширения аэрогематического барьера (альвеоло-капиллярной мембраны). Это приводит к тяжёлой и труднокорригируемой **паренхиматозной дыхательной недостаточности**, являющейся ведущим фактором **танатогенеза**.

Примерно таков же механизм развития РДС при септическом и ожоговом шоке, других видах эндотоксемии [Ерюхин И.А., Шашков Б.В., 1995]. При травматическом шоке существенный вклад на общем фоне эндотоксемии вносит *жировая эмболия.* Однако при этом имеется в виду не столько факт попадания в циркуляцию свободного жира из зон тканевой деструкции (что, конечно, имеет место), сколько нарушение суспензионного состояния липидов и формирование жировых глобул уже в сосудистом русле. Это активизирует *липазу* и в результате *липолиза* резко возрастает концентрация свободных *жирных кислот* и *лизофосфатидов*, обладающих выраженной мембранотропной активностью.

При тяжёлых травмах и, главным образом, при *синдроме раздавливания*, продолжительной ишемизации тканей и развитии аутолиза формируются чрезвычайно токсичные продукты тканевого распада, миоглобин и свободный гемоглобин (вследствие гемолиза), которые в наибольшей степени оказывают повреждающее воздействие на пути своего выведения - на паренхиму и функцию почек, что часто вызывает потребность в гемодиализе.

Токсичные продукты, циркулирующие в крови, оказывают повреждающее воздействие не только на эндотелий стенки сосудов, но и на ингредиенты самой крови, главным образом, на её клетки. Нарушения проницаемости, механических и электростатических свойств мембран эритроцитов способствуют их агрегированию (*сладжу)* и ещё большим расстройствам реологии крови и микроциркуляции. Возбуждение мембран лейкоцитов способствует возрастанию их адгезивных свойств и задержке в микрососудах (*синдром краевого стояния лейкоцитов)*. Активация тромбоцитов также способствует повышению их адгезивности, возникновению микроагрегатов, которые становятся как бы *ядрами* для последующего формирования каскада реакций ДВС-синдрома, стимулирующего и микротромбозы и кровотечения.

Таким образом, РДС является **вторичным токсическим поражением респираторной паренхимы**, возникающим при заболеваниях не только лёгких, но и при целом ряде других патологических состояний, имеющих общие патогенетические механизмы. Главным из них является **токсическое нарушение проницаемости клеточных мембран**.

Специальные исследования, проведенные ещё в 70-е годы, выявили нарушение активности сурфактанта при развитии шоковых лёгких [Wichert P., Kohl F.V., 1977]. **Сурфактант** (surfactant), уменьшая поверхностное натяжение в альвеолах и обеспечивая тем самым их стабильность на выдохе, снижает и гидростатическое давление в легочных капиллярах, предотвращая транссудацию жидкости из них [Pattle R.E., 1965]. Таким образом, отсутствие сурфактанта приводит как к ателектазу, так и к отёку лёгких. Главным действующим началом сурфактанта является фосфолипид дипальмитил-фосфатидил холин, но существуют и белковые его компоненты, т.е. сурфактант представляет собой липопротеид, синтез которого происходит в альвеолоцитах II типа.

Существует несколько попыток объяснить снижение активности сурфактанта. В частности, считается, что жидкость и белок, поступающие в альвеолу при отёке, дезорганизуют слой сурфактанта, смывают его. Однако возможна и прямая ингибиция сурфактанта под воздействием каких-то токсичных субстанций, среди которых выделяются свободные жирные кислоты [Benzer H., 1965]. Гистохимические исследования показали, что уже через 2 часа после начала геморрагического шока наступают изменения поверхностно-активной плёнки альвеол, её фрагментация [Moss B., 1975].

Состояние сурфактантной системы лёгких и причины её нарушений были изучены нами (совместно с Е.Н.Даниловым и А.Ф.Овчининым) на модели такой разновидности РДС, как *постперфузионный лёгочный синдром*, развивающийся после операций на открытом сердце с искусственным кровообращением [Воинов В.А., 1985]. Для этого была отработана методика прямого измерения поверхностного натяжения по методу J. Clements (1961). При этом экстракт из 2-3 г лёгочной ткани помещался в специальную кювету, площадь поверхности которой могла ступенеобразно уменьшаться со 100% до 20%, что давало возможность записать петлю гистерезиса поверхностного натяжения, которое измерялось по силе втягивания кварцевой пластинки на весах Вильгельми-Лонгмюра (А.Ф.Овчинин). Наибольшую информативность имело поверхностное натяжение при сокращении площади кюветы до 20%, что отражало максимально возможную активность сурфактанта в данном экстракте, или *«минимальное поверхностное натяжение»* (в норме – 2-6 дин/см).

Изучение активности сурфактанта лёгких больных, умерших после операций на открытом сердце, показало значительное возрастание поверхностного натяжения экстрактов, взятых из наиболее изменённых участков лёгких в стадии их «опеченения» (23,37±1,48 дин/см, максимально до 32 дин/см), в то время как в участках с сохранением воздушности угнетение сурфактанта было менее выраженным (14,41±1,29 дин/см). Такое различие активности сурфактанта в разных участках лёгких одного и того же больного могло зависеть от

дополнительной его ингибиции в местах, где происходил максимальный выход в альвеолы токсичных компонентов из плазмы крови при токсическом отёке лёгких.

Возможность прямой ингибиции сурфактанта какими-то веществами, циркулирующими в крови, на первый взгляд может показаться маловероятной, поскольку сурфактант, выстилающий альвеолу изнутри, защищён от воздействия этих веществ альвеолокапиллярной мембраной. Однако при развитии РДС проницаемость этой мембраны нарушается, что и позволяет проникать в альвеолу вместе с отёчной жидкостью и таким токсичным субстанциям. В этом случае и возможен прямой их контакт с сурфактантом.

Для исследования такой возможности была налажена методика измерения поверхностного натяжения экстрактов ткани лёгких здоровых животных (собак) после добавления к ним крови больных, взятой на разных этапах операции на открытом сердце.

Первоначально было установлено, что кровь здоровых животных и людей (доноров) не подавляла активность сурфактанта. В то же время кровь больных людей вызывала угнетение активности сурфактанта, степень которого нарастала по мере удлинения продолжительности искусственного кровообращения и операции в целом. К такому же ингибирующему эффекту приводило добавление крови больных с тяжёлыми поражениями лёгких – острыми пневмониями, абсцессами и гангреной лёгких. Поскольку в этих опытах in vitro использовались экстракты предварительно измельчённой лёгочной ткани, то подавление активности сурфактанта в этих случаях зависело не от какой-то «дезорганизации» поверхностно-активного слоя альвеол или механического смывания сурфактанта отёчной жидкостью, а от прямой ингибиции активности сурфактанта токсичными субстанциями крови.

Таким образом, проведенные исследования убедили нас в том, что в патогенезе острых поражений лёгких расстройства сурфактантной системы играют вторичную роль, являясь не столько причиной, сколько следствием этих поражений.

Клиника и диагностика респираторного дистресс-синдрома

Одними из самых характерных и ранних проявлений РДС являются одышка, цианоз, тахикардия. Аускультативно на ранних этапах отмечается *жёсткое* дыхание, а затем *бронхиальное,* вследствие увеличенной звукопроводимости легочной стромы при интерстициальном отёке. На поздних этапах дыхание может быть ослабленным и даже не проводиться совсем (“*немое” или "молчащее лёгкое")*, особенно в заднежних отделах. Хрипы не обильные, чаще сухие, хотя можно услышать и крепитацию. Мокрота скудная или может отсутствовать, в

отличие от гемодинамического ("*сердечного")* отёка лёгких, для которого характерно обильное количество пенистой мокроты.

При анализе газов крови самым первым признаком является гипокапния, затем появляется и нарастает гипоксемия и лишь в терминальной фазе нарастает гиперкапния. Характерным является метаболический алкалоз.

Рентгенологическая картина отражает основные этапы развития РДС. На начальном этапе характерны признаки интерстициального отёка лёгких: общее усиление лёгочного рисунка над всеми отделами за счёт периваскулярного и перибронхиального скопления жидкости. В отличие от остальных органов, для лёгких и в норме характерны два пути лимфооттока - и к центру и к периферии (в сторону плевральной полости). Поэтому возрастание лимфооттока к центру приводит к увеличению тени и потере структурности корней лёгких. Направление части лимфы к периферии лёгких способствует появлению умеренного избыточного количества жидкости в плевральной полости, подчёркнутости междолевых границ.

При прогрессировании РДС и развитии альвеолярной фазы отёка появляются вначале мелкие (симптом "*снежной бури"),* а затем более крупные очаговые и сливные затенения, преимущественно в задненижних отделах лёгких.

Приближение к терминальной фазе характеризуется интенсивным гомогенным затенением лёгочной ткани в нижних и средних отделах, сливающимся с тенями сердца и диафрагмы (печени). Воздушность сохраняют лишь верхушки лёгких.

Рентгенологически выявляемые признаки РДС могут быть совершенно симметричными или с преобладанием на какой-либо стороне, особенно в случаях предшествовавших пневмонических очагов, вокруг которых более выражены перифокальные изменения лёгочной ткани.

Как уже отмечалось выше, РДС сопровождает выраженная гипопротеинемия, которая приводит к снижению онкотического давления и гиповолемии со сгущением крови, что усугубляет нарушения микроциркуляции и лабилизирует центральную гемодинамику. Нарушения последней и прямое воздействие токсичных субстанций на почки сопровождаются снижением диуреза и положительным водным балансом в целом, нарушения функции печени отражают умеренное нарастание концентрации билирубина и трансаминаз.

Возможен умеренный лейкоцитоз, но часто общее число лейкоцитов не повышено, с лёгким сдвигом влево и относительным снижением числа лимфоцитов. Падает и фагоцитарная активность лейкоцитов. Отмечается токсическая зернистость нейтрофилов.

Одним из немногих методов объективизации и количественной оценки уровня интоксикации является определение концентрации среднемолекулярных олигопептидов крови (уровень *средних молекул).* Наиболее простым и доступным, фактически *экспресс*-методом, является метод, предложенный Н.И.Габриэлян,

дающий интегральную характеристику этого показателя. В норме уровень средних молекул удерживается в пределах 220 - 250 ЕД. При умеренной интоксикации этот показатель возрастает до 350 - 400 ЕД., при тяжёлой - до 500 - 600 ЕД. с максимальным увеличением до 900 - 1200 ЕД., что отражает уже практически *инкурабельное* состояние. Более полно выявляет характер эндотоксикоза метод определения средних молекул, предложенный М.Я. Малаховой (1995). В последние годы для диагностики тяжести состояния при септических осложнениях нашло применение определение уровня прокальцитонина (в норме – 0,1-0,5 нг/мл, 0,5-2,0 нг/мл – умеренно повышенный, 3,0-30,0 нг/мл – высокий, 100,0-1000,0 нг/мл – очень высокий) [Шестенко О.П. и др., 2005].

Одними из более точных критериев диагностики РДС являются различные методики определения *объёма внесосудистой жидкости лёгких (ВСЖЛ*). Прижизненно, в том числе и в динамике, могут быть использованы различные красочные, радионуклидные методы и терморазведение. Заслуживающими внимания являются результаты таких исследований, говорящие, что даже после нетяжёлых оперативных вмешательств вне грудной полости наблюдаются признаки увеличения объёма ВСЖЛ. При этом отмечают, что даже двукратное нарастание объёма ВСЖЛ ещё может не сопровождаться изменениями, определяемыми клинически, рентгенологически, или лабораторно (газы крови). Когда же мы наблюдаем первые признаки РДС, значит налицо уже достаточно далеко зашедший патологический процесс.

Учитывая приведенные данные можно усомниться в истинной частоте этого осложнения. Можно полагать, что ***феномен РДС является практически постоянным спутником многих патологических состояний и заболеваний.*** Речь должна вестись не столько о частоте РДС, сколько о ***частоте той или иной степени тяжести*** **РДС**. Пусть это крайняя точка зрения, но она всё же ближе к сути проблемы, чем фактически полное её отрицание при целом ряде заболеваний, поскольку, признав факт наличия РДС, мы, тем самым, вовремя можем поставить вопрос и о патогенетической терапии.

Лечение респираторного дистресс-синдрома

К сожалению, в настоящее время диагноз РДС выставляется далеко не всегда. При возникновении этого осложнения на фоне вирусно-бактериальной пневмонии фиксируется лишь динамика распространения процесса в лёгких, без должной патогенетической оценки наблюдаемых изменений в респираторной паренхиме. При возникновении РДС на фоне тяжёлых травм и оперативных вмешательств, панкреатита, септического и ожогового шока, часто ставятся такие маловразумительные диагнозы как "*гиповентиляция", "гипостатическая пневмония".*

Традиционные подходы к лечению во многом определяются приведенными выше диагнозами и неадекватной, вследствие того, оценкой причин, вызвавших это осложнение. Там, где причиной видится лишь воспалительный компонент патогенеза, усилия направляются на обеспечение антибактериальной терапии, поиски новых, более мощных антибиотиков «сверхширокого» действия. Считается, что прогрессирование процесса связано всего лишь с низкой чувствительностью возбудителей к антибиотикам.

Естественно, было бы неразумно отвергать использование антибиотиков в тех случаях, когда микробная флора является основным этиологическим фактором. Даже при развитии РДС на фоне травм и тяжёлых операций микробное воспаление легко может наслоиться на те изменения в лёгких, которые возникли вследствие нарушения проницаемости клеточных мембран и токсического отёка лёгких. Поэтому антибиотики должны оставаться в комплексе лечебно-профилактических мероприятий.

Точно также необходимо использование средств для повышения сопротивляемости организма (витамины, иммуностимулирующие препараты), кардиотоников, стабилизаторов мембран, антиоксидантов, дезагрегантов.

Однако любые, даже самые эффективные антибиотики, убивая микробы, не способны ликвидировать их токсины, да и сами микробные тела требуют специальной системы элиминации, а в условиях сниженной фагоцитарной активности они задерживаются в организме и продолжают своё вредное воздействие. Сам факт активизации микробной инфекции говорит уже об ослаблении системы защиты организма, её неспособности самостоятельно справиться с патологическим состоянием. Одной из существенных причин такого подавления системы иммунной защиты является факт первоначально перенесенной гриппозной или иной респираторной вирусной инфекции, угнетение иммунитета у больных, ослабленных предыдущими хроническими заболеваниями, интоксикациями. Среди последних существенное значение имеют не только традиционно учитываемые в таких случаях алкоголизм и наркомания, но и последствия воздействия целого ряда факторов экологических, производственных, пищевых и т.п.

Много сомнений вызывают случаи использования препаратов и трансфузионных средств, улучшающих реологию крови. Обоснования такой терапии выглядят вполне убедительно, поскольку упомянутая выше гипопротеинемия приводит к снижению онкотического давления крови, что не позволяет удерживать в сосудистом русле необходимый объём жидкости, естественным следствием чего является гиповолемия, лишь частично компенсируемая увеличением сердечного выброса при тахикардии. И вполне логичным представляется использование трансфузионной терапии, направленной

на восстановление онкотического давления и ОЦК коллоидными плазмозаменителями и даже альбумином [Shoemaker W.C., Wo C.C., 1998].

Всё бы обошлось благополучно в норме, когда эти растворы задерживаются эндотелием и длительно сохраняются в циркуляции, однако в условиях повышенной пористости сосудистой стенки они "проваливаются" в интерстициальное пространство, повышая уже там онкотическое давление, что ещё более стимулирует переход жидкости из сосудистого русла в ткани [Назаров И.П., Винник Ю.С., 2002]. И не раз приходилось видеть, как проводимая с самыми благими намерениями и как бы вполне оправданно такая трансфузионная тактика всего лишь за сутки приводила к почти тотальному опеченению лёгких, тяжёлой дыхательной недостаточности.

Даже в отсутствии выраженной эндотоксемии у больных, перенесших крупные оперативные вмешательства, при избыточном положительном водном балансе свыше 67 мл/кг массы тела в течение суток может развиваться тяжёлый отёк лёгких со смертельным исходом [Arieff A.I., 1999]. Экстраполируя данные своей клиники на масштабы всей страны (США), автор считает, что может возникать от 8.000 до 74.000 смертельных исходов в год от послеоперационного отёка лёгких.

Никаких сомнений и возражений не вызывает оксигенотерапия, т. е. добавление к вдыхаемому воздуху тем или иным способом кислорода, поскольку расширение альвеоло-капиллярной мембраны при отёке резко замедляет диффузию через неё кислорода, хотя углекислый газ, как более растворимый, ещё сохраняет способности к адекватной элиминации. Однако надежды на возможность восстановления газообменной функции лёгких с помощью искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) представляются достаточно иллюзорными, поскольку ИВЛ действительно в состоянии корригировать *вентиляционную* дыхательную недостаточность, но нарушения диффузии на уровне альвеол делают безуспешным использование её при *паренхиматозной* дыхательной недостаточности. Хотя до сих пор реаниматологи и Европы и Америки надеются подобрать какие-то особые параметры ИВЛ, в частности повышением давления в дыхательных путях в конце выдоха.

Следует согласиться, что поддержание такого давления на уровне 5 - 10 см вод. ст. на какой-то момент способно улучшить газообмен за счёт перераздувания ещё не полностью заполненных выпотом альвеол. Однако специальные физиологические исследования показали, что объём ВСЖЛ при этом не только не уменьшается, но даже возрастает из-за большей порозности перерастянутой альвеолокапиллярной мембраны, увеличенной площади фильтрации и затруднения лимфоотока из легочной паренхимы при возрастании внутригрудного давления [Caldini P. et al., 1975; Demling R.H. et al., 1975]. Известно, что длительная ИВЛ даже при вентиляционных расстройствах сама по себе

стимулирует задержку жидкости в лёгких, угнетает диурез, способствует баротравме лёгких [Колесниченко А.П., Грицан А.И., 2000].

Кроме того, почти закономерным осложнением длительной ИВЛ является пневмония, которая развивается не только вследствие микробной инсеминации дыхательных путей, но и при развитии синдрома системной воспалительной реакции (септического шока) с выделением таких цитокинов, как интерлейкины 6 и 8 (IL-6, IL-8), а также фактор некроза опухоли α (TNF-α). При этом отмечено, что повышение их уровня наступает ещё за 3-4 дня до развития пневмонии [Bouten M.J. et al., 1997; Ranieri V.M. et al., 1999]. Присоединение пневмонии на фоне РДС трудно диагностировать, поскольку такие её признаки, как лейкоцитоз, высокая температура и изменения, определяемые рентгенологически (инфильтрации лёгких), уже имеются при РДС и без инфекции. С другой стороны эндобронхиальные и патоморфологические исследования показывают наличие инфекции дыхательных путей на 2-6 день, а признаки пневмонии - на 5 - 12 дни развития РДС [Delclaux C et al., 1997]. Кроме того, ИВЛ приводит к повреждению тканевых структур и других органов, в частности – к апоптозу клеток эпителия почек и тонкого кишечника, что ещё более усиливает проявления полиорганной недостаточности [Imai Y. et al., 2003].

В связи с разработкой методов получения синтетических или полусинтетических **сурфактантов** в последние годы вновь усилился интерес к возможности их использования в терапии РДС. S.V. Baudouin (1997) использовал синтетический препарат сурфактанта (дипальмитоил-фосфатидилхолин, 13,5 мг/л) у 364 больных с РДС. Группу сравнения составили 360 больных, сопоставимых по возрасту, степени тяжести по шкале APACHE III (по 70,5% этих пациентов в обеих группах). Однако какого либо влияния на частоту выживания, длительность ИВЛ и нахождения в отделении интенсивной терапии или состояние физиологических функций лёгких не было обнаружено. К такому же выводу пришли и A.Anzueto и соавт. (1996) при анализе результатов крупного рандомизированного исследования эффективности сурфактантной терапии у 700 больных. А.В.Власенко и соавт. (2006) также отмечали, что использвание сурфактанта позволяло сократить длительность ИВЛ и сроки пребывания в отделении реанимации, однако достоверного снижения уровня летальности не произошло (причинами летальных исходов были сепсис и полиорганная недостаточность). Использование сурфактанта у новорождённых обеспечивало более быстрое снижение FiO_2 до 40% и сокращение продолжительности ИВЛ, однако увеличения выживаемости к 7 и 28 дням также не было достигнуто [Шаламов В.Ю. и др., 1999].

Это и понятно, поскольку описанные выше исследования показали, что сурфактант разрушается вследствие проникновения в альвеолу циркулирующих в

крови токсичных продуктов. Поэтому, сколько бы сурфактанта ни добавлять в лёгкие, но если не удалить токсичные вещества из крови, вновь введённый сурфактант будет с таким же успехом разрушаться, как и собственный.

Эти факты заставили зарубежных учёных ещё в семидесятые годы XX века обратиться к использованию **экстракорпорального газообмена** с помощью мембранных оксигенаторов, которые к тому времени стали производиться с целью улучшения результатов операций на открытом сердце. В экспериментах на животных оказалось возможным и безопасным поддерживать газообмен продолжительностью до трёх недель с помощью мембранных оксигенаторов. Это дало основание использовать их для вспомогательной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности.

Первые результаты лечения РДС с помощью ЭКМО в зарубежных клиниках были достаточно обнадёживающими. Действительно, сразу после подключения мембранных оксигенаторов восстанавливался газообмен, стабилизировалось состояние больных. Однако обратной динамики патологических изменений в лёгких в заметных масштабах не отмечалось. После окончания процедуры вновь прогрессировали воспалительные и деструктивные процессы. Благополучного исхода удавалось достигнуть лишь в 20 - 30%, чаще у детей. В последние годы эффективность ЭКМО возросла до 47-60% [Bartlett R.H. et al., 1996; Kolla S. et al., 1997].

G.J. Peek и соавт. (1997) подвели семилетний итог применения ЭКМО у 50 больных с РДС с общей выживаемостью 66%. С помощью чрескожной катетеризации удавалось достичь скоростей вено-венозной перфузии до 120 мл/(кг·мин) и обеспечивать экстракорпоральный газообмен в течение в среднем 207 часов. В этот период больному требовалось перелить до 19 доз донорской крови, значительные объёмы донорской плазмы, концентраты тромбоцитов, обеспечивать парентеральное питание, круглосуточное наблюдение и обслуживание высококвалифицированными специалистами, что требовало немалых финансовых затрат, намного превышающих $100.000. Применение ЭКМО для лечения дыхательных расстройств новорождённых также требовало не менее 50.000 долларов [Roberts T.E., 1998]. Учитывая такие сложности и трудоёмкость самих операций ЭКМО, они не получили широкого распространения. Однако экстракорпоральная мембранная оксигенация заняла определённое место среди методов лечения РДС, рекомендуемых упомянутой Согласительной Комиссией.

В некоторых случаях используется методика экстракорпорального выведения CO_2 также с помощью мембранных оксигенаторов, но собственные лёгкие поддерживаются в состоянии функционального покоя при обеспечении

постоянного и практически не осциллирующего потока кислорода, поддерживающего адекватный уровень оксигенации [Morris A. et al., 1994; Falke K.J., 1997].

В последние годы описаны и попытки использования полной или частичной **жидкостной вентиляции** лёгких с помощью перфторуглеродов на фоне поддержания обычного режима газовой вентиляции или ЭКМО, которые показали достаточно обнадёживающие результаты в лечении РДС как взрослых, так и новорождённых [Cox P.N. et al., 1997; Kolla S. et al., 1997; Yoxall C.W. et al., 1997]. Использование высокочастотной респираторной поддержки на фоне частичной жидкостной вентиляции лёгких не показало преимуществ перед обычной объёмной ИВЛ [Smith K.M. et al., 1997].

Тем не менее, и до сих пор чаще всего используются обычные методы интенсивной терапии с различными вариантами искусственной вентиляции лёгких [Авдеев С.Н., 2005]. S. Vasilyev и соавт. (1995) обобщили опыт работы 25 центров США и Европы, где находились 1426 больных с РДС. Всем проводилась ИВЛ. Если к началу ИВЛ при FiO_2 0,5 и более ни гипоксемии, ни гиперкапнии не было, то выживаемость составляла 63,6%, если на таком фоне была значительная гипоксемия и гиперкапния, то выживали 33,3% больных. Если наблюдалась только острая дыхательная недостаточность, то выживали 40% больных; при полиорганной недостаточности выживших было не более 10%.

Можно найти сведения и о финансовых затратах на консервативное лечение РДС [Angus D.C. et al., 1996]. Средняя стоимость составила $79,355 (для выживших - $83,437, для умерших - $71,073), что не намного меньше, чем при использовании ЭКМО. При том, что в США ежегодно РДС развивается у 126000 - 159000 больных (смертность - 30-60%), суммарная стоимость лечения составляет от 9,6 до 12,7 миллиардов долларов. При этом, терапия, которая сократила бы стоимость лечения хотя бы на 1%, привела бы к общей экономии до 100 млн долларов в год.

Представленный анализ показывает всю сложность проблемы лечения РДС, но одновременно и практически полное отсутствие патогенетического подхода к его терапии, заключающееся в игнорировании факта эндотоксической природы поражения лёгких и других органов и как результат - не использование методов детоксикации, кроме ряда случаев применения гемофильтрации на фоне ЭКМО.

В 70-е годы мембранные оксигенаторы зарубежного производства были нам недоступны, а отечественных не было. Поэтому во ВНИИ пульмонологии МЗ СССР (Г.А.Русанов, Е.Н.Данилов, В.А.Воинов) в содружестве с объединением «Север» (Л.Л.Плоткин, Б.М.Зеликсон, Б.Я.Басин) с 1974 года стали вестись работы по разработке методов экстракорпоральной мембранной оксигенации и в 1979 году был создан первый отечественный мембранный оксигенатор «Север». После целой серии экспериментов на животных он был допущен в клиническую

практику и первоначально был использован с аппаратами искусственного кровообращения при операциях на открытом сердце [Воинов В.А., 1985].

Тем не менее, наши собственные первоначальные попытки применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при РДС не дали ожидаемых результатов из-за невозможности приостановить прогрессирование патологических процессов в лёгких и полиорганной недостаточности, несмотря на коррекцию нарушенного газообмена в течение операции.

Эти неудачи, с одной стороны, и результаты экспериментальных исследований, показавших **токсическую** природу поражений лёгких и других органов, с другой, убедили нас в необходимости использования методов **детоксикации**. В этих условиях только методы прямой детоксикации крови способны приостановить прогрессирование процесса, разорвать многие сформировавшиеся порочные круги.

Методы детоксикации при респираторном дистресс-синдроме

В 1980-1990 гг наиболее доступным и безопасным методом детоксикации при РДС являлась **гемосорбция** с использованием активированных углей марок СКН, СУГС, ФАС, ВНИИТУ и т.п. При пропускании через колонку до 3 - 4 ОЦК происходло достаточно полное выведение многих патологических продуктов и даже задержка и фиксация живых бактерий, что, к примеру, при инфекции, вызванной синегнойной палочкой, представляется единственно по-настоящему эффективным методом лечения ввиду неадекватности антибактериальной терапии. Снижался уровень средних молекул, токсичность крови в целом (по времени выживания простейших), улучшалось общее состояние, обратному развитию подвергались изменения в лёгких, видимые при рентгенологическом исследовании [Воинов В.А. и др., 1985, 1989, 1992].

Гемосорбция оказалась эффективной и при деструктивных процессах, и даже при гангрене лёгких. Естественно, подвергшиеся гнилостному распаду участки лёгких не могли восстановить свою структуру, но уменьшались перифокальные изменения, интоксикация, что позволяло быстрее подготовить больных к неизбежному оперативному вмешательству, которое легче переносилось. Удивительным было исчезновение совершенно непереносимого запаха изо рта при дыхании, несмотря на оставшиеся участки гангрены. Это говорило о том, что этот запах формируется не только в дыхательных путях, но, главным образом, проникновением патологических продуктов из крови через аэрогематический барьер. То есть, таков был *запах самой крови*, отражающий скопление в ней огромного количества патологических продуктов распада.

Тем не менее, при далеко зашедших стадиях РДС на фоне выраженной паренхиматозной дыхательной недостаточности, требовавшей ИВЛ, гемосорбция

была уже не в состоянии переломить ход патологического процесса. Уровень средних молекул, вместо ожидаемого снижения, возрастал выше исходного, очевидно из-за вымывания их из депо и повреждённых тканей при гепаринизации и улучшении микроциркуляции и реологии крови. Клиническая картина также показывала нарастание тяжести полиорганной недостаточности.

В этих условиях только **экстракорпоральная мембранная оксигенация** (ЭКМО) со скоростью 25-30% от минутного объёма кровотока и продолжительностью до двух суток давала возможность выиграть время, т. е. поддержать газообмен на минимально адекватном уровне и за это время обеспечить более активную. Только такое сочетание массивной детоксикации (до трёх сеансов гемосорбции в течение суток) на фоне ЭКМО давало возможность обеспечить обратное развитие органных поражений при крайне тяжёлых стадиях РДС. Из десяти таких полностью безнадёжных больных удалось спасти семь [Воинов В.А. и др., 1985, 1995].

Надо отметить, что по данным G.J. Peek и соавт. (1997), для лечения РДС с помощью ЭКМО требовалось в среднем **207 часов** и огромное количество донорской крови, плазмы, тромбовзвеси и других препаратов, что и объясняло чрезвычайно высокую стоимость таких курсов (свыше 100 000 долларов). В наших же случаях потребовалось для купирования РДС такой же крайне тяжёлой степени всего лишь **20 - 40 часов**. И разница в тактике лечения заключалась лишь в одном - мы проводили на фоне ЭКМО интенсивную **детоксикацию** с помощью гемосорбции, что по-прежнему за рубежом игнорируется.

Здесь хочется ещё раз подчеркнуть, что и на фоне ЭКМО истинный терапевтический эффект создавала детоксикация, чего никогда не смогла бы обеспечить самая адекватная и продолжительная мембранная оксигенация, на которую мы так рассчитывали ранее и которую до сих пор рекомендуют в изолированном виде (без детоксикации) за рубежом. Положительных результатов при сочетании ЭКМО, гемосорбции и ультрафильтрации в лечении тяжёлого РДС у 12 больных достигли также В.Н. Лапшин и Б.Н. Шах (1997). Даже при изолированном применении гемофильтрации удаётся уменьшить объём внесосудистой жидкости лёгких [Ватазин А.В. и др., 2003].

Тем не менее, и одной только детоксикации, достижимой с помощью гемосорбции, также недостаточно для полноценного терапевтического эффекта, поскольку организм по-прежнему остаётся в состоянии иммунодепрессии, вследствие которой и создалась в своё время возможность развития этого тяжёлого осложнения. Более стабильный результат даёт проведение **плазмафереза** с заменой удалённой плазмы больного с "некомпетентными" антителами, иммуноглобулинами, комплементом, опсонинами на нативную плазму, вышеперечисленные иммунные компоненты которой немедленно приступят к борьбе с возбудителями и иными патологическими продуктами. Это

обеспечивает более надёжный результат, особенно при замене плазмы в объёме, приближающемся к ОЦП пациента [Кричмар Г.Н. и др., 1997; Дударев И.В., 1999]. При этом, справедливости ради, следует подчеркнуть, что речь идёт фактически не столько о плазмаферезе, сколько о **плазмообмене.** Ведь в условиях гипопротеинемии нельзя удалить даже малый объём плазмы без немедленной замены её на донорскую в соотношении 1 : 1. И в последние годы мы почти полностью перешли на такую тактику [Воинов В.А. и др., 2007].

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

Тотальное поражение лёгких с тяжёлой полиорганной недостаточностью развилось у больного Ш. 40 лет с саркоидозом, длительно применявшего гормональные препараты. Постепенно нарастающая иммуносупрессия и определила масштаб и быстроту прогрессирования респираторной инфекции. К началу эфферентной терапии больной находился в крайне тяжёлом состоянии. ИВЛ с ПДКВ не корригировала паренхиматозную дыхательную недостаточность и гипоксическую кому. При рентгенологическом исследовании выявлялось интенсивное и практически тотальное затенение («опеченение») лёгких. Печёночно-почечная недостаточность проявлялась значительной задержкой жидкости в организме с нарастанием уровня креатинина, билирубина и трансаминаз. Центральная гемодинамика поддерживалась симпатомиметиками, выявлялись частые групповые политопные желудочковые экстрасистолы.

Донорской плазмы не оказалось, поэтому на первом этапе эфферентной терапии с целью детоксикаци проведена гемосорбция с лазерным облучением и непрямым электрохимическим окислением крови. Уже на следующий день состояние несколько стабилизировалось. При рентгенологическом исследовании появились признаки воздушности верхних отделов лёгких. Активизировался диурез. Практически восстановился нормальный ритм с единичными экстрасистолами, отменены симпатомиметики.

На этом фоне проведен повторный сеанс эфферентной терапии – мембранный плазмаферез с обменом 1500 мл плазмы на свежезамороженную донорскую, также с лазерным облучением и непрямым электрохимическим окислением крови. На следующий день наблюдалось восстановление сознания и самостоятельного дыхания с последующим более быстрым восстановлением функционального состояния лёгких и других жизненно важных органов и полным выздоровлением.

Следует подчеркнуть, что этот пациент находился в одной из районных больниц Ленинградской области и проведение детоксикации на выезде оказалось возможным с помощью портативного отечественного аппарата АМП-ТТ «Гемофеникс», на котором можно провести как гемосорбцию, так и плазмаферез.

Массивный плазмообмен приводит к более быстрой нормализации гомеостаза. В отличие от гемосорбции, происходит не только более надёжное и полное удаление **всех** патологических продуктов, независимо от их электрохимической активности, но и более полноценное восстановление всех компонентов плазмы - белков с нормализацией онкотического давления и волемического баланса, гормонально-ферментативной активности с восстановлением механизмов ауторегуляции [Недашковский Э.В. и др. 1999]. Всё это позволяет полностью предотвратить драматический сценарий развития РДС и обеспечивает более быстрое и полноценное обратное его развитие, т. е. токсического отёка лёгких, и других органных нарушений, более полное восстановление их функций и в конечном итоге - выздоровление [Громов М.И., 1996; Воинов В.А., 1997]. Использование плазмафереза с фотомодификацией крови у больных с острой пневмонией позволило уменьшить время пребывания их на больничной койке с 24,1 до 19,9 дней, увеличить частоту полного выздоровления с 21,6 до 42,9% и предотвратить летальные исходы [Карманова И.В., Лужнова Т.М., 2002].

В.Б.Белобородов (2000) считает, что методом выбора для лечения полиорганной недостаточности и септического шока является **гемофильтрация** с использованием высокоэффективных современных гемофильтров, позволяющих удалять все компоненты плазмы крови с молекулярной массой ниже альбумина. При адекватном замещении в течение суток таким образом может быть удалено более 20 литров жидкости. Тем не менее, далеко не все патологические продукты могут быть удалены при гемофильтрации. В частности, при высоком уровне удаления таких цитокинов, как TNF-α и IL-1β, другие цитокины – IL-6 и IL-8, прогностически более неблагоприятные, задерживались в организме [Громова Е.Г. и др., 2002]. А.М.Караськов и соавт. (2002) также отмечали, что с помощью гемодиафильтрации можно снизить уровни TNF-α, IFN-γ и IL-4 с коррекцией течения критических состояний, однако такая процедура не оказывала влияния на течение инфекционного процесса. Проследний поддавался коррекции только с помощью плазмафереза, способствовавшего восстановлению сниженной продукции INF-γ и улучшению показателей клеточного и гуморального иммунитета. Используется и комбинация плазмафереза с постоянной гемофильтрацией [Schmidt J. et al., 2000].

Для более полного восстановления иммунных механизмов целесообразно также сочетание как гемосорбции, так и обменного плазмафереза с методами **квантовой терапии**. С успехом используются и окислительные методы, главным образом - **непрямое электрохимическое окисление**, т. е. добавление к инфузионным растворам 200 - 400 мл 0,06% раствора натрия гипохлорита.

Более подробно описанный пример, раскрывающий патогенез РДС и обоснование применения методов эфферентной терапии при развитии этого осложнения, отражает и ряд других клинических ситуаций, возникающих при тяжёлых ожогах и травмах, острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости и т.п. Во всех этих случаях эфферентная терапия, тем не менее, не сможет обеспечить стабильного эффекта без ликвидации источника интоксикации, как правило, хирургическими методами. Но иногда без предварительной детоксикации невозможно обеспечить и условий безопасности оперативного лечения, а после операции эфферентная терапия способствует более быстрой нормализации гомеостаза, более полному и стойкому выздоровлению.

Разберём некоторые особенности подходов при разных клинических ситуациях.

Острый холецистит

Интоксикационный синдром при остром холецистите представляет сочетание медиаторов воспаления, билирубин- и трасфераземии, а также нарастание пула БАВ, стимулируемое снижением детоксикационной функции печени. При оперативном лечении применение эфферентной терапии может быть показано и перед операцией - для снижения высокого уровня билирубина и других компонентов эндотоксикоза и лучшей подготовки к хирургическому вмешательству [Рагимов А.А. и др., 2003; Мусселиус С.Г., 2006; Фомин А.М. и др., 2007]. Это особенно актуально в случаях неудачных попыток декомпрессии желчевыводящих путей или неэффективном желчеотделении после хирургической декомпрессии [Соловьёва И.Н. и др., 2009]. Оптимальным является проведение обменного плазмафереза с удалением 1500-2000 мл плазмы и заменой её адекватным количеством свежезамороженной донорской плазмы за сутки до дренирующей операции [Фомин А.М., Бирюшов В.И., 2006]. Выявлена чёткая связь уровня накопления острофазовых белков (интерлейкин-6, α-1-антитрипсин, С-реактивный белок), сопровождающегося гипоальбуминемией, с риском послеоперационных осложнений, вплоть до летального исхода [Haupt W. et al., 1997].

После операции, оптимально на 2-3 день после неё, эфферентная терапия проводится для предупреждения обострения печёночной недостаточности, а в последующий период и для её лечения [Антоненко А.В., Волкова В.Н., 1998].

Предварительно проведенные нами эксперименты на животных показали безопасность забора крови из подключичной вены с последовательным пропусканием её со скоростью 70 мл/мин через сорбционную колонку и малопоточный мембранный оксигенатор «Север» и возвратом такой высокооксигенированной и очищенной крови в портальную систему. При этом

уровень оксигенации крови в воротной вене существенно повышался, а давление в портальной системе практически не изменялось. Это позволило с успехом применить эту методику для профилактики и лечения послеоперационной печёночной недостаточности и холангита на 2-3 день после операций по поводу механической желтухи [Артемьева Н.Н., Воинов В.А. и др., 1988].

Однако следует учитывать, что ни один из используемых в клинической практике гемосорбентов не обеспечивает существенного снижения уровня билирубина. И здесь на первый план также выходит **плазмаферез.** При наличии выраженной интоксикации с гипопротеинемией удаление плазмы больного должно восполняться преимущественно донорской плазмой, а при её дефиците или непереносимости (при аллергиях возможно развитие анафилактических реакций) предпочтение должно отдаваться **плазмосорбции** с помощью высокоэффективных делигандизирующих волоконных плазмосорбентов. Для этих целей нами были использованы сорбционные колонки ПСВД (НИИ экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии Украины) при проведении плазмафереза с непрерывной плазмосорбцией на аппарате «Гемос-ПФ». Отмечена высокая эффективность колонки ПСВД в снижении уровня билирубина протекающей плазмы на 60% в начале перфузии и на 30% через час работы при пропускании 1 литра плазмы [Воинов В.А. и др., 1997]. Эти процедуры проводились при механической желтухе с целью уменьшения продолжительности предоперационной подготовки.

Панкреатит

Это заболевание протекает на фоне тяжёлого эндотоксикоза на почве резкого повышения уровня протеолитических ферментов и возрастания вследствие этого содержания веществ среднемолекулярной массы, активизации процессов перекисного окисления липидов с подавлением системы антиоксидантной защиты. При этом печень первая принимает на себя основной удар энзимов, вымываемых в кровь из поджелудочной железы, до какого-то момента сохраняя способность их инактивации, а затем наступает поражение и её функций детоксикации, что и определяет переход к декомпенсированной фазе эндотоксикоза с нарастанием уровня трансфераз, фенола, аммиака, жирных кислот и других токсичных метаболитов.

С другой стороны, при операциях на желчных путях на фоне длительно протекавшей механической желтухи и эндотоксемии само оперативное вмешательство способствует дополнительному выбросу многих БАВ. Кроме того, обострение холангита и печёночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде усугубляет эндотоксемию и часто способствует

развитию или обострению панкреатита, который может свести на нет все результаты операции.

Одними из характерных проявлений панкреонекроза являются системная воспалительная реакция и сепсис. Септический шок характеризуется наличием стойкой гипотензии, не корригируемой адекватным восполнением ОЦК, а полиорганная недостаточность сопровождается повреждением функций жизненно важных органов в случаях, когда гомеостаз не может быть восстановлен без интенсивных лечебных мероприятий [Савельев В.С. и др., 1999].

Всё это обосновывает необходимость включения эфферентной терапии на самых **ранних** стадиях заболевания, поскольку эндотоксикоз, также как и в случае РДС при пневмонии, усугубляет нарушение функционального состояния самой поджелудочной железы, способствует возрастанию выхода из неё энзимов, замыкая тем самым порочный круг. Применение плазмафереза в 1-3-и сутки от начала заболевания позволяет практически отказаться от выполнения ранних лапаротомий при тяжёлом остром панкреатите и значительно сократить частоту их выполнения при крайне тяжёлом его течении [Гайденко Г.В. и др., 1997; Криворучко И.А. и др., 1999; Мусселиус С.Г., Бердников Г.А., 2000; Александрова В.И., Бердников Г.А., 2003; Климов А.В., 2007; Шевцова О.М. и др., 2007]. Проведение плазмафереза позволяет значительно снизить летальность при геморрагических формах с 70% до 30%, при гнойно-некротических - с 49% до 25%, а при всех формах абортивно протекающего некротического панкреатита - с 29% до 7% [Краснорогов В.Б. и др., 1998]. Даже в условиях районной больницы использование плазмафереза у 12 больных с панкреонекрозом позволило предотвратить летальный исход [Куприянов В.А., 2005]. Аналогичные данные представил и С.Г.Мусселиус (2008).

Плазмообмен оказывается полезным и при подготовке к операции, и на следующие сутки после операции, а также после каждой расширенной перевязки или релапаротомии [Гендель Л.Л. и др., 2003]. Ещё более эффективным оказалось проведение плазмафереза с одномоментной плазмосорбцией [Пастухова Н.К., 2003]. Кроме того, в таких случаях методы фотогемо- и окислительной терапии (УФО и непрямое электрохимическое окисление крови) значительно потенцируют эффекты детоксикации и эфферентной терапии [Дубченко С.Г., 2000; Чаленко В.В., 2001]. Предлагаются и методы крупнообъёмного плазмафереза с удалением 100% ОЦП с замещением кристаллоидными растворами (1,5 ОЦП) и 10% раствором гидроэтилкрахмала (пентакрахмал инфукол) до 0,5 ОЦП [Богдатьев В.Е. и др., 2002]. Отмечается, что плазмаферез переносится такими больными значительно легче, чем гемофильтрация [Букаев О.Б. и др., 2003]. Кроме того, если после сеансов плазмафереза содержание погибших лейкоцитов в венозной крови снижалось в среднем на 39,1%, то продлённая вено-венозная гемофильтрация не оказывала

достоверного влияния на их содержание [Боровкова Н.В., Александрова И.В., Рей С.И., 2009].

Острый панкреатит нередко возникает при гиперлипидемии (гипертриглицеридемии) и в таких случаях плазмаферез оказывает значительный лечебный эффект [Routy J.P. et al., 2001; Coman T. et al., 2003; Iskandar S.B., Olive K.E., 2004; Kyriakidis A.V. et al., 2005; Al-Humoud H. et al., 2008; Kfoury-Baz E.M. et al., 2009]. Наиболее значительное снижение содержания в крови триглицеридов (с 83,48 до 4,09 ммоль/л) было достигнуто с помощью **каскадного плазмафереза** [Zhang G. Et al., 2008]. Острый панкреатит может быть следствием и системной красной волчанки и здесь плазмаферез также находит совё применение [Tominaga N. et al., 2008].

Перитонит

Перитонит сопровождается тяжёлой эндотоксемией благодаря нескольким отягощающим факторам. В результате как активной антибиотикотерапии, так и мобилизации собственных защитных сил клеточного и гуморального иммунитета происходит массовый лизис бактерий и деструкция самих клеток крови в процессе фагоцитоза с освобождением огромного количества эндо- и экзотоксинов. Последние, вместе с продуктами альтерации тканей и медиаторов воспаления, являются материальным субстратом первой волны эндотоксикоза в течение первых суток заболевания [Кирковский В.В., 1997]. Эндотоксины способствуют освобождению и других биологически активных веществ - гистамина, серотонина, простагландинов, продуктов калликреин-кининового каскада [Марусанов В.Е. и др., 1995]. Активизируется и система перекисного окисления липидов с угнетением антиоксидантного потенциала и процессов окислительного фосфорилирования. Возникают условия для развития ДВС-синдрома и неуправляемой коагулопатии [Ерюхин И.А., Шашков Б.В., 1997].

Помимо наличия эндотоксинов у кишечной палочки и иной грам-отрицательной микрофлоры, высокой всасывающей способности и большой площади брюшины, имеет место дополнительный источник поступления в кровь эндотоксинов из просвета кишечника в результате активации гнилостного брожения при его парезе, когда резко возрастает проницаемость кишечной стенки для таких токсинов, как индол, фенол, скатол, путресцин, кадаверин.

Массированное накопление в крови самых разных эндотоксинов в условиях истощения и недостаточности систем естественной детоксикации приводит к стойкой токсемии, определяя токсическую стадию перитонита. Основным последствием токсемии является нарушение проницаемости клеточных мембран, главным образом эндотелия сосудов с развитием генерализованного токсического отёка интерстиция с нарушением функций всех жизненно важных органов. Основную нагрузку по детоксикации несёт печень, но и сама она, как и при

панкреатите, практически первой подвергается токсическому удару, поскольку система воротной вены дренирует практически все отделы кишечника и брюшины. В результате токсической дистрофии ткань печени сама начинает выделять не менее токсичные субстанции, замыкая первый порочный круг эндотоксикоза. При этом, особую опасность создаёт аммиак, приводящий к осмотическим расстройствам и отёку головного мозга [Vaquero J., Butterworth R.F., 2007]. Второй круг возникает после токсического поражения паренхимы почек, и нарушение их выделительной функции (менее 30 мл/час) приводит к ещё большему накоплению эндотоксинов.

Все эти факторы продолжают своё отрицательное воздействие даже после ликвидации источника перитонита, являясь основным фактором танатогенеза. Это подтверждают наблюдения вполне благополучной картины состояния органов брюшной полости после операции, но, к сожалению, уже при вскрытии.

Более того, само оперативное вмешательство является дополнительной нагрузкой на системы защиты и углубление эндотоксикоза нередко развивается непосредственно после операций [Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х., 1990]. Летальность при перитоните может достигать 38%, при развитии септического шока с артериальной гипотензией, требующей инотропной поддержки, летальность возрастает до 62%, а в крайне тяжёлых случаях, при оценке состояния по шкале APACHE II более 30 баллов летальность достигает 82% [Гельфанд Е.Б. и др., 2000].

Всё это делает обоснованным проведение комплексных интенсивных курсов детоксикации, эфферентной, фотогемо- и окислительной терапии. При этом массивный плазмообмен с замещением удаляемой плазмы свежезамороженной донорской плазмой в объёме 0,7-1,2 ОЦП способствует наиболее быстрому и качественному восстановлению как биохимического гомеостаза, так и активности иммунной защиты [Vaguero J., Butterworth R.F., 2007]. Методика плазмафереза может быть усилена и экстракорпоральной иммунофармакотерапией, когда выделенные при плазмаферезе лейкоциты инкубировались в течение часа с 500.000 МЕ ронколейкина с последующим возвратом пациенту [Кострюков В.К. и др., 2006]. Положительный эффект оказывала и малопоточная мембранная оксигенация крови [Кривцова И.В., 1999]. Терапевтический эффект оказывает как изолированное применение непрямого электрохимического окисления крови, так и добавление 0,12% раствора к возвращаемой плазме в соотношении 1:10 при плазмаферезе [Федоровский Н.М., 2002].

Травматическая болезнь

Этот термин более ёмкий и включает не только те или иные виды повреждений различных органов и тканей, но и неизменно развивающийся

синдром эндогенной интоксикации вследствие первичной "стрессорной бури" различных БАВ, возникающих при травматическом шоке, а также всасывания в кровь продуктов тканевого распада и последующего воспаления, особенно при наличии местных ишемических расстройств (***синдром «жгута», длительного сдавления, реперфузионный синдром***). При прямом механическом повреждении и в результате длительной ишемии мышечной ткани происходит выход в циркуляцию миоглобина, который и является главной причиной острой почечной недостаточности после обширных травм. Особенностью посттравматического эндотоксикоза является наличие светлого промежутка между самой травмой и шоком и последующим наступлением признаков токсических расстройств. Проведение обменного плазмафереза уже через 6 часов после поступления в стационар позволяет снизить частоту развития острой почечной недостаточности у этой группы больных на 18% [Лимарев В.И. и др., 1999; Пчелинцева Т.А. и др., 2006]. В таких случаях замена 1,5-6,0 л плазмы приводило к существенному снижению уровня миоглобина сыворотки крови [Теребов С.Д. и др., 2007]. По данным Соловьёвой И.Н. и А.А.Рагимова (2001) у всех больных с реперфузионным синдромом сеансы обменного плазмафереза позволили купировать проявления почечной недостаточности и сохранить конечности. Это относится и к операциям по реплантации крупных фрагментов конечностей. Обменный плазмаферез сразу после операции предупреждал развитие полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде [Соловьёва И.Н. и др., 2006]. Методика безаппаратного мембранного плазмафереза с плазмофильтрами «Роса» позволяет приблизить выполнение процедуры прямо к месту событий по опыту аэромобильного госпиталя МЧС России [Попов А.С. и др., 2007]. В.И.Гранкин (2009) подчеркивал, что раннее проведение экстракорпорнальной детолксикации намного эффективнее отсроченного.

На второй или третий день после ликвидации всех первичных последствий травмы начинаются проявления РДС и расстройства функций других жизненно важных органов. Это не означает, что был истинный светлый промежуток. Эндотоксикоз не только не ослаблялся, но и нарастал, однако расстройства функций поражённых органов начинали проявляться лишь после значительных их нарушений. Выше уже упоминалось, что клинические проявления РДС наступают только после двукратного превышения объёма ВСЖЛ. Такие же пороги существуют и перед проявлениями других органных нарушений [Ерюхин И.А. и др., 1989, 1995].

В то же время, именно этот светлый промежуток является оптимальным для лечебно- профилактической детоксикации и эфферентной терапии - когда уже уменьшилась опасность возобновления кровотечений, но ещё не наступили необратимые расстройства гемодинамики, газообмена, выделительной и

детоксикационной функций с органическими поражениями паренхимы соответствующих органов.

Минимально допустимым сроком для гепаринизации крови, необходимой для гемосорбции, после травмы, операции и остановки кровотечений является 6 часов. Плазмаферез же может проводиться и без гепаринизации, поэтому он может начинаться в первые часы после первичной стабилизации состояния, даже при неуверенности в полной остановке внутренних кровотечений. Это имеет наибольшую важность при синдроме длительного сдавления - своевременное удаление из циркуляции продуктов тканевой гипоксии и аутолиза, миоглобина (при раздавливании обширных мышечных масс) и свободного гемоглобина (при гемолизе) предупредит развитие тяжёлой почечной недостаточности и снимет необходимость последующих (и часто уже безуспешных) сеансов гемодиализа [Гендель Л.Л., и др., 2003]. Запоздалое начало детоксикации и эфферентной терапии на фоне наступивших тяжёлых органических расстройств уже не даст возможности добиться решающего перелома в лечении полиорганной недостаточности. В частности, Л.В.Марченкова и соавт. (2006) сообщали о положительном влиянии плазмафереза у 32 больных с синдромом позиционного сдавления, позволившего купировать или предотвратить острую почечную недостаточность

Следует учитывать, что после тяжёлых травм развивается иммунодепрессия с уменьшением числа зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$) и цитотоксических клеток ($CD8^+$) на фоне возрастания уровня цитокинов (IL1β и TNFα) [Пивоварова Л.П., 1999], что требует не просто детоксикации, а иммунокорригирующего плазмообмена. Своевременное использование плазмафереза у таких больных уменьшает продолжительность лечения, количество применяемых антибиотиков и других медикаментов, снижает риск летальных исходов [Мальян С.Р. и др., 2003]. Снижаются показатели интоксикации (ЛИИ в 3-4 раза) и системной воспалительной реакции (лейкоцитоз в 2-3 раза, белки острой фазы на 30%), креатинина (на 45%) и билирубина (на 40%), улучшались показатели свёртывающей системы крови [Ромашкина Р.У. и др., 2003; Поляков А.А. и др., 2004].

Е.В.Гембицкий и соавт. (1996), на опыте военных действий в Афганистане, также считали эндотоксикоз ведущей причиной развития РДС практически у всех раненых с тяжёлыми черепно-мозговыми травмами и сопутствующими повреждениями других областей туловища и конечностей, поэтому в программу лечебных мероприятий находили целесообразным включение плазмафереза, как самого эффективного метода детоксикации. Эти концепции были подтверждены и в «мирное» время. Плазмаферез позволял более быстро снизить концентрации МСМ, показатели лейкоцитарного индекса интоксикации и снизить частоту

экстракраниальных осложнений (ОПН, пневмонии, сепсис) [Кустов И.А. и др., 2001].

Показания к эфферентной терапии возникают и после тяжёлых и длительных операций, в частности, на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения. В этом мы убедились при изучении причин развития постперфузионного лёгочного синдрома, когда обнаружили прогрессирующее нарастание токсичных среднемолекулярных олигопептидов с самого начала операции и достигающего максимальных значений к её окончанию. Введение сорбционной колонки в состав экстракорпорального контура перфузии позволило предотвратить не только нарастание содержания средних молекул, но и снизить тяжесть поражений лёгких и других жизненно важных органов и улучшить исходы операций [Воинов В.А., 1985]. Такие же результаты даёт и раннее проведение лечебного плазмафереза в первые 2-6 часов после таких операций [Порешина С.А. и др., 2005;]. Все неблагоприятные периоперационные факторы вызывают выброс множества патологических агентов: цитокинов, свободных радикалов и т.п., которые оказывают повреждающее воздействие на различные системы и органы с развитием коагулопатий, в том числе и ДВС-синдрома, инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности. При этом, как подчёркивают И.Н. Соловьёва и соавт. (2005), из всего спектра методов экстракорпоральной детоксикации только **обменный плазмаферез** позволяет наиболее эффективно их удалить и обеспечить более благоприятный послеоперационный период и общий исход таких операций.

Это относится и к ряду других травматичных операций, выполненных без искусственного кровообращения. В частности, проведение плазмафереза на первые сутки после операций на аорте позволяло уменьшить вязкость крови, уровень фибриногена и Д-димеров и улучшить результаты лечения [Морозов Ю.А., 2007].

Ожоговая болезнь

При обширных ожогах также можно отметить две волны в течении эндотоксикоза. Сразу после ожога наступает интенсивное всасывание продуктов острой тканевой деструкции из зон термических поражений, нарастает содержание свободного гемоглобина из-за разрушения эритроцитов в сосудах, прилежащих к этим участкам. Лизис и резорбция продуктов распада некротических тканей вызывает целый каскад эндотоксиновых реакций с освобождением цитокинов, TNF, факторов активации тромбоцитов, лейкотриенов, продуктов перекисного окисления липидов с развитием синдрома системного воспалительного ответа, который и определяет тяжесть течения ожоговой травмы [Пилютик С.Ф. и др., 2000].

В результате тяжёлого эндотоксикоза происходит интенсивная потеря белка ***внутрь*** вследствие токсической порозности эндотелия сосудов и отёка интерстиция, а также ***наружу*** при обильном промокании ожоговых поверхностей кожи. Это сопровождается также сгущением крови и дополнительными расстройствами реологии крови и микроциркуляции. Происходит и прогрессирующее истощение и угнетение как клеточного, так и гуморального иммунитета [Назаров И.П. и др., 2003]. В этот период одним из основных «органов-мишеней» для различных эндотоксинов являются лёгкие, в которых развивается токсическая деструкция эндотелия сосудов с развитием РДС [Бугров С.Н., 1998]. В эту фазу первичной эндотоксемии показана детоксикация и эфферентная терапия - только удаление токсичной плазмы с заменой на нативную донорскую может дать максимальный терапевтический эффект [Левин Г.Я. и др., 2007]. При этом плазмаферез с непрямым электрохимическим окислением крови может быть проведен ещё в стадии ожогового шока [Назаров И.П. и др., 2002]. Положительные результаты достигнуты и при гемофильтрации с объёмом удаления жидкости до 6-12 л [Пилютик С.Ф. и др., 2000]. Попытки проведения просто инфузий плазмы и белковых препаратов без ликвидации причин порозности эндотелия представляются необоснованными.

Нарушение барьерной функции кожи с обширными воротами для инфицирования, с одной стороны, и депрессия иммунитета, наступающая вследствие тяжёлого первичного эндотоксикоза, с другой, создают условия для воспаления, нагноения поражённых участков и сепсиса с нарастанием второй волны эндотоксикоза. Гемосорбция позволяет в таких случаях уменьшить проявления эндотоксикоза [Дрошнев А.И., 1999]. Однако более полное выведение и токсичных метаболитов и некомпетентных компонентов иммунной системы с заменой их полноценными при обменном плазмаферезе способно решить задачи и детоксикации и иммуностимуляции. Этому же способствует и фотомодификация крови [Назаров И.П. и др., 2002].

Отморожения

Значительные масштабы тканевой деструкции при обморожениях также сопровождаются эндотоксикозом, особенно при развитии некрозов дистальных участков конечностей и запоздалом их отсечении. Кроме того, при этом нередки расстройства гомеостаза и при сопутствующем общем длительном переохлаждении организма. Это также остро ставит вопросы проведения интенсивной детоксикации и эфферентной терапии для предотвращения развития полиорганной недостаточности.

Сепсис

Несмотря на все достижения в лечении инфекций и критических состояний, гнойно-септические осложнения в хирургии являются одной из распространённых причин смертельных исходов [Nalesso. F., 2005]. Развитие сепсиса, очевидно, встречается значительно чаще, чем его документируют при лабораторном обнаружении различных микроорганизмов при посеве крови. Этому во многом способствует раннее начало антибактериальной терапии при возникновении воспалительных заболеваний и осложнений. Приведенные выше результаты воспроизведения острой пневмонии в экспериментах на животных показали, что уже через 15 минут после интратрахеального введения здоровым животным культуры патогенных пневмококков их постоянно обнаруживали при посеве крови или мазков из срезов печени, почек и селезёнки. Поэтому практически при любом, особенно тяжёлом, воспалительном осложнении можно предполагать наличие возбудителей не только в ранах или поражённых органах, но и в циркуляции.

Следует отметить, что само развитие острого инфекционного процесса могло происходить вследствие изначального **иммунодефицита**, развившегося в результате недавно перенесенных других заболеваний (даже обычных респираторных вирусных инфекций), неблагоприятных экологических или социальных факторов, хрониоинтоксикаций (алкоголь, наркотики и т.п.), не говоря уже о классической ВИЧ-инфекции. Подтверждением этому является зачастую наблюдаемые на начальном этапе болезни лейко- и лимфопения.

Далее развивается цепь взаимоусугубляемых событий. Иммунная система мобилизует все свои резервы для борьбы с инфекционными и иными агентами, которые далеко не беспредельны, и в конечном итоге наступает её истощение. Нарастание эндотоксикоза действует подавляюще на все компоненты клеточного и гуморального иммунитета, приводя к ещё более глубокой иммунодепрессии, которую можно охарактеризовать как «иммунный дистресс синдром».

Развитие эндотоксемии при описанных критических состояниях нередко характеризуют как *«синдром системной воспалительной реакции»,* который может быть ответом не только на инфекцию и сепсис, но и на любые травматические агрессии и стрессы. При этом на первый план выходят *провоспалительные медиаторы*, главным образом такие цитокины, как IL-1 и TNF-α, а также продукты деградации нейтрофилов, тромбоцитов и факторов коагуляции, фрагментов комплемента, дериватов арахидоновой кислоты, «гранулоцит-колонии-стимулирующий фактор» [Bone R.C., 1996; Stegmayr B., 1999; Weiss M. et al., 1999]. Ещё не вполне понятно, что заставляет циркулирующие клетки (макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты) направляться к местам повреждения или инфекции и как они взаимодействуют с эндотелием сосудов. Не вполне понятно и перерастание этой, в общем-то, положительной,

биологической реакции в состояние шока и последующей полиорганной недостаточности и смерти.

Такие чрезмерные реакции нередко оказываются контрпродуктивными и сами по себе способствуют развитию септического шока, РДС и полиорганной недостаточности. В плазме крови быстро нарастает содержание острофазовых белков, синтезируемых главным образом в печени. Они влияют на гемостаз (фибриноген), фагоцитоз и бактерицидность (комплемент, С-реактивный белок). Они могут быть антитромбогенными (α-1-кислый гликопротеин), антипротеазными (α-1-антитрипсин, α-1-химотрипсин), антиоксидантами (церулоплазмин, глютатион). Концентрация С-реактивного белка, в норме чрезвычайно низкая, при такой системной воспалительной реакции быстро возрастает в 10-100 раз, что часто отражает масштаб проявлений этой патологии [Bistrian B.R., 1999]. Поскольку более чем в 50% случаев в генезе септических осложнений существенная роль принадлежит грамотрицательным бактериям, то ведущее значение играют липополисахариды, являющиеся постоянными структурными компонентами клеточной мембраны этих бактерий [Старостин А.В. и др., 2007]. При значительной частоте септического шока в США - до 500.000 больных в год, из которых 100.000 погибают, эта проблема представляется чрезвычайно актуальной [Palombo J.D., Bistrian B.R., 1999].

Однако организм в ответ на такую агрессию формирует и *противовоспалительную* реакцию, как компенсаторную. При этом вырабатывается другой класс биологически активных веществ: это интерлейкины 4, 10, 11 и 13, фактор роста-β, колонии-стимулирующий фактор, циркулирующие рецепторы-антагонисты TNF и IL-1. Эти медиаторы ещё мало изучены, однако доказана их ингибиция моноцитов, Т- и В-лимфоцитов, включая и пролиферацию антиген-специфичных Т-лимфоцитов. В результате развивается иммуносупрессия, которая порою может быть и очень глубокой. Причем эти медиаторы могут подавлять даже свой собственный синтез, обеспечивая этим восстановление гомеостаза. Эти реакции характеризуются как *«компенсаторные противовоспалительные реакции»* [Bone R.C., 1996]. Взаимодействие между этими провоспалительными и противовоспалительными медиаторами представляется как битва противоположных сил. Если возникает баланс этих сил, то гомеостаз восстанавливается. Если нет - то развивается либо одна, либо другая реакция. При этом и в том и в другом случаях возможно драматическое развитие событий со смертельным исходом.

Следует признать, что ухудшение социально-демографических показателей на фоне увеличения числа пациентов с нарушенной иммунной системой, вплоть до синдрома приобретенного иммунодефицита, не дают возможности снизить летальность при сепсисе, уносящем ежедневно до 1400 человек, несмотря на внедрение новых терапевтических технологий [Шестенко О.П. и др., 2005].

Таким образом, септические осложнения развиваются как тяжёлый эндотоксикоз на фоне нарастающей иммуносупрессии, в результате чего возникает замкнутый порочный круг, разорвать который ни сам организм, ни самая интенсивная медикаментозная терапия не в состоянии.

Детоксикация с помощью гемосорбции может стабилизировать состояние больного [Stegmayr B.G., 2000]. При этом на сорбенте могут быть задержаны как живые, так и уже погибшие микроорганизмы. Выводятся из циркуляции и лейкоциты, перегруженные микробами, что предотвращает их адгезию на эндотелий сосудов, особенно в зонах его поражения циркулирующими токсичными продуктами, с последующим их распадом и ещё большей деструкцией эндотелия (синдром «краевого стояния лейкоцитов»). Кроме того, на сорбенте задерживаются и наиболее адгезивноактивные тромбоциты, которые при возвращении в кровоток могут являться ядрами для формирования тромбоцитарных агрегатов с возбуждением последовательных стадий ДВС-синдрома.

В этом мы убедились и на собственном опыте, проводя в 80-е годы гемосорбцию у больных на высоте «синегнойного» сепсиса. Посев крови, поступающей в сорбент, и самого сорбента после процедуры, выявлял обильный рост этого возбудителя, в то время как кровь, оттекающая от сорбента, вызывала рост лишь единичных колоний. При этом для полной ликвидации сепсиса требовалось иногда до 5-7 сеансов гемосорбции.

Тем не менее, даже после самой активной сорбционной детоксикации организм остаётся беззащитным перед возбудителями. Возможно развитие и вторичной грибковой или вирусной микрофлоры, против которых антибиотики могут быть бессильными и состояние больного вновь ухудшается.

Поэтому наиболее патогенетически оправдано применение **обменного плазмафереза**, когда с удаляемой плазмой выводятся не только токсичные продукты, но и все некомпетентные компоненты иммунной системы. При этом все имевшиеся активные антитела уже оказываются связанными с патологическими антигенами в виде неактивных иммунных комплексов. Все имевшиеся опсонины и комплемент уже были израсходованы в предшествовавших реакциях фагоцитоза, что делает невозможным захват возбудителей даже вполне нормальными фагоцитами. Замена удаляемой плазмы свежезамороженной донорской плазмой позволяет быстро восстановить естественные защитные механизмы, без которых самые мощные антибиотики сверхширокого спектра оказываются бессильными, а их гепато- или нефротоксичность могут ещё более усугубить состояние больного.

После массивного плазмообмена наступает более быстрый перелом течения заболеваний и обратное развитие органных расстройств [Воинов В.А. и др., 1999; Hjorth V., Stenlund G., 2000; Schmidt J. et al., 2000; Busund R. et al., 2002; Рей С.И. и др., 2005; Зайнутдинов Ю.Г. и др., 2006; Ярустовский М.Б., 2006; Фомин А.М. и др.,

2007, 2009]. В.Ю.Пронин и соавт. (2006) подчёркивают, что во всех случаях гнойно-септических осложнений и септического шока необходимо как можно ранее проводить лечебный плазмаферез. Включение курсов плазмафереза у больных абдоминальным сепсисом в объёме 50% ОЦП в раннем послеоперационном периоде не только снижало токсемию, но и эффективно стимулировало иммунитет, купировало проявления ДВС-синдрома с восстановлением функций поражённых паренхиматозных органов и на 19,5% снизило летальность [Шевцова О.М. и др., 2008]. Проведение курсов пазмафереза оказалось целесообразным и при гнойно-септических осложнениях после операций удаления опухолей головного мозга [Фомин А.М., 2008; Кошелев Р.В. и др., 2009]. Использование плазмафереза показало свою эффективность и в лечении острого гнойного медиастинита [Рей С.И. и др., 2006; Абакумов М.М. и др., 2008]. Плазмаферез был эффективным и при сопутствующем поражении почек, когда помимо замещения их функций обеспечивалось и иммуномодулирующее воздействие [House A.A., Ronco C., 2008].

Ф.А.Павлов и соавт. (2006) плазмаферез сочетали с реинфузией эритроцитарной массы через фрагменты ксеноселезёнки и ксеногепатоцитов.

За последние 10 лет и за рубежом резко возросла частота использования активных методов экстракорпоральной коррекции септических состояний, особенно в Японии, где оплата за такие процедуры обеспечивается государством [Kawamura A., 2003]. Помимо обычного неселективного плазмафереза всё шире используются селективные методы адсорбции эндотоксинов и цитокинов [Hirasawa H., 2002; Kikuchi H. et al., 2003; Asanura Y. et al., 2004; Nakae H., 2006]. В частности, и соавт. В частности, оказалось возможным удаление эндотоксина с помощью селективной абсорбции на картридже с фиксацией на его волокнах полимиксина-В в случаях сепсиса и септического шока, вызванного грамотрицательными бактериями [Круглов Е.Е. и др., 2009; А.Б.Зулькарнаев и др.,2009]. Однако P. Toft и соавт. (2008) в эксперименте на животных показали, что и обычный неселективный плазмаферез достаточно эффективно предотвращал оксидативный стресс и накопление гранулоцитов в лёгких после введения эндотоксина Escherichia coli в дозе 30 мкг/кг.

Попытки использования гемодиализа в лечении септических состояний показали их малую эффективность, поскольку удаляли лишь малую часть пула эндотоксинов. При плазмаферезе токсичные продукты выводятся более полноценно, что позволяет добиться более благоприятных исходов у 80% таких пациентов [Stegmayr B., 1999, 2000, 2001].

При этом надо иметь в виду, что при септическом шоке развивается чрезвычайно тяжёлое критическое состояние с нестабильной гемодинамикой. Но и в этих случаях без детоксикации прервать порочный круг осложнения невозможно, а само проведение такой процедуры представляет высокий риск.

Опыт использования отечественного аппарата «Гемофеникс» с мембранными плазмофильтрами «Роса», когда объём первичного заполнения системы магистралей не превышает 70 мл, а переменный объём крови около 9 мл, показал возможность успешного проведения мембранного плазмафереза даже в тех случаях, когда систолическое артериальное давление поддерживается только симпатомиметиками на уровне не менее 90 мм рт.ст. При этом можно было отметить даже некоторую стабилизацию гемодинамики, дававшей возможность уменьшения доз симпатомиметиков, ещё по ходу процедуры по мере удаления из организма токсичных субстанций.

Естественно, что сочетанное использование лазерного облучения и непрямого электрохимического окисления крови способствует более стойкому эффекту. Это подтверждают и данные, приведенные Н.Н.Нестеровым и соавт. (2003).

Положительные результаты использования плазмафереза достигнуты и в комплексном лечении акушерского сепсиса и септического шока, особенно на ранних стадиях процесса, когда уровень летальности может быть снижен с 80% до 15%, а время пребывания родильниц в клинике уменьшилось с 42,4 до 24,6 койко-дней [Серов В.Н., Фёдорова Т.А., 2003; Каншина Л.Г., Саталкин А.А., 2003; Саталкин А.А., Каншина Л.Г., 2005; Долгошапко О.Н., 2009].

Плазмаферез при акушерском сепсисе часто проводится в режиме частичного плазмообмена в 2 этапа. На этапе предоперационной подготовки после стабилизации гемодинамики и устранения гиповолемии проводится лечебный плазмаферез с удалением 50% ОЦП со стопроцентным возмещением донорской свежезамороженной плазмой. В раннем послеоперационном периоде после стабилизации гемодинамики, газообмена и выделительной функции почек проводится повторный сеанс плазмафереза с удалением до 70% ОЦП и также со стопроцентным возмещением свежезамороженной донорской плазмой [Серов В.Н. и др., 2006].

Хрониоинфекции

В ряде случаев воспалительные процессы протекают практически бессимптомно, лишь периодически проявляются манифестирующими симптомами. В основе такой «хрониоинфекции» также лежат расстройства иммунной системы по типу вторичной иммунодепрессии [Нестерова И.В., 2009]. При этом возможен либо постоянный уровень иммунодефицита, либо подавление защитных механизмов натупает на фоне перенесенных интеркуррентных заболеваний, даже таких как обычные острые вирусные респираторные инфекции. Этим можно объяснить появление герпетических высыпаний на губах уже после затихания основных проявлений болезни и снижения температуры, на фоне наступившего «выздоровления». Это значит, что во время острого периода болезни интоксикация способствовала постепенному истощению и угнетению

иммунитета. И такой «хвост» иммунодепрессии сохраняется ещё в течение достаточно долгого времени после заболевания. Это может усугубляться и другими неблагоприятными социальными или экологическими факторами, нарушениями качества питания, «вредными привычками» (курение, алкоголь, наркотики и т.п.).

Такое рецидивирующее течение характерно для хронического пиелонефрита, рожистого воспаления, герпетических инфекций и других проявлений синдрома «скрытых урогенитальных инфекций» (более подробно изложенных в соответствующем разделе главы «акушерство и гинекология»).

В основе механизмов появлений фурункулов лежит закупорка сальных желёз, и в условиях иммуннодепресии в такой замкнутой зоне активизируются стрептококки и стафилококки, всегда имеющиеся в коже. Такой же патогенез гидроаденита при закупорке потовых желез, чему нередко способствуют сами пациенты, пользующиеся дезодорантами, которые и создают такую закупорку.

Во всех таких случаях невозможно лечить каждый фурункул. Необходимо способствовать общему восстановлению иммунной защиты, чтобы избежать очередных рецидивов. И это можно достигнуть удалением тех вредных факторов, которые вызвали и поддерживали состояние иммунодепресии. И наилучшим образом это можно достигнуть с помощью курса плазмафереза (4 сеанса с удалением по 25-30% ОЦК). Снятие «токсического пресса» с иммунной системы позволяет быстрее восстановить её активность. Сопутствующее лазерное или ультрафиолетовое облучение, а также непрямое электрохимическое окисление или озонирование крови усиливают иммуностимулирующий эффект. Дополнительный сеанс гемосорбции, помимо общей детоксикации, сособствует задержке на сорбентах циркулирующих микроорганизмов, наличие которых у таких больных также практически всегда весьма вероятно.

ДВС-синдром и желудочные кровотечения

З.С.Баркаган (1988) характеризовал **синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром)** как неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свёртывания крови и агрегации тромбоцитов, образованием в нём тромбина, активацией и истощением плазменных ферментных систем, образованием в крови множества микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах, что приводит к развитию тромбогеморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и глубокой дисфункции органов, интоксикации организма продуктами белкового распада и другими метаболитами, и нередко к возникновению вторичных профузных кровотечений.

Такие тяжелейшие осложнения развиваются в акушерстве и хирургии, при септическом шоке и других критических и терминальных состояниях.

В патогенезе ДВС-синдрома ведущую роль играет эндотоксикоз. Как уже упоминалось выше, многие биологически активные вещества, как структурные составляющие синдрома эндогенной интоксикации, обладая мембранотропным эффектом, нарушают проницаемость эндотелия сосудов и способствуют токсическому отёку интерстиция. Однако в равной мере токсические воздействия испытывают на себе и клеточные компоненты самой крови, в первую очередь тромбоциты. Их возбуждение и повышение агрегационной способности способствует выбросу серотонина и АДФ и формированию тромбоцитарных микроагрегатов – самого первого этапа ДВС-синдрома. Далее в процесс вовлекаются и остальные звенья системы коагуляции крови, проходя этап первичной гиперкоагуляции, затем истощения и полной несостоятельности. Это подтверждается частым развитием тромбоцитопении у больных, находящихся в критическом состоянии. Так, по данным F.Stéphan и соавт. (1999) тромбоцитопения (меньше $100 \cdot 10^9$/л) развивалась у 35% больных, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии со смертностью у них 38%, в то время как без тромбоцитопении она составила 20%. Факторами риска развития тромбоцитопении были сепсис, эпизоды кровотечений и тяжесть состояния с индексом APACHE II больше15.

Е.С.Золотокрылина (1999) выделяет 4 стадии ДВС-синдрома.

I стадия – гиперкоагуляция. Развивается практически сразу же после происшествия (массивной кровопотери, тяжёлой сочетанной травмы, реанимации и т.п.). Сочетается с активацией антикоагулянтного звена и фибринолиза.

II стадия – гипокоагуляция на фоне острого фибринолиза и потребления факторов свёртывания, тромбоцитопении. Возникает уже в первые часы после происшествия.

III стадия – прогрессирование гипокоагуляции при снижении свёртывающего потенциала крови с дальнейшим угнетением фибринолиза. Начинается через 10-12 часов от начала заболевания и продолжается от 3-4 суток до нескольких недель.

IV стадия – повторное развитие гипокоагуляции и кровотечений на фоне резкого угнетения фибринолиза, нарушения фибринообразования.

Первый этап гиперкоагуляции и внутрисосудистого свёртывания сопровождается микротромбозами и нарушениями микроциркуляции с нарушением питания, гипоксией тканей и очаговыми деструктивными процессами. Одними из самых «слабых» и ранимых мест организма являются слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, где начинают формироваться так называемые стрессорные язвы, которые у больных с тяжёлой патологией центральной нервной системы носят название язв Кушинга, а при

распространённых ожогах (свыше 70%) – язв Курлинга. Такие язвы с частотой до 15 – 40% нередко формируются и после тяжёлых операций и травм, перенесенного шока и стресса.

К моменту их образования (через 2-4 дня критического состояния) фаза гиперкоагуляции сменяется гипокоагуляцией, а локальные деструкции слизистых оболочек обнажают и эрозируют сосуды, что и создаёт предпосылки для возникновения кровотечений, которые в силу системной гипокоагуляции могут принимать профузный характер с высокой (до 40-60%) смертностью [Рысс Е.С., 1995].

При гастроскопии при этом выявляется картина множественных поверхностных эрозий слизистой оболочки. Иногда можно отметить и признаки синдрома Меллори-Вейса – трещин слизистой оболочки желудка. В остальной части кишечника также может наступать массивный аутолиз с отторжением ворсинок и нарастанием интоксикации.

Механизм возникновения острых язв желудочно-кишечного тракта связывают и с последствиями местных микроциркуляторных расстройств, возникающих при сепсисе и септическом циркуляторном шоке. Возникновение спазма сосудов кишечника, не относящегося к числу жизненно важных органов, поначалу является физиологически оправданным. Однако обратное восстановление микроциркуляции нередко запаздывает, что приводит к развитию гипоксических и ишемических повреждений тканей. Специальные клинические исследования, проведенные L.Oud и M.T.Haupt (1999) у 12 больных, перенесших септический шок, показали, что pH в толще слизистой оболочке желудка снижается с 7,33 сразу после стабилизации общего состояния до 7,26 через 24 часа, 7,20 - через 36 часов и остаётся сниженным (7,24) через 48 часов. Таким образом, гастро-интрамукозный ацидоз возникал и персистировал в течение не менее 48 часов у больных, даже выведенных из септического шока, что не зависело от нормализации гемодинамики, газообмена и КОС в сосудистом русле. Всё это несомненно способствовало развитию деструктивных процессов в слизистых оболочках, вплоть до появления острых эрозий и язв. Тяжесть таких процессов подтверждается тем, что, несмотря на восстановление центральной гемодинамики и газообмена, 10 (83%) из обследованных 12 больных в дальнейшем всё-таки погибли.

Для профилактики и лечения ДВС-синдрома используются умеренная системная гепаринизация (до 40-50 тыс. ЕД. в сутки) и глюкокортикоиды, инфузии реополиглюкина и других декстранов, введение трентала и курантила. В период профузных кровотечений используется лечение свежезамороженной плазмой, а при подострых и хронических формах ДВС-синдрома проводится плазмаферез [Шойхет Я.Н. и др., 1986; Баркаган З.С., 1988]. Плазмаферез позволяет удалить из кровотока активаторы гемостаза, продукты паракоагуляции, активизированные

факторы крови [Епифанова Н.Ю. и др. , 2003; Андриенко А.В. и др., 2005; Ройтман Е.В., Дементьева И.И., 2005]. В коррекции гиперкоагуляционных нарушений использовали и методику термоплазмосорбции, когда после эксфузии плазму больного выдерживали 60 минут в термостате при 56^0, затем центрифугировали и супернатант после пропускания через сорбционную колонку ВНИИТУ использовали для плазмозамещения. Это приводило к снижению уровня фибриногена, протромбинового индекса, фибрин-мономерных комплексов и Д-димеров с увеличением и времени свёртываемости крови по Ли-Уайту [Зарубин М.В., 2003].

Нам представляется наиболее патогенетически оправданным проведение массивного **плазмообмена**, когда наряду с удалением токсичных продуктов проводится и замещение свежезамороженной донорской плазмой со всеми нормальными компонентами гемостаза. Только таким образом можно разорвать сложившиеся порочные круги, не дающие возможности ликвидировать проявления ДВС-синдрома. Донорская плазма, как и цельная донорская кровь, при изолированном введении без удаления факторов, приведших к ДВС, будет подвергаться таким же воздействиям токсичных субстанций, которые привели к ДВС, и такая тактика может лишь оттянуть неизбежный неблагоприятный исход. С другой стороны, уже через несколько часов после плазмообмена можно наблюдать тенденцию к нормализации коагулограммы и прекращение кровотечений. При этом, к плазмообмену следует прибегать не дожидаясь разворачивания полной картины ДВС-синдрома с профузными кровотечениями. Такая терапия должна носить превентивный характер и начинаться при первых признаках надвигающегося осложнения – повышенной кровоточивости, выявлении эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и признаках коагулопатии, выявляемых при лабораторном исследовании.

С другой стороны, при уже наступивших геморрагических осложнениях проведение плазмообмена нередко оттягивают из опасений усиления кровотечения при гепаринизации. Такая тактика опасна, поскольку без ликвидации причин развития ДВС синдрома ликвидировать его практически невозможно и чрезмерное выжидание грозит лишь развитием необратимых органных расстройств.

В таких случаях плазмообмен необходимо проводить вообще ***без применения гепарина***, используя обычные гемоконсерванты на базе растворов натрия цитрата (глюгицир, ЦФГ, ACD, CPD и т.п.). И даже в случаях всего лишь угрозы кровотечений мы используем именно такую тактику антикоагуляции экстракорпоральной системы. Следует отметить, что даже не в критических ситуациях свыше 60% процедур плазмафереза за рубежом проводится с использованием в качестве антикоагулянта лишь растворов натрия цитрата [Korach J-M. et al., 2000].

Острые отравления

Они весьма многообразны и по характеру экзогенных токсичных веществ, механизмам их воздействий на разные ткани и органы, и способам их проникновения в организм - ингаляционно, с водой, пищевыми продуктами, через кожные покровы. При этом могут наблюдаться различные поражения области *входных ворот* - ожоги слизистой оболочки верхних дыхательных путей и респираторной паренхимы при ингаляционных поражениях, химические ожоги слизистой оболочки полости рта, пищевода и желудочно-кишечного тракта при пероральных отравлениях, химические ожоги кожных покровов при чрескожном пути отравляющих веществ (ОВ).

Тем не менее, наступают и значительные общие нарушения гомеостаза в результате прямого токсического воздействия проникших ОВ, а также вторичных метаболических расстройств в зависимости от механизмов поражающего воздействия ОВ.

При наступлении гемолиза (отравления уксусной кислотой, ядовитыми грибами) происходит резкое возрастание концентрации свободного гемоглобина с блокадой функции почек. Наиболее частым является нарушение процессов перекисного окисления липидов с накоплением конечных токсичных продуктов и подавлением антиоксидантной системы, снижением уровня супероксиддисмутазы, α-токоферола, церулоплазмина [Рык А.А. и др., 1997]. Возрастание активности протеолитических ферментов, в частности пептидаз, сопровождается повышением уровня среднемолекулярных олигопептидов и молекул с наличием свободных радикалов в своих структурах. Появление циркулирующих токсичных продуктов нарушает мембранные потенциалы с возбуждением агрегационной способности тромбоцитов; тромбоцитарная агрегация способствует выбросу гистамина и серотонина, что запускает дальнейший каскад реакций ДВС-синдрома. Эндотоксикоз сопровождается вторичной токсической иммунодепрессией.

В ряде случаев имеет место избирательный гепато-, нефро- или нейротропный эффект, чаще же всего, особенно на терминальной фазе расстройств, развивается полиорганная недостаточность с целым рядом порочных кругов, когда поражение гепатоцитов ещё больше нарушает процессы естественной детоксикации, а поражение клубочкового или канальцевого аппаратов почек замедляет выведение как первичного поражающего агента, так и вторичных продуктов нарушенного метаболизма. В частности, пропилтиоурацил, назначаемый при тиреокосикозе, может стимулировать образование антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA), способных вызвать тяжёлый аутоиммунный васкулит с лёгочным кровотечением. В таких случаях

плазмаферез обеспечивал надёжный лечебный эффект [Irani F. et al., 2009]. Такие же тяжёлые последствия наблюдались и при передозировке фенпробамата и здесь также удалось их купировать с помощью сеансов плазмафереза [Emet M. et al., 2009].

Практически во всех случаях отравлений применение эфферентной терапии патогенетически оправдано, а плазмаферез является в таких случаях наиболее универсальным методом, даже в тех случаях, когда с помощью диализа можно вывести низкомолекулярные ОВ (уксусная кислота, фенол), однако быстро наступающие расстройства метаболизма с накоплением средне- и крупномолекулярных токсичных веществ при помощи диализа купировать невозможно. Тяжёлые органные расстройства при этом способствуют формированию продуктов «летального синтеза», ещё более токсичных, чем первичные ксенобиотитки [Насекин В.А., 1999]. При гемосорбции тоже далеко не все токсичные соединения удаляются в достаточной степени. В частности, при отравлениях психотропными препаратами трициклического строения - антидепрессантами (имизин, амитриптилин), нейролептиками (клозапин, азалептин) и антиконвульсантами (карбамазепин), плазмаферез с отмыванием эритроцитов оказался более эффективным, чем гемосорбция [Максимов М.Б., 1999]. V.D. Nenov и соавт. (2003) также считают, что плазмаферез достаточно эффективен при отравлении грибами, амитриптилином, L-тироксином, верапамилом, карбамазепином, теофиллином и тяжёлыми металлами. E. Kolsal и соавт. (2009) также успешно вывели из отравления амитриптилином двухлетнюю девочку.

С помощью высокообъёмного плазмафереза с заменой удаляемого объёма свежезамороженной донорской плазмой в соотношении 1:1 удавалось купировать и крайне тяжёлые отравления бледной поганкой с печёночной комой [Jander S., Bischoff J., 2000; Малышев А.Ю. и др., 2002; Щукина Н.Н., 2007]. M.Valbonesi ранее (1986) также сообщал об эффективности массивного плазмафереза с удалением до 3-х литров плазмы при лечении больных с отравлениями бледной поганкой. На курс требовалось 4-7 таких сеансов, что позволило снизить летальность до 15% по сравнению с 80% у больных, которым проводился только гемодиализ и трансфузионная терапия. Использование эфферентной терапии наиболее эффективно в первые 48 часов после отравлений грибами [Ерёмин С.А. и др., 2006]. Е.А.Лужников и Ю.С.Гольдфарб (2005) отмечали, что является ошибочным ожидание доказательств неэффективности традиционной интенсивной симптоматической терапии, в то время как успешность лечения эндо- и экзотоксикозов обеспечивается ранним началом эфферентных детоксикационных мероприятий.

Не менее тяжкие последствия наступают и после укусов ядовитых змей. Так И.Н. Эфендиев и А.С.Максудов (2005) сообщают, что при отравлении ядом гюрзы

развивается тяжёлый эндотоксикоз с повышением уровней ЛИИ до 3,78 усл.ед., СМ до 0,49 усл.ед., АлАТ до 0,97 ммоль/л, креатинина до 129 мкмоль/л, что было существенно выше, чем в группе здоровых доноров ($p<0,001$). Применение плазмафереза у 32 больных позволило существенно снизить как общие, так и местные проявления отравления по сравнению с группой контроля (30 больных, которым плазмаферез не проводился) и снизить общий срок пребывания в стационаре в среднем на 7,2 койко-дня.

Тем не менее, использование и сорбционных методов детоксикации в комплексной терапии острых отравлений представляется оправданным, так же как и применение методов квантовой или окислительной терапии крови. Энтеросорбция также будет способствовать замедлению всасывания как первичного экзогенного продукта, так и вторичных энтерогенных токсичных соединений.

При острых отравлениях, когда тяжёлая эндотоксемия сопровождается нарушениями проницаемости мембран эндотелия с выходом из сосудистого русла жидкости и белка, гипопротеинемией, гиповолемией, нарушениями микроциркуляции, показан интенсивный плазмаферез с возмещением выводимого объёма нативной донорской плазмой. При этом общий объём плазмообмена может достигать 1 - 1,5 ОЦП [Александрова И.В. и др., 1999].

Своевременное проведение эфферентной терапии способно предотвратить наступление необратимых органических расстройств. Её начало возможно как в первичной острой фазе отравления, так и в "светлый промежуток", который в большинстве случаев отделяет первичную стрессорную фазу от наступления полиорганной недостаточности.

Всё вышесказанное в равной мере относится и к случаям острых **лучевых и радионуклидных поражений.** В этих случаях гемосорбция и плазмаферез, как изолированно, так и сочетанно, способны значительно снизить масштаб поражения, а также вторичных метаболических и тканевых расстройств. При этом эфферентная терапия показана не только в острой фазе поражения, но и в любые отдалённые сроки, поскольку даже фиксированные в тканях радионуклиды, как и соли тяжёлых металлов, способны периодически выходить в циркуляцию.

Инфекционные болезни

По данным ВОЗ в мире от инфекционных заболеваний ежедневно погибают до 16 миллионов человек. 30-50 млн инфекционных заболеваний ежегодно регистрируются в России. Из них 10-12% нуждаются в интенсивной терапии в результате развития инфекционного токсического шока, токсической энцефалопатии и поражений других жизненноважных органов. Причём наилучшие

результаты достигаются при наличии интенсивного лечения ещё до развития критического состояния [Pokrovsky V.I., 2005].

Практически нет инфекционных заболеваний, которые бы не сопровождались значительной интоксикацией, причём последняя обычно и определяет тяжесть состояния, являясь основным механизмом танатогенеза, существенно влияя на общий исход заболевания. Структура эндотоксикоза складывается из бактериальных эндо- и экзотоксинов, поступающих в циркуляцию продуктов воспаления и тканевой деструкции из первичных очагов воспаления, вторичных метаболических расстройств, таких же, как и упоминавшиеся выше при описании септических осложнений.

Клинические проявления различных инфекций многолики, также как и разнообразна тропность и избирательность органных поражений в результате эндотоксикоза. В одних случаях наиболее тяжелы токсические поражения миокарда *(дифтерия*), в других - печени (*вирусный гепатит, лептоспироз*), почек (*геморрагическая лихорадка с почечным синдромом),* головного мозга (*клещевой энцефалит, ботулизм, тифо-паратифозные инфекции*). *Кишечные инфекции* часто сопровождаются синдромом дегидратации с нарушениями центральной и периферической гемодинамики. Однако в большинстве случаев наблюдаются сочетанные поражения многих органов и систем.

В частности, развитию острой печёночной недостаточности при **вирусных гепатитах** способствует не столько прямое воздействие вирусов, повреждающих гепатоциты, сколько целый каскад метаболических расстройств с накоплением высокотоксичных продуктов. Так, активизация прооксидантных и угнетение антиоксидантных систем сопровождается накоплением свободных радикалов и токсичных конечных продуктов перекисного окисления липидов [Шувалова Е.П., Антонова Т.В., 1996]. Нарушение проницаемости мембран гепатоцитов способствует набуханию последних с развитием внутриклеточного ацидоза и гипоксии. Повреждение внутриклеточных органелл, в частности лизосом, сопровождается освобождением мощных протеолитических ферментов (гидролаз) с некробиозом гепатоцитов.

Однако, вирусная инфекция, в частности вирус гепатита В, запускает и каскад последовательных иммунопатологических реакций [Соринсон С.Н., 1998]. Именно Т-цитотоксические клетки, формирующие иммунный ответ, являются теми эффекторами, которые осуществляют цитолиз и гибель инфицированных гепатоцитов, главным образом тех, которые и содержат вирус В-антиген. Бурный иммунный цитолиз гепатоцитов часто становится преобладающим фактором патогенеза вирусного гепатита. Кроме того, формирующиеся циркулирующие иммунные комплексы (антиген + антитело + C_3 компонент комплемента) также вызывают неблагоприятные иммунопатологические реакции.

Особую опасность представляет ***фульминантная*** **форма гепатита** с массивным некрозом печени, которую ранее называли «острой жёлтой атрофией печени» [Соринсон С.Н., 1998]. Цитотоксические агенты при этом поддерживают активный аутолиз гепатоцитов с подавлением всех процессов регенерации [Ohnishi H., Nagaki N., 1993]. Развивающийся «взрыв лизосом» с выходом активных цито- и протеолитических ферментов вызывает прогрессирующий аутолиз и некроз гепатоцитов с переходом печёночной недостаточности в гепатоцеребральную. Накопление эндотоксинов подтверждается при этом и «парамецийным тестом» с ускорением в 4-6 раз времени гибели простейших в сыворотке крови таких больных [Учайкин В.Ф. и др., 1994]. Это объясняет закономерно развивающуюся острую почечную недостаточность (гепато-ренальный синдром), ускоряющую наступление полной полиорганной несостоятельности. В генезе неврологических расстройств в течении острого гепатита ведущую роль играют эндотоксины, накапливающиеся с нарастанием печёночной недостаточности. Однако нельзя исключить и прямого повреждающего воздействия вирусов гепатита на элементы центральной нервной системы, тем более, что в цереброспинальной жидкости обнаруживали как антитела против вируса гепатита С, так и РНК самого вируса, которые прослеживались ещё в течение года [Caudai C. et al., 1997].

Тяжёлый эндотоксикоз вызывает *вторичный токсический иммунодефицит,* который ещё более ослабляет сопротивляемость больного инфекции, тормозит выработку специфических антител. Имеются свидетельства того, что интенсивная терапия острого гепатита С внутривенными инфузиями высоких доз иммуноглобулинов способствует развитию в более позднем периоде (до двух лет) гипогаммаглобулинемии, являющейся предрасполагающим фактором хронизации вирусной инфекции [Christie J.M. et al., 1997].

Всё это с особой остротой определяет необходимость проведения детоксикации и эфферентной терапии на высоте проявлений синдрома эндогенной интоксикации [Баранова Л.В. и др., 1997; Бадьин Г.В., Гончарова О.Б., 1999], наряду с мерами по иммуностимуляции методами квантовой терапии, использованием непрямого электрохимического окисления крови, обладающего помимо детоксикационного ещё и бактерицидным действием. В частности, А.Д.Сафонов и соавт. (2003) проводили плазмаферез у 148 больных, что составило 72,5% от всех больных острым вирусным гепатитом В и В+С, лечившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. При этом отмечали прояснение сознания, исчезновение эйфории, адинамии, головных болей, сонливости, тремора, тахикардии, нормализовывался уровень средних молекул, увеличивалась продолжительность жизни парамеций. При отсутствии положительной динамики проводили повторные сеансы плазмафереза. L.J.Li и

соавт. (2005) положительных результатов добивались при проведении массивного мембранного плазмафереза с удалением до 3500 мл плазмы.

При наступлении печёночной комы наиболее эффективным был массивный мембранный плазмаферез с удалением до 5 литров плазмы, что способствовало снижению уровней билирубина на 40%, аммиака на 70%, метионина, фенилаланина и тирозина на 60% и эндотоксинов на 20%. В отличие от гемодиализа или гемосорбции, при мембранном плазмаферезе более полно удаляются высокомолекулярные токсичные продукты, в том числе и аутоантитела и иммунные комплексы, формируемые при тяжёлом течении гепатита В и усугубляющие поражение гепатоцитов [Valbonesi V., 1986]. Следует отметить, что при острой печёночной недостаточности метаболизм и инактивация натрия цитрата затруднена, однако при этих процедурах, несмотря на потенциальную его токсичность, применялся именно этот антикоагулянт, что, тем не менее, не препятствовало выведению больных из тяжёлой печёночной комы. Использование небольших доз гепарина позволяло при этом обходиться меньшими дозами и натрия цитрата.

Тяжёлые формы иктеро-геморрагического **лептоспироза** часто сопровождаются инфекционно-токсическим шоком с геморрагическим синдромом на 5-6-е сутки заболевания. С помощью плазмафереза удавалось снизить показатели интоксикации. В частности ЛИИ уже после первого плазмафереза снижался в 2,4 раза, наступало улучшение коагулограммы, особенно при ДВС-синдроме в стадии гипокоагуляции. Плазмаферез предотвращал развитие и полиорганной недостаточности [Городин В.Н., 2003]. M.Valbonesi (1986) с помощью массивного плазмафереза с удалением до 2,8 литров плазмы также удалось купировать острую почечно-печёночную недостаточность у 33 из 36 пациентов.

При таком вирусном заболевании как **геморрагическая лихорадка** с почечным синдромом характерным является развитие геморрагического синдрома на фоне инфекционно-токсического шока и острой почечной недостаточности [Рабинович В.И. и др., 2003]. При использовании плазмафереза в объёме 0,9 ОЦП с частичным замещением свежезамороженной донорской плазмой достигаются лучшие результаты, чем при изолированной диализной терапии [Матвеева И.Б. и др., 2005]. Положительные результаты обеспечивает и проведение плазмафереза перед гемодиализом [Рабинович В.И. и др., 2007].

О.Б. Мошарева и соавт. (1998) сообщали, что при ***дифтерии*** тяжёлый эндотоксикоз с токсическим миокардитом и аутоиммунной полирадикулопатией поддавался лечению плазмообменом с донорской плазмой, проводимом ежедневно до стойкой стабилизации состояния на фоне непрямого электрохимического окисления крови и введения противодифтерийной сыворотки, что позволило снизить летальность с 66% до 6%. Курсы плазмафереза позволяют

предупреждать не только ранние, но и поздние органные расстройства [Бережнова И.А., 1997; Воробьёв А.С., 1998]. А.С.Петрухин и соавт. (1998) также отмечали, что единственным способом воздействия на поздние неврологические осложнения является плазмаферез, проводимый в острой стадии болезни.

Конечно, должна проводиться и специфическая терапия с помощью специальной противодифтерийной антитоксической сыворотки. Однако при бесконтрольном её применении может наступить момент, когда весь токсин, содержащийся в крови, оказывается полностью связанным, а сыворотка продолжает вводиться. Это приводит к накоплению несвязанных антител, которые могут оседать на эндотелии мелких сосудов, вызывая их повреждения и усиливая проявления миокардита и нефрита. Плазмаферез позволяет предупредить такие осложнения [Панченкова Н.Р., Соколов В.А., 1996].

Тяжёлые интоксикации сопровождают и ***туберкулёзных*** больных, для которых также характерна иммуносупрессия, ещё более усугубляющаяся при активизации и длительном течении воспалительного процесса. Показания к эфферентной терапии возникают как в периоде подготовки к оперативным вмешательствам, так и в послеоперационном периоде [Иванов А.И., 2005].

При **кишечных инфекциях** определённое значение имеет и энтеросорбция, предотвращающая всасывание из просвета кишечника энтерогенных и бактериальных токсинов.

Надо признать, что на современном этапе эти вопросы не вызывают уже значительных разногласий и дискуссий и только слабость материальной базы и отсутствие подготовленных спеицалистов сдерживает более широкое внедрение методов экстракорпоральной детоксикации, эфферентной терапии и иммунокоррекции в практику инфекционных лечебных заведений.

Хотелось бы, тем не менее, обратить внимание на гораздо менее изученные вопросы ***постинфекционной реабилитации***, поскольку ликвидация основных проявлений инфекционных процессов ещё далеко не означает полное восстановление поражённых органов и систем. Во многих случаях токсичные патологические продукты, появившиеся в течение основного периода заболевания, разрушаются и выводятся одновременно с появлением внешних признаков выздоровления. Однако это происходит далеко не всегда.

В наибольшей мере это относится к вирусным гепатитам, когда дериваты билирубина, желчные кислоты, аммиак, продукты протеолиза и перекисного окисления липидов продолжают удерживать под "*токсическим прессом*" гепатоциты, блокируя их достаточно высокие потенциальные возможности к репарации. Это и является основной предпосылкой формирования *хронического гепатита* и в последующем *цирроза печени* со всеми печальными последствиями.

Точно так же после ликвидации основных проявлений дифтерии в организме остаются токсичные продукты, аутоантитела и иммунные комплексы, тропные к миокарду, и *токсический аутоиммунный дифтерийный миокардит* довершает в конечном итоге то, что не успела дифтерийная палочка на высоте инфекции. У 50% больных, перенесших дифтерию, наблюдаются и неврологические осложнения - поздняя полинейропатия по типу болезни Гийена-Барре [Носикова Е.В., 1998; Гончаревская Е.П., 1999].

Такой же реабилитации, возможно, требуют и больные, перенесшие энцефалиты. Кроме того, после ряда инфекций формируется практически настоящий «*синдром приобретенного иммунодефицита*» токсического генеза с последствиями не менее тяжкими, чем при специфическом вирусном СПИДе.

Всё это должно вызывать необходимость проведения восстановительных курсов эфферентной терапии, главным образом плазмафереза, в периоде ранней реконвалесценции. В первую очередь это относится к *гепатиту*. Среди детских инфекций подобным коварством отличаются *корь* и *скарлатина*, формирующие антитела, тропные к миокарду и нефрону, а также паротит с гонадотропными последствиями. Опасность представляет и внешне безобидная *краснуха*, перенесенная женщинами перед гестацией или в течение первого триместра беременности, что грозит дефектами развития плода.

В этих условиях детоксикация с выведением эндотоксинов и других патологических продуктов позволяет добиться перелома в течении заболевания. При этом наиболее эффективным видом эфферентной терапии является **плазмаферез**, позволяющий, помимо выведения эндотоксинов, удалить и все некомпетентные компоненты гуморального иммунитета. Замещение удаляемого объёма донорской плазмой способствует более эффективному восстановлению системы защиты и более быстрому и полному выздоровлению. Вспомогательную роль играют методы непрямого электрохимического окисления и озонирования крови, потенцирующие детоксикацию, и фото-гемотерапии (УФО и лазерное облучение крови), обладающие иммуностимулирующим эффектом. В целом значительно сокращаются расход антибиотиков и других дорогостоящих медикаментов, период нахождения пациентов в отделениях интенсивной терапии, общая продолжительность лечения, снижается летальность.

Хронические заболевания

Хроническими болезнями являются «болезни продолжительные, не проходящие спонтанно и редко полностью излечивающиеся» [Davis R.M. et al., 1999].

Синдром эндогенной интоксикации со значительными нарушениями биохимического и иммунного гомеостаза, резко утяжеляющий состояние больных, достаточно отчётливо виден при разных видах острых патологических состояний и заболеваний. Тем не менее, и при большинстве хронических заболеваний, когда внешних признаков эндотоксикоза нет, имеются существенные расстройства внутренней среды, также определяющие и масштаб проявлений и, что наиболее значимо, *хронизацию* течения этих болезней, невозможность выйти из ряда порочных кругов и добиться полного излечения.

Однако характер расстройств гомеостаза существенно отличается от описанных выше нарушений при острой патологии. Практически отсутствуют *острофазовые* БАВ, молекулы со свободными радикалами в своих структурах, отсутствуют нарушения проницаемости эндотелия и проявления токсического отёка интерстиция, полиорганной недостаточности. Эти пациенты внешне не отличаются от здоровых людей. Нарушения гомеостаза в этих случаях определяются чаще всего повышением концентраций каких-то естественных метаболитов, в результате либо увеличения скорости их воспроизводства, либо нарушений процессов их деградации и выведения из организма.

Эти патологические продукты, не имеющие такой ярко выраженной электрохимической активности, как упомянутые выше острофазовые БАВ и токсины, лишены избирательной способности адсорбироваться на поверхностно-активных сорбентах. Поэтому методы сорбционной детоксикации в таких случаях теряют свою эффективность и на первый план выходят чисто эфферентные методы плазмафереза.

Тем не менее, это не исключает добавления к курсу плазмафереза ещё и гемосорбции при наличии признаков интоксикации при обострениях некоторых видов хронических заболеваний. Обычно это один, максимум два сеанса гемосорбции, предшествующих курсу плазмафереза. Эфферентная терапия сочетается также и с методами фотогемотерапии для более эффективного восстановления сдвигов иммунной системы. Определённое значение сохраняет и энтеросорбция, главным образом для закрепления эффекта элиминации вредных веществ, особенно энтерогенного происхождения. В некоторых случаях используются и методы окислительной метаболической коррекции. То есть , и здесь мы имеем дело с комплексом экстракорпоральных методов коррекции расстройств гомеостаза, но во всех случаях на фоне проведения общепринятой медикаментозной терапии и иных методов лечения, используемых в клинической практике при тех или иных хронических заболеваниях, каждое из которых имеет свои особенности, требующие более детального рассмотрения.

Аллергии

Рост частоты аллергических заболеваний (до 20% населения) является результатом контакта человека со всё возрастающим числом **аллергенов**: **промышленных** (скипидар, никель, хром, дёготь, танин, лаки, смолы, дубильные вещества и др.), **пищевых** (яйца, цитрусовые, томаты, химические добавки), **растительных** (пыльца амброзии, тимофеевки и др.), **бытовых** (домашняя пыль, парфюмерия, стиральные средства, синтетические ткани), **сельскохозяйственных** (инсектициды, пестициды, дефолианты, удобрения), **лекарственных** (пенициллин, сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота и др.).

Возникновение аллергических заболеваний связано с несовершенством биотрансформации аллергенов в микросомальном аппарате печени (появление вторичных реакционноактивных соединений) и с дефектами иммунного реагирования (атопические формы), системы биотрансформации и элиминации иммунных комплексов.

Атопия представляется гиперреакцией иммунной системы против обычных и безвредных веществ окружающей среды. Аллергические антитела относятся к иммуноглобулинам класса Е (IgE). Продукция IgE В-лимфоцитами стимулируется цитокинами IL-4, IL-5 и IL-13, выделяемыми Т-хелперными лимфоцитами под влиянием аллергенов [Comoy E. et al., 1999; Kaminuma O. et al., 1999]. Связь IgE-антител с аллергенами (антигенами) с участием комплемента формирует стойкие иммунные комплексы, элиминация которых при аллергии затруднена. Часть из них остаётся в циркуляции (циркулирующие иммунные комплексы или ЦИК), остальные фиксируются в интерстиции органов-мишеней, возбуждая там иммунное или аллергическое воспаление. Среди этих органов-мишеней ведущее место занимают бронхиальное дерево, кожа и слизистые носовой полости.

Для аллергии характерно такое расстройство иммунной системы, как *гиперчувствительность I (немедленного) типа*, которая развивается в том случае, когда IgE-ответ направлен против в норме безвредных антигенов внешней среды, таких как цветочная пыльца, клещи домашней пыли или перхоть животных. Сенсибилизированные IgE тучные клетки выделяют при этом биологически активные медиаторы, которые и вызывают острую воспалительную реакцию с симптомами астмы или ринита [Ройт А. и др., 2000].

Триггерами, или провоцирующими факторами обострения аллергических реакций, выступают перечисленные выше аллергены, среди которых выделяется пыльца таких деревьев, как берёза, ольха, орешник, дуб, граб. Ведущая роль среди них принадлежит пыльце белой берёзы (Betula verrucosa), содержащей

главный аллерген Bet v 1, который можно обнаружить у 60% больных с IgE реакциями [Dormann D. et al., 1997; Werfel T. et al., 1999].

При атопических формах дерматитов и бронхиальной астмы возможна связь IgE-антител и аутоантигенов с активацией аллергических эффекторных клеток - тучных клеток и базофилов. IgE-аутоиммунные реакции, таким образом, объясняют обострения при тяжёлых формах атопии даже при отсутствии экзогенных аллергенов [Valenta R. et al., 1997]. При этом может возникать сенсибилизация и против *аутоантигенов*. Специальные исследования показали, что антигены *Aspergillis fumigatus* могут быть близкими к антигенной структуре собственных белков человека, поэтому при сенсибилизации к этому микроорганизму, и даже в его отсутствии, может поддерживаться аутореактивность и аллергические проявления [Appenzeller U. et al., 1999].

IgE-зависимая активация тучных клеток играет ведущую роль в развитии немедленной аллергической реакции [Hamelmann E. et al., 1999]. При этом тучные клетки могут производить различные медиаторы, включая фактор некроза опухоли (TNF-α) и много других цитокинов (интерлейкинов IL-1, IL-2 и т.п.). Более того, тучные клетки стимулируют образование большого числа высокоактивных поверхностных рецепторов для IgE и увеличивают уровень IgE-зависимых медиаторов секреции в ответ на повышение концентрации IgE. Тучные клетки (а в некоторых случаях и освобождённые из них цитокины) могут играть важную роль в запуске острых, подострых и хронических компонентов IgE-зависимых аллергических воспалений, что может влиять на развитие важных функциональных последствий этих реакций - гиперреактивности дыхательных путей [Galli S.J., 1997].

При аллергическом воспалении играют роль и эозинофилы, повышенный выброс которых стимулируется цитокинами IL-4 и IL-5 Т-хелперных клеток [Kaminuma O. et al., 1999]. Эозинофилы, в свою очередь, высвобождают в повышенном количестве энзимы, обладающие высокой протеолитической активностью, и способствуют возникновению эозинофильных инфильтратов. Базисные протеины эозинофилов способствуют освобождению гистамина мастоцитами, что говорит о тесной их кооперации [Джальчинова В.Б., Чистяков Г.М., 1999].

Значительная частота аллергических заболеваний у детей раннего возраста и даже новорождённых говорит о возможности их перинатальной сенсибилизации, особенно при наличии аллергии у их матерей. Способствующими факторами являются нарушения течения беременности (токсикозы, угрозы преждевременных родов) и используемые при этом в значительных количествах лекарственные препараты. В таких случаях повышенные концентрации иммуноглобулинов, в том числе и IgE, обнаруживаются и у новорождённых ещё в течение нескольких месяцев после рождения [Гавалов С.М., 2001].

В индустриальных странах до 20% населения страдают от аллергических симптомов I типа - ринитов, конъюнктивитов, бронхиальной астмы [Dormann D., 1997]. Наиболее ранними проявлениями аллергии, нередко буквально с первых дней жизни, являются **кожные** - так называемые *диатезы (золотуха),* с волнообразным течением, переходящие в более позднем возрасте в распространённый, упорный, непрерывно рецидивирующий ***нейродермит.***

Атопический дерматит часто сопутствует бронхиальной астме и аллергическим ринитам. Исследования показывают активацию цитокинов IL-3, IL-4, IL-5, IL-15. Клинические проявления во многом зависят и от реакций организма на экзогенные аллергены [Leung D.Y.M., 1997]. Тем не менее, роль антигенов могут играть не только продукты внешнего происхождения, но и бактериального, в частности – *Staphylococcus aureus*, которые можно выделить у 95% больных с атопическим дерматитом. Такие бактериальные суперантигены могут активировать как Т-клеточные местные механизмы, так и продукцию IgE [Hertz U. et al., 1999].

Длительность течения нейродермита косвенно свидетельствует о неэффективности традиционных методов лечения, направленных, как правило, на локальные места поражения кожи. Даже гормональные мази приводят лишь к временному эффекту.

Наиболее патогенетически обоснованным подходом к лечению этого кожного лишь по локализации поражений заболевания представляется эфферентная терапия, направленная на выведение из организма аллергенов, аутоантител, иммунных комплексов и других патологических метаболитов, создающих ряд порочных кругов, разорвать которые ни сам организм, ни какие-либо лекарственные препараты, не в состоянии. То есть лечение должно быть направлено не столько на локальные участки поражений, сколько на устранение условий их возникновения и хронизации. И наилучшим образом это может быть обеспечено при плазмаферезе. Так, И.В. Андожская и соавт. (1998), обобщая семилетний опыт использования плазмафереза в лечении 100 больных с нейродермитом, указывает на высокую эффективность (87%) этого метода, хотя мы на своём опыте лучших результатов достигаем добавлением к курсу из 4 операций плазмафереза ещё и гемосорбции с одновременным облучением крови ультрафиолетовыми или лазерными лучами и последующей энтеросорбцией. Таких же результатов достигли и И.М.Ровдо и соавт. (2008), сочетая сеансы плазмафереза с последующей биоспецифической гемосорбцией на сорбентах, связывающих IgE.

Аллергические дерматиты представляют опасность и при беременности, когда многие противоаллергические препараты представляют опасность для развития

плода и предпочтительными в таких случаях также являются курсы плазмафереза [Дёмина Т.Н. и др., 2009].

Локальные экземоподобные дерматиты также имеют аллергическую природу. В частности, *периорбитальная экзема* и *дерматит век* являются разновидностью контактного аллергического дерматита. Причинами могут быть глазные мази, кремы для лица, тени для век и макияж, шампуни и даже лак для ногтей [Ockenfels H.M. et al., 1997].

Крапивница является эпизодическим и преходящим аллергическим поражением кожи, хотя описана и ***хроническая крапивница***, при которой в крови больных обнаруживаются IgG-антитела против высокоактивных IgE-рецепторов. Удаление их с помощью плазмафереза приводит к клинической ремиссии [Greaves M.W., O'Donnell J., 1995]. Сообщают и о сочетанном применении плазмафереза с экстракорпоральной иммунофармакотерапией с помощью полиоксидония [Эфендиева Н.Э. и др., 2001]. Применение метода иммуносорбции IgG-антител обеспечивало почти полное исчезновение аутоантител с регрессивей заболевания в течение 8 месяцев [Коновалов Г.А., 2009]. Jiang X. и соавт. (2008) значительного успеха добились с помощью **каскадного плазмафереза** в случае хронической крапивницы, резистентной к лечению дексаметохзоном и гамма глобулином.

Учитывая большую частоту выявления паразитов у таких больных (лямблиоз, описторхоз, токсокароз), целесообразно проводить дополнительное обследование и при обнаружении паразитов назначать соответствующую терапию (тиберал, флагил, билтрицид, декарис) [Чахирева Н.Е. и др., 2001]. Хроническая крапивница может сопровождать заболевания, вызванные вирусами гепатита В и С, ВИЧ, Эпштейна-Барр, Коксаки А и В, инфекционного мононуклеоза. При этом острая крапивница может перейти в хроническую форму.

Такой же эпизодический **отёк Квинке** или чётко ограниченный ангионевротический отёк кожи и подкожной клетчатки обычно поражает губы, язык, гортань, ткани глазницы. Тем не менее, он иногда представляет опасность для жизни при распространении отёка на гортань с развитием тяжёлого удушья. Этот отёк, как правило, идиопатический, но может быть спровоцирован и рядом медикаментов, в том числе и нестероидными противовоспалительными препаратами. Патогенетическим механизмом может быть накопление брадикинина в результате подавления механизмов его деградации [van Rijnsoever E.W. et al., 1998].

Другим фактором патогенеза такого отёка является появление аутоантител против особого белка, ингибирующего С1-компонент комплемента (С1-ингибитор), дефицит которого способствует повышенной сосудистой проницаемости некоторых локальных зон сосудистого русла, чаще всего на лице, животе, конечностях. До недавнего времени сопутствующая такому внезапному отёку

обструкция верхних дыхательных путей могла привести к летальному исходу до 50% больных. Разрешающим толчком для такой реакции может быть возрастание содержания сосудистоактивных пептидов кининового каскада, в частности уже упомянутого выше брадикинина при аллергических реакциях [Valsecchi R. et al., 1997].

Крайне тяжело протекает идиосинкратический системный синдром **Лайелла** (Lyell) или Стивена-Джонса **- эпидермальный токсический некролиз** токсико-аллергической природы с обширным поражением не только кожи, но и слизистых оболочек, возникающий как реакция на приём ряда медикаментов (сульфаниламидов, антибиотиков). Иногда играют роль вирусные инфекции и даже реакции отторжения трансплантатов. Летальность при этом достигает 25-75%. В частности, описан летальный исход у больного с синдромом Лайелла после введения ципрофлоксацина. Большинство гипотез основаны на аутоиммунных процессах с инфильтрацией кожи цитотоксическими Т-клетками (CD8+), моноцитами и макрофагами, отложением ряда цитокинов (TNF-α), способствующих экстенсивному апоптозу кератиноцитов [Livasy C.A., Kaplan A.M., 1997].

Эфферентная терапия в состоянии достаточно быстро, иногда уже после первого сеанса плазмафереза, прервать такую реакцию и привести к стойкому излечению [Рагимов А.А., Велиева Н.Р., 1999; Верхнев В.А., Ведерникова О.Л., 2002; Джоджуа Т.В. и др., 2003; Наливкин А.Е., Ражева И.В., 2004; Максудов А.С. и др., 2005]. G. Bamichas и соавт. (2002) использовали массивный мембранный плазмообмен с удалением 2-4 литров плазмы от 2 до 5 сеансов, проводимых через день или ежедневно, с возмещением свежезамороженной плазмой и альбумином. В Японии с успехом используют для лечения не только обычный, но и каскадный плазмаферез [Yamada H., Takamori K., 2008].

Упорное течение имеет вазомоторная **рино-синусопатия**, часто сопровождаемая аллергическими конъюнктивитами. При аллергическом рините образуются воспалительные инфильтраты из различных клеток с освобождением ими медиаторов воспаления (гистамин, лейкотриены, цитокины), которые привлекают клетки и способствуют их трансэндотелиальной миграции, что создаёт порочные круги, разорвать которые сам организм уже не в состоянии. Внешне безобидный насморк может продолжаться в течение многих лет, однако нередко присоединение и бронхиальной астмы. Этому способствует ограничение носового дыхания. Вдыхание холодного воздуха без его увлажнения и задержки микробов в полости носа способствует развитию и поддержанию катарального воспаления в трахеобронхиальном дереве, что также запускает и закрепляет аллергическое воспаление в дыхательных путях. Поэтому отношение к такому риниту должно быть не менее серьёзным, чем к бронхиальной астме.

Кишечные формы аллергии характеризуются внезапными дискинезиями кишечника, желчевыводящих путей. В стоматологии характерны т.н. протезные или медикаментозные стоматиты [Иорданишвили А.К., 2001]. В отдельную форму выделяют **эозинофильный эзофагит**, характеризующийся возникновением преходящих дисфагических расстройств. При эзофагоскопии обнаруживают локальные сужения пищевода, а при биопсии в слизистой оболочке определяется высокое содержание эозинофилов. При этом нередко выявляется эозинофилия в крови, а также и другие проявления аллергии, в частности – бронхиальная астма [Van Rosendaal et al., 1997; Brito E.M., Barbosa A.J., 1998].

Наиболее серьёзным проявлением аллергии является **бронхиальная астма**, представляющая наибольшую опасность и наибольшие трудности в лечении.

По данным американской статистики астмой в США страдают около 15 млн человек с потерей до 100 млн учебных или рабочих дней в год [O'Hollaren M.T., 1998]. Однако даже в такой стране с высокоразвитой медицинской помощью, где общие затраты на лечение больных с бронхиальной астмой составляют до 6,2 млрд долларов в год, смертность от бронхиальной астмы возросла с 13,4 на 1 млн населения в 1982 году до 18,8 на 1 млн населения в 1992 году. Астма является также одной из важных причин инвалидизации, потери трудоспособности у взрослых и учебных дней у детей [Smith D.H. et al., 1997]. Появлению астмы часто длительное время предшествуют другие проявления аллергии, в частности - аллергический ринит [Peters E. et al., 1999]. При этом 78% больных астмой имеют симптомы ринита, а 38% больных ринитом страдают и астмой [O'Hollaren M.T., 1998].

При астме появляются и персистируют клоны активированных Т-хелперов (CD-4), сенсибилизированных аллергенами – антигенами из окружающей среды или вирусами, которые задерживаются в лёгких. Цитокины этих клеток (IL-3, IL-5, а также гранулоцит-колонии-стимулирующий фактор) активируют эозинофилы, которые возбуждают эозинофильное воспаление слизистых оболочек и выделяют IL-4, стимулирующий, в свою очередь, продукцию IgE. Это приводит к повреждению эпителия, гиперсекреции слизи и сокращению мышц бронхов (бронхоспазм) [Kon O.M. et al., 1999; Федосеев Г.Б., 2001]. Кроме того, по мере развития и утяжеления астмы наступают и другие расстройства гомеостаза, в частности, истощается активность антиоксидантной системы с нарастаниеми продуктов перекисного оксиления липидов и высоким уровнем свободных радикалов. Это ещё больше поддерживает аллергическое хроническое воспаление и также требует особых мер по коррекции таких расстройств [Богомолова И.К. и др., 2006].

К сожалению, общепринятые лечебные мероприятия при этих разнообразных проявлениях аллергии носят, в основном, *симптоматический* характер -

различные *мази* для снятия нестерпимого зуда при кожных проявлениях, *сосудосуживающие* в виде капель (галазолин, санорин) при ринитах, *муко- и бронхолитики* при бронхиальной астме. В лучшем случае эффекта добиваются назначением *гормональных* препаратов. Следует иметь в виду и потенциальные опасности гормональной терапии. Даже, на первый взгляд, безобидные носовые капли с бетаметазоном способны, ещё до клинических проявлений Кушинг-синдрома, приводить к задержке роста детей [Malozowski S. et al., 1999].

В течение длительного времени практикуется специфическая иммунотерапия возрастающими дозами аллергенов, вводимых подкожно, перорально, сублингвально или интраназально. Этот процесс называют также *гипосенсибилизацией* или *десенсибилизацией*, поскольку направлен на снижение чувствительности органа-мишени к этим аллергенам. Как правило, это ингаляционные аллергены – домашняя пыль или мельчайшие клещи Hymenoptera. Хотя эта терапия используется уже около 80 лет, однако до сих пор не вполне ясны механизмы её действия, и эффективность её не постоянна [Ebner C., 1999].

Вызывают сомнения и возможности экстракорпоральной *селективной иммуносорбции*, в частности к антигену домашней пыли. И не только из-за риска вызвать анафилактические реакции в результате массивной дегрануляции базофилов, носителей специфических IgE, с выбросом серотонина, гистамина, медленно реагирующей субстанции А, вплоть до развития анафилактического шока. Главные возражения вызывают факты *поливалентности* аллергии. Практически нет больных с бронхиальной астмой, которые были бы сенсибилизированы к одному какому-то аллергену. Со временем их круг расширяется до нескольких десятков.

Несмотря на то, что работами многочисленных исследователей уже доказана эффективность введения эфферентной терапии в комплекс лечебных мероприятий, эта тактика до сих пор не находит широкого применения. В некоторых случаях диагноз бронхиальной астмы устанавливают лишь после нескольких лет течения заболевания под видом *астматического бронхита, бронхита с астматическим компонентом*, затем *предастмы*, а окончательный диагноз ставится лишь перед началом гормональной терапии. Нередко возникновение бронхиальной астмы происходит на фоне уже длительно протекавших кожных проявлений или риносинусопатии.

Тем не менее, при всех этих перечисленных видах аллергии по-настоящему патогенетическим лечением является **эфферентная терапия,** направленная на удаление из организма антигенов - аллергенов, блокирующих рецепторы антител, ингибиторов, продуктов тканевой деградации, медиаторов воспаления, лейкотриенов и иммунных комплексов. Снижение концентрации БАВ ведёт к

восстановлению β-адренергической рецепции, уменьшает резистентность к бронхолитикам [Шелягина Е.Д., 1999]. Деблокирование рецепторов и удаление ингибиторов Т-супрессорной активности при плазмаферезе ведёт к восстановлению активности Т-лимфоцитов, что способствует активации и альвеолярных макрофагов. Деблокада рецепторов фагоцитов способствует более эффективной естественной элиминации аллергенов. В целом это обеспечивает более стойкую ремиссию. Сопутствующая **квантовая терапия** также способствует нормализации процессов дифференцировки Т-лимфоцитов с повышением активности Т-супрессоров и снижением продукции IgE, ликвидации биохимических расстройств [Ракита Д.Р., Урясьев О.М., 1997]. Использование фотогемотерапии красным светом даже в режиме монотерапии оказывало благоприятный эффект на течение бронхиальной астмы [Палеев Н.Р. и др., 2008].

Удаление плазмы при плазмаферезе стимулирует выброс в циркуляцию *свежих* компонентов и способствует нормализации метаболизма, в частности, процессов перекисного окисления липидов с повышением активности антиоксидантной системы. Уменьшение уровня биологически активных веществ способствует нормализации обмена фосфолипидов мембран. Всё это приводит к устранению иммуноаллергического воспаления с восстановлением чувствительности и реактивности бронхов и ликвидации бронхообструктивного синдрома. Действие эфферентной терапии продолжается и в более отдалённый период. Все вновь поступающие в циркуляцию компоненты гомеостаза, молодые формы клеток, пришедшие на смену *старым,* в *освежённой* среде на более длительный срок сохраняют свои генетически предопределённые свойства и функции, что способствует *разрыву* многих сформировавшихся *патологических кругов*, выходу на более стойкую ремиссию. В частности, А.Н. Чемерис и А.А. Дмитриев (2009) отмечают, что положительный эффект после курсов плазмафереза наступает на 5-7 дни после начала лечения и длится от нескольких месяцев до двух лет. Это находит совё подтверждение и в нашей клинической практике.

Гемосорбция в последние годы всё более уступает место плазмаферезу, как наиболее эффективному методу удаления **всех** патологических продуктов, независимо от их способности адгезироваться и адсорбироваться на активированные поверхности сорбентов. Исключение представляет так называемая "*аспириновая"* или *"простациклиновая"* форма бронхиальной астмы, при которой сорбционные методы достаточно эффективны. Тем не менее, гемосорбцию и до сих пор с успехом используют в лечении бронхиальной астмы, в том числе и на стадии латентного доклинического течения или предастмы [Комов В.В., 2004].

Плазмаферез, способствующий выведению патологических продуктов, может ликвидировать и те причины, которые вызывали иммунные расстройства, и создать условия для постепенного их обратного развития.

Плазмаферез может проводиться в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном. А.Р. Татарский и соавт. (1995) после удаления 1500-1800 мл плазмы в течение 20 минут внутривенно вводили 1000 мг метипреда, что позволяло существенно снизить депрессивное влияние пульс-терапии и добиться хорошего клинического эффекта с ремиссией до 6-8 месяцев. Благоприятный результат использования безаппаратного мембранного плазмафереза совместно с иммуномодулятором диуцифоном был достигнут и Г.М.Мещеряковой (1999). Возможно сочетание плазмафереза с последующей плазмосорбцией с использованием специфического иммуносорбента для удаления IgE [Алтынова Е.В. и др., 2006].

Бронхиальная астма оказывает неблагоприятное влияние и на течение беременности, способствуя токсикозам, с угрозой прерывания беременности и преждевременных родов, аномалиям родовой деятельности, гипоксии плода. Всё это делает показанным проведение плазмафереза и у этой категории больных [Дорогов Р.А. и др., 2007].

Изучение расстройств биохимического гомеостаза показывает значительные нарушения системы перекисного окисления липидов с накоплением токсичных конечных продуктов и подавлением антиоксидантной защиты; определяются повышенные концентрации гистамина, серотонина, среднемолекулярных олигопептидов. Поэтому представляется важным не только удаление патологических иммуноглобулинов, антител и иммунных комплексов, но и нормализация биохимического гомеостаза.

Практически при всех перечисленных видах аллергий - как при внешне не выраженных ринитах или кожных формах, так и при тяжёлой бронхиальной астме, целесообразно проведение **полного курса** эфферентной терапии и иммунокоррекции, поскольку никогда нет гарантии, что более лёгкие проявления аллергии не трансформируются в тяжёлые. С этой точки зрения неоправданное затягивание с признанием факта диагноза бронхиальной астмы, регистрируя лишь *астматические компоненты* бронхита и *предастму*, не даёт возможности своевременно ликвидировать фон нарушений гомеостаза, способствующий закреплению патологических аллергических реакций. Гораздо легче предотвратить прогрессирование первичных, ещё функциональных расстройств, чем добиться обратного развития органических нарушений - тяжёлого гнойного обструктивного эндобронхита, эмфиземы с разрушением эластического каркаса паренхимы лёгких.

Использование плазмафереза в начальных фазах формирования бронхиальной астмы часто встречает возражения клиницистов, считающих

вполне достаточным назначение препаратов. Однако А.К. Самотолкин (1996) добился достаточно хороших результатов у больных с «предастмой» с помощью плазмафереза, считая, что элиминация медиаторов воспаления и бронхоконстрикции стимулирует макрофагальную систему и комплемент. При всей инвазивности методики, плазмаферез у таких больных вполне может быть применён даже в амбулаторных условиях. Это подтвердил и наш собственный опыт использования плазмафереза на начальных стадиях астмы, в том числе и у детей, когда удавалось почти полностью прервать патологический процесс.

В комплекс мероприятий эфферентной терапии, помимо собственно плазмафереза, включалось удаление и около 1/3 циркулирующих лимфоцитов, в том числе и обладающих «патологической памятью» - продуцентов аутоантител, что позволяло добиваться более стойкой ремиссии. Помимо этого, проводилось облучение крови в экстракорпоральном контуре лазерными лучами на гелий-неоновом аппарате ШАТЛ с мощностью излучения на конце световода до 15-20 мВт, вполне достаточной для проникновения через стенки кровопроводящей магистрали, расположенной в специальной сферической камере.

Учитывая часто сопутствующую аллергическую риносинусопатию, проводилось и дополнительное облучение полостей носа тем же световодом аппарата ШАТЛ, а также гайморовых, лобных и носовых пазух инфракрасным лазером «Софтлазер» или «Рубин», проникающим в ткани до 8 см. Целесообразность последнего объясняется необходимостью ликвидировать очаги хрониоинфекции, как один из возможных пусковых механизмов возбуждения аллергических реакций. Даже при отсутствии каких либо симптомов со стороны рино-синусной зоны, она может считаться одной из влиятельных рефлексогенных зон, способствующих аллергизации, зоной первого контакта с вдыхаемыми аллергенами. Поэтому санация полостей носа и пазух патогенетически оправдана, также как и возможное рефлекторное воздействие на эту чувствительную зону. Кроме того, улучшение состояния верхних дыхательных путей способствует большему согреванию и увлажнению вдыхаемого воздуха, задержке аллергенов, блокаде назально-бронхиального рефлекса [O'Hollaren M.T., 1998]. Более того, учитывая значительный риск присоединения астмы у больных с аллергическим ринитом, более интенсивное лечение последнего может являться одним из методов профилактики астмы.

Существенный вклад в нормализацию гомеостаза вносит и аэроионотерапия. В кабинет с люстрой Чижевского больные у нас поступают сразу по окончании сеанса плазмафереза для отдыха и лучшей адаптации к сокращению циркулирующего объёма плазмы. В дни, когда плазмаферез не проводится, больные приходят только для аэроионотерапии (всего 10 сеансов по 1 часу).

Дополняет этот комплекс эфферентной терапии энтеросорбция, позволяющая ограничить поступление энтерогенных токсинов, которые могут поддерживать

аллергические реакции, а также и для выведения из циркуляции среднемолекулярных эндотоксинов. Курсы энтеросорбции могут периодически повторяться и после плазмафереза через каждые 2-3 месяца по 2 недели.

К сожалению следует признать, что полностью вылечить больных с аллергиями практически невозможно и такие пациенты будут в дальнейшей жизни нуждаться в повторных курсах эфферентной терапии, что и подтверждается клинической практикой. Так, С.В.Варламова и соавт. [2003] сообщает о проведении 8 курсов плазмафереза (по 4 сеанса каждый) за 10 лет больной с атопическим синдромом с сохранением достаточно стабильного уровня ремиссии в среднем 1,6 года.

Несколько особняком стоит довольно редкое заболевание - **субсепсис Висслера-Фанкони** («аллергосепсис»), характеризующийся суставным синдромом (отёк, скованность движений), гектической лихорадкой, эфемерной розеолёзной сыпью на теле, высоким лейкоцитозом со сдвигом влево, тромбоцитозом (от $400\text{-}600 \cdot 10^9$/л до $1000 \cdot 10^9$/л), головными болями и возрастанием уровня IgE в 3-4 раза. Здесь также помогают частые повторные сеансы плазмафереза в течение длительного времени [Васильев С.А., Белинин Г.Ю., 1998]. У пациентки с таким заболеванием, проходившей лечение в нашем отделении, наблюдалась и картина распространённых инфильтратов в лёгких с быстрым обратным развитием в течение курса плазмафереза.

В этом же ряду стоит и **синдром Черга-Штрауса** (Churg-Straus) - аллергический васкулит (ангиит) и гранулематоз. Нередко развивается на фоне стероидной терапии бронхиальной астмы. Возникает эозинофильная лимфаденопатия на фоне эозинофилии крови с тяжёлым васкулитом, вплоть до фатального исхода. Применение высоких доз стероидов, а иногда и циклофосфамида не всегда успешно. Это подчёркивает необходимость настороженности при назначении стероидов больным бронхиальной астмой [Churg A. et al., 1998].

Аутоиммунные заболевания

За последние четыре десятилетия возросло понимание, что многие болезни человека связаны, по крайней мере отчасти, с расстройствами иммунной системы, которая вместо присущей ей функции защиты здоровья и самой жизни организма, допускает саморазрушающие иммунные процессы. Свидетельств, подтверждающих аутоиммунную концепцию, сейчас множество. Хорошо известны и триггеры, провоцирующие эти процессы - такие как бактериальные и вирусные инфекции, пищевые продукты и даже лекарства. Антитела и лимфоциты у

больных показывают реакции со специфическими структурами организма, такими как ядра клеток и рецепторы, или ткани (коллаген, мышцы). Иммунные комплексы, обнаруживаемые и в циркуляции и в тканях, особенно в сосудистой стенке, являются инициаторами реакций иммунного воспаления или атопии. Некоторые этиологические механизмы, такие как эндокринные, генетические, инфекционные, экологические, также как и возрастные процессы, являются участниками развития множества аутоиммунных болезней [Geva E. et al., 1997; Черешнев В.А. и др., 2006].

В нормальных условиях в организме действует система защиты в виде выработки *антител* к любым чужеродным антигенам, которые разными способами могут проникнуть в организм. Такими антигенами могут быть вирусы и бактерии, клетки чужеродных тканей (например, при трансплантации), белковые молекулы.

Сам по себе факт появления **аутоантител**, то есть антител против *собственных* антигенов - компонентов разных тканей организма, является биологической загадкой. Такой процесс не свойственен нормальному организму, поскольку грозит неуправляемым саморазрушением собственных тканей без видимых причин и даже полной его гибелью. Поэтому и блокируется появление антител к собственным антигенам. Однако полностью отрицать физиологическую роль выработки антител против собственных аутоантигенов было бы не совсем корректно. Появление антител против *повреждённых* в результате каких-либо причин собственных клеток играет даже своего рода *саногенную* роль, поскольку позволяет быстрее удалить их из организма. Об этом свидетельствуют факты резкого возрастания уровня аутоантител у оперированных больных в раннем послеоперационном периоде [Лютфалиева Г.Т. и др., 2006]. Тем не менее, такой механизм выгоден организму лишь до определённых пределов. В тех случаях, когда антитела начинают и продолжают своё воздействие и против неизменённых клеток, такой процесс становится уже патологическим, поскольку приводит к самопрогрессирущей аутоиммунной патологии.

Фундаментальные законы иммунологии были основаны на постулате, что аутореактивные клоны лимфоцитов элиминируются в процессе онтогенеза. Однако, возможно, в результате какой-то *мутации* может возникнуть клон иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов), у которых не блокируется такая способность выработки антител к собственным антигенам [Бойд У., 1969]. Если по каким-то причинам системы распознавания и элиминации таких «запрещённых» клонов ослаблены, то последние начинают пролиферировать, выделять аутоантитела против определённых тканей, что и способствует развитию аутоиммунных заболеваний [Mackay I.R., 1961].

Толерантность лимфоидных клеток связывают с «цензорной» функцией тимуса (вилочковой железы). Нарушение этой функции может приводить к отмене

толерантности. Недостаток популяции Т-лимфоцитов супрессоров приводит к неконтролируемой пролиферации клона В-клеток при аутоантигенной стимуляции [Fudenberg H.H., 1971].

Другим пусковым механизмом может быть *инфекция*. Токсин может *наложиться* на какую-то часть клетки и сделать её якобы чужеродной, к которой уже может быть выработано антитело. Даже некоторые лекарства могут «*сесть*» на клетки и сделать их чужими. Так, *хинидин* способен вызвать появление аутоантител против собственных тромбоцитов и спровоцировать тромбоцитопению. Вирусы, и особенно ретровирусы, долго считались этиологическими факторами, ответственными за развитие системных аутоиммунных болезней. Очень вероятно, что внутриклеточные вирусы могут использовать некоторые аутоантигены или их части для своего размножения и роста. Может сформироваться комплекс между вирусом и аутоантигеном, нарушая тем самым толерантность иммунной системы к собственным аутоантигенам [Tzioufas A.G., Moutsopoulos H.M., 1996]. В частности, описан случай развития у 19-месячного ребёнка острой демиелинирующей энцефалопатии с тромбоцитопенией и поражением печени на фоне инфекции герпесвирусом HHV-6, антигены которого обнаружены в спинномозговой жидкости [Kamei A. et al., 1997]. Кроме того, была выявлена и связь HHV-8 с миеломой и моноклональной гаммапатией [Marcelin A.-G. et al., 1997], а также и с саркомой Капоши [Parravicini C. et al., 1997].

Chlamidia pneumoniae является этиологическим фактором инфекций респираторного тракта, однако выявлена её роль в генезе и многих аутоиммунных болезней, включая атеросклероз. Так, при болезни Кавасаки (Kawasaki) - остром воспалении коронарных сосудов у детей младше 5 лет - выявлены IgM-антитела к *C. pneumoniae*. Есть сведения и о её роли в развитии легочного саркоидоза, аутоиммунного увеита и конъюнктивита, болезни Бехчета [Numazaki K. et al., 1997].

При многих стрессовых ситуациях, включая перегревание организма от разных причин, образуются особые «термо-шоковые протеины» (HSP72), предохраняющие клетки от повреждений. Они очень иммуногенны и могут действовать подобно антигенам инфекционных агентов, поэтому против них могут вырабатываться антитела. И действительно, аутоанти-HSP выявляются при различных аутоиммунных болезнях. HSP72 (72 kD) выявляются в ткани щитовидной железы и в ретробульбарных фибробластах у больных с болезнью Грейвса (Graves) вдвое чаще и в бóльших количествах, чем у практически здоровых ... курящих(!) [Prummel M.F. et al., 1997]. Эти наблюдения показывают, отчасти, возможную роль стрессорных ситуаций в запуске последующих аутоиммунных заболеваний, и, кроме того, ещё одну негативную сторону курения,

также приближающегося к факторам, приводящим к патологическим расстройствам иммунной системы.

Некоторые чужеродные антигены могут иметь свойства, близкие к собственным антигенам, и антитела, закономерно вырабатываемые против первых, могут ошибочно реагировать и с такими собственными антигенами по типу "*отмычки и замка*" по Винеру (как известно, замок в норме отмыкаемый своим ключом, можно открыть и какой-то похожей на него отмычкой).

Под воздействием какого-либо инфекционного агента может наступить «молекулярная мимикрия», активирующая клональную экспансию аутореактивных Т-клеток, которые, активированные в свою очередь микробными пептидами (антигенами), начинают перекрёстно реагировать и с элементами собственных тканей (эпитопами их антигенов). Это способствует развитию и закреплению аутоиммунных процессов [Barnabe V. et al., 1997].

При этом среди Т-лимфоцитов существует определённая «специализация». Т-киллеры (цитостатические клетки-убийцы) несут в себе исполнительную функцию уничтожения чужеродных и даже аутоантигенов, если они получают такую команду. Т-хелперы запускают процесс антителообразования В-лимфоцитами, а Т-супрессоры угнетают этот процесс. Поэтому при большинстве аутоиммунных болезней существует перекос в этом балансе Т-клеток - хелперы преобладают над супрессорами [Алексеева И.Н., 1980; Калинин А.П., Неймарк М.И., 1994].

Большая загадка аутоиммунных реакций - как внутриклеточные антигены становятся доступными для иммунной системы? Это может быть при повреждении клеток с освобождением внутриклеточных структур в циркуляцию, а также при активной транслокации аутоантигенов из ядра или цитоплазмы с появлением их на поверхности клеток. Если генерация аутоантител или аутореактивных Т-лимфоцитов является ответом на тканевые повреждения, то они находят этот орган и повреждают его. Транслокация ядерных частиц и компонентов цитоплазмы на мембраны клеток программирует смерть этой клетки *(апоптоз).* Морфологические признаки апоптоза характеризуются сокращением цитоплазмы, уплотнением ядра, пузырьками на поверхности, сморщиванием клетки. Таким образом, апоптоз является механизмом, при котором внутриклеточные аутоантигены могут выйти на мембрану клетки и оказаться объектом для воздействия иммунной системы [Tzioufas A.G., Moutsopoulos H.M., 1996].

Обычно внедрение чужеродного антигена является для организма эпизодом, и антитела, уничтожив эти антигены, могут считать свою задачу выполненной. Но, оставаясь в нём на какой-то срок, они обеспечивают тот *приобретенный иммунитет*, который облегчает борьбу с аналогичным антигеном, если он ещё раз предпримет попытку проникнуть в организм. В то же время, длительно в нём циркулируя, такое антитело является для него совершенно безвредным и

организм его просто *не замечает.* Практически любой человек на протяжении жизни встречается с целым рядом подобных антигенов и оставляет для себя про запас целый набор антител. Это не означает, что выработанные антитела сохраняются таковыми действительно столь длительный срок, как, например, при пожизненном иммунитете к оспе и т.п. Речь идёт просто о *сохранении памяти* у их продуцентов - В-лимфоцитов, а длительность такой *памяти* может быть действительно от нескольких месяцев до пожизненной.

Другое дело при формировании, пусть даже ошибочно или случайно, **аутоантител**. Поскольку собственные антигены на всю жизнь остаются на своём месте, то и процесс выработки антител против них будет с той или иной интенсивностью также продолжаться *всю оставшуюся жизнь*. И в зависимости от такой интенсивности будет проявляться острота и масштаб вызванной *искусственной* патологии - **аутоиммунного заболевания**.

Если же пусковым механизмом для выработки аутоантител были какие-то внешние или внутренние модуляторы, то процесс формирования антител будет зависеть от длительности их нахождения в организме.

В тех случаях, когда процесс создания аутоантител носит *вторичный* характер в ответ на длительно задерживающийся в организме пусковой фактор (экзогенный ксенобиотик или эндогенный продукт нарушенного метаболизма), то выведение этого первичного фактора при эфферентной терапии принципиально может обеспечить стойкий лечебный эффект, т. е. может способствовать прекращению выработки аутоантител. Однако, как правило, полностью блокировать процесс выработки аутоантител не удаётся. Но, учитывая достаточно медленную скорость накопления аутоантител - в течение многих недель и даже месяцев, то периодически, обычно два раза в год, проводя курсы эфферентной терапии, можно добиться и достаточно стойкой ремиссии.

При встрече антитела с соответствующим антигеном происходят физикохимические процессы взаимного иммунного «прилипания» или адгезии. Специфичность соединения антитела с антигеном обусловлена взаимной *комплементарностью*, т.е. взаимным соответствием поверхностей активного центра антитела и детерминантной группы антигена [Кэбот Е., Мейер М., 1968]. Этот процесс облегчается присутствием особых молекул – комплемента. Известно, что свободные антитела, также как и свободные антигены, комплемент не связывает. Для его фиксации требуется комплекс *антиген-антитело*. И тогда компоненты неактивного в норме комплемента превращаются в ферменты. При этом последовательно активируются компоненты комплемента, начиная с C_1. C_3 – C_5 компоненты комплемента, взаимодействуя с акцепторами клеточной поверхности, способствуют прочному сцеплению с клеткой-мишенью. В случаях гемолитических реакций таким объектом воздействия являются липидные

мембраны эритроцитов, которые в результате ферментативных воздействий подвергаются разрушению, что и ведёт к лизису клетки [Mayer M.M., 1977].

Присоединение антител типа реагинов IgE к антигенам тучных клеток при анафилактической реакции приводит к освобождению из последних ряда биологически активных веществ (гистамина и других медиаторов), которые и определяют характер и масштаб последующих расстройств [Гущин И.С., 1976].

Антитела классов IgM и IgG являются комплементсвязывающими и связанный комплексом антиген-антитело комплемент в значительной мере и обусловливает повреждение клетки, на поверхности которой произошло образование этого комплекса [Брондз Б.Д., 1965].

Присоединение комплемента к такому первичному комплексу формирует более стойкий иммунный комплекс *антиген+антитело+комплемент*, который может на длительный период времени задерживаться в циркуляции, за что и называется *циркулирующим иммунным комплексом (ЦИК).* В дальнейшем такие комплексы, попадая в органы ретикулоэндотелиальной системы, должны подвергаться деградации, разрушению и элиминации с помощью макрофагов. При этом именно фрагменты комплемента (C_3), присоединившиеся к иммунному комплексу, делают его доступным для соответствующих рецепторов макрофагов. Если же в результате сбоя какого то из этих механизмов (истощения комплемента, слабости или недостаточного количества макрофагов), либо несоответствия по каким то причинам комплемента и соответствующих рецепторов макрофагов, процесс разрушения и элиминации ЦИК нарушается, то содержание их начинает возрастать, их избытки проникают в другие тканевые структуры (чаще всего каких-то определённых органов-мишеней), возбуждая там целый каскад патологических расстройств [Nilsson Ekdahl K. et al., 1997].

Задерживаясь в тканях, иммунные комплексы способствуют привлечению в них *макрофагов*, нейтрофилов и моноцитов, эозинофилов и лимфоцитов с возбуждением их ферментативной активности, а высвобождающиеся БАВ вызывают разного вида тканевые реакции – асептического *иммунного* воспаления, гранулематоза, фиброзирования или, наоборот, разрушения эластического каркаса и т.п. В зависимости от характера этих реакций, вида тканей или органов формируются определённые заболевания, объединяемые терминами *аутоиммунных* или *иммунокомплексных заболеваний*, *болезней иммунных комплексов*.

В генезе тканевых расстройств при аутоиммунных болезнях не последнюю роль играют такие биологически активные вещества, как цитокины – интерлейкины и фактор некроза опухолей α (tumor necrosis factor α или TNF-α). Последний является мультифункциональным цитокином с провоспалительной и иммунорегуляторной активностью. Являясь хемоаттрактантом для нейтрофилов и моноцитов, TNF-α увеличивает проницаемость микрососудов и активирует Т-

лимфоциты, эозинофилы и тучные клетки кожи. Более того, он индуцирует молекулы эндотелиальной адгезии и таким образом может запускать перемещение клеток воспаления из циркуляции в ткани. TNF-α продуцируется многими клетками, включая моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофилы и тучные клетки, причём, последние сохраняют TNF-α в значительном количестве и освобождают его при IGE-зависимой активации. TNF-α играет роль в патогенезе не только острых воспалительных процессов при грам-отрицательной бактериальной инфекции, но и при некоторых хронических воспалительных заболеваниях. Интересно, что в малых концентрациях TNF-α даже предохраняет от бактериальной инфекции, но в больших дозах он является причиной деструкции тканей и тяжёлых клинических проявлений, ведущих к фатальному септическому шоку [Bishoff S.C. et al., 1999]. Существует известная специализация Т-хелперов, продуцирующих цитокины. Так Т-хелперы 1 типа (Th-1) влияют в основном на клеточный иммунитет (гиперчувствительность и цитотоксичность) и производят IL-2, TNF-β и интерферон (IFN)-γ. Клетки типа Th-2 влияют на гуморальный иммунитет (антителообразование) и выделяют IL-4, IL-5 и IL-10. При этом IL-4 способствуют образованию Th-2 и подавляют образование Th-1. Этот цитокин является важным регулятором изотипии, возбуждает продукцию IgE В-клетками. IL-2, в свою очередь, стимулирует образование Th-1 и подавляет образование Th-2. Он способствует возрастанию линии цитотоксических Т-клеток, «естественных киллеров» и В-клеток [Ghiasi H. et al., 1999]. E. Hamelman и соавт. (1999) показали, что именно IL-4 и IL-5 являются триггерами эозинофильного воспаления дыхательных путей. D.S.Robinson и соавт. (1999) также считают избирательное накопление и активацию эозинофилов в бронхиальной слизи главным событием в патогенезе астмы и что именно IL-5 активирует дифференциацию и выброс эозинофилов из костного мозга.

Можно считать хорошо установленными фактами наличие аутореактивных Т-клеток и аутореактивных секретирующих антитела В-клеток и у практически здоровых лиц. Более того, аутореактивность считается фундаментальным свойством нормальной иммунной системы, которая должна бы поддерживать толерантность к своим собственным тканям организма [Kazatchkine M.D., 1996]. Сейчас также хорошо установлено, что естественные аутоантитела изотипов IgM, IgG и IgA присутствуют в нормальной плазме, взаимодействуя с широким кругом собственных антигенов, включая нуклеарные и цитоплазматические антитела и компоненты клеточных мембран, а также циркулирующие белки плазмы.

Некоторые молекулы, идентифицированные как естественные аутоантитела у здоровых лиц, могут также быть и специфическими аутоантителами при аутоиммунных болезнях, к примеру против тиреоглобулина, нейтрофильных цитоплазматических антигенов, гломерулярной базальной мембраны и таким

наследственным факторам, как фактор VIII. Так, последние обнаружены у 17% доноров плазмы, сдававших её для получения криопреципитата.

Однако, по нашему мнению, эти факты не исключают и того, что такие «здоровые» лица, у которых обнаружены аутоантитела, являются в далёком или не очень далёком будущем кандидатами на появление соответствующих аутоиммунных болезней, поскольку последние проявляются только после накопления определённого критического количества антител в соответствии с законом *перехода количества в качество.*

Наиболее распространённая **тактика лечения** аутоиммунных болезней основана на двухкомпонентной медикаментозной терапии - кортикостероидами и цитостатиками. Первые призваны снизить степень реакции тканей на аутоантитела, а вторые - задержать воспроизводство клонов аутореактивных Т- и В-лимфоцитов. По существу, иммуносупрессивная терапия восполняет сниженную функцию Т-супрессоров.

В последние годы часто стало использоваться внутривенное введение больших доз иммуноглобулинов, приводящих к значительному снижению содержания патологических аутоантител и ингибиторов, и эффект этот превышает период жизни этих иммуноглобулинов, что говорит о более существенной регуляторной коррекции патологических аутоиммунных процессов в организме больных. При этом возможны блокирующее действие на антитела, абсорбция комплемента, подавление продукции собственных иммуноглобулинов, блокада рецепторов, нейтрализация вирусов, стимуляция супрессивных клеток, ингибиция пролиферации лимфоцитов [Thornton Ch.A., Griggs R.C., 1994; Kazatchkine M.D., 1996].

Применяется также и пероральный приём аутоантигенов. Последнее рассчитано на стимуляцию иммунных реакций по типу ответа на вакцинацию с подавлением патологических аутоиммунных процессов основного заболевания.

Однако такая терапия не лишена большого количества побочных реакций. Кортикостероиды приводят к кушингоидному синдрому. Глюкокортикоиды, в частности, являются диабетогенными гормонами вследствие подавления ими потребления глюкозы тканями и повышения её продукции печенью. Кроме того, они могут и напрямую подавлять выделение инсулина, показывая этим что β-клетки панкреатических островков являются одной из их мишеней [Delaunay F. et al., 1997]. Описано и возникновение фатального инфаркта миокарда при стероидной терапии язвенного колита. При этом на вскрытии не выявлено атеросклеротических изменений коронарных сосудов [Baty V. et al., 1998].

Другим осложнением длительной глюкокортикоидной терапии является остеопороз. Считается, что эти гормоны ингибируют пролиферацию и дифференциацию остеобластов, стимулируют их апоптоз. Существует и

непрямой механизм резорбции костей в результате вторичного гиперпаратиреоза вследствие снижения адсорбции кальция в кишечнике. Влияние глюкокортикоидов на гипоталамус и гонады способствует возникновению *гипогонадизма* [Compston J.E., 1999].

Цитостатики приводят к существенным расстройствам метаболизма, в том числе и здоровых органов и систем. При этом возможны и более серьёзные осложнения, в частности неврит зрительного нерва с прогрессирующей его дегенерацией и полной слепотой [Porges Y. et al., 1998]. Азатиоприн широко используется в лечении ревматических болезней, рассеянного склероза, системных васкулитов, хронического гепатита, кожных болезней, как иммуносупрессант при пересадке органов. Однако при его применении нередки и гематологические осложнения, в частности – лейкопения [Black A.J. et al., 1998].

Приём аутоантигенов через рот также чреват рядом осложнений. Так, E. Blanas и соавт. (1996) в эксперименте на животных обнаружили при этом генерацию цитотоксических Т-лимфоцитов, которые приводили к деструкции β-клеток панкреатических островков с последующим развитием сахарного диабета. Авторы полагают, что такой приём аутоантигенов, напротив, может стимулировать аутоиммунные реакции, что делает этот метод весьма проблематичным в лечении аутоиммунных болезней.

Ещё большее число осложнений описывают при интенсивном внутривенном введении иммуноглобулинов. Наиболее часто приводят факты заражения пациентов вирусами гепатита G [Berger A. et al., 1997; Lefrére J.J. et al., 1997; Vento S. et al., 1997]. Возможно и развитие острой почечной недостаточности после такой иммуноглобулинотерапии [Ahsan N., 1996]. Кроме того, описаны и такие серьёзные осложнения как асептический менингит, гемолитическая анемия, нарушения сердечного ритма, неврологические расстройства у детей с тромботической тромбоцитопенической пурпурой, артриты, васкулиты и волчанка вследствие побочного воздействия введённых вместе с иммуноглобулинами и сопутствующих аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов, летальный гиперчувствительный (аллергический) миокардит и застойная сердечная недостаточность, сыпь и кожный зуд, лейкопения, нейтропения, лихорадка, передача вирусов гепатита C и D и т.д. [Brannagan Th. H. et al., 1996; Hashkes P.J., Lovel D.J., 1996; Howse M. et al., 1998; Bjoro K. et al., 1999]. Отмечается и существенное возрастание вязкости крови при введении высоких доз иммуноглобулинов, что может создать ряд проблем у пожилых пациентов при наличии сосудистых болезней, при криоглобулинемии, моноклональной гаммапатии, высоком уровне липопротеидов [Dalakas M.C., 1994], вплоть до фатальных нарушений мозгового кровообращения [Silbert P.L. et al., 1992]. Описана и анафилактическая реакция, стимулированная внутривенным введением интерферона β-1b [Clear D., 1999].

Следует учесть и то обстоятельство, что иммуноглобулины есть не что иное, как комплексы самых различных антител. Среди них имеются не только ценные для здоровья антитела против разнообразных микробов и вирусов, с которыми донорам приходилось на разных отрезках своей жизни входить в противодействие, но и аутоантитела против антигенов собственных структур. И даже если эти доноры формально считаются здоровыми, тем не менее, не исключаются латентно протекающие и ещё не проявляющиеся манифестирующими симптомами те или иные заболевания. При интенсивной иммуноглобулинотерапии одновременно вводятся иммуноглобулины от многих доноров и общее количество каких-то аутоантител может превысить известную критическую массу и проявиться дополнительной патологией. При этом такая масса иммуноглобулинов из «концентрата здоровья» может превратиться в *«концентрат болезней».*

Поэтому надо серьёзно задуматься и взвесить практически безопасную (в умелых руках) процедуру **плазмафереза** и вышеперечисленные опасности интенсивной иммуноглобулинотерапии, особенно, если учесть, что сообщают о них врачи, пользовавшиеся медикаментами авторитетных европейских фармацевтических фирм.

Принципы лечения этих заболеваний должны строиться с учётом патогенетических механизмов их формирования, то есть, лечить не только видимые и общеизвестные *симптомы*, но и постараться ликвидировать те *базисные* расстройства биохимического гомеостаза, которые послужили толчком для последующего каскада иммунных и ответных тканевых расстройств. Поэтому, именно ***эфферентная*** **терапия** в состоянии вывести из организма не только иммунные комплексы и аутоантитела, но и патологические продукты биохимического гомеостаза, что способствует нормализации основных метаболических процессов. Следует иметь в виду, что такие высокомолекулярные соединения, как аутоантитела и иммунные комплексы почки вывести не в состоянии и их можно удалить из организма практически только с помощью плазмафереза. При этом целесообразно, особенно при тяжёлом течении этих заболеваний, сочетание плазмафереза с лазерным облучением крови [Комов В.В., 2003].

И только после восстановления биохимического и иммунного гомеостаза можно и нужно проводить медикаментозную или немедикаментозную терапию, соответствующую виду этих заболеваний. В частности, во многих случаях целесообразно использование антиоксидантов, таких как витамин Е (α-токоферол), способствующих снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и иммунодепрессии [Pahor M. et al., 1997]. При этом необходимо учитывать, что далеко не все медикаменты и даже немедикаменты безопасны и безвредны. Даже травы, широко апробированные вековым опытом народной

медицины, могут являться триггерами аутоиммунных процессов, как это описано T. Kamiyama и соавт. (1997). При приёме их пациенткой широко распространённого в Китае и Японии набора трав Da-Chai-Hu-Tang был спровоцирован аутоиммунный гепатит.

Наибольшая активность в использовании плазмафереза в лечении аутоиммунных заболеваний наблюдалась в 1980-е годы. Появление более совершенных и безопасных иммуносупрессантов уменьшили эту активность, однако и до сих пор плазмаферез остаётся в ряду показаний в лечении этих больных, особенно в случаях, резистентных к медикаментозной терапии [Wallas D.J., 2003].

Некоторые из этих аутоиммунных заболеваний требуют специального анализа.

Фиброзирующие альвеолиты

Это аутоиммунные заболевания неясной природы, относящиеся к диссеминированным процессам в лёгких. Встречаются в качестве изолированного поражения лёгких (*идиопатический фиброзирующий альвеолит)* или сопровождают некоторые виды коллагенозов - системные васкулиты, гранулематозы, ревматоидный полиартрит, системную красную волчанку. Предполагается, что в результате воздействия неизвестного пока этиологического фактора экзо- или эндогенной природы происходит первоначальное повреждение альвеолярных структур (и эндотелия сосудов и альвеолоцитов) с развитием интерстициального отёка. Эти процессы сопровождаются привлечением альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов с инфильтрацией ими альвеолярных перегородок, что определяет стадию *альвеолита*. Активизация Т-хелперов способствует выделению цитокинов типа Th 2 (интерлейкины 4,5,10,13), стимулирующих пролиферацию фибробластов и процессы фиброзирования [Илькович М.М., Новикова Л.Н., 2005]. Возбуждённые макрофаги и нейтрофилы являются источниками протеолитических ферментов, что в конечном итоге ведёт к гиперпродукции коллагена и формированию *фиброза* лёгочного интерстиция. Характерным признаком фиброзирующих альвеолитов является значительное повышение уровня ЦИК, иммуноглобулинов А, G и М, противолёгочных аутоантител на фоне повышенной протеолитической активности крови.

Болезнь протекает крайне тяжело, сопровождается нарастающей дыхательной недостаточностью и заканчивается летальным исходом в течение 2-5 лет с момента появления первых симптомов [Путов Н.В., Илькович М.М., 1986; Илькович М.М., 1998]. Анализ смертельных исходов у группы детей с такими же хроническими интерстициальными болезнями лёгких показал, что возможность

прожить 24, 48 и 60 месяцев имели 83%, 72% или 64% этих детей соответственно [Fan L.L. et al., 1997].

Трудно ожидать существенного обратного развития уже наступивших органических поражений лёгких, в частности фиброза, однако вполне возможно воздействие на начальные стадии заболевания - альвеолит и интерстициальный отёк. При выведении из организма как первичных токсичных для альвеолярных структур агентов, так и, очевидно, вторичных продуктов иммунного ответа можно рассчитывать на улучшение или, по крайней мере, стабилизацию патологических процессов в паренхиме лёгких.

Клинический опыт подтверждает эти предположения - курсы эфферентной терапии, главным образом плазмафереза, улучшают газообменную функцию лёгких, стабилизируют заболевание, замедляют его прогрессирование при значительно меньшем уровне медикаментозной поддержки гормональными и цитостатическими препаратами [Романов В.В. и др., 1998].

Принятая у нас тактика - курсы плазмафереза (4 сеанса с общим удалением плазмы в объёме 1 - 1,5 ОЦП) с интервалами между ними в полгода приводят к повышению уровня PaO_2, стабилизации жизненной ёмкости лёгких, которые без этого лечения имеют тенденцию к стойкому и прогрессирующему снижению. Это позволяет на 40% сократить дозы стероидных препаратов и почти полностью избежать назначения цитостатиков, что своевременно предотвращает обострения и сохраняет приемлемое *качество* жизни и даже работоспособность больных в течение 7 - 10 лет. При этом надо учитывать, что снижение дозы гормональных препаратов может снизить и риск присоединения онкологических заболеваний , которые встречаются у больных фиброзирующим альвеолитом значительно чаще, чем в общей популяции, и даже с большей частотой, чем у курильщиков [Hubbard R. et al., 2000]. Существенно возрастает и общая продолжительность жизни этих больных – с 5,3±0,5 лет при изолированной медикаментозной терапии, до 9,3±1,1 лет при комплексной терапии, включающей плазмаферез [Воинов В.А. и др., 1995; Илькович М.М., Новикова Л.Н., 2005].

В последние годы осваиваются и методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии, когда к течение центрифужной сепарации крови наряду с удалением плазмы выделяется лейкослой, который инкубируется в течение 2-3 часов с преднизолоном или цитостатиками и затем возвращается больному. Это обеспечивает более существенное иммуносупрессивное воздействие [Романов В.В. и др., 2006].

Вызывает даже удивление улучшение самочувствия больных, хотя и кратковременное, при далеко зашедших органических поражениях лёгких, говорящее о наличии и на стадии фиброза каких-то функциональных расстройств. Речь идёт, очевидно, о сопутствующем отёке альвеолярных перегородок токсического генеза, требующем *детоксикации*.

В тех случаях, когда фиброзирующий альвеолит протекает на фоне других проявлений коллагеноза, отмечается отчётливое клиническое улучшение и этих сопутствующих симптомов - смягчаются характерные кожные расстройства при красной волчанке и склеродермии, исчезают боли и *скованность* в теле, улучшается подвижность суставов при ревматоидном полиартрите, замедляется прогрессирование органических нарушений в области суставов.

Экзогенный аллергический и токсический альвеолиты

Эти заболевания относятся к группе фиброзирующих альвеолитов и отличаются от идиопатических наличием аллергического или токсического механизма развития при чётко выраженном экзогенном этиологическом факторе [Илькович М.М., 2001]. Наиболее часто экзогенный аллергический альвеолит (или гиперчувствительный пневмонит) вызывается различными термофильными актиномицетами, аспергиллами и другими грибами, которые находятся в окружении скотных дворов, во влажных саунах, подогреваемых бассейнах и легко растут при t^0 +50-60^o С и влажности более 30%. У таких больных обнаруживаются и антитела против спор этих грибов [Moreno-Ancillo A. et al., 1997].

Эфферентная терапия в таких случаях носит характер не только *патогенетического,* но и *этиотропного* лечения, поскольку выведение из организма токсичного соединения или аллергена ликвидирует источник заболевания и помогает достаточно быстро восстановить лёгочные расстройства, если ещё не произошли необратимые органические поражения.

Васкулиты

Наиболее распространён ***узелковый периартериит (нодозный полиартериит)***, представляющий собой генерализованное аутоиммунное некротизирующее воспаление эндотелия и среднего слоя средних и мелких артерий в результате реакций *антиген-антитело*. Формирующийся гранулематоз при этом иногда называют *сыпью* на уровне сосудов. Клиническая картина зависит от преимущественного поражения какого-либо органа брюшной или грудной полости, головного мозга, конечностей. Проявляется прогрессирующим расстройством общего состояния с потерей массы тела, лихорадкой, астенией, периферической нейропатией, появлением «сетчатого ливедо» (пятнистых, сетчатых изменений рисунка кожи на конечностях и туловище). Почечные артерии при этом аневризматически расширены, с тромбозами и разрывами, приводящими к инфарктам почек и геморрагиям. При другой форме заболевания – «микроскопическом» полиартериите – поражаются в основном мелкие артерии с развитием некротизирующего гломерулонефрита.

Возможно развитие и амилоидоза почек с протеинурией и почечной недостаточностью [Yorioka N. et al., 1999]. В лечении этого заболевания, наряду со стероидной терапией, использовался и плазмаферез [Guillevin L. et al., 1993; Chen K.R., Carlson J.A., 2008].

Разновидностью гранулематозного ангиита является ***гранулематоз Вегенера*** с тяжёлыми поражениями как лёгких, так и почек, язвами полостей рта и носа. Достаточно чувствительными и специфическими маркерами этой болезни, как и **«микроскопического» полиангиита»** (болезни Хортона), является обнаружение антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (ANCA), особенно в период обострения. Иммуносупрессивная терапия значительно снижает летальность у больных системным васкулитом, но морбидность остаётся достаточно высокой из-за частых обострений и даже ятрогенных осложнений [Kyndt X. et al., 1999]. Развитие быстропрогрессирующего гломерулонефрита является показанием к плазмаферезу [Cole E. et. al., 1992; Guillevin L. et al., 1997; Шелухин В.А., Костюченко А.Л., 2003]. Трансплантация почки у таких больных возможна только после сниженя титра ANCA.

Синдром Гудпасчера - гиперэргический ангиит, протекающий также в виде лёгочно-почечного синдрома. Это аутоиммунное заболевание характеризуется инфильтрацией легочной ткани с кровотечениями и кровохарканьем, кроме того, аутоантитела поражают гломерулярную базальную мембрану почек с гематурией, анемией и развитием гломерулонефрита. Описано успешное лечение многократными сеансами плазмафереза с обратным развитием расстройств, подтверждённых клинически, а также данными лабораторных и рентгенологических исследований [Gartenschläger M. et al., 1996]. Плазмаферез у больных с геморрагическими васкулитами приводит к нормализации коагуляционного потенциала, увеличению активности антитромбина III, уменьшению содержания продуктов паракоагуляции, ускорению фибринолиза, нормализации агрегационной способности тромбоцитов. Снижается уровень и циркулирующих иммунных комплексов, IgA и IgE. Это сопровождается и клиническими признаками регресса сосудистых расстройств [Марсагишвили М.А. и др., 1999].

Болезнь Шенлейна-Геноха *(геморрагический васкулит)* является также иммунокомплексной болезнью. В микрососудах при этом происходит асептическое воспаление с деструкцией стенок, тромбообразованием и экстравазатами. Помимо поражений кожи (геморрагическая сыпь) и артралгий возможно развитие и абдоминального синдрома с болями в животе вследствие кровоизлияний в стенках кишечника и брыжейке. Нередко наблюдается развитие гломерулонефрита и нефротического синдрома с прогрессирующей уремией [Баркаган З.С., 1988]. Плазмаферез позволяет купировать проявления абдоминального синдрома, гематурии и протеинурии, поражений кожи на фоне

снижения концентрации IgM в 1,6 раза и нормализовать уровни IgA и IgG [Ражева И.В., Наливкин А.Е., 2004; Карпова Т.В., Гвак Г.В., 2006; Chen K.R., Carlson J.A., 2008; Donghi D. et al., 2009].

Синдром Черга-Штрауса (уже упоминался выше в разделе «Аллергии») - системный некротический васкулит, сопровождающийся гиперэозинофилией и экстраваскулярным гранулематозом, развивается почти исключительно у больных бронхиальной астмой или иными видами аллергий. Нередко наблюдаются рентгенологические признаки лёгочной инфильтрации, возможно развитие и эндокардита Леффлера. Иногда ему сопутствует и тяжёлый гломерулонефрит. Иммунологическое обследование выявляет наличие аутоантител, в частности, к миелопероксидазе, а также перинуклеарные ANCA [Minami J. et al., 1997].

Болезнь Бехчета (Behçet) характеризуется афтозным стоматитом, изъязвлениями половых органов и болезнью глаз. Это хроническое заболевание с системным распространённым васкулитом как артериальной, так и венозной частей сосудистой системы. Описаны случаи поражения и аорты с развитием аорто-предсердной фистулы [Melna A. et al., 1998].

Окклюзионное заболевание сосудов - **болезнь Такаясу** (Takayasu) – также является иммунокомплексным. Основой болезни, которой страдают, в основном, молодые женщины, является васкулит с поражением восходящей аорты, дуги и главных её ветвей с нередким вовлечением коронарных и легочных сосудов. Другим вариантом поражения сосудов крупного калибра является **гигантоклеточный (височный) артериит**, также сопровождающийся поражением аорты и ветвей сонных артерий, главным образом височных. Чаще всего он развивается у мужчин старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией. Вовлечение в процесс глазных артерий, приводит к развитию хориоретинита с ишемической оптической нейропатией и частичной или полной потерей зрения. Здесь аутоантитела также стимулируют атеросклеротические изменения в стенке сосуда, приводящие к сужению его просвета, хотя M. Baltazares и соавт. (1998) не обнаружили признаков аутоантител к тканям стенки аорты в целом или таким её компонентам, как эластину, фибронектину и коллагену. Триггерами аутоиммунного процесса могут быть вирусы или хламидии [Wissler R.W., 1996]. У таких больных обнаруживают снижение уровня Т-лимфоцитов $CD3^+$ и $CD4^+$, а также соотношения $CD4^+/CD8^+$, на фоне увеличения содержания иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и ЦИК [Алимджанов Ш.Д., 1999], а также увеличение содержания в плазме крови особых «растворимых молекул адгезии», которые могут фиксироваться на поверхности эндотелия сосудов и возбуждать адгезивные свойства лимфоцитов и моноцитов, заставляя их также прилипать к эндотелию с выделением цитокинов (IL-1, TNF-α, интерферон-γ), что повреждает эндотелий и способствует проникновению лейкоцитов вглубь сосудистой стенки и возбуждению там иммунного воспаления с пролиферацией

мышечных клеток. Содержание таких молекул «адгезии» выше, чем у здоровых лиц, и увеличивается с возрастом [Nogushi S. et al., 1998]. У больных гигантоклеточным артериитом обнаруживают и антикардиолипиновые антитела [Duhaut P. et al., 1998].

Болезнь Бюргера (синдром Бюргера-Грютца) является *облитерирующим тромбоангиитом* с вовлечением, в основном, сосудов нижних конечностей. В противоположность болезни Такаясу, поражаются, главным образом, мужчины среднего возраста. В патогенезе болезни Бюргера аутоиммунный характер проявляется в виде повышения уровня антикардиолипиновых антител, липопротеида (а) [Lp(a)], продуктов деградации эластина. Проявления болезни усиливаются при сахарном диабете и курении. Возможны и мигрирующие тромбозы вен верхних конечностей [Tanaka K., 1998]. Помимо этого, поражаются также сосуды головного мозга, сердца, глаз, а также вовлекаются и мезентериальные артерии [Iwai T., 1998].

Синдром Бадда-Киари (Badd-Chiari) – вено-окклюзивная болезнь с поражением главным образом печени, приводящая к портальной гипертензии, фиброзу, асциту и смерти больных. Среди причин отмечают длительный приём оральных контрацептивов, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, волчаночный антикоагулянт (антифосфолипидные аутоантитела), васкулиты, язвенный колит [Patch D. et al., 1999].

Тяжёлый системный васкулит может быть вызван и некоторыми экзогенными факторами, в частности он может развиться после терапии диазепамом [Olcina G.M. et al., 1999].

Воспалительная аневризма брюшной аорты - утолщение стенки аневризмы с фиброзом адвентиции и признаками воспаления аутоиммунной природы. Эти больные на 5-10 лет моложе больных с невоспалительной (атеросклеротической) аневризмой брюшной аорты [Numano F., 1998].

Болезнь Кавасаки – это системный васкулит с поликлональной активацией В-лимфоцитов и продукцией аутоантител к цитоплазме нейтрофилов и эндотелию сосудов. Эта болезнь (слизисто-кожный лимфатический синдром, узелковоподобный артериит) впервые описана в Японии в 1967 году, а затем и в других странах. Заболевание встречается только у детей до 10 лет. Характеризуется длительной лихорадкой, изменениями слизистой оболочки полости рта, гиперемией и плотным отёком ладоней и подошв, кожными сыпями, лимфаденитом, протеинурией. У 63,6% таких детей выявлялись антифосфолипидные антитела с микротромбозами сосудов кожи (40%) и коронарных сосудов (20%), тромбоцитопенией (80%) и цереброваскулярными расстройствами у всех больных [Дорофеев Г.Д., 2004]. У таких больных, особенно при неэффективности лечения иммуноглобулином, используется и плазмаферез [Pinna G.S. et al., 2008].

Лекарственно-индуцированный васкулит нередко развивается под воздействием некоторых препаратов (пропилтиоурацила, гидралазина и аминациклина, реже – пеницилламина, аллопуринола, прокаинамида, карбамезепина, клозапина, фентанила). В частности, при длительном применении пропилтиоурацил накапливается в нейтрофилах, повреждает антигенные свойства миелопероксидазы и таким образом стимулирует образование перинуклеарных ANCA с развитием поражений сосудов. Гидралазин вызывает люпус-индуцированный синдром с развитием гломерулонефрита с появлением как перинуклеарных ANCA, так и антител к ДНК в высоком титре. При лекарственно-индуцированном васкулите чаще развивается «микроскопический» полиангиит с антителами к эластазе, лактоферину, протеиназе-3 [Сперанский А.И., Купавцева О.А., 2005]. И здесь ещё раз не лишне напомнить об опасностях медикаментозной терапии, которая сама по себе может приводить к развитию аутоиммунной патологии, и подчеркнуть преимущества и безопасность эфферентной терапии.

Аутоиммунный характер носит *и* ***феномен Рейно,*** характеризующаяся периодически возникающими спазмами сосудов пальцев кистей, чаще всего на холоде. Известную роль при этом играют криоглобулины и антинуклеарный фактор. Болезнь может быть как первичной и изолированной, так и сопровождать другие аутоиммунные заболевания, чаще всего системную склеродермию [Ревматология, 2006].

Во всех этих случаях эфферентная терапия также патогенетически оправдана, поскольку, помимо удаления специфических аутоантител и иммунных комплексов, выводятся и медиаторы иммунных патологических реакций и других биологически активных веществ, выделяемых в плазму тучными клетками, гранулоцитами и мононуклеарами. При этом даже временная разгрузка организма от множества веществ, участвующих в образовании порочного круга хронических иммуновоспалительных процессов, даёт возможность добиться более стойкой ремиссии [Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., 2001].

Саркоидоз

Это системное заболевание также неясной этиологии, относящееся к группе гранулематозов, как следствие иммунных расстройств *напряжённого* типа. Он характеризуется появлением неказеозных гранулём, главным образом в лимфоузлах, с поражением лёгких, глаз, кожи и других органов. При этом гранулематозу может предшествовать лимфоцитарный альвеолит. В крови фиксируется возрастание содержания иммуноглобулинов, ревматоидного фактора, ЦИК, сывороточных антител к вирусам герпеса, краснухи, микоплазмам, противоядерных антител, антител к Т-лимфоцитам. В результате

первоначального макрофагально-лимфоцитарного альвеолита под влиянием медиаторов формируется эпителиоидная гранулёма с гигантскими многоядерными клетками. В течение активной фазы саркоидоза возрастает активность Т-хелперов ($CD4^+$) и макрофагов с привлечением их в формирование гранулематозных процессов, в фазе ремиссии вновь более активны супрессоры $CD8^+$. При этом в крови соотношение $CD4^+/CD8^+$ близко к нормальному, но в ткани лёгкого оно в 4-10 раз выше нормы. В ткани лёгкого $CD4^+$ выделяют активные цитотоксины (IL-2R) [Bianco A., Spiten M.A., 1997].

Хотя основные проявления саркоидоза охватывают паренхиму лёгких, главным образом периферические их отделы, но нередки сопутствующие поражения печени (гепатомегалия, неспецифический реактивный гепатит, холестаз и цирроз), почек (кальциевая нефропатия и интерстициальный нефрит), селезёнки (спленомегалия), миокарда (нарушения ритма и проводимости, застойная сердечная недостаточность, внезапная смерть), кожи (папулёзные высыпания), глаз (увеиты, иридоциклиты), желудочно-кишечного тракта, показывая этим системный характер заболевания [Корнев Б.М., 1999]. В частности, у больных саркоидозом нередко (до 40%) обнаруживают антитела против глиадина, характерные для аутоиммунных воспалительных заболеваний кишечника (целиакии). Велика частота и сопутствующих эндокринных аутоиммунных расстройств. В частности, нередко саркоидоз сопровождается аутоиммунным тиреоидитом и даже полигландулярным аутоиммунным синдромом [Papadopoulos K.I. et al., 1999].

Наряду с медикаментозной (кортикостероиды, пеницилламин) и разгрузочно-диетической терапией, плазмаферез и гемосорбция также оказывают существенное лечебное действие, способствуя освобождению организма от целого ряда перечисленных выше патогенных факторов [Буров А.Н. и др., 2002]. Дополнительный эффект оказывает и экстракорпоральная модификация лимфоцитов стероидами и цитостатиками [Романов В.В. и др., 2001].

Гистиоцитоз-Х, также, как и саркоидоз, является формой гранулематозного диссеминированного поражения лёгких, вызванного пролиферацией гигантских клеток Лангерганса, в котором аутоиммунный механизм определяет патогенез заболевания, а эфферентная терапия помогает освободить организм от патогенных факторов. Особенностью заболевания является формирование буллёзного поражения паренхимы лёгких, нередко сопровождающегося и спонтанным пневмотораксом. Курсы плазмафереза способствуют замедлению прогрессирования болезни.

Ревматоидный артрит и другие заболевания суставов

Ревматоидным артритом страдают около 1% населения или 165 млн человек на Земле [Davis R.M. et al., 1999]. При этом заболевании наступают воспалительные изменения синовиальных оболочек и периартикулярных структур с выраженными болевыми ощущениями, тугоподвижностью суставов вплоть до анкилозирования, атрофией костной ткани. Часты сочетания с поражениями сосудов, миокарда, лёгких, почек. Длительное (20 и более лет), прогрессирующее течение заболевания с нестойким терапевтическим эффектом от применения нестероидных противовоспалительных препаратов, метотрексата и гормональной терапии [Boers M. et al., 1997; Buckley C.D., 1997]. При этом следует отметить, что метотрексат из-за своей гепато- и лёгочной токсичности чреват рядом осложнений, в том числе и возрастанием риска присоединения инфекций и даже развития лимфомы. Пневмониты и плевриты развиваются примерно у 20% больных, возможно также возникновение конъюнктивитов и стоматитов [Gillespie A.M. et al., 1997]. Кроме того, часто возникает и «ребаунд» феномен через несколько (около 11) месяцев после прекращения приёма этого препарата [Gottlieb B.S. et al., 1997]. После применения другого нестероидного противовоспалительного препарата *ибупрофена* нередко развитие поражений почек [Lesko S.M., Mitchell A.A., 1997].

В сыворотке крови больных с ревматоидным артритом содержатся высокие титры антистрептокиназных и антиплазминогенных аутоантител класса IgG и IgA, как правило после перенесенной стрептококковой инфекции. Обнаруживают также антинейтрофильные, как антинуклеарные, так и цитоплазматические, аутоантитела [Brimnes J. et al., 1997]. Плазминоген, синтезируемый печенью, распределяется как в сосудистом, так и внесосудистом пространствах. При активации плазминоген превращается в плазмин, регулирующий внеклеточную протеолитическую активность, активируя протеазы. У этих больных повышен уровень фибриногена, а нерастворимый фибрин обнаруживается на синовиальных мембранах. Плазмин, в свою очередь, угнетает протеогликаны хрящей. Всё это приводит к деструкции суставов и пролиферации синовиальных оболочек [Gonzalez-Gronow M. et al., 1996; Luft F.C., 1996]. Кроме того, воспалительные процессы провоцируются простагландинами, выделяемыми циклооксигеназой-2, и цитокинами [Emery P., 1997].

При ревматоидном артрите наступают изменения и клеточного звена иммунной системы. Т- и В-лимфоциты и макрофаги проникают в синовиальные оболочки суставных поверхностей и накапливаются там, способствуя гиперплазии этих тканевых структур. Они накапливаются и вокруг сосудов, инфильтрируют строму. Т- и В-клетки часто формируются в виде лимфоидных фолликулов, формируя гранулёмы с гигантскими клетками. В-лимфоциты генерируют высокоактивные антитела [Wagner U.G. et al., 1998]. Кроме того, в сыворотке больных ревматоидным артритом фрагменты внеклеточной ДНК накапливаются

в несколько раз выше, чем у здоровых доноров, и положительно коррелируют с количеством С-реактивного белка и ЦИК. Есть основание считать, что в отличие от ядерной ДНК внеклеточная ДНК обладает иммуностимулирующим действием и может способствовать усилению аутоиммунных реакций, что также ставит вопрос об её элиминации из организма [Вейко Н.Н., и др., 2006].

Отдельно различают **ювенильный ревматоидный артрит**, который в 33-60% случаев успешно лечится нестероидными противовоспалительными препаратами, однако зачастую требуется более агрессивная терапия для предотвращения эрозивных и деформирующих поражений суставов, задержки роста и других осложнений [Gottlieb B.S. et al., 1997]. Ювенильные хронические артриты нередко (18-20%) сочетаются с увеитом. При этом выявляется повышение уровня В-лимфоцитов и снижение цитотоксических Т-клеток, а в слезной жидкости обнаруживают повышенный уровень IL-1β [Осипова Е.В., 1998].

Близкими к ревматоидным являются **реактивные артриты**, которые нередко сопутствуют гастроинтестинальным, урогенитальным или фарингеальным инфекциям. Они обычно «стерильные» и могут проходить самопроизвольно. *Yersinia enterocolitis* часто сопровождается реактивными артритами. При этом в синовиальных тканям можно обнаружить как специфические антигены этого возбудителя, так и возрастание количества Т-лимфоцитов (CD4+). Эти признаки нередки и при так называемых недифференцируемых хронических артритах, что указывает на возможную роль *Y. enterocolitis* в патогенезе аутоиммунных расстройств при некоторых формах хронического артрита [Van der Heijden I.M. et al., 1997]. Описана и особая форма сочетания артрита с уретритом и конъюнктивитом – **болезнь Рейтера**, при которой инфекции (хламидии и т.п.) принадлежит ведущая роль в её этиологии.

Эфферентная терапия позволяет купировать болевой синдром и, тем самым, восстановить подвижность суставов, затормозить прогрессирование органических поражений, особенно при повторении курсов плазмафереза до двух раз в год. Стойкий положительный клинический эффект после курса плазмафереза достигался у 88,7-93,9% больных ревматоидным артритом [Баранова Л.В. и др., 1997; Кривозубов Е.Ф. и др., 1998; Korach J-M. et ak., 2000; Тихомиров И.С. и др., 2003]. Длительную ремиссию при болезни Рейтера удалось достичь при проведении «программного» ежемесячного плазмафереза [Ноздрачёва Т.Н., Толокнова Н.А., 2001]. M.I.Hamburger и соавт. (1986) и А.Н.Власенко (2003) рекомендовали во время плазмафереза удалять и лимфоциты. Г.Ю. Белинин и С.А. Васильев (1999) лучших результатов добивались с помощью плазмафереза с криоплазмофракционированием. Помимо значительного улучшения клинических показателей, наблюдалось и выраженное снижение содержания фибриногена, фактора Виллебранда, комплексов фибронектина, С-реактивного белка, сиаловой кислоты, α-2 глобулинов. Более стабильных результатов добивались и при

сочетанном использовании плазмафереза с лазерным облучением крови [Ноздрачёва Т.Н., Секеринская Е.Б., 2000].

Применение **каскадного плазмафереза** на фоне прогрессирования заболевания при использовании только гормонов и цитостатиков привело к нормализации уровня С-реактивного белка, антинуклеарных антител и ревматоидного фактора со стабилизацией и клинической картины заболевания [Matsuda Y. et al., 2004; Yu X et al., 2007].

Близкой к ревматоидному артриту патологией суставов является **подагра**, характеризующаяся расстройством пуринового обмена с накоплением мочевой кислоты, главным образом в околосуставных тканях. Кристаллы уратов при этом индуцируют воспалительную реакцию с каскадом вторичных аутоиммунных расстройств и накоплением иммунных комплексов. Ураты, выделяемые почками, в 30-60% случаев приводят к нефролитиазу и интерстициальному нефриту вплоть до развития хронической почечной недостаточности. Следует иметь в виду, что повышенный уровень мочевой кислоты в крови часто коррелирует и с нарушениями липидного обмена при так называемом метаболическом синдроме с более высоким риском развития инсульта [Lehto S. et al., 1998]. При сочетании подагры с сахарным диабетом 2 типа возрастает на 41% и риск преждевременной смерти. При этом на каждые 59 мкмоль/л возрастания содержания мочевой кислоты отношение риска составило 1,21 [Ioachimescu A.G. et al., 2007]. Использование специальной диеты и различных препаратов – урикодепрессоров и урикозуретиков не всегда эффективно, тем более, что некоторые из этих препаратов (аллопуринол) обладают гепато- и нефротоксичностью. Способствовать развитию подагрической нефропатии могут и нестероидные противовоспалительные препараты. Поэтому эфферентная терапия занимает довольно прочные позиции. Плазмаферез позволяет не только выводить избыточные количества уратов, но и корригировать аутоиммунные и другие метаболические расстройства [Соколов А.А. и др., 1998]. При сопутствующей нефропатии плазмаферез способствовал снижению уровней мочевины и креатинина, ЦИК, С-реактивного белка, фибриногена, СОЭ, а также и степени артериальной гипертензии на фоне снижения содержания в крови холестерина, триглицеридов и β-липопротеидов [Посошкова О.И., 2002]. Положительные результаты получены и при применении плазмафереза с последующей криоплазмосорбцией [Мазуров В.И., Петрова М.С., 2001].

Системная красная волчанка

Тяжёлый вид коллагеноза с длительным течением и смертельным исходом. Женщины подвержены ему в 9 раз чаще, чем мужчины. Болезнь характеризуется поражением тканей и клеток в результате отложений патогенных аутоантител и

иммунных комплексов. В основном это антифосфолипидные антитела – волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела, поражающие стенки сосудов и способствующие внутрисосудистым тромбозам. Помимо большей склонности к тромботическим осложнениям, женщины страдают и от спонтанных абортов [Berube C. et al., 1998].

Сосудистые изменения на коже лица и других частей тела сопровождаются эритематозной сыпью. Но это лишь внешние проявления распространённого поражения коллагена. Помимо кожи, обнаруживаются поражения слизистых оболочек, миокарда, сосудов, почек (до 70% случаев). Часта тромбоцитопения и гемолитическая анемия. Неврологические проявления красной волчанки изменчивы и являются результатом действия различных иммунопатогенетических механизмов. Под действием аутоантител происходят нарушения неврологических функций с развитием энцефалопатии, инсультов и даже психических расстройств.

У ряда больных наблюдается буллёзная форма волчанки, вызванная отложением аутоантител класса IgG и IgA вдоль базальной мембраны кожи, что способствует нарушению связи последней с эпидермисом и отслоением его от остальных слоёв кожи [Chan L.S. et al., 1999].

Плазмаферез является довольно эффективной терапией системной красной волчанки, особенно в случаях неэффективности других методов лечения [Jones J.V., 1986; Korach J.V., et al, 2000]. Используя плазмаферез в сочетании с иммураном, W. Agnello-Dimitrijevic и P.M. Moore (1994) добились выраженной редукции неврологических расстройств в период 2-6 недель с сохранением такой же эффективности и при последующих курсах.

Волчаночный нефрит - необратимое прогрессирующее поражение клубочков, от чего, в основном, и погибают при этом заболевании [Lewis E.J. et al., 1992]. Частота его развития у больных СКВ составляет 60-70%. Клубочки почек поражаются антинуклеарными (анти-ДНК) аутоантителами, которые накапливаются в стенках капилляров и в мезангиуме [Seery J.P. et al., 1997]. Массивное отложение иммунных комплексов в сосудах почек может развиться и без явлений активного поражения клубочков [Takazoe K. et al., 1997].

Тем не менее, эфферентная терапия (на фоне, конечно, гормональной и цитостатической терапии) курсами плазмафереза до двух в год позволяет на длительный период замедлить прогрессирование и даже сохранить работоспособность больных. Используется и тактика трёх последовательных ежедневных сеансов плазмафереза (с целью удаления интра- и экстраваскулярных антител), с тремя последовательными внутривенными «пульсами» циклофосфамида (400 мг/м^2 х 3), затем преднизолон с переходом на его поддерживающие дозы [Демин А.А. и др., 1996; Yamaji K. et al., 2008]. При волчаночном нефрите наибольшая эффективность достигалась при плазмолейкоцитаферезе, приводившем к уменьшению отёков и анасарки,

снижению артериального давления и интоксикации на фоне снижения содержания Т-хелперов и увеличения концентрации Т-супрессоров [Власенко А.Н., 2003; Шелухин В.А., Костюченко А.Л., 2003].

Описано и успешное применение селективной иммуносорбции - на поверхность гранул гемосорбентов СКН или СУГС иммобилизировали нативную тимусную ДНК (0,5 ДНК на 1 мл угля) с последующим проведением гемосорбции в обычном режиме [Амосова Е.Н. и др., 1997]. Разительный эффект был получен и при применении курса каскадного плазмафереза (7 сеансов за 2 недели), приведшего к полному исчезновению протеинурии [Agishi T. et al., 2000].

Болезни крови

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица**)** - редкое расстройство, характеризующееся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, нарушениями функции почек, неврологическими расстройствами и лихорадкой. Патогенез болезни неясен. Она может быть результатом повреждения клеток эндотелия при прогрессирующей внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. В крови появляются антитела против тромбоцитов с развитием тромбоцитопении, при хронической *лейкопении* - антитела против собственных лейкоцитов. Возможны повреждения клеток эндотелия и какими-то причинными агентами (бактериальный эндотоксин, вирусный токсин, антитела и ЦИК, и даже лекарства). Играет роль и снижение содержания простациклина (PG 12), который потенцирует ингибитор активации тромбоцитов, синтезируемый в эндотелии сосудов. Повышение в несколько раз у этих больных фактора Виллебранда усиливает связывание активированных тромбоцитов. Плазмаферез с плазмоинфузиями является методом выбора в лечении этого заболевания [George J.N., El-Harake M., 1995; Тхай Н.В. и др., 2009]. Он приводит к резкому улучшению у 80% больных, однако у остальных болезнь может оставаться фатальной [Arioshi K. et al., 1997]. Летальность без использования плазмафереза может достигать 95%, с плазмаферезом – до 20% [Калинина И.И. и др., 2007]. При этом требуется иногда весьма интенсивная программа плазмообмена - до 34 сеансов с объёмом удаления и замещения плазмы от 2,7 до 250 (!) л [Sarode R. et al., 1997]. G.Eymin и соавт. (2008) считают, что если диагноз не вызывает сомнений, то необходимо немедленно приступать к плазмаферезу. Тем не менее, в некоторых случаях в течение курса плазмафереза наблюдается временное усугубление тромбоцитопении с последующей нормализацией количества тромбоцитов [Lalmanpuii J. et al., 2009].

Учитывая опасности плазмозамещения донорской плазмой при таких интенсивных плазмообменах, переход на методику **каскадного плазмафереза** сделала такое лечение более безопасным и эффективным [Bruni R. et al., 1999;

Valbonesi M., Giannini G., 2004]. При этом удаляется до 2-3 л плазмы (1 ОЦП), которая затем, проходя через второй (каскадный) плазмофильтр, освобождается от крупномолекулярных патологических веществ (специфические молекулы фактора Виллебранда размером 200.000 дальтон, аутоантитела, иммунные комплексы и др.), а средне- и низкомолекулярная фракция плазмы возвращается пациентам.

Посттрансфузионная пурпура - редкий синдром, характеризующийся внезапным началом тяжёлой тромбоцитопении примерно через неделю после гемотрансфузии. В 85% случаев это осложнение развивается у HPA-1a-негативных больных, получивших кровь от HPA-1a-позитивных доноров. При этом формируются тромбоцито-специфические аллоантитела HPA-1a изолированно или в комбинации с HLA-антителами. Кроме того, возможно развитие подобного осложнения в связи с GPIV (CD36) изоиммунизацией. Обнаружено, что такие панреактивные антитела могут приводить к деструкции как тромбоцитов донора, так и аутотромбоцитов [Taaning E., Tonnesen F., 1999]. Для снижения титра анти-HPA-1 используется лечебный плазмаферез и часто единственная такая процедура даёт хороший результат и быстрее, чем при внутривенном введении иммуноглобулина [George J.N. et al., 1995].

Нередко тромбоцитопения с тромботическим синдромом и полиорганной недостаточностью возникает в ответ на введение гепарина в кардиохирургии и плазмаферез в таких случаях приводит к быстрому улучшению [Kramer R. et al., 2009]. Тромбоцитопения может возникать и при беременности и плазмаферез также обеспечивает благопритяный исход с рождением здорового ребёнка [Gerth J. et al., 2009].

Криоглобулинемия - характеризуется появлением в циркуляции преципитирующих на холоде криоглобулинов с отложением их в стенках мелких сосудов (капилляров, артериол и венул) и симптомами системного васкулита. Чаще всего заболевание проявляется пурпурой, слабостью, артралгией, побледнением или синюшностью и резкими болями пальцев кистей и стоп при выходе больных из дома в холодную погоду. Типичными являются и висцеральные осложнения - хронический гепатит, гломерулонефрит, периферические нейропатии. В патогенезе играют роль лимфопролиферативные расстройства, вплоть до малигнизации с развитием В-клеточной неходжкинской лимфомы [Zignego A.L. et al., 1997].

Следует отметить, что криоглобулины появляются и при целом ряде других системных аутоиммунных заболеваниях и даже при ишемических инсультах и инфаркте миокарда [Еремин И.И. и др., 2006]. Нередко и первичный аутоиммунный гепатит С сопровождается симптомами криоглобулинемии [Ramunni A. Et al., 2008]. С другой стороны, Misiani R. и соавт. (1997) у 40%

больных криоглобулинемией обнаружили признаки вируса гепатита С, не отводя ему первичной роли в генезе болезни.

Плазмаферез играет важную роль в лечении криоглобулинемии. Г.Ю.Белинин и соавт. (2002) сообщали о проведении лечебного плазмафереза с гепаринкриофракционированием полученной плазмы и последующим её возвратом для возмещения удаляемого объёма при последующих сеансах плазмафереза. После таких курсов, состоящих из 7 процедур, у 32 больных получен устойчивый положительный результат с регрессом, вплоть до исчезновения клинической симптоматики. Повторные курсы через 1-1,5 года потребовались у 5 больных. Такие же результаты при использовании криоафереза при криоглобулинемии были получены и Ю.С.Миловановым и соавт. (2002). С успехом используется и технология **каскадного плазмафереза** [Valbonesi M. et al., 2001; Strunk J. et al., 2002]. При этом A.Ramunni и соавт. (2008) провели 30 сеансов каскадного плазмафереза за 6 месяцев и добились не только полного заживления трофических язв, возникших на почве криоглобулинемии, но значительного уменьшения количества HCV RNA в крови.

Для ***пароксизмальной гемоглобинурии*** характерно наличие в крови гемолизина, который может лизировать эритроциты в присутствии комплемента. При этом реакция развивается при охлаждении, хотя сам гемолиз происходит позднее при согревании. Поэтому после охлаждений, даже локальных, впоследствии возникает внутрисосудистый гемолиз. Болезнь характеризуется наличием депрессии гемопоэза, часто приводящей к апластической анемии, а также сочетается с увеличением тромботических осложнений. Комплементзависимый гемолиз, расстройства фибринолитической системы и активация тромбоцитов увеличивают риск тромбозов. В крови таких больных обнаруживают возрастание содержания прокоагулянтных микрочастиц, освобождаемых из мембран лизированных эритроцитов, активирующих тромбоциты [Hugel B. et al., 1999].

Наличие антител определяет течение и ***гемолитической анемии***. Во всех этих случаях выведение из организма специфических антител с помощью плазмафереза способствует достижению ремиссии заболеваний.

При ***апластической анемии*** в связи с тяжёлым геморрагическим синдромом необходима интенсивная заместительная терапия тромбоконцентратами, в результате чего у многих больных развивается аллосенсибилизация к тромбоцитарным и HLA-антигенам основного комплекса гистосовместимости. Это увеличивает летальность от геморрагического синдрома. При проведении плазмафереза удаляются циркулирующие в плазме антитромбоцитарные и анти-HLA антитела, что способствует повышению посттрансфузионного прироста тромбоцитов и повышает в целом эффективность заместительной терапии

[Арчуадзе Ш.З. и др., 2003]. Плазмаферез в объёме 0,5 ОЦП проводится 2 раза в неделю, на курс – 5-10 процедур [Штырёва Е.М., 2006].

Курсы плазмафереза оказывают лечебное действие и при ***гиперкоагуляционном синдроме*** на почве антифосфолипидного синдрома, гиперконцентрации VIII фактора и фактора Виллебранда, дефиците антитромбина III и протеина С, мутации генов фактора V и протромбина [Васильев С.А. и др., 2002].

Нередко массированное разрушение эритроцитов с последующим нарастанием содержания свободного гемоглобина в крови сочетается с развитием острой почечной недостаточности вплоть до анурии – ***гемолитико-уремический синдром***. При этом применение только гемодиализа не в состоянии достаточно быстро купировать это осложнение. Наилучшие результаты получены после использования плазмафереза, особенно при явлениях некупируемой интоксикации, продолжающемся гемолизе и высоком уровне средних молекул в крови. Уже через 1-2 дня после начала плазмафереза происходило снижение уровня средних молекул, а период анурии купировался в течение 11 дней против 15 дней, когда лечение проводилось без плазмафереза [Хохлов Е.С. и др., 2002]. A.M.Gomes и соавт. (2009) также считают плазмаферез методом выбора в лечении гемолитико-уремического синдрома.

Гемолитические кризы могут возникать и при дефиците фермента Г-6-ФД, когда при воздействии ряда провоцирующих факторов (некоторые лекарства, пищевые продукты, инфекции и т.д.) может возникать острый внутрисосудистый гемолиз. С помощью лечебного плазмафереза с удалением от 500 до 1500 мл плазмы за сеанс (за курс от 2500 до 5000 мл) удаётся быстрее ликвидировать клинические проявления заболевания и восстановить лабораторные показатели [Гаджиев Д.Б. и др., 2005].

Причинами аутоиммунного гаптенового **агранулоцитоза** нередко являются некоторые медикаменты (димедрол, анальгин, антибиотики) и биологические добавки, вызывающие появление гранулоцитотоксических аутоантител. Удалением таких антител при плазмаферезе достигали и достаточно быстрого купирования этой патологии [Васильева М.Н. и др., 2001].

Парапротеинемические гемобластозы – группа заболеваний, характеризующиеся моноклональной пролиферацией В-лимфоцитов, секретирующих иммуноглобулины. Прежде всего к ним относятся миеломная болезнь и макроглобулинемия Вальденстрема. При этом развивается гиперпарапротеинемия с гипервискозным синдромом, церебральные расстройства и нефропатия. При содержании общего белка свыше 130-140 г/л возможно развитие коматозного состояния. Методом выбора являются курсы плазмафереза – ежедневно до стабилизации контролируемых показателей (общий белок, вязкость кроваи), в последующем – повторные процедуры 1-2 раза

в неделю при сохранении гипервискозного синдрома [Калинин Н.Н. и др., 1996; Варламова С.В., Петров М.М., 2006].

Гемосидероз связан с накоплением в крови железа. Он нередко развивается при хронических заболеваниях печени с гипербилирубинемией, усугубляет тяжесть их течения и процессы фиброзирования печени. Для лечения используют цитаферез и цитокриоплазмосорбцию [Радченко В.Г. и др., 2000; Соколов А.А., 2003]. Перегрузка организма железом возникает и при избыточном его поступлении при гипертрансфузионном режиме коррекции β-талассемии. Плазмаферез позволяет при этом избежать гемосидероза не снижая объёмы перелитой крови [Байрамалибейли И.Э. и др., 2007].

Порфирии характеризуются аномалиями синтеза гема с накоплением в организме порфиринов и их производных. Откладываясь в коже, они обусловливают фотосенсибилизацию, накапливаясь в нервной системе способствуют демиелинизации нервов и аксональной нейропатии. Выделяясь почками, порфирины вызывают нефропатию, а аккумуляция их в печени вызывает гепатопатию (порфириновый гепатит и цирроз). Для выведения избытков железа и порфиринов используют эритроцитаферез, а при развитии почечно-печёночных и неврологических осложнений с успехом используются и курсы плазмафереза [Соколов А.А. и др., 1998]. Я.С.Пустовойт и соавт. (2003) сообщают об исчезновении признаков полинейропатии со снижением показателей экскреции порфиринов (с 4,58 до 0,84 мг/л) и порфобилиногена (с 131,4 до 60,7 мг/л) с мочой после курсов плазмафереза. Такой курс обычно состоит из 8-10 сеансов с удалением до 1 ОЦП при острой перемежающей форме или по 0,25-0,5 ОЦП при кожной форме порфирии [Петрова В.И., 2006].

Нарушение экскреции **меди** приводит к её накоплению и поражению паренхиматозных органов и головного мозга. При неэффективности диеты, использования хелатов (купренил), сульфата цинка и антиоксидантов возможно проведение плазмафереза или гемодиафильтрации [Соколов А.А., 2003].

При **гемофилии** форм А, В или смешаной, значительна частота появления антител к факторам свёртывания (фактору VIII, реже к фактору IX). Удаление таких антител и ЦИК при плазмаферезе (у 72 больных – 307 процедур) позволило уменьшить частоту и объёмы трансфузий антигемофильных препаратов, а в некоторых случаях это привело и к полной их отмене [Каргин В.Д. и др., 2003]. И.В.Таусон и соавт. (2004) на фоне катетероассоциированной напряжённой гематомы шеи со сдавлением сосудов и трахеи у больной с гемофилией А, осложнённой наличием ингибитора фактора VIII, провели три процедуры массивного плазмообмена (до 3000 мл за одну процедуру), что привело к снижению уровня этого ингибитора в 40 раз, повышению содержания фактора VIII с 0 до 3 ЕД и позволило справиться с катастрофическим внутренним кровотечением. Л.М.Волкова и соавт. (2007) также сообщают о благоприятном

результате применения 5 сеансов плазмафереза с удалением 25-35% ОЦП, что привело к исчезновеннию ингибиторов к фактору IX.

Антифосфолипидный синдром

В последнее время усиливается интерес к этой аутоиммунной сосудистой патологии, проявляющейся развитием рецидивирующих тромбозов в венозной и артериальной системах различных органов. Частота тромбоэмболий легочных артерий в результате тромбозов глубоких вен достигает 500000 случаев в год, значительная часть которых заканчивается летальным исходом. Коварство этих осложнений заключается в почти полностью бессимптомном их течении до самого момента тромбоэмболии у 50% больных [Liebowitz R.S., 1998]. Тромбозы глубоких вен нередко (до 29%) развиваются и после хирургических операций, а после операций по поводу злокачественных новообразований их частота достигает 66% [Савельев В.С. и др., 2000].

Чаще всего речь идёт об антифосфолипидном синдроме, впервые описанном G.R.V.Hyghes в 1983 году. Антифосфолипидные антитела - гетерогенная группа антител с различными свойствами, включающая специфические для различных фосфолипид-связанных белков, а также реагирующие с фосфолипидными молекулами. Основные белки, считающиеся как антигены - β_2-гликопротеин I, протромбин, протеин С, протеин S, кининоген, аннексин V. Различные механизмы задействованы в патогенезе антифосфолипидного синдрома, включая действие антифосфолипидных аутоантител на систему С-протеина и антитромбин III, а также тромбоциты, эндотелиальные клетки и моноциты [Carreras L.O., Forastiero R.R., 1996; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003]. В частности, эти антитела нарушают взаимодействие тромбоцитов с эндотелием сосудов [Sallah S., 1997]. Экспериментально было доказано, что выделенные от больных с антифосфолипидным синдромом антитела связывают фосфолипиды и β_2-гликопротеин I мембран клеток эндотелия сосудов и тромбоцитов, что приводит к их активации и предрасполагает к последующим тромбозам в месте такого воздействия [Pierangeli S.S. et al., 1999].

Эндотелиальные клетки играют центральную роль в предупреждении нежелательной активации коагуляционного каскада в неповреждённых сосудах. Антифосфолипидные антитела сыворотки больных системной красной волчанкой в присутствии малых доз TNF-α стимулируют прокоагулянтную активность культуры эндотелиальных клеток [Kandiah D.A. et al., 1998]. Повреждение эндотелия способствует освобождению в больших количествах фактора Виллебранда и фибронектина, что на фоне снижения активности естественного антикоагулянта антитромбина III также способствует гиперкоагуляции [Макацария

А.Д., Бицадзе В.О., 1999]. Резкое возрастание факторов VIII и Виллебранда при распространённых венозных тромбозах отмечали и С.А.Васильев и соавт. (2001).

Именно поэтому много связей между этими аутоантителами и расстройствами гемокоагуляции, включая влияние на Ко-фактор, β_2-гликопротеин I, которые регулируют процессы свёртывания крови. Характер таких связей неясен, но очевидно их влияние на иммунозависимые механизмы коагуляции. Такие больные имеют более высокий риск тромбозов и их рецидивов. Наиболее опасны тромбозы мозговых сосудов с возникновением инсультов [Tanne D. et al., 1999]. У 25% молодых больных с инсультом можно обнаружить **антикардиолипиновые антитела** [D'Olhaberriaque L. et al., 1998; Glueck C.J. et al., 1999]. Нельзя исключить и того, что некоторые проявления **мигрени** могли бы быть объяснены сосудистыми расстройствами по этим же причинам. В частности, возможны повторяющиеся эпизоды преходящих ишемических мозговых расстройств, сопровождающиеся головными болями. Возможна связь антифосфолипидного синдрома с отложением амилоида в стенках мозговых сосудов с локальным ослаблением механических их свойств вплоть до разрывов, являющихся причинами геморрагических инсультов в 10-15% случаев [Greenberg S.M., Hyman B.T., 1997]. Считается, что возраст начала церебральной ишемии, связанной с наличием антифосфолипидных антител, на несколько десятков лет моложе, чем у населения с типичной церебральной ишемией. Возможно развитие и венозного синус-тромбоза. Нельзя исключить и связи деменции с сосудистыми расстройствами, вызванными антифосфолипидными антителами. То же относится и к случаям позднего начала эпилепсии, что лишний раз подчёркивает необходимость иммунологического обследования таких больных с неврологической симптоматикой, особенно молодого возраста [Дорофеев А.Э., 2004].

Антифосфолипидные антитела могут быть причиной ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, поражений печени [Насонов Е.Л. и др., 1995; Коняев Б.В., 1997; Krnie-Barrie S. et al., 1997]. При этом инфаркт миокарда вследствие как повреждения коронарных сосудов, так и коагулопатий на фоне нарушений липидного обмена и гиперхолестеринемии, может происходить даже у лиц молодого возраста [Карпов Ю.А. и др., 1995]. Антикардиолипиновые антитела выявляются у более чем 70% больных с болезнью коронарных сосудов в молодом возрасте. Воздействие антифосфолипидных антител на β_2-гликопротеин I, который является антиатерогенным фактором, может играть дополнительную роль в *стимуляции атеросклероза* при антифосфолипидном синдроме [Hasunuda Y. et al., 1997]. Больные с антифосфолипидным синдромом имеют большую тенденцию к атерогенезу. Окисление белков плазмы и оксидантнозависимые повреждения эндотелия снижают физиологическую антикоагулянтную функцию эндотелия [Vaarala O., 1997]. Антипротромбиновые антитела увеличивают риск

развития инфаркта миокарда, а антитела против β_2-гликопротеина I способствуют возрастанию агрегационной способности тромбоцитов. Возможно, что антифосфолипидные антитела возникают в результате системного артериального воспалительного процесса и являются частью аутоиммунного ответа на появление различных антигенов, модифицируемых атеросклеротической сосудиситой стенкой [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003].

Тромбозы у больных системной красной волчанкой также связаны с антифосфолипидными антителами, причём антитела к β_2-гликопротеину I значительно чаще связаны с такими клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома, чем антикардиолипиновые антитела [Gomez-Pacheco L. et al., 1999]. Антипротромбиновые аутоантитела, даже без других антифосфолипидных антител, могут быть повинны в развитии тромбоза воротной вены [Barcat D. et al., 1999].

Тромбозы сосудов происходят и в почках – тромботическая микроангиопатия. Гломерулярный капиллярный тромбоз переходит в гломерулосклероз с хронической почечной недостаточностью. Возможно развитие и нефротического синдрома. Аналогичные процессы в печени способствуют развитию синдрома Бадда-Киари – тромбоза печёночных вен с гепатомегалией, асцитом, застоем в печёночных синусах, гепатоцеллюлярным некрозом и последующим фиброзом. Не менее опасными являются и тромбозы в системе мезентериальных сосудов, как артерий, так и вен, сопровождающиеся катастрофическими осложнениями. Ишемическая нейропатия глазного нерва и окклюзии сосудов сетчатки также могут быть следствиями антифосфолипидного синдрома [Kandiah D.A. et al., 1998].

В ряде случаев может развиться *катастрофический антифосфолипидный синдром,* когда возникают сосудистые окклюзии многих органов за короткий промежуток времени – от нескольких часов до нескольких дней, приводя к острому респираторному дистресс-синдрому, поражению ЦНС, инфарктам миокарда и кишечника с развитием тяжёлой полиорганной недостаточности и летальным исходам [Решетняк Т.М., 2002; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003].

Отдельно выделяют **синдром Снеддона**, для которого также характерны ишемические инсульты, периферические тромбозы со специфическими проявлениями - *кожными сетчатыми ливедо* - тромбозы мелких кожных сосудов, распространяющихся в виде сеточки по поверхности кожи, чаще нижних конечностей. При гистологическом исследовании выявляются невоспалительные тромбозы мелких артерий и вен кожи и подкожной клетчатки. Церебральные проявления характеризуются головными болями, фокальными неврологическими симптомами, прогрессирующей деменцией [Sneddon I.B., 1965]. Кожные проявления могут быть первыми симптомами антифосфолипидного синдрома. У 37% таких больных в дальнейшем развиваются системные тромбозы. При этом,

наряду с волчаночным антикоагулянтом и антителами к кардиолипину, выявляются и антитела к эндотелию сосудов [Калашникова Л.А. и др., 1996].

Антифосфолипидный синдром может быть *первичным* или *вторичным*, сочетающимся с системной красной волчанкой, феноменом Рейно, синдромами Бехчета и Шегрена, увеитом и иридоциклитом, а также со злокачественными новообразованиями. Поскольку одним из антифосфолипидных антител является **волчаночный антикоагулянт**, то не удивительно, что больные системной красной волчанкой склонны к тромботическим осложнениям, встречающимся даже у детей в 17% случаев [Berube C. et al., 1998]. Основные проявления - тромботические поражения сосудов клубочков («невоспалительная почечная микроангиопатия», волчаночный ангиит или васкулит) с гиперплазией интимы сосудов, что и приводит к артериальной гипертензии при антифосфолипидном синдроме. Нередки сопутствующие поражения клапанного аппарата сердца и поражения периферических сосудов по типу феномена Рейно [Насонов Е.Л. и др., 1996]. Помимо тромбозов глубоких вен отмечаются и спонтанные аборты («привычные выкидыши»).

Антифосфолипидные антитела воздействуют на фосфолипиды мембран тромбоцитов с возбуждением их агрегации, приводящей к тромбоцитопении и запуску механизмов развития ДВС-синдрома. С другой стороны, эти антитела воздействуют на фосфолипиды мембран клеток эндотелия сосудов, способствуя их деструкции и тромбозам. Кроме того, ингибируются активаторы плазминогена [Feldman E., Levin S.R., 1995]. Первым признаком антифосфолипидного синдрома бывает необъяснимое увеличение времени активированного частичного тромбопластинового времени, что требует более углублённого исследования, при котором можно выявить и нарастание содержания антикардиолипиновых антител, которое, конечно, является более чувствительным и специфичным тестом этой патологии [Wilson W.A., Gharavi A.E., 1997].

Поэтому среди лечебных мероприятий преобладают методы воздействия на механизмы коагуляции. Используются такие антикоагулянты, как гепарин, ацетилсалициловая кислота (агент, снижающий агрегационную способность тромбоцитов), тиклопидин, дипиридамол. Однако описаны и случаи прогрессирования тромбозов с развитием гангрены конечностей на фоне применения гепарина или варфарина, что связывают с развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении (в 1-3% случаев) примерно на 5-й день гепаринотерапии. Активация тромбоцитов под воздействием гепарина приводит к формированию гепаринзависимых IgG-антител с повреждением сосудистой стенки как артерий, так и вен, и развиваются тромбозы мелких сосудов с появлением кожных поверхностных некрозов [Raskob G.E., George J.N., 1997; Warkentin T.E. et al., 1997]. В последние 50 лет гепарин широко используется в лечении тромбоэмболий легочной артерии и коронарных тромбозов при

ишемической болезни сердца и по другим показаниям, однако приведенные факты требуют осторожности в назначении гепарина, особенно в случаях антифосфолипидного синдрома. В последнее время всё чаще используются препараты низкомолекулярного гепарина (dalteparin sodium, enoxaparin sodium), вводимые самими больными подкожно два раза в день практически без лабораторного контроля [Harrison L. et al., 1998]. Эти препараты не вызывают серьёзной тромбоцитопении и поэтому более безопасны, в том числе и для самостоятельного применения в домашних условиях [Liebowitz R.S., 1998].

Тромботические осложнения при антифосфолипидном синдроме стимулируются активацией перекисного окисления липидов, о чём говорит возрастание уровня изопростанов (маркеров оксидантного стресса). Поэтому оправданным является и приём антиоксидантов [Praticò D. et al., 1999].

Тем не менее, учитывая аутоиммунную природу болезни, наиболее патогенетически оправданным является **плазмаферез** с удалением за курс до 3,8 л плазмы, что снижает частоту рецидивов тромбозов [Баркаган З.С. и др., 1999]. А.П. Ельчанинову и соавт. (1999; 2003) у 41 больного с острыми центральными нейроишемическими процессами на фоне выявленных признаков антифосфолипидного синдрома удалось добиться более быстрого регресса проводниковых и общемозговых нарушений с помощью плазмафереза, по сравнению с контрольной группой больных, леченных только с помощью инстенона. С успехом был использован плазмаферез и для купирования мозжечковой атаксии на фоне антифосфолипидного синдрома [Chen W.H., Chen C.J., 2009]. Плазмаферез оказался эффективным в терапии распространённых тромбозов на фоне повышенного уровня волчаночного антикоагулянта, а также фактора VIII и фактора Виллебранда [Васильев С.А. и др., 2001]. Плазмаферез особенно показан при катастрофическом течении антифосфолипидного синдрома с полиорганной недостаточностью [Макацария А.Д. и др., 1999; Решетняк Т.М., 2002; Калинина И.И. и др., 2007].

Е.Б.Орёл и соавт. (2003) сообщают об использовании плазмафереза у больного с острой тромбоэмболией легочной артерии с субтотальным (более 90%) тромбозом нижней полой вены, которому было проведено 29 (!!!) процедур плазмафереза (10 в стационаре, 19 амбулаторно). После проведенной терапии нормализовались уровни факторов VIII и W, содержание фибриногена. Рецидивов тромбоза не наблюдалось в течение 13 месяцев. Аналогичный положительный результат плазмафереза у больной с тромбоэмболией лёгочной артерии на фоне распространённых тромбозов яремной, подключичной и других вен описан В.Я.Рудаковой и соавт. (2003). Использование плазмафереза позволило добиться реканализации ранее тромбированных вен нижних конечностей с восстановлением микроциркуляции в лёгких после тромбоэмболии легочных артерий [Волкова Л.М., 2008].

Кожные болезни

Многие *кожные* болезни носят такое название только по наиболее видимому невооружённым глазом проявлению, хотя в действительности они развиваются в результате расстройств состава внутренней среды организма.

В частности, **склеродермия** является аутоиммунным заболеванием и проявляется уплотнением (склерозированием) отдельных участков кожи лица, кистей и других частей тела. В основе генерализованного фиброза лежит гиперфункция фибробластов с повышением биосинтеза коллагена. Периферический синдром Рейно - ранний и характерный признак склеродермии, имеет и свой внутренний эквивалент в виде *висцерального* (лёгкие, сердце, почки) синдрома Рейно. Спазмы в сочетании с поражениями микрососудов лежат в основе акродигитальных некрозов, легочной гипертензии, ишемии миокарда. Органом-мишенью является микроциркуляция с повреждением эндотелия, пролиферацией интимы и гладких мышц, что сопровождается микроангиопатиями и микротромбозами. Основными триггерами сосудистых поражений являются повышенные уровни антиэндотелиальных антител и VIII фактора Виллебранда [Гусев Н.Г., 1955]. У больных с ишемическими некрозами пальцев обнаруживали антитела против белка аннексина-V [Sugivara K. et al., 1999].

Само сочетание склеродермии с другими системными аутоиммунными болезнями (полимиозитом, красной волчанкой), наряду с большой частотой обнаружения аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов, признаков активации Т-лимфоцитов с высоким уровнем цитокинов, чётко доказывает аутоиммунную природу и патогенез этого заболевания. В плазме крови этих больных содержатся антитела к широкому спектру нуклеарных и цитоплазматических антигенов. Кроме поражений самой кожи, имеются антитела и против эндотелиальных клеток, что определяет сопутствующую сосудистую патологию, связанную с увеличением образования коллагена фибробластами с периваскулярными нарушениями на ранних стадиях болезни. Это определяет значительную частоту сочетания склеродермии с поражениями почек и миокарда.

Аутоиммунная природа болезни также оправдывает использование плазмафереза [Онущенко И.А., 2001; Власенко А.Н., 2003], хотя есть сообщения и об эффективности местного ультрафиолетового облучения зон поражения кожи [Asawanonda P. et al., 1999]. Z. Szekanecz и соавт. (2009) добились хорошего клинического эффекта после курса «программного» плазмафереза с последующим введением высоких доз иммуноглобулинов, проводимого в течение года.

Склеромикседема Арндта-Готтрона является редким аутоиммунным заболеванием, характеризующимся медленным развитием - вначале появляются мелкие узелки на фоне покраснения кожи, которые прогрессируют до сливных обширных уплотнений кожи с восковидным блеском. При поражении лица грубые складки создают масковидный вид *facies leonica.* У больных выявляется парапротеинемия IgG типа ламбда. Положительных результатов достигали сочетанием гормональной терапии на фоне плазмафереза (до 10 сеансов) - улучшалось самочувствие, уменьшались зуд, индурация и отёк кожи [Потекаев Н.С. и др., 1999]

При аутоиммунном **дерматомиозите**, помимо кожи, дегенеративным изменениям подвергаются и участки мышечной ткани. При этом циркулирующие фракции комплемента (C3b, C4b, C5b-9) и специфические иммунные комплексы проникают в стенки эндомизиальных капилляров и способствуют их закрытию с местной ишемией и некрозом мышечных волокон, перифасциальной атрофии. При биохимическом исследовании выявляется повышенный уровень креатининфосфокиназы и альдолазы в сыворотке крови.

При **полимиозите** происходит повреждение мышечных волокон цитотоксическими Т-лимфоцитами, а, возможно, и антителами к эндогенным мышечным антигенам, главным образом к гистидил-тРНК-синтетазе (антисинтетазные антитела). Кстати, вирусы иммунодефицита человека также способствуют миграции лимфоцитов в мышечные волокна.

Основой лечения дерматомиозита и близкого к нему полимиозита являются кортикостероиды, а при резистентности к ним добавляются цитостатики и плазмаферез [Dalakas M.C., 1995]. При сочетании этих болезней с другими системными аутоиммунными процессами плазмаферез ещё более необходим [Беляева И.Б., 2001]. P. Cherin и соавт. (1995) также сообщают об успешном опыте использования курсов массивного плазмообмена у 57 таких больных. Проделано в среднем около 15 сеансов с удалением плазмы в объёме до 60 мл/кг массы тела с клиническим улучшением у 54% пациентов, главным образом при острой или подострой фазе заболевания.

Положительные результаты лечения дерматомиозита с помощью плазмафереза достигнуты А.Н.Власенко (2003), что выражалось в уменьшении мышечной слабости и миалгий, увеличении объёма активных движений и ликвидации кожного зуда.

Многие исследователи указывают на аутоиммунный характер развития и такого распространённого заболевания, как **псориаз**, встречающегося у более 2% людей в популяции [Stern R.S., 1997]. Выявлено наличие аутоантител к фибробластам кожи у этих больных, причём их количество коррелировало с тяжестью и распространённостью поражений кожи [Маркушева Л.И. и др., 1998].

Выявлено угнетение клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов, а также нарастание содержания иммуноглобулинов и ЦИК. При этом в прогрессирующей стадии псориаза в ЦИК преобладают IgA, IgM и IgG, а в стационарной - увеличено содержание лишь IgM. При псориатическом артрите в ЦИК наиболее повышено содержание IgA и IgM [Милевская С.Г., Потапова Г.В., 1998]. Интересно, что при наличии повышенного уровня Т-супрессоров (CD8) их супрессорная активность была ниже, чем в контрольной группе (11,4% против 18,1% соответственно). Отмечается нарастание содержания и естественных киллеров (CD16), которые могут участвовать в повреждении кожи больных псориазом [Шейнкман В.Л., 1998]. При прогрессирующей стадии экссудативного поражения не менее, чем в 80% случаев выявляется и воспалительный сывороточный синдром, презентирующий выраженный аутоиммунный эндотоксикоз, с возрастанием ЛИИ до 2,5-4,0 и среднемолекулярных олигопептидов в 2-2,5 раза [Воробейкина Н.А., Гончар-Зайкин А.П., 2008].

Морфологической основой псориаза является ускоренное деление клеток эпидермиса, сочетающееся с нарушениями микроциркуляции в подлежащих сосудах кожи. При этом местная гипоксия способствует снижению интенсивности перекисного окисления липидов и другим нарушениям метаболизма клеток кожи. Ультрафиолетовое облучение и гемосорбция, стимулируя окислительные процессы, оказывают тем самым терапевтическое действие. УФО влияет и на процессы репродукции ДНК. Гемосорбция способствует резкой активации процессов перекисного окисления липидов за счёт разрушения мембранных структур форменных элементов крови. Использование специальных фотосенсибилизаторов - псораленов (8-метоксипсорален) с мощным ультрафиолетовым облучением на волне 365 нм (ПУВА-терапия) оказывает более существенное действие, основанное на связи псораленов с молекулами ДНК и накоплением окисленных продуктов в коже, что ингибирует местные пролиферативные процессы [Шилов В.Н., Сергиенко В.И., 1998]. Тем не менее, и обычное коротковолновое ультрафиолетовое облучение оказывалось не менее эффективным, чем ПУВА-терапия [Tanew A. et al., 1999].

А.И.Вильшонков и соавт. (1997), напротив, считали необходимым ингибировать процессы перекисного окисления липидов с активацией системы антиоксидантной защиты при псориазе. Для этого они использовали внутрисосудистое лазерное облучение крови при возрастающей мощности светового потока с 1-2 мВт до 18-20 мВт на конце световода. Особый эффект достигался при псориатической артропатии - уменьшались боли и улучшалась подвижность суставов. Внутрисосудистая фотомодификация крови с успехом используется не только при псориазе, но и при других видах хронических дерматозов (пиодермитах, атопических дерматитах, экссудативной эритеме) [Черкашин Н.И., 2000].

Косвенным подтверждением аутоиммунной природы псориаза являются часто наблюдаемые сопутствующие системные расстройства - артриты (главным образом коленных суставов) и даже поражения клапанного аппарата сердца с продуктивно-деструктивным васкулитом, в том числе и коронарных артерий [Белова Е.В. и др., 1997]. Одним из ведущих факторов в патогенезе псориаза и псориатического артрита считается фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α - TNF-α) и другие цитокины [Шегай М.М. и др., 1998; Höhler T. et al., 1997]. Псориатическая артропатия, как вид хронического воспалительного процесса, предрасполагает к развитию и амилоидоза, а микрососудистые расстройства кожи сопровождаются такими же сосудистыми нарушениями в гломерулах почек, что ещё больше подчёркивает системный характер этой болезни [Henvels J. et al., 1999].

Зависимость болезни от расстройств состава внутренней среды подтверждается и успехом эфферентной терапии при псориазе. Курс лечения при этом обычно складывается из сеанса гемосорбции, четырёх сеансов плазмафереза, сочетающихся с облучением крови ультрафиолетовыми или лазерными лучами и последующей энтеросорбцией [Медников Р.В. и др., 1999; Воробейкина Н.А., Гончар-Зайкин А.П., 2008]. И.В.Андожская и соавт. (1997) сообщали, что из 173 больных лишь у 38 из них курс такого лечения был эффективным при первом применении, у остальных для получения положительного эффекта потребовалось проведение двух или трёх курсов эфферентной терапии, после чего, улучшение наблюдалось у 91% больных.

Пузырчатка и её разновидности **(pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, pemphigoid bullous)**, представляют группу тяжёлых заболеваний кожи, связанных с появлением интрадермальных буллёзных образований под действием антиэпидермальных аутоантител класса IgG против BP_{180} -антигена базальной мембраны кожи [Espaňa A. et al., 1997; Mascaró J.M. et al.,1997]. Аутоантитела к десмоглеину-3 – компоненту десмосом, формирующему контакты между клетками эпидермиса нарушают связь между клетками, что и приводит к нарушению целостности эпидермального слоя [Ройт А. и др., 2000]. При пемфигус вульгарис поражаются даже слизистые оболочки [Ding X. et al.,1997; Zillikens D. et al., 1997]. Эфферентная терапия также в состоянии помочь добиться ремиссии при этой чрезвычайно тяжёлой патологии [Потекаев Н.С. и др. 1999; Nagasaka T. et al., 2008; Ioannides D. et al., 2008]. Использовался и экстракорпоральный фотоферез – после приёма per os 8-метоксипсоралена (0,5-0,6 мг/кг) проводился лейкаферез (после центрифугирования 500 мл крови удалялось из пакета по 50 мл лейкоцитарного слоя за один цикл, всего по 6 таких циклов в день) и облучение этой клеточной массы ультрафиолетовыми (334-446 нм) лучами. Подобный сеанс повторялся через 4 недели с достижением стойкой ремиссии медикаментозно-

резистентных форм буллёзных болезней кожи [Wollina U. et al., 1999]. Показана эффективность и **каскадного плазмафереза**, позволившего в 3 раза уменьшить дозу стероидов [Hanafusa N. et al., 2007; Habib N., Bystriyn J.C., 2009; Seishima M. et al., 2009]. Введение высоких доз иммуноглобулинов сразу после каскадного плазмафереза предотвращает «ребаунд-эффект» возрастания патогенных IgG [Aoyama Y. et al., 2008]. C. Günter и соавт. (2008) добились успеха лишь после интенсивного (еженедельно, затем ежемесячно в течение 18 месяцев) курса плазмафереза с иммуносорбцией.

Витилиго (Vitiligo) считается аутоиммунным заболеванием вследствие генерации и накопления аутоантител против антигенов меланоцитов, что приводит к появлению очагов депигментации кожи. Обнаружена роль энзима *тирозина,* который участвует в процессе меланогенеза. Антитирозиновые антитела были обнаружены у больных с диффузным и локальным витилиго; в первом случае содержание этих аутоантител было выше [Baharav E. et al., 1996]. Эти аутоантитела продуцируются и при меланоме, приводя к появлению пятен депигментации, аналогичных витилиго, что протягивает своеобразный мост между этими болезнями [Fishman P. et al., 1997].

Имеются свидетельства иммунных расстройств, лежащих в основе патогенеза **гнёздной алопеции** (облысения), обусловленных как генетическими факторами, так и экзогенными триггерами. Предполагается их связь с Т-хелперами (CD4) и изменениями цитокинового состава под воздействием трансформирующего фактора роста β, TNF-α, интерферона-γ, интерлейкинов 1α и 1β с накоплением антигенпредставляющих клеток Лангерганса в структуре матрикса и между матриксом волоса и сосочком, в перибульбарных инфильтратах. Это способствует развитию аутоиммунного процесса, усилению апоптоза в матриксе и нарушению конверсии в фолликулах. В числе важнейших пусковых и дополнительных факторов предполагаются нарушения микроциркуляции, реологии крови, гипоксия, продукты перекисного окисления липидов и иные токсины [Суворова К.Н., Гаджигороева А.Г., 1998]. Кроме того, у всех больных с очаговой алопецией обнаруживались несколько аутоантител к разным антигенам волосяных фолликулов, относящихся к классам IgM и IgG. У таких больных можно было обнаружить аутоантитела к тиреоглобулину, обкладочным клеткам, клеткам надпочечников и щитовидной железы, гладкомышечным клеткам, антиядерные антитела, ревматоидный фактор, что ещё более убедительно подтверждало аутоиммунную природу этой болезни [Tobin D.J. et al., 1997].

При исследовании биоптатов кожи больных с *очаговой алопецией* выявлено наличие аутоантител к целому набору антигенов кожи. С учётом высокой концентрации ЦИК в сыворотке крови эти данные также свидетельствуют о роли аутоиммунного компонента в патогенезе и этой болезни [Бухова В.П. и др., 1998].

Ринофима, сопровождающаяся выраженным увеличением в объёме носа, главным образом его кончика, с плотной бугристой кожей багрового цвета, также является аутоиммунным заболеванием, хотя чаще всего используются хирургические методы удаления таких избыточных разрастаний [Junker C. et al., 1997].

Ревматизм и болезни сердца

После скарлатины или стрептококковой ангины гемолитический стрептококк А или его токсин, действуя как адъювант для других антигенов, в том числе и клеток собственных тканей, вызывает такие их изменения, что иммунная система начинает воспринимать их как чужеродные и возбуждается выработка против них **антител**, включается порочный круг постоянного воспроизводства последних. Возможен и механизм перекрёстной реактивности (феномен *молекулярной мимикрии*) с учётом схожести эпитопов антигенов стрептококка с эпитопами тканей человека (кожи, суставов, сердца, головного мозга [Мазуров В.И., Смульская О.А., 2001].

В зависимости от интенсивности первичного заболевания - острой ангины или хронического тонзиллита, можно ожидать и соответственной остроты аутоиммунной патологии – *острой ревматической лихорадки* или постепенного развития *хронической ревматической болезни сердца* [Ревматология, 2006], когда вдруг обнаруживают шум в сердце - формирование клапанного порока, без эпизодов острой "атаки" ревматизма при стёртой её форме. Возможна и универсальная роль антител к кардиолипину в развитии клапанных пороков сердца по типу антифосфолипидного синдрома со склонностью к повышенному тромбообразованию [Бобков В.А. и др., 1997].

В любом случае, уже при первой атаке ревматизма показано удаление аутоантител и иммунных комплексов для предотвращения их фиксации в соединительнотканных структурах суставов, клапанного аппарата или миокарда и последующего органического их поражения. В случае хронизации процесса подобные процедуры целесообразны при очередных обострениях для уменьшения масштаба тканевых расстройств. В частности, при острой ревматической лихорадке с приступами хореи F. Cardoso (2008) считает показанным плазмаферез.

Даже при уже сформировавшихся пороках сердца и после оперативного их лечения - комиссуротомий митрального или иных клапанов - ревматические поражения продолжают прогрессировать и вызывать рестеноз или недостаточность клапана, миокардитический кардиосклероз, поэтому и на этой фазе также показана эфферентная терапия. Даже после протезирования митрального клапана остаются ещё три других.

В этих условиях не следует ожидать "классической" активности ревматического процесса. Даже после обычных простудных или иных

заболеваний, сопровождающихся антигенной нагрузкой и выработкой иных, неспецифических антител, нет гарантии, что последние не окажут воздействия на уже имеющиеся ревматические тканевые расстройства. Поэтому профилактическая санация внутренней среды организма также представляется здесь целесообразной.

Но ещё раз следует подчеркнуть, что эфферентная терапия, проведенная на самых первых этапах ревматического процесса, способна предотвратить эти тяжёлые органические поражения сердца и отодвинуть перспективу серьёзных хирургических вмешательств в будущем, инвалидизации и преждевременного неблагоприятного исхода. И наиболее надёжным методом эфферентной терапии в этих случаях является **плазмаферез.**

Миокардиты могут быть не только ревматическими. Тяжёлый, иногда терминальный, миокардит развивается при *дифтерийной* инфекции. При этом на высоте болезни поражающим фактором является токсическое поражение миокарда, а позднее присоединяется аутоиммунный механизм.

Миокардит может быть вызван и вирусной инфекцией, в частности вирусом *Коксаки В3,* относящегося к энтеровирусам. Так, при введении этого вируса мышам выявлялся активный миокардиальный некроз параллельно с инфильтрацией Т-лимфоцитами и последующим развитием интерстициального фиброза миокарда, который и является главной причиной дилатационной кардиомиопатии при такой патологии у человека [Kashimoto C. et al., 1997].

Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия - приводит к тяжёлой сердечной недостаточности с фатальным исходом. Главным патогенетическим механизмом болезни является аутоиммунное поражение миокарда двумя типами аутоантител, направленных на мускариновые и β-адренэргические рецепторы [Fu M.L.X., 1996; Limas C.J., 1997]. Обнаружены и аутоантитела, направленные против переноса АДФ/АТФ и перекрёстно блокирующие кальциевые каналы клеточных мембран кардиомиоцитов, что нарушает энергетический метаболизм миокарда, усиливая вход кальция и повышение его концентрации в миоцитах с их прогрессирующим повреждением [Liao Y.H., 1996]. A.L.P. Caforio и соавт. (1996) ведущую роль отводят аутоантителам к антигену сердечной мышцы α-миозину. Интересно, что они обнаруживаются и у 10-20% здоровых родственников, у которых, тем не менее, всё-таки можно выявить некоторые признаки сердечных расстройств. Обнаружение в сыворотке крови таких больных аутоантител против так называемых стрессорных или шоковых белков поддерживает гипотезу, что дилатационная кардиомиопатия может быть связана с некоторыми инфекционными болезнями, поскольку такие стрессорные белки являются иммунодоминантными антигенами ряда микробов и такие же антитела против

стрессорных белков можно обнаружить и у больных с инфекциями [Portig I. et al., 1997]. Возможна роль и предшествующего вирусного миокардита в инициации и дальнейшем прогрессировании аутоиммунного процесса [Dörfel W.V. et al., 2000].

Кардиомиопатии может способствовать и повышение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) при развитии сердечной недостаточности. Он прямо влияет на сократительную функцию, синтез протеинов и электрофизиологические процессы в кардиомиоцитах [Yamaguchi-Kohno R. et al., 1999]. ЭТ-1 действует и как локальный ауто- паракринный фактор с биологической активностью, приводящей к вазоконстрикции, митогенезу и инотропным эффектам. Показано, что возрастание уровня ЭТ-1 связано больше со снижением его клиренса, нежели с возрастанием его синтеза [Zolk O. et al., 1999]. Повышенный уровень ЭТ-1 способствует при этом и снижению коронарного кровотока и потребления кислорода миокардом, что усугубляет течение болезни [Mundhenke M. et al., 1999]. Известна роль этих молекул и в усугублении поражений почек, когда при подавлении продукции оксида азота (NO) в почечных сосудах возрастает выброс ЭТ-1, который в этих случаях является главным активатором отложений коллагена I в стенках сосудов и развития фиброза [Tharaux P.-L. et al., 1999].

Разновидностью дилатационной кардиомиопатии является **воспалительная кардиомиопатия**, характеризующаяся идиопатическим поражением сердца с признаками воспаления миокарда и развитием интрамиокардиальной инфильтрации в результате трансэндотелиальной миграции иммунокомпетентных клеток под действием «адгезивных» молекул. Эти признаки обнаруживают и у 67% больных с дилатационной кардиомиопатией. Эти молекулы являются разновидностью иммуноглобулинов – 32-селектин и β_1 и β_2-интегрины [Noutsias M. et al., 1999].

E.Arbustini и соавт. (1997) исследуя роль энтеровирусов в генезе идиопатической дилатационной кардиомиопатии обнаружили их наличие в скелетных мышцах значительно чаще, чем в миокарде. Они пришли к выводу, что в генезе этого заболевания играют роль антитела к энтеровирусам, антигенная структура которых близка к антигенам как скелетных мышц, так и миокарда, что приводит к развитию аутоиммунного поражения последнего.

Поскольку 40-50% таких больных погибают в течение двух лет после установления диагноза, их считают прямыми кандидатами на пересадку донорского сердца.

Тем не менее, W.V. Dörfel и соавт. (1997, 2000) неплохие результаты получили с помощью иммуноадсорбции одного из основных аутоантител против β_1-адренэргических рецепторов. Во время мембранного плазмафереза плазма сепарировалась и пропускалась со скоростью 40 мл/мин через иммуноадсорбционные колонки (ADA, Baxter) до 5 сеансов ежедневно. Каждый раз содержание IgG снижалось на 20-30%. После последней процедуры

иммуноадсорбции все больные получали инфузии около 35 г иммуноглобулина (поликлональных IgG). В период лечения сердечный выброс возрастал с 3,7 до 5,5 л/мин со снижением среднего артериального давления с 76 до 65 мм рт.ст. и в легочной артерии с 27 до 22 мм рт.ст., а также давления наполнения левого желудочка с 16,8 до 12,8 мм рт.ст. Положительный эффект был достигнут и при использовании отечественного иммуносорбента «Ig-Адсопак» фирмы «ПОКАРД». В результате каждого цикла из пяти процедур уровень IgG снижался на 95% с достоверным увеличением фракции выброса и толерантности к физической нагрузке [Кузнецова Ю.В. и др., 2003]. О.И.Афанасьева (2009) использовали новый сорбент для удаления аутоантител к β_1-адренорецептору, что в 1,5 раза оказалось эффективнее.

Кроме того, поскольку существенную роль в патогенезе кардиомиопатии играет накопление и других БАВ, то это является обоснованием применения и обычного (неселективного) плазмафереза.

Следует отметить, что и при использовании хирургического лечения этих больных в процессе подготовки к операции высокообъёмный плазмаферез позволяет корригировать печёночно-почечную недостаточность и заготовить аутоплазму, а в раннем послеоперационном периоде (в первые 4 часа после операции) ликвидирует осложнения периоперационного периода и способствует предотвращению и лечению послеоперационной полиорганной недостаточности [Соловьёва И.Н. и др., 2007].

Кардиомиопатия, развивающаяся в **детском возрасте** может быть следствием различных расстройств энергетического метаболизма сердца – нарушений окисления жирных кислот или дефицита дыхательных энзимов, и проявляться как острый миокардит или изолированная кардиомиопатия [Bonnet D. et al., 1998]. Коррекция гомеостаза в этих случаях также должна включаться в комплекс лечебных мероприятий.

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия является причиной около 50% случаев сердечной недостаточности у пожилых пациентов. Она развивается исключительно вследствие **диастолической** дисфункции при сохранении систолической (сократительной) функции желудочков сердца. Уплотнение центральных артерий с возрастанием сосудистого импеданса ведёт к гипертрофии левого желудочка у пожилых лиц, даже без развития у них артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых болезней. Эта патология может выявляться у лиц старше 50-60 лет при ЭХО-Допплер-кардиографии. Среди причин ведущими являются генные мутации с накоплением контрактильных протеинов – сердечного β-миозина, сердечного тропонина Т, α-тропомиозина и сердечного белка миозина С [Zieman S.J., Fortuin N.J., 1999].

Рестриктивная кардиомиопатия возникает в результате инфильтрации и фиброза стенок левого желудочка, приводя к его жёсткости с более ранним нарастанием диастолического давления в период его наполнения. Это приводит к нарастанию диастолического давления во всех камерах сердца с застоем как малого, так и большого круга кровообращения, с синдромом малого выброса. Самой частой причиной является первичный амилоидоз, реже – саркоидоз, склеродермия, гемохроматоз, опухолевые заболевания. Прогноз при таком процессе крайне неблагоприятный и зависит от степени выраженности патологии. Так, при толщине стенки левого желудочка менее 12 мм продолжительность жизни составляет в среднем 2,4 года, а при её толщине свыше 15 мм – всего 0,4 года [Zieman S.J., Fortuin N.J., 1999].

Болезнь Шагаса - хроническое заболевание сердца, поразившее свыше 16 млн человек Американского континента и возникающее в результате инфицирования простейшим паразитом Trypanosoma cruzi. После острой фазы болезни, проявляющейся пищеводными кровотечениями, часто через 20-30 лет выявляются поражения пищевода (дилатация), толстой кишки (мегаколон) и сердца с развитием воспалительной кардиомиопатии и тяжёлой дилатации полостей сердца, застойной сердечной недостаточностью и летальным исходом. При гистологическом исследовании выявляется диффузный миокардит с дегенерацией кардиомиоцитов, сочетающийся с фиброзом, мононуклеарной инфильтрацией и повреждением элементов проводящей системы сердца при отсутствии самих паразитов [Mirkin G.A. et al., 1997]. Эти данные говорят о большой доле вероятности аутоиммунного патогенеза этой болезни. Аутоантитела влияют на G-протеин рецепторов миокарда, таких как β-адренорецепторы и М2 ацетилхолиновый рецептор. Имеются свидетельства структурной (антигенной) близости иммунодоминантного рибосомального протеина этого паразита и β_1-адренорецептора, что указывает на возможную перекрёстную молекулярную мимикрию этих двух белков, что заставляет антитела, закономерно выработанные против этого паразита, реагировать в дальнейшем и со структурами собственных тканей сердечной мышцы [Elies R. et al., 1996]. При этом, помимо миокарда, антитела, выработанные против антигенов T. cruzi, перекрёстно реагируют с антигенами эндотелия, нейронов головного мозга и мозжечка, периферических нервных стволов. Это говорит о том, что такие «аутоантитела» в действительности имеют гетерогенную природу, но реагируют с аутоантигенами вследствие близости антигенной структуры паразита и хозяина. При этом обычная «тройная» терапия (азатиоприн, преднизолон и циклоспорин) способна реактивировать эту хроническую паразитарную инфекцию [Brener Z., Gazzinelli R.T., 1997].

Надо учитывать, что возбудитель может передаваться как от матери к плоду, так и при гемотрансфузиях от заражённых доноров. Причём, даже в неэндемичных регионах Эквадора и Боливии около 1/4 доноров позитивны на наличие T. cruzi. Этот паразит может очень долго находиться в крови человека, независимо от его клинического состояния, тем более что большинство инфицированных - бессимптомны и могут оказаться в рядах доноров. Инкубационный период болезни длится до 114 дней. Эта болезнь не может быть отнесена лишь к экзотическим видам, поражающим жителей отдалённых континентов. Заболеть такой болезнью могут как наши отечественные туристы при посещении стран, расположенных между 40^0 Северной широты (Техас) и 43^0 Южной широты (Аргентина), так и эмигранты из этих регионов, которых в одной Италии насчитывается около 80.000 человек, а потенциально инфицированных при этом может быть от 20.000 до 40.000 [Crovato F., Rebora A., 1997].

Первичный амилоидоз - системное заболевание, возникающее в результате дискразии (нарушения гомеостаза) плазматических клеток и характеризующееся экстрацеллюлярным отложением лёгких цепей иммуноглобулина в различных органах. Поражения сердца в результате амилоидной инфильтрации наблюдаются у 50% больных с первичным системным амилоидозом. Клинически амилоидоз сердца проявляется рестриктивными нарушениями миокарда, наступающими в результате отложения фибриллярного амилоидного белка, приводя к «синдрому каменного сердца». Основными симптомами являются утомляемость, слабость, отёки, одышка и приступы внезапной остановки сердца [Chamarthi B. et al., 1997].

Для многих болезней сердца характерными являются **нарушения сердечного ритма** в виде предсердных или желудочковых экстрасистолий, мерцательной аритмии, пароксизмальных тахикардий и т.п. В некоторых из этих случаев возможны и драматические последствия, связанные с внезапной остановкой сердца. Среди причин такой гипервозбудимости миокарда немалую роль играют и гуморальные факторы, удаление которых с помощью плазмафереза может оказаться патогенетически не менее оправданным, чем медикаментозная терапия, особенно при резистентности пациентов к последней. В частности, свободные жирные кислоты, которые являются важными метаболическими и энергетическими агентами миокарда, при возрастании их концентрации (в частности, при сахарном диабете II типа) могут способствовать возникновению желудочковых экстрасистол [Paolisso G. et al., 1997].

А.В.Недоступ и соавт. (1999, 2000) сообщают о положительном эффекте плазмафереза у 61% больных с нарушениями ритма. Отмечено уменьшение числа желудочковых экстрасистол на 97% и суправентрикулярных - на 82,5%,

причём такой эффект сохранялся в течение 5 месяцев. При мерцательной аритмии положительный эффект был достигнут у 60% больных (полное отсутствие, урежение пароксизмов, укорочение их длительности, более лёгкая их купируемость).

Хроническая **застойная сердечная недостаточность** может сопровождать самые разные болезни сердца, но развивающаяся системная ишемия и гипоксия могут вызвать целый каскад метаболических нарушений с освобождением токсичных соединений по типу системной воспалительной реакции. Застойная сердечная недостаточность, отёк лёгких, а иногда и признаки синдрома дилатационной кардиомиопатии, могут сопутствовать, а иногда даже и предшествовать, тиреотоксикозу [Goland S. et al., 1999]. Кроме того, воздействие эндотоксикоза на иммунную систему способствует освобождению некоторых провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNFα) и растворимых молекул адгезии, что также может поставить вопрос о проведении эфферентной терапии с целью детоксикации, особенно в случаях подготовки больных к трансплантации [Hasper D. et al., 1998]. Облегчить состояние таких больных с сердечной недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии, помогает проведение и ультрафильтрации с удалением 2-5 литров жидкости, что способствует уменьшению отёков и одышки [Кутепов Д.Е., 2000].

Гломерулонефрит и другие болезни почек

Как и ревматизм, гломерулонефрит также чаще всего является тяжёлым осложнением стрептококковой инфекции, когда токсины на пути выведения искажают антигенную структуру клеток клубочкового аппарата почек и провоцируют образование аутоантител, которые фиксируются на базальной мембране нефрона с необратимо прогрессирующим поражением последнего. Подобие такого развития событий вышеописанному при ревматизме подтверждается тем, что в 25% случаев гломерулонефрит действительно сочетается с ревматизмом. И так же, как при ревматизме, здесь целесообразно возможно более *раннее* проведение *эфферентной терапии* - начиная с первых признаков возникновения этого заболевания, хотя зачастую к плазмаферезу прибегают лишь при стероидо-резистентных формах гломерулонефрита [Artero M.L. et al., 1994; Ginsburg D.S., Dau P., 1997]. Ретроспективный анализ результатов лечения 48 детей с идиопатическим быстро прогрессирующим гломерулонефритом, а также почечным или непочечным васкулитом, подвергнутых курсам плазмафереза на фоне предшествовавшего неэффективного лечения кортикостероидами и цитостатиками, показал значительное улучшение функции почек у 58% больных и стойкий положительный

эффект у всех пациентов с васкулитами [Gianviti A. et al., 1996]. Таких же результатов достигли Ю.В.Комягин и Ю.С.Милованов (2000) у 18 больных с быстро прогрессирующим гломерулонефритом на фоне системной красной волчанки, геморрагического васкулита, гранулематоза Вегенера и микроскопического полиартериита с помощью курсов из 5-10 процедур плазмафереза с удалением за сеанс 1,5 – 2 л плазмы. Это позволило стабилизировать или улучшить течение почечного процесса и увеличить выживаемость пациентов. Особенно показано включение плазмафереза при лечении гломерулонефрита на фоне нефротического синдрома [Шелухин В.А., Костюченко А.Л., 2003]. G.E. Russo и соавт. (2000) применяли при этом технику **каскадной плазмофильтрации** циклами по 3 сеанса с введением после последнего преднизолона (300 мг/кг) и повторением таких курсов ежемесячно в течение полугода, что позволяло значительно уменьшить степень протеинурии и стойко улучшить функцию почек.

Тем не менее, только своевременное удаление антител способно предотвратить или, по меньшей мере, уменьшить масштаб органического поражения паренхимы почек. Такая же тактика оправдана и при последующих обострениях, даже при уже возникших проявлениях почечной недостаточности, для отдаления перспективы перехода на хронический гемодиализ.

Так, П.А.Воробьёв и Б.А.Айнабекова (1997) сообщили об использовании плазмафереза у 10 больных в консервативной фазе хронической почечной недостаточности, когда клубочковая фильтрация ещё сохранена на уровне 10-15 мл/(мин·м^2). Показаниями служили признаки уремической интоксикации (слабость, тошнота), кожный зуд, артериальная гипертензия. После курса из 5 сеансов плазмафереза отмечали быстрое улучшение самочувствия со снижением артериального давления, исчезновением зуда, снижением уровня креатинина и мочевины, увеличением клубочковой фильтрации. В таких случаях плазмаферез позволял отодвинуть момент перевода пациентов на хронический гемодиализ.

Но и при полной потере функции почек, гемодиализ не в состоянии обеспечить выведение *всех* патологических соединений, особенно молекул массой свыше 1000 дальтон, т. е. средних молекул, которые не проходят через известные диализные мембраны, но вызывают ряд побочных метаболических расстройств, среди которых больше всего беспокоит больных кожный зуд. В той или иной степени выраженный он встречается у 60-90% больных в течение гемодиализа. В его патогенезе много метаболических факторов – гиперкальциемия, гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, гипермагнезиемия. Но и в отсутствие таких метаболических расстройств кожный зуд значительно нарушает дневную активность и ночной сон [Goicoechea M. et al., 1999]. В таких случаях, очевидно, гемодиализ просто не в состоянии достаточно полноценно вывести все патологические продукты нарушенного обмена веществ и периодическое

добавление сеансов плазмафереза может в значительной мере улучшить качество жизни этих пациентов. В частности, при острой почечной недостаточности на фоне гломерулонефрита обменный плазмаферез в сочетании с гемодиализом способствовал более быстрому купированию клинических проявлений и достижению стойкой ремиссии [Зверев Д.В. и др., 2002]. Используется и «тандем-метод» одновременного проведения плазмафереза и гемодиализа. При этом кровь вначале проходит через плазмофильтр, а затем через диализатор [Dechmann-Sultemeyer T. et al., 2009].

По существу, и при любом другом виде поражений почечной паренхимы (нефрозах или нефритах экзо- или эндотоксического генеза) эфферентная терапия в состоянии предотвратить или уменьшить масштаб возникшей патологии. Как уже упоминалось выше, при целом ряде острых поражений - отравлениях, ожогах, тяжёлых травмах, синдроме длительного сдавления и т.п., своевременное выведение патологических продуктов способно предотвратить органические поражения почек и позволит избежать необходимости последующих гемодиализов.

Конечно, не всякая острая почечная патология переходит в хроническую, но заранее прогнозировать такую ситуацию практически невозможно, поэтому даже профилактическое проведение в общем-то *совершенно безопасной* процедуры плазмафереза представляется оправданным, и даже в детском возрасте. Особенно, если учесть, что ни возраст, ни масса тела никаких дополнительных ограничений для мембранного плазмафереза не создают.

Почки являются органом-мишенью при самых разных видах аутоиммунных болезней, особенно таких, как системная красная волчанка (волчаночный нефрит), синдром Гудпасчера, пурпура Шёнляйна-Геноха, гранулематоз Вегенера, нодозный полиартериит, при которых важным компонентом патогенеза является васкулит. Поражение почек происходит при амилоидозе, саркоидозе, IgA-глобулинемии и миеломной болезни, псориазе, подагре [Henvels J. et al., 1999]. Почки страдают и при сахарном диабете - диабетическая нефропатия является ведущей причиной развития хронической почечной недостаточности, требующей гемодиализа. Поэтому во всех этих случаях плазмаферез является патогенетически оправданным методом лечения и профилактики прогрессирования поражений почек [Шелухин В.А., Костюченко А.Л., 2003]. И действительно, использование плазмафереза на фоне иммунодепрессантов позволяет быстрее стабилизировать функцию почек с прекращением прогрессирования почечной недостаточности [Комягин Ю.В. и др., 2002]. При этом, зачастую требуется удаление весьма массивных объёмов плазмы – до 2-2,5 л (1 ОЦП), вначале 3 таких сеанса через день, затем 2-3 сеанса через каждые 2 недели [Милованов Ю.С., 2006].

Почки страдают и при целом ряде инфекционных болезней. В частности, нередко сочетание геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной гантавирусом. При этом острая почечная недостаточность развивается на второй неделе болезни, когда выявляются IgM-антитела к «не-Гудпасчер-антигену» гломерулярной мембраны почек [Billheden J. et al., 1997].

При **остром пиелонефрите** нередко происходит генерализация процесса, вплоть до сепсиса и полиорганной недостаточности с тяжёлым эндотоксикозом, который можно купировать только с помощью интенсивного плазмафереза или плазмообмена с восполнением донорской плазмой [Шелухин В.А., Костюченко А.Л., 2003].

Для **хронического пиелонефрита** характерна периодичеки наступающая активизация воспалительного процесса на фоне как местного ослабления иммунного ответа, так и общей иммуносупрессии. При этом с помщью плазмафереза в сочетании с квантовой терапией можно добиться как детоксикации, так и иммунокоррекции, что поможет предупредить или смягчить эпизоды обострений в будущем [Неймарк А.И. и др., 1996].

Трансплантология

В случаях предстоящей трансплантации, не удалив остающиеся в организме аутоантитела, пересаженная почка подвергается риску такого же аутоиммунного поражения, как и удалённая. С другой стороны, удаление поражённой почки с "*псевдочужеродной"* антигенной структурой, побуждающей постоянное воспроизводство аутоантител, может способствовать затиханию и этого патологического процесса [Рагимов А.А. и др., 1997]. Иммунный конфликт после пересадки почки может быть результатом появления анти-HLA антител в результате изоиммунизации в связи с предшествовавшими трансплантациями, гемотрансфузиями или беременностью. Несмотря на перекрестную совместимость с донорским органом, наличие таких HLA-антител приводит к раннему отторжению. В ряде случаев под действием естественных аутоантител IgG и IgM изотипов, активации системы комплемента и эндотелиальных клеток может развиться сверхострая реакция отторжения в течение ближайших часов и даже минут [Latremouille Ch. et al., 1997]. Рецидив фокально-сегментарного гломерулосклероза в пересаженной почке наблюдается в 30-80% случаев, а гибель трансплантата в течение трёх лет доходит до 90% и только систематическое проведение плазмафереза после операции предотвращает такие осложнеприя [Джасим Г.А. и др., 2006]. При сочетани курсов плазмафереза с прёмом ретуксимаба достигалась более продолжительная ремиссия протеинурии [Hickson L.J. et al., 2009]. R.M. Higgins и соавт. (1996) у 9 больных

провели иммуноадсорбцию перед трансплантацией, что улучшило результаты и прогноз, даже в случаях предыдущих отторжений пересаженных почек.

Значительные проблемы возникают при вынужденной пересадке почки в условиях АВО-несовместимости. Одной из причин является нахождение антигенов А или В не только на мембранах эритроцитов, но и на стенках сосудов, в том числе и пересаженной почки [Fidler M.E. et al., 2003]. В этом случае антитела реципиена начинают взаимодействовать с антигенами на стенках сосудов, приводя к расстройствам микроциркуляции и последующему отторжению пересаженного органа. В этих случаях предварительное удаление анти-А или анти-В антител с помощью плазмообмена в значительно степени снижает концентрацию этих антител, сглаживая тем самым реакции отторжения [Winters J.L. et al., 2004]. В случаях предстоящей трансплантации органов доноров-родственников, несовместимых по системе АВО, А.А.Рагимов и соват. (2008) проводили курсы плазмафереза для снижения титра соответствующих антител до уровней 1:2 – 1:4. При этом в случаях исходного титра антител 1:32 приходилось удалять до 350-550% ОЦП, а в случаях повторного нарастания титра антител до 1:32 в посттрансплантационном периоде приходилось снова прибегать к высокообъёмному плазмаферезу с удалением до 400% ОЦП. A.A.Tobian и соавт. (2008) также сообщали о важной роли курсов плазмафереза, как перед, так и после трансплантации почки при АВО-несовместимости, что устраняло эпизоды гиперактивного антитело-зависимого отторжения трансплантата. Причём, в течение года пересаженные почки оказывались жизнеспособными в 100% случаев. При пересадке печени в условиях АВО-несовместимости K. Kozaki и соавт. (2006) и N. Matsuno и соавт. (2008) также использовали плазмаферез перед операцией, а T. Ashizawa и соавт. (2006) – и перед и после операции. Такие же проблемы при АВО-несовместимости возникают и при трансплантации гематопоэтических стволовых клеток в онкогематологии и курс плазмафереза перед такой трансплантацией в значительной мере предотвращает кризы отторжения [Stussi G. Et al., 2009].

При пересадке органа при несовместимости крови по системе АВО с успехом использовался и **каскадный плазмаферез** [Hanafusa N. et al., 2007; Tanabe K., 2007; Ichimaru N., Takahara S., 2008]. При этом, за 3-4 сеанса каскадного плазмафереза удавалось снизить титр анти-АВО антител до концентрации 1:32, что является вполне приемлимым критерием для последующей пересадки почки при АВО-несовместимости.

После трансплантации возникает новая ситуация - из пересаженной почки поступает антигенный сигнал, в ответ на который начинают формироваться новые антитела с пиком острого "криза отторжения" через 1-2 недели. И здесь эфферентная терапия сможет сгладить эти иммунные реакции при меньшем уровне иммуносупрессивной терапии. Проведение курсов плазмафереза в таких

случаях способствует восстановлению диуреза, снижению уровня креатинина и постепенному восстановлению функции трансплантата, что у 60% больных позволило избежать «трансплантатэктомии» [Бирюкова Л.С. и др., 2001]. В последние годы плазмаферез стали проводить ещё интраоперационно сразу после включения пересаженной почки в кровоток, поскольку было установлено, что уровень основных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10), токсинов среднемолекулярной массы и продуктов перекисного окисления липидов возрастает и достигает максимума к моменту окончания операции [Каабак М.М. и др., 2006]. Помимо снижения содержания в крови таких эндотоксинов, восстановление начальной азот- и водовыделительной функции почек наступало значительно быстрее – к 5-6-м суткам вместо 12-18 суток в случаях без использования плазмафереза [Салимов Э.Л. и др., 2005].

Более того, пересаженный орган, будь то почка, сердце, лёгкое, печень или костный мозг, является постоянным побудителем воспроизводства антител в течение всей жизни, что делает этот процесс одним из вариантов аутоиммунных болезней. Так, антимиозиновые антитела часто обнаруживают при реакции отторжения пересаженного сердца [Shütz A. et al., 1997]. Отторжение трансплантата может произойти даже через 10 лет. Аллореактивные антитела формируются против трансплантата и они задерживаются и после его отторжения, что снижает шансы приживления последующего трансплантата. Нарушения функции В клеток являются одной из причин такой резистентной аллоиммунизации или гиперреактивности. При этом ведущее значение принадлежит не столько Т-клеточной регуляции, сколько уремии при почечной недостаточности [Okashe K. et al., 1997].

Нередким последствием трансплантации клеток **костного мозга** является поражение печени, среди причин которого выделяют веноокклюзивную болезнь печени, хроническую реакцию отторжения, вирусные или грибковые инфекции и холестатические расстройства. Гепатит С среди выживших больных после трансплантации встречается от 5 до 70% случаев, а цирроз печени развивался у 3,8% больных [Strasser S.I. et al., 1999].

Современная иммуносупрессивная терапия состоит из комбинации трёх медикаментов – циклоспорина, азатиоприна и преднизолона. Они улучшают исходы трансплантации, однако таят угрозу септических осложнений и даже развития опухолевых процессов. И в то же время не в состоянии полностью предотвратить и кризы острого отторжения и хронического – васкулопатии трансплантата [Barr M.L. et al., 1998]. Процессы хронического отторжения пересаженных лёгких по данным двух трансплантационных центров составляют от 60 до 80%. Использование антилимфоцитарных антител во время эпизодов отторжения трансплантата сопряжено с активизацией вирусных инфекций и

лимфопролиферативных заболеваний. Метотрексат также способствует развитию лимфопении и инфекционных осложнений [Salerno C.T. et al., 1999] Кроме того, известны и нефро- и нейротоксичный эффекты циклоспорина, что зачастую сводит на нет результаты операций и приводит к самым неблагоприятным последствиям [Twiddle D.A. et al., 1999]. Одним из последствий приёма циклоспорина А является и гипертриглицеридемия, развивающаяся после пересадки клеток костного мозга и которую можно купировать с помощью плазмафереза или каскадной плазмофильтрации [Giannini G. et al., 2005].

Поскольку же при подобных аутоиммунных процессах практически единственным и по-настоящему патогенетическим лечением является эфферентная терапия, а среди её методов самым эффективным остаётся плазмаферез, то и в трансплантологии должен распространиться принцип периодического проведения курсов плазмафереза с целью удаления антител против пересаженного органа [Cardella C., 1985; Korach J-M. et al., 2000; Keren A., 2005; Pradhan M. et al., 2008]. При этом, конечно, остаётся актуальной иммуносупрессивная терапия, но плазмаферез поможет проводить её в субтоксических дозах без риска побочных осложнений. Наилучший эффект достигался при сочетании курсов плазмафереза с внутривенным введением иммуноглобулинов [Statinska J. et al., 2009].

А.А.Рагимов и соавт. (1997), в частности, сообщают, что иммуносупрессивная терапия после трансплантации сердца, даже в случаях, когда причиной трансплантации была не ишемическая болезнь сердца, а дилатационная кардиомиопатия, приводит к существенным нарушениям липидного состава крови и возникновению ишемических расстройств в пересаженном сердце. Поскольку одним из самых эффективных методов терапии гиперлипидемических состояний является плазмаферез, он и был спустя 2-7 лет после операции включён в программу лечения 8 больных, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца. После курса плазмафереза отмечалась выраженная положительная динамика в состоянии гемореологии и липидного обмена. Существенно снижалось содержание в крови общего холестерина и липопротеидов низкой плотности без существенных изменений концентрации иммуносупрессоров. На сцинтитомограммах отмечено значительное улучшение перфузии миокарда в зонах ишемии. У двух пациентов с помощью плазмафереза удалось улучшить ситуацию и при возникновении криза отторжения [Рагимов А.А. и др., 1998].

Надо иметь в виду, что при пересадке органов неизбежно возникает целый ряд расстройств, лечение которых должно требовать эфферентной терапии. Ведь практически у всех пациентов, которым требуется пересадка органов, к моменту операции имеются весьма значительные нарушения гомеостаза и эндотоксикоз, обусловленный несостоятельностью этого органа. Это либо почечная, либо сердечная, либо лёгочная, или даже полиорганная недостаточность. Донорский

орган, который только что перенёс гипоксию в период изъятия и транспортировки, а перед этим стресс и предсмертный эндотоксикоз донора, после пересадки попадает не в самые лучшие условия внутренней среды нового хозяина, что делает проблематичным его адекватное функционирование на новом месте. И.Н.Соловьёва и соавт. (2004, 2005) отмечали, что содержание токсинов среднемолекулярной массы и малонового диальдегида и до операции были выше нормальных величин и они продолжали нарастать по ходу операции, достигая максимума через 1 час после пуска кровотока в трансплантате (почке). Поэтому представляется актуальной эфферентная терапия и детоксикация реципиента в предоперационном периоде, а в идеале и донора перед изъятием у него органа. Целесообразна эфферентная терапия и в послеоперационном периоде для санации внутренней среды от интраоперационных стрессорных агентов, что должно облегчить «включение» пересаженного органа [Cochat P et al., 1993; Соловьева И.Н., Рагимов А.А., 2000]. Плазмаферез в объёме 1 ОЦП в ближайшие 2-3 часа после включения в кровоток пересаженной почки снижал уровень средних молекул на 25% ниже дооперационного уровня, предотвращал олигоанурию, необходимость гемодиализа, способствовал более быстрой нормализации креатинина и повышал актуарную выживаемость трансплантатов [Каабак М.М. и др., 2002; Соловьёва И.Н., и др., 2004, 2007]. Такая же тактика интра- и послеоперационного плазмафереза была использована и при пересадке сердца в условиях высокого содержания реактивных антител и тканевой несовместимости [Lick S.D. et al., 2008].

Э.Г.Мосешвили и соавт. (2007) удалось купировать острое отторжение, наступившее через 10 дней после трансплантации почки, использовав анти CD3 мышиные моноклональные антитела в сочетании с интенсивным курсом плазмафереза (7 сеансов с удалением до 2,5-3 л плазмы за одну процедуру).

В настоящее время оптимальной тактикой предотвращения отторжения трансплантата считается сочетание плазмафереза с внутривенным введением иммуноглобулинов (иногда с добавлением ретуксимаба) [Cruzado J.M. et al., 2009; Lefaucheur C. et al., 2009; Reichman T.W. et al., 2009].

В.И.Шумаков и соавт. (1997) считали, что нарушения функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде обусловлены гипоксией в течение консервации, иммунологическим конфликтом, развитием внутрисосудистого свёртывания крови и нарушениями микроциркуляции в пересаженном органе, чреватыми его функциональной несостоятельностью. Поэтому у 11 высокосенсибилизированных больных с высоким титром антител при повторной трансплантации почки непосредственно перед её пересадкой интраоперационно было элиминировано 30-40% ОЦП и 40-50% ОЦП при включении трансплантата в кровоток (замещение удалённой плазмы проводилось альбумином и свежезамороженной плазмой). Во всех случаях трансплантат начинал нормально

функционировать ещё на операционном столе с нормализацией уровней креатинина и мочевины на 3-4 день и без кризов отторжения. При необходимости повторные сеансы плазмафереза проводились и в разные сроки послеоперационного периода [Морозов Б.Н. и др., 1999; Akalin E. et al., 2008]. Одному из таких больных программный плазмаферез успешно проводился в течение трёх лет с интервалами через 4 месяца [Морозов Б.Н. и др., 2001]. При этом плазмаферез не вызывал снижения концентрации циклоспорина А, что позволяло не изменять его дозировки в течение эфферентной терапии [Рагимов А.А. и др., 2001].

Такая превентивная эфферентная терапия особенно актуальна и при пересадке лёгких. Во-первых, донорское лёгкое в принципе не может быть «нормальным», поскольку к моменту констатации смерти у донора должен развиваться такой эндотоксикоз, который не может не привести к развитию в его лёгких явлений респираторного дистресса, а ишемия и гипоксия в момент извлечения органа и его транспортировки не могут не добавить дополнительных повреждений. Это было показано в работах сотрудников лаборатории экспериментальной патологии ВНИИ пульмонологии Е.Н. Данилова, Г.М. Кудряшова и Е.Д.Шехунова ещё в 1980-1990-х годах. Кроме того, по мере нарастания срока ишемии лёгочной ткани возрастает выброс таких токсичных субстанций, как «большой комплекс гистосовместимости» II класса, а в бронхоальвеолярной лаважной жидкости возрастает содержание интерлейкина-2 и интерферона-γ, что значительно увеличивает риск отторжения [Serrick C. et al., 1997].

Во-вторых, сразу после пересадки и включения в кровоток на него обрушиваются патологические метаболиты реципиента, длительно находившегося в состоянии тяжёлой дыхательной недостаточности, вместе с интраоперационными БАВ. Всё это также требует детоксикации в самом раннем послеоперационном, а может быть даже и интраоперационном периоде. Это подтверждает тот факт, что практически во всех случаях пересадки лёгких в ГНЦ пульмонологии (Санкт-Петербург) развивались явления респираторного дистресс-синдрома, явившиеся в конечном итоге основными причинами танатогенеза и неблагоприятных исходов операций.

Если же пересаженное лёгкое и избежит реакции отторжения, то у значительного числа (до 60-80%) таких больных развивается прогрессирующий **облитерирующий бронхиолит**, представляющий не менее трудноразрешимую проблему [Shreeniwas R. et al., 1996; Hirsch J. et al., 1999]. Он выявляется по снижению объёма форсированного выдоха за 1 секунду до уровня менее 80% по сравнению с ранним (базовым) посттрансплантационным периодом. Этот синдром можно считать разновидностью хронической реакции отторжения. Он характеризуется прогрессирующим фибропролиферативным процессом lamina

propria стенки бронха с сужением просвета последнего [Jaramillo A. et al., 1999, 2005; Belperio J.A. et al., 2009]. M.A.Smith и соавт. (1998) пришли к выводу, что облитерирующий бронхиолит, возникающий в течение первых двух лет после трансплантации лёгких, является результатом аутоиммунных процессов, в которых антитела к HLA (human leukocyte antigen) и цитомегаловирусу играют ведущую роль. Это было выявлено у серонегативных (по цитомегаловирусу) реципиентов, которым пересаживались лёгкие от серопозитивных доноров. Проведение плазмафереза с последующим введением иммуноглобулинов или ретуксимаба позволяет не только предотвратить кризы отторжения, но и предотвратить формирование облитерирующего бронхиолита [Martinu T. et al., 2009]. Тем не менее, надо иметь в виду, что и такой широко используемый препарат, как ретуксимаб (антилимфоцитарный иммуноглобулин) может приводить к тяжёлым осложнениям, которые с успехом нивелируются также с помощью плдазмафереза [Hastings D. et al., 2009].

Обнадёживающие результаты если не излечения, то, по меньшей мере, задержки прогрессирования обструктивного процесса в бронхах получены с помощью **фотофереза**, когда после приёма внутрь препарата метоксалена в дозе 1 мг/кг для достижения концентрации в плазме крови более 50 мг/дл, 90 минут спустя проводился лейкаферез с экстракорпоральным облучением тонкого слоя лейкоцитов длинноволновыми ультрафиолетовыми лучами и последующей реинфузией этих лейкоцитов. Подобные процедуры проводились 1-2 раза в месяц до стабилизации явлений облитерирующего альвеолита [O'Hagon A.R. et al., 1996, 1999;]. M.L.Barr и соавт. (1998) и C.T. Salerno с соавт. (1999) использовали иную методику фотофереза, когда кровь больного извлекалась и разделялась на безлейкоцитарную эритромассу, которая сразу возвращалась пациенту, и лейко-обогащённую плазму, которая подвергалась ультрафиолетовому облучению в присутствии экстракорпорально добавленных растворов метоксалена или 8-метоксипсоралена. Последние являются фотоактивными и ковалентно связываются с пиридиновыми основаниями молекул мембран и цитоплазмы лейкоцитов, что приводит к летальному их повреждению. Эти клетки затем реинфузируются пациенту и погибают в течение 1-2 недель, однако в течение этого интервала они стимулируют аутосупрессорную реакцию, частично направленную против Т-клеток, но повреждающую и необлучённые клоны Т-клеток. Использование такого метода позволило снизить частоту как кризов отторжения, так и инфекционных осложнений.

M.L. del Rosario и соавт. (1999) также проводили облучение выделенных из венозной крови мононуклеаров ультрафиолетовыми средневолновыми лучами дозой 1,2 Дж/см^2 в открытом полипропиленовом контейнере, содержащем суспензию клеток толщиной 1 мм. Данная процедура проводилась без использования фотоактиваторов. Такая процедура способствовала подавлению

выделения цитокинов облучёнными клетками, снижению образования мембрано-клеточных белков, таких как антигены большого комплекса гистосовместимости класса II и молекул клеточной адгезии, снижению их антигенности. Возврат этих лимфоцитов увеличивал толерантность организма к пересаженным клеткам костного мозга.

Конечно было бы заманчиво таким образом воздействовать на специфические Т-клетки, повреждающие трансплантат, однако такая реакция не является селективной и возможное летальное повреждение при ультрафиолетовом облучении остальных клонов лимфоцитов может привести к самым непредсказуемым последствиям для организма в целом. Поэтому самым безопасным и элементарно простым методом борьбы с аутоиммунными реакциями при трансплантации остаётся обычный неселективный плазмаферез, выводящий постепенно формируемые аутоантитела.

Хронический гепатит

Хронический гепатит представляет одну из наиболее тяжёлых разновидностей аутоиммунных болезней. Известно, что после острого **гепатита В** хронизация наступает у 5-10% больных, а по данным американской статистики только в США число больных хроническим гепатитом В составляет 1,25 млн человек. В то же время, смертность от хронического гепатита В в 5 -10 раз выше, чем от острого, входя в первую *десятку* причин смертности населения, в 50 раз превосходя частоту смертельных исходов ВИЧ-инфекции [Everhart J.E., Hoofnagle J.H., 1992].

В масштабах Земли инфицировано вирусом гепатита В более 1/3 популяции (около 1 млрд человек), и у около ¼ из них развивается хронический гепатит, цирроз и первичный рак печени. При этом погибает 1-2 млн людей в год. В Европе каждый год инфицируется 1 млн людей, из них около 90000 станут хроническими больными и 22000 умрут от цирроза и рака [Zuckerman A.J., 1999]..

Хроническими формами **гепатита С** в США страдают около 4,5 млн человек [Olynyk J.K., Bacon B.R., 1995; Marvick C., 1997], а в России их число достигает даже 10 млн человек [Шехтман М.М., 2000]. Его последствия ещё более тяжёлые, поскольку вирус гепатита С (HCV) обладает наиболее высоким хрониогенным потенциалом, являясь основной причиной формирования всей группы хронических болезней печени - хронического гепатита, цирроза и гепатокарциномы [Соринсон С.Н., 1998; Pontisso P. et al., 1998]. От поражений печени, вызванных вирусом гепатита С в США ежегодно погибают более 8000 человек [Raymond R.S. et al., 1998]. В масштабах Земли число больных гепатитом С (170 млн человек), намного выше, чем больных СПИД (40 млн человек), при том, что этот гепатит является таким же инкурабельным заболеванием [Green S.T., 1999].

При обследовании 20 человек через 18 лет после их случайного заражения HCV в центре донорского плазмафереза в г. Зальцбурге было обнаружено, что 90% имели признаки хронической HCV инфекции, 50% имели прогрессирующий хронический гепатит и 20% - цирроз печени [Datz C. et al., 1999].

Вирус гепатита D также *всегда* ведёт к хронизации [Соринсон С.Н. и др., 1996]. К сожалению и частота трансформации в гепатокарциному, хотя и через 20-30 лет от начала заболевания, приближается к 100% [Sherlock S., Dooley J., 1997].

Вирус гепатита G ещё мало изучен. Он встречается у 1,6% доноров крови, а также у 20% наркоманов и больных после многократных гемотрансфузий [Campo N. et al., 1999].

Однако может возникнуть вопрос - почему раздел хронических гепатитов мы рассматриваем не в главе инфекционных болезней, где уже касались острых форм вирусных гепатитов, а в главе аутоиммунных болезней? Имеется много свидетельств, что вирусная инфекция, как бы тяжело или, напротив, легко она ни протекала, вызывает целый каскад иммунопатогенных реакций, приводя в конечном итоге к формированию **аутоиммунного гепатита** [Manns M.P., 1994; Jurado A. et al., 1997]. Подтверждением аутоиммунной природы хронического гепатита (особенно при инфицировании вирусом гепатита С) является почти закономерное его сочетание с другими видами аутоиммунных болезней - васкулитами, гломерулонефритом, криоглобулинемией, полимиозитом, фиброзирующим альвеолитом, порфирией, увеитом, кератитом, тромбоцитопенией и т.п. [Ueda T. et al., 1992; Coroneos E. et al., 1997; Roccatello D., 1997; Willson R.A., 1997; Crieber B. et al., 1998; Puchner K.P., Berg T., 2009]. Нередко инфицирование HCV сопровождается и кожными проявлениями, такими как пруритус, крапивница, порфирия, плоский лишай. При этом такие дерматозы долгое время могут быть лишь единственными проявлениями основного заболевания [Güngör E., et al., 1999]. У больных с гипертрофической кардиомиопатией признаки HCV-инфекции обнаруживают значительно чаще, чем в контрольных группах (15,7% против 2.4%) [Matsumori A. et al., 1998]. Поскольку вирус гепатита С является лимфотропным, он может быть триггером клональной В-клеточной пролиферации. И действительно, маркеры гепатита С часто обнаруживают при неходжкинской В-клеточной лимфоме. С другой стороны, токсические последствия химиотерапии этого вида лимфомы также наиболее тяжёлые при сопутствующем хроническом гепатите С [Vallisa D. et al., 1999].

В частности, в генезе поражений почек ведущими считают циркулирующие иммунные комплексы, содержащие антиген вируса С [Sansonno D. et al., 1996]. Даже после трансплантации печени, когда иммуносупрессивная терапия способствует нарастанию уровня виремии HCV, могут возобновиться и признаки нефротического синдрома [Pascual M. et al., 1997].

У больных хроническим гепатитом С нередко обнаруживаются аутоантитела - ревматоидный фактор, антитиреоидный иммуноглобулин, антинуклеарные и антимитохондриальные антитела и др. Криоглобулинемия в 36-45% сопутствует хроническому гепатиту С. Высказывалось предположение, что эта вирусная инфекция «запускает» механизмы формирования и аутоиммунного гепатита [Van Thiel D.H. et al., 1995; Mountz J.D. et al., 1996]. У трети таких больных обнаруживают аутоантитела к специфическому печёночному липопротеину человека (анти-ЛПЧ) [Демчило А.П., Жаворонок С.В., 2006].

Вирусная HCV инфекция участвует в патогенезе и смешанной криоглобулинемии, как за счёт прямого формирования иммунных комплексов, приводящих к васкулиту, так и возбуждая лимфопролиферативные процессы, лежащие в основе этой болезни. Это связано с определённым лимфотропизмом HCV и может быть также ответственно за трансформацию смешанной криоглобулинемии в малигнизированную лимфому. HCV-инфекция очевидно участвует также и в патогенезе идиопатической В-клеточной неходжкинской лимфомы по таким же патогенетическим механизмам [Zignego A.L. et al., 1997].

Антитела к HCV можно обнаружить у 72% больных с «аутоиммунным» гепатитом, у 50% больных с алкогольным гепатитом, у 66% наркоманов и у 2,4% здоровых лиц. Кроме того, 21,3% позитивных на HBsAg больных хроническим гепатитом оказались позитивными и на HCV-вирусы, что говорит о более значительном, чем можно предположить, распространении этого вида вирусной инфекции [Sagnelli E. Et al., 1997].

Кстати, развитие аутоиммунных механизмов, только меньшей выраженности, описано и при некоторых других вирусных инфекциях (гепатит D, herpes simplex-1, вирус Эпштейна-Барр), но только при гепатите С они приобретают злокачественный самопрогрессирующий характер [Соринсон С.Н., 1998].

Именно поэтому надо быть осторожным в назначении интерферона больным вирусным гепатитом С, у которых не исключён аутоиммунный гепатит [Boker K.H.W., Manns M.P., 1994]. Установлено, что интерферон, широко используемый в лечении вирусных инфекций, может даже *стимулировать аутоиммунные процессы* и явиться причиной обострений [Heathcoto E.J., 1995; Rostaing L. et al., 1996; Puchner K.P., Berg T., 2009]. На фоне интерферонотерапии у таких больных обнаруживали нарастание вдвое частоты формирования аутоантител к печёночному липопротеиду человека, а также антинуклеарных и антимитохондриальных аутоантител [Жаворонок С.В., Демчило А.П., 2006]. Более того, у больных с аутоиммунной предрасположенностью интерферон может спровоцировать развитие аутоиммунного тиреоидита [Garcia-Buly L. et al., 1995; Minelli R. et al., 1999], и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии [Marzo M.E. et al., 1998; Puchner K.P., Berg T., 2009]. В эксперименте на мышах нанесение интерферона-γ на кожу животным вызывало

формирование антинуклеарных (анти ДНК) аутоантител, которые откладывались в сосудах клубочков почек и приводили к тяжёлому пролиферативному гломерулонефриту [Seery J.P., 1997]. К.-П. Майер (2000) прямо заявляет, что применение интерферона при аутоиммунном гепатите может привести к его тяжёлому течению и даже смертельному исходу. Однако, поскольку при хроническом гепатите С никогда нельзя исключить аутоиммунный его характер, то становится понятным высокий риск интерферонотерапии в таких случаях. При этом только плазмаферез является достойной альтернативной противовирусной терапии гепатита С [Puncher K.P., Berg T., 2009].

Одними из факторов, запускающих формирование аутоантител, являются цитокины IL-1β и TNF-α, которые зачастую присутствуют в препаратах интерферона-α, что и может стимулировать аутоиммунные расстройства при интерферонотерапии. Их уровень повышается даже при вакцинации против вирусных гепатитов А и В, а также против стафилококковой, протейной и синегнойной инфекции [Невская Л.В., 1998]. Есть сообщения и об отсутствии эффекта терапии интерфероном-α при сочетанной HCV- и HBV-инфекции [Zignego A.L. et al., 1997]. Многие больные не переносят терапию интерфероном из-за большого числа побочных осложнений [Raymond R.S. et al., 1998]. В частности, сообщается о значительном возрастании уровней общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности при одновременном снижении липопротеидов высокой плотности при лечении α-интерфероном [Ruiz-Moreno M. et al., 1992; Yamagushi S. et al., 1994; Fernandez-Miranda C. et al., 1998]. Среди других побочных эффектов интерферонотерапии описывают кожные проявления (сухость кожи и зуд, эритемы, уплотнения, обратимые облысения, провокация псориаза и Herpes labialis) [Durusoy Ç. et al., 1999].

S. Kiefersauer и соавт. (1997) отмечали, что при HCV-инфекции, по крайней мере 50% больных остаются хронически инфицированными. IFN-α терапия оказалась эффективной лишь у 25% больных HCV. Предположив, что $CD8^+$ Т-лимфоциты препятствовали лечебному эффекту, они использовали введение моноклональных антител к $CD8^+$, что привело к возрастанию соотношения $CD4^+/CD8^+$ с 1,6 до 3,0 во время лечения с постепенным снижением до 2,3 через 1 год после последней инфузии моноклональных антител. У этих больных постепенно снизились ALT и наступило клиническое улучшение, чего нельзя было достичь с помощью интерферонов α,β и γ. У HCV имеется несколько генотипов, при этом генотип 1b является наиболее хрониогенным и он же более резистентен к интерферонотерапии [Bellentani S. et al., 1999].

С другой стороны, следует учитывать и колоссальную стоимость интенсивного курса лечения интерфероном, которая может достичь $10 000 [Bennett W.G. et al., 1997; Kim W.R. et al., 1997], а в больницах Великобритании – до £ 23 000 при общей стоимости обслуживания £ 93 000 [Harvey R.S.J., et al., 1999].

В последние годы всё более широкий размах приобретают трансплантации печени при хронических гепатитах, циррозах и опухолях печени. Однако и после таких операций HCV персистирует, приводя к рецидивам хронического гепатита у 50-60% таких больных. Трёхмесячный курс *рибавирина* способствует нормализации уровня аминотрансфераз и улучшению гистологической картины, однако после прекращения такой терапии биохимические признаки гепатита вновь возвращаются, что говорит о неспособности и рибавирина предотвратить прогрессирование фиброза у больных с аутоиммунным гепатитом С [Bizzollon T. et al., 1999; Cattral M.S. et al., 1999].

Коварство HCV-инфекции заключается в длительном «светлом промежутке» от момента инфицирования до клинических проявлений поражения печени - от 10 до 20 лет. Однако такая «бессимптомность» течения довольно относительная. Действительно, могут отсутствовать гипербилирубинемия и признаки портальной гипертензии. Однако внимательный анализ таких пациентов вскрывает менее оптимистическую картину. У таких больных более значительная усталость наблюдается в 78%, депрессия в 53%, боли в суставах – в 53%, слабость – в 51%, расстройства сна в 51%, абдоминальный дискомфорт в 51%, уменьшение массы тела в 43%, головные боли в 39%, кожный зуд в 39%, иктеричность в 20% случаев. Это говорит о том, что такие больные имеют значительное ухудшение качества жизни, что противоречит общему мнению, что хронический гепатит является бессимптомным практически до момента появления признаков цирроза [Ahmad I. et al., 1999]. Не исключено, что таким проявлениям способствуют приведенные выше другие аутоиммунные сопутствующие заболевания, также находящиеся ещё в субклинической фазе.

Тем не менее, нельзя забывать и то, что в ближайшие годы миллионы носителей вируса гепатита С станут тяжёло больными с резким увеличением смертности от хронического гепатита и цирроза печени.

Все вышеприведенные факты с убедительностью доказывают аутоиммунную природу хронического гепатита, почти закономерно развивающегося после перенесенного вирусного гепатита В, С и D, а раз так, то только плазмаферез позволит сгладить его проявления и отдалить неизбежный исход. При этом встаёт вопрос и о ***превентивном*** назначении курсов плазмафереза уже в самом раннем реабилитационном периоде после острого вирусного гепатита (особенно С и D), поскольку нет никаких гарантий, что удастся избежать хронизации процесса. Ведь возникновение аутоантител спровоцировано как самой вирусной инфекцией, так и теми изменениями антигенной структуры гепатоцитов, которые происходили на высоте болезни. «Случайное» обнаружение HCV также должно поставить вопрос о проведении таких превентивных курсов плазмафереза. Учитывая же фактическую неизлечимость этого вида вирусной инфекции, когда даже через 10-20 лет бессимптомного течения развиваются признаки хронического гепатита,

необходимо повторять такие курсы плазмафереза по меньшей мере один раз в год на протяжении всей оставшейся жизни [Воинов В.А., 2000].

Е.Г.Кириллова и соавт. (1997) сообщили о положительных результатах использования плазмафереза в лечении больных хроническим гепатитом. На фоне улучшения общего состояния наблюдалось снижение уровней билирубина, АлАТ, СОЭ, циркулирующих иммунных комплексов, щелочной фосфатазы, средних молекул. Повторные курсы плазмафереза обеспечивали более длительную ремиссию. Б.Н.Левитан и соавт. (2003, 2004) у 56 больных хроническим гепатитом и 20 больных циррозом печени на фоне активности патологического процесса и цитолитического синдрома также с помощью курсов плазмафереза добивались положительных результатов. Улучшалось самочувствие, уменьшалась слабость и артралгии, желтушность, кожный зуд, снижался уровень молекул средней массы, антител к эндотоксину, продуктов катаболизма клеточных рецепторов, билирубина и АЛТ, желчных кислот, щелочной фосфатазы, значительно снижалась и концентрация такого цитокина, как фактор некроза опухоли (с 121,6 до 69,3 пкг/мл). Удалялись фибрин-мономерные комплексы и другие продукты деградации фибриногена. В.Г.Радченко и соавт. (2000) сеансы плазмафереза сочетали с экстракорпоральным лазерным (HeNe) облучением крови и наружным облучением области печени. А.Г.Ольшанский и соавт. (2007) показали, что в криопреципитате плазмы, полученной от больных гепатитом С, на несколько порядков больше содержание RNA HCV, чем в нативной плазме. Это позволило с успехом использовать и эту методику в лечении больных гепатитом С. В случаях далеко зашедшего хронического гепатита С с развитием печёночной энцефалопатии плазмаферез также способствовал улучшению общего самочувствия и ликвидации симптомов интоксикации со снижение уровней билирубина и трансаминаз практически до нормы [Щукина Н.Н., 2009].

Однако и пересадка печени больным с хроническим гепатитом С не избавляет от перспективы пражения донорской печени. В таких случаях Taniguchi M. и соавт. (2006) использовали метод **каскадного плазмафереза,** с помощью которого селективно удалялись не только аутоантитела, но и сами вирусы гепатита С. Комплексаная терапия (рибавирин с интерфероном, включая каскадный плазмаферез), способствовала снижению HCV RNA до 8,2% и 0,7% на 5-ый и 30-й дни лечения соответственно. У трёх пациентов, которым такая терапия проводилась в профилактических целях, не обнаруживалось рецидивов заболевания и через год после лечения, а у больного, у которого уже развились признаки фиброзного холестатического гепатита, наблюдалась быстрая обратная динамика поражения пересаженной печени. Такого же резкого снижения количества вирусов гепатита С в крови *(причём без дополнительного применения*

противовирусных препаратов) при использовании каскадного плазмафереза добились и A. Ramunni и соавт. (2008)

При хроническом гепатите алкогольного генеза курсы плазмафереза также способствуют стабилизации состояния со снижением уровней билирубина, АЛТ, СОЭ, щелочной фосфатазы и уменьшением размеров печени по данным ультразвукового исследования. В дальнейшем при применении гепатопротекторов и соблюдении диеты (исключении алкоголя) возможно достижение достаточно стойкой и длительной ремиссии [Шано В.П. и др., 1999; Филько В.Н., Петрягин С.В., 2000].

Отдельно надо отметить и ведущую роль хронической алкогольной интоксикации в развитии как первичного хронического гепатита, так и алкогольного цирроза печени. Более того, имеются свидетельства того, что при хроническом алкоголизме развивается иммуносупрессия с подавлением способности борьбы с вирусами гепатита, способствуя более тяжёлому течению и хронизации болезни [Geissler M. et al., 1977]. Установлено, что употребление более 90 г алкоголя в день значительно усугубляет тяжесть течения хронического гепатита [Bellentani S. et al., 1999]. Это подчёркивает необходимость *полного воздержания от употребления любых видов алкогольных напитков* при уже развившейся хронической патологии печени и даже в тех случаях, когда можно с высокой вероятностью ожидать такого процесса у HCV-инфицированных лиц.

Но и на фоне развивающегося цирроза печени с тяжёлой хронической печёночной недостаточностью курсы плазмафереза и криоплазмосорбции также способствуют некоторой стабилизации состояния больных [Шабров А.В. и др., 1997; Радченко В.Г., 2000; Первакова Э.И. и др., 2006]. Так, по данным Б.В. Стукова и соавт. (1998) у таких больных в результате лечения купировались явления печёночной энцефалопатии, уменьшался асцит, снижался уровень холестаза, а протромбиновый индекс повышался свыше 60%. Частичный возврат плазмы после криообработки способствовал стабилизации уровня общего белка в крови. Плазмаферез помогает и в смягчении зуда, часто сопутствующего циррозу печени, на срок до 6 месяцев [К.-П. Майер, 1999]. А.Н.Плоцкий и соавт. (2003) при циррозе печени, осложнённом диуретикорезистентным асцитом проводили плазмаферез, а в качестве плазмозамещающего раствора использовали полученную при лапароцентезе асцитическую жидкость, которую подвергали ультрафильтрации и криосорбции. Это восстанавливало ОЦК, снижало белковые потери, уменьшало СОЭ, уровень ЦИК, билирубина, аминотрансфераз. При крайней тяжести печёночной недостаточности положительные результы получены и при использовании системы MARS, когда плазма, полученная при мембранном плазмаферезе в дальнейшем проходит через специальные колонки, где адсорбируются связанные с альбумином

токсины, удаляемые затем с помощью диализа, и в таком очищенной виде возвращается пациенту [Khuroo M.S. et al., 2004]. Такой же положительный эффект был получен и при криоаферезе при печёночной недостаточности [Иванов А.Г., 2007].

Возможно возникновение и «первичного» **аутоиммунного гепатита** – хронического прогрессирующего некровоспалительного заболевания печени в результате появления аутоантител: к специфическому печёночному липопротеину, антинуклеарных, антигладкомышечных, антинейтрофильных цитоплазматических, и ряда других. Встречается как у взрослых (в основном у женщин), так и детей. Аутоиммунный гепатит может развиться и в результате ***интерферонотерапии вирусных гепатитов*** [Krawitt E.L. et al., 2000]. Курсы плазмафереза позволяют в 85% случаев улучшить общее состояние больных и существенно снизить уровень билирубина, АЛТ и АСТ с ремиссией до 10 месяцев [Костюченко А.Л., 2003].

Алкогольный хронический гепатит и цирроз печени – наступают в результате образования свободных радикалов под действием этанола с повреждением клеточных мембран и органелл. Продукт окисления алкоголя – ацетальдегид – также выделяет свободные радикалы. Алкоголь способствует освобождению и цитотоксических цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α). Увеличивается количество цитотоксических Т-лимфоцитов в печени, также способствующих развитию некроза, фиброза, а затем и цирроза [Mendenhall C.L., 2000]. Кроме того, алкоголь способствует прогрессированию и других форм хронических гепатитов.

Возможно развитие хронического гепатита и при некоторых расстройствах метаболизма, сопровождающихся накоплением меди и отложением её в печени и головном мозге при **болезни Коновалова-Вильсона**. Возможны разные степени поражения печени, вплоть до фульминантной печёночной недостаточности. Церебральные проявления характеризуются ригидно-гиперкинетическими симптомами. Возможно развитие гемолиза с гемолитической анемией, гемолитической желтухой, тромбоцитопенией и лейкопенией. Используемые в лечении этой болезни хелаты (D-пеницилламин, купренил) обладают гепато- и нефротоксичностью и нередко приводят к серьёзным осложнениям. Плазмаферез позволяет снизить содержание меди в организме и купировать развивающиеся осложнения [Соколов А.А. и др., 1998].

Близкой патологией является **идиопатический гемохроматоз,** сопровождающийся накоплением железа. Эфферентная терапия в этих случаях также может оказаться полезной, причём в этом случае более эффективно

удаление содержащих железо эритроцитов, т. е. проведение регулярных кровопусканий [К.-П. Майер, 1999].

В этом разделе уместно упомянуть и **экзогенно-токсический гепатит**, развивающийся при приёме ряда гепатотропных препаратов. К ним относится такой противотуберкулёзный препарат как *изониазид*. Особенно опасна комбинация последнего с *рифампицином*. Развивающийся при этом некроз гепатоцитов сопровождается летальностью в 10 раз большей, чем при вирусных гепатитах. Хотя и редко (1 на 10000 анестезий), но возможно развитие тяжёлого поражения печени в результате ингаляции *галотана*. Даже такой «безобидный» препарат, как *парацетамол,* при дозах свыше 10 г способен вызвать некроз гепатоцитов с летальным исходом [К.-П. Майер, 1999]. Описано развитие тяжёлого острого гепатита и при приёме *омепразола*, используемого при лечении гиперацидных гастритов [Navarro J.F. et al., 1997].

Вызывать поражение печени может и *метатрексат*, нередко используемый в лечении аутоиммунных болезней, а также ряд других препаратов (*аллопуринол, кумарин, диклофенак, метилдопа, миноциклин, фентоин, сульфосалицил)* [De Leve L.D. et al., 2000].

Поражения печени в результате приёма гепатотоксических препаратов практически никогда не проходят бесследно. P.G.Aithal и C.P. Day (1999) при обследовании 40 таких больных спустя несколько лет выявили иктеричность у 24, патологические печёночные тесты у 17 и почечную недостаточность у 3 пациентов. Основными причинами были антибиотики (13) и нестероидные противовоспалительные препараты (11). Первоначальные гистологические исследования выявили острый гепатит у 6, хронический гепатит у 20 и холестаз у 18 больных. Эти данные также подчёркивают целесообразность своевременного выведения из организма таких гепатотоксичных препаратов для уменьшения масштаба поражения и предотвращения прогрессирования патологических нарушений печени.

Первичный билиарный цирроз печени - хроническая прогрессирующая аутоиммунная холестатическая болезнь. Встречается главным образом у женщин среднего возраста с частотой 3,9 – 15 на 1 млн населения. При этой болезни происходят деструкции мелких внутридольковых желчных протоков с переходом в фиброз и цирроз с развитием портальной гипертензии. Проявляется желтушностью кожных покровов, слабостью, упорным кожным зудом, остеопорозом, гиперхолестеринемией с ксантомами и ксантелазмами [Lee Y.-M. e al., 2000]. При лабораторном контроле выявляется выраженный холестаз с повышением содержания билирубина, трансаминаз, иммуноглобулина М, обнаруживают антитела против митохондрий.

Важную роль в его патогенезе играет оксидантный стресс со значительным накоплением свободных радикалов, малонового диальдегида и 8-изопростана на фоне снижения антиоксидантной активности, витамина А, селена [Aboutwerat A. et al., 1999; Gibbons M.J. et al., 1999].

Поскольку ведущим этиологическим фактором заболевания также является накопление аутоантител, то существенную помощь больным может оказать плазмаферез [Костюченко А.Л., 2003; Alallam A. et al., 2008; Bergasa N.V., 2008]. И действительно, в результате курса плазмафереза содержание общего билирубина снижалось на 25-30%, АЛТ и АСТ – на 12-15%, а также нормализовались уровни ЦИК и средних молекул, что способствовало уменьшению кожного зуда и астено-невротических проявлений [Александрова И.В. и др., 2001].

Близким к этой патологии печени является и **первичный склерозирующий аутоиммунный холангит**. При этом с высокой частотой обнаруживают антиядерные аутоантитела [Omagari K., 1999].

При аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите можно обнаружить целый комплекс аутоантител: антинуклеарных (ANA), против гладких мышц (SMA), антимитохондриальных (AMA), антинейтрофильных цитоплазматических (ANCA), кишечные антитела, антирибосомальные антитела (ARP) [McFarlane I.G., 1999; Sobajima J. et al., 1999; Подымова С.Д., 2004].

Во всех таких случаях эфферентная терапия также позволяет сгладить общетоксическое действие, как при остром развитии гепатита, так и при хроническом воздействии гепатотропных токсикантов.

Синдром Бадда-Киари развивается чаще при антифосфолипидном синдроме и характеризуется прогрессирующей обструкцией печёночных вен от дольковой вены до места впадения нижней полой вены в правое предсердие. Проявляется гепатомегалией, болями в животе, асцитом. Может протекать остро и злокачественно, однако чаще всего течение его хроническое и бессимптомное. В последнем случае увеличение печени незначительное на фоне повышения активности щелочной фосфотазы и трансаминаз в сочетании с гипоальбуминемией. Тем не менее, такое хроническое нарушение метаболизма клеток печени приводит к фиброзу и циррозу печени [Дорофеев А.Э., 2004].

Аутоимунный характер этой патологии предполагает использование плазмафереза с целью удаления как сосудистоактивных антител, так и патологических метаболитов. Так, С.В.Варламова и соавт. (2004) провели интенсивный курс плазмафереза в лечении остро протекавшего синдрома Бадда-Киари с обструкцией кровотока по печёночным венам и быстрым прогрессированием асцита и олигурии на фоне высоких уровней АСТ (796 u/l), АЛТ (512 u/l), ЛДГ (7489 u/l) и билирубинемии. После трёх обменных

плазмаферезов процедуры затем повторяли 2-3 раза в неделю с удалением до 0,5 ОЦП. Всего больной было сделано 11 процедур плазмафереза с удалением 11850 мл плазмы (4 ОЦП) и замещением свежезамороженной плазмой. В результате лечения достигнута положительная динамика – уменьшение асцита, размеров печени с неполной реканализацией двух печёночных вен.

Аутоиммунные заболевания кишечника

Наиболее известным и изученным заболеванием такого рода является **болезнь Крона** и **язвенный колит**. В сыворотке крови этих больных обнаруживают антитела к антигенам слизистой оболочки толстой кишки, а также антинейтрофильные цитоплазматические антитела, описанные и при других болезнях, в частности, при гранулематозе Вегенера [Gigase P. et al., 1997; Lee J.C. et al., 1999]. Серьёзные и опасные для жизни осложнения, связанные с профузными кровотечениями или прободениями кишечника, нередко требуют оперативных вмешательств – резекции значительных отделов толстой кишки, вплоть до прямой кишки. Однако эти операции сопровождаются рядом осложнений, связанных с развитием перитонита и нарушениями заживления раны промежности, и не всегда гарантируют от рецидивов [Yamamoto T. et al., 1999]. Для таких больных является характерным и развитие остеопороза, причём независимо от гормонотерапии [Thompson N.P. et al., 1999].

Глютенчувствительная целиакия – иммунозависимое воспаление слизистой оболочки тонкой кишки у людей с повышенной чувствительностью к глютену – белку, содержащемуся в пшенице, ржи, ячмене. При этом снижается усвояемость пищи, что приводит к потере массы тела, диарее и стеаторее. Имеются и признаки микробной транслокации с системной эндотоксемией в результате нарушений барьерной функции слизистой оболочки кишечника [Nejdfors P. et al., 1998]. Возможно токсическое воздействие на слизистые оболочки жиров или продуктов их расщепления из-за дефекта специфической пептидазы или иммунологических реакций в слизистой оболочке кишечника, возбуждаемых жирами или их метаболитами. При этом возможны и неврологические расстройства, включая миелопатию, энцефалопатию, деменцию, судороги, мозжечковую атаксию, периферическую нейропатию [Ghezzi A. et al., 1997]. Возможно, что в роли аутоантигенов выступают фибробласты, а триггерами запуска аутоиммунного процесса является поступление экзогенного глиадина. Последнее подтверждается снижением активности процесса после прекращения поступления глиадина [Mäki M., 1997]. Однако и при соблюдении аглютеновой диеты сохраняются аутоиммунные нарушения, а смертность таких больных в 2-3 раза выше по сравнению с общим населением.

У многих таких больных имеются антитела к фракциям глютена и аутоантитела к тканевой трансглутаминазе, ретикулину и эндомиазину, являющихся маркерами глютенчувствительной целиакии. Как и во многих других случаях, инфекционные агенты также могут являться триггерами аутоиммунных процессов, в возбуждении которых важное значение имеет феномен молекулярной мимикрии. Эти аутоиммунные процессы персистируют и после исчезновения таких инфекционных агентов [Lundin K.E., 1999]. Поэтому патогенетически оправданной является и эфферентная терапия.

В последнее время появляются сообщения об аутоиммунной природе и ***язвенной болезни желудка,*** когда можно отметить целый ряд иммунных расстройств, в том числе и возрастание уровня циркулирующих иммунных комплексов [Успенский В.М. и др., 1983; Рыбакова М.Г., Жидков К.П., 1996]. У больных с язвенной болезнью выявлены достоверно высокие титры сывороточных аутоантител к тканям желудочно-кишечного тракта, печени и другим органам, причём в моменты развития желудочных кровотечений титры таких аутоантител ещё более резко возрастают, что подтверждает патогенетическую значимость аутоиммунного характера аррозии сосудов и микроциркуляторных нарушений при образовании язвенных дефектов и сопутствующих кровотечений [Шанина Н.Ю. и др., 2001].

Аутоиммунные механизмы задействованы и при инфекционном процессе, вызванном *Helicobacter pylory*, когда в результате молекулярной антигенной мимикрии возникают перекрёстные аутоиммунные реакции с антигенами желудка. IgG-аутоантитела (антилюминальные и антиканаликулярные) обнаруживают у 65% таких больных, и ни разу у больных с гастритами без этой инфекции. Одним из основных последствий такого аутоиммунного процесса является прогрессирующая атрофия желёз с развитием анацидного гастрита [Negrini R. et al., 1996; Kirchner T. et al., 1997].

В последние годы *Helicobacter pilory* считается главным фактором риска мультифакториального каскада развития и пептической язвы желудка [Malfertheiner P, Mielke S., 1997].

У детей, больных хроническим **гастродуоденитом** и эндогенной интоксикацией, обусловленной инфекцией *Helicobacter pillory*, курсы плазмафереза позволяли более быстро купировать болевой и диспепсический синдромы с нормализацией системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в отличие от больных контрольной группы, у которых отмечалась лишь тенденция к нормализации этих показателей [Цапп А.В. и др., 2003; Щербак В.А. и др., 2004].

Аутоиммунные энтеропатии, сопровождающиеся упорными диарреями с потерей белков, как у детей, так и взрослых, развиваются в результате появления аутоантител к клеткам слизистой оболочки тонкой кишки с накоплением циркулирующих иммунных комплексов [Mirakian P. et al., 1997; Mitomi H. et al., 1998].

Следует упомянуть также о сопутствующих симптомах поражений кишечника при целом ряде системных аутоиммунных заболеваний, особенно с вовлечением сосудов (к примеру, при узелковом периартериите). Не исключаются ангинозные проявления при возникновении диффузных или местных окклюзионных расстройств кровоснабжения разных отделов кишечника при антифосфолипидном синдроме. Особого внимания заслуживают жалобы больных, не укладывающиеся ни в одну известную и чёткую нозологию. Углублённое иммунологическое исследование может помочь заподозрить аутоиммунную природу возникших расстройств. Иногда оправданной может быть и эфферентная терапия *ex juvantibus,* как *диагностическая* процедура.

Аутоиммунный тиреоидит

H. Hashimoto ещё в 1912 году описал **тиреоидит**, характеризующийся скоплением лимфоцитов в ткани щитовидной железы и лишь спустя 50 лет был установлен аутоиммунный патогенез этого заболевания [Балаболкин Н.И., 1997].

Одной из причин развития аутоиммунного тиреоидита могут быть нарушения «физиологической изоляции» антигенов щитовидной железы, к которым в организме нет иммунологической толерантности, а образующиеся при этом аутоантитела обладают выраженной органоспецифичностью и цитотоксическим эффектом [Шано В.П. и др., 1999]. Атомно-эмиссионным методом доказано, что аутоиммунный процесс может запускаться и в результате накопления в щитовидной железе различных ксенобиотиков [Терещенко И.В., Каюшева Н.В., 2001].

Тиреоглобулин (йодпротеин щитовидной железы) синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме фолликулярных клеток и накапливается в их коллоиде. При нарушении фолликула тиреоглобулин может попасть в циркуляцию и, будучи чужеродным для неё, приобретает антигенные свойства. Таким образом, при **аутоиммунном тиреоидите** происходят либо изменения антигена, сенсибилизирующего лимфоциты с образованием аутоантител, либо возникают патологические клоны лимфоцитов, реагирующих на собственные антигены. Возможно, это связано с нарушением иммунного «надзора» со стороны Т-супрессоров, что позволяет выживать «запрещённым», специфическим к ткани щитовидной железы, клонам лимфоцитов, обусловливающих гиперчувствительность замедленного типа [Калинин А.П., Неймарк М.И., 1994].

При этом в железе возникает иммунное воспаление с первоначальным возбуждением её функции и явлениями **тиреотоксикоза**, с последующим подавлением функции и развитием стойкого **гипотиреоза**.

Возможно развитие и **идиопатического гипотиреоза** с появлением циркулирующих аутоантител к ТТГ-рецепторам с функциональной блокадой и атрофией тиреоцитов, а также **послеродового аутоиммунного тиреоидита**, при котором происходит индуцированная беременностью «аутоиммунная атака» на тиреоциты по типу тиреоидита де Кервена [Лукьянчиков В.С. и др., 1995].

Поражение щитовидной железы нередко развивается в результате использования рекомбинантного интерферона α (rIFN α) в лечении хронического гепатита В или С [Minelli R. et al., 1999].

Аутоиммунный тиреоидит нередко (до 20%) сочетается с бронхиальной астмой, которая принимает тяжёлое и быстро прогрессирующее течение с формированием резистентности к фармакопрепаратам и кортикостероидной зависимости. При этом происходит двух- и трёхкратное нарастание уровня ЦИК, увеличение количества натуральных киллеров ($CD16^+$), HLA-DR-экспрессирующих клеток при уменьшении содержания лимфоцитов $CD3^+$, что может служить маркером аутоиммунного тиреоидита [Семёнова Н.В., 1998].

Но и в патогенезе **диффузного токсического зоба** также чётко прослеживаются аутоиммунные компоненты. Характерны циркулирующие аутоантитела к трём антигенам щитовидной железы - к тиреоглобулину, пероксидазе и тиреотропному гормону. Гиперплазия и гиперфункция щитовидной железы при этом обусловлена раздражающим и стимулирующим воздействием этих аутоантител на синтез тиреоидных гормонов [Лукьянчиков В.С. и др., 1995; Старкова Н.Т., 1996].

Тиреотоксикоз поддаётся медикаментозной терапии, однако иногда развиваются побочные явления - *лейкопения*, которая препятствует продолжению курса, а если больной готовится к хирургическому вмешательству - струмэктомии, то последняя откладывается на неопределённый срок, что создаёт тупиковую ситуацию. Плазмаферез при тиреотоксикозе способствует улучшению состояния больных, уменьшению слабости, потливости, сердцебиения, тремора, возбудимости, на фоне нормализации уровней T_4 и ТТГ. Более быстрое выведение из тиреотоксического криза позволяет на 12 дней сократить период подготовки к операции без тех осложнений (лейкопении), которые создают препятствия для операции даже при ликвидированном тиреотоксикозе [Калинин А.П., Неймарк М.И., 1994; Пастухова Н.К. и др. 1997; Атясов Н.И. и др., 1999; Шишагина С.В., Баюклин А.В., 1999; Костюченко А.Л., 2003; Ezer A. et al., 2009]. Плазмаферез используется и для купирования острых тиреотоксических кризов после резекций щитовидной железы [Pinsard D. et al., 1985]. Следует иметь в виду, что хирургическое вмешательство само по себе может запустить и усилить

аутоиммунный процесс в щитовидной железе. Это подтверждается в таких случаях возрастанием титра аутоантител, что проливает дополнительный свет на генез постструмэктомического гипотиреоза и рецидива зоба [Терещенко И.В., Каюшева Н.В., 2001].

Если же операция не показана, то плазмаферез остаётся единственным, по-настоящему патогенетическим видом лечения, позволяющим снизить дозы препаратов, подавляющих функцию щитовидной железы [Калинин А.П., Сазонов А.М., 1986].

В ещё большей степени это относится к **аутоиммунному тиреоидиту**, при котором плазмаферез способен приостановить процесс на начальной фазе гиперфункции щитовидной железы и не допустить её органических нарушений со стойким гипотиреозом, микседемой и выраженными психическими расстройствами, требующими приёма гормона щитовидной железы (тиреоидина) на протяжении всей оставшейся жизни. После плазмафереза больные субъективно обычно отмечают улучшение - исчезает эмоциональное беспокойство, тремор, потливость, тахикардия на фоне снижения уровней Т3, Т4, титра антител и потребности в тиреотропной терапии [Шано В.П. и др., 1999; Терещенко И.В., Каюшева Н.В., 2001; Данилова А.В. и др., 2002; Новикова Р.И. и др., 2003].

О.В.Зеликов и соавт. (1999) также отмечали, что сразу после курса плазмафереза происходит выраженное снижение титра антител к тиреоглобулину, а уровни ТТГ и Т4 нормализуются через 1-4 месяца. Уровень интратиреоидного йода в обеих долях щитовидной железы оставался сниженным (ниже 50 мкг/г при норме 200-550 мкг/г). Сама щитовидная железа пальпаторно определялась более мягкой, а при УЗИ отмечалась тенденция к нормализации её размеров. Даже при уже наступившем гипотиреозе эфферентная терапия, по крайней мере, на ранних стадиях болезни, здесь более показана, чем заместительная терапия тиреоидином, хотя и не исключает её.

Н.В.Семёнова (1998) использовала плазмаферез с инкубацией всей клеточной массы крови с 500 мг метипреда с последующим отмыванием клеток изотоническим раствором натрия хлорида и реинфузией пациентам, что приводило к уменьшению содержания аутоантител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе, ЦИК, естественных киллеров и нормализации соотношения $CD4^+/CD8^+$.

Поражение щитовидной железы часто сочетается с тяжёлой **офтальмопатией** - экзофтальмом также аутоиммунного генеза, что оправдывает целесообразность эфферентной терапии [Старкова Н.Т., 1996; Yamamoto K., 1982]. Плазмаферез при этом приводит к снижению титра аутоантител, IgG, «длительно действующего тиреоидного стимулятора», T_3 и T_4, тироксин-связанного глобулина. После плазмафереза наступает регресс периорбитального отёка, уменьшается

протрузия глазных яблок, толщина глазодвигательных мышц, объём ретробульбарной клетчатки. Эффективность плазмафереза выше, когда отёчный экзофтальм развился быстро и длительность его небольшая [Калинин А.П., Неймарк М.И., 1994].

Нередким является развитие и своеобразного поражения кожи и подкожно-жировой клетчатки голеней, так называемой претибиальной микседемы [Костюченко А.Л., 2003].

Аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом часто приводит и к расстройствам менструального цикла, в частности к задержке фолликулиновой фазы [Молчанова Н.В., 1998].

Известно, что гипотиреоз встречается чаще у женщин, чем у мужчин. При этом в периоде менопаузы частота патологии щитовидной железы увеличивается, а частота гипотиреоза составляет от 10 до 40%. В таких случаях происходит снижение уровней T_3 и T_4 на фоне возрастания ТТГ. По данным Т.С. Фотеевой (2008), после проведения курсов плазмафереза у таких пациенток была выявлена тенденция к снижению уровня ТТГ на 17,4%, а содержание T_3 и T_4, напротив, возрастало на 8,4% и 9,1% соответственно. При этом и через месяц уровень T_3 достоверно увеличился на 17,6%, а T_4 на 13,9%, не превышая при этом нормативные показатели.

Топографически близким к щитовидной железе является **идиопатический гипопаратиреоз**, который характеризуется накоплением циркулирующих аутоантител к рецепторам паратиреотропного гормона, блокирующих его действие [Лукьянчиков В.С. и др., 1995].

Сахарный диабет

Сахарный диабет имеет распространение от 2,5 до 3,8% в популяции с удвоением числа больных каждые 10-15 лет. Среди лиц старше 70 лет сахарный диабет встречается уже в 10% случаев [Галенок В.А., Жук Е.А., 1995]. В настоящее время больных диабетом на Земле насчитывается 135 млн, а к 2025 году их число возрастёт до 300 млн [Davis R.M. et al., 1999]. В России – около 10 млн больных диабетом [Либман Е.С., 2000].

Инсулинзависимый сахарный диабет (1-го типа) по современным представлениям является хроническим **аутоиммунным** заболеванием с довольно продолжительным доклиническим продромальным периодом. В течение этой фазы (от месяцев до нескольких лет) он характеризуется волнообразно повторяющимися аутоиммунными «атаками» с деструкцией и нарастающим уменьшением массы инсулин-продуцирующих β-клеток панкреатических островков [Knip M., 1997].

Инсулинзависимый сахарный диабет является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, определяемым главным образом клеточно-эффекторным механизмом деструкции β-клеток, в процессе которой протеины из лизируемых β-клеток становятся доступными для дальнейшей стимуляции иммунных клеток, что делает этот процесс необратимым [Brooks-Worrell B.M. et al., 1996].

Детали такого деструктивного процесса ещё не вполне известны, хотя и активно обсуждаются в последнее десятилетие. Возможно воздействие каких-то внешних факторов, которые могут быть как инициаторами аутоиммунных процессов, так и стимулировать уже наступившие ранее [Dahlquist G.G., 1991,1993,1997]. При этом активность аутоиммунных процессов начинается намного раньше первых признаков заболевания [Tun R.Y.M. et al., 1994; Мак Дермотт М.Т., 1998]. Так, например, аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты можно обнаружить за много лет до клинических проявлений болезни [Saiz A. et al., 1997].

Существенную роль играют дефекты в системе Т-супрессоров с накоплением аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов. Выявлено синергичное повреждающее действие цитокинов (интерлейкин I α), фактора некроза опухоли - α, γ-интерферона на β-клетки [Галенок В.А., Жук Е.А., 1995]. Другой цитокин - IL-1β способствует продукции оксида азота (NO), возбуждая NO-синтетазу, а NO, в свою очередь, способствует поражению β-клеток и началу развития сахарного диабета [Stassi G. et al., 1997].

Помимо β-клеток, при диабете появляются антитела и против антигенов ферментов поджелудочной железы – желчекислотозависимой липазы, то есть нарушается работа и экзокринных железистых клеток поджелудочной железы [Panicot L. et al., 1999]. При диабете резко усиливается образование модифицированных гликированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Продукция антител к ним ведёт к образованию иммунных комплексов, обладающих цитотоксичностью. Образование иммунных комплексов с участием гликированных ЛПНП усиливает их атерогенность и способствует прогрессированию атеросклероза [Нагорнев В.А., Денисенко А.Д., 2008].

Ранее акцентировалось внимание на близкородственных связях и генетической предопределённости развития диабета, хотя истинная частота таких случаев при анализе впервые выявленного заболевания не превышает 10%. Тем не менее, известные генетические маркеры диабета (HLA, DR, DQ-гены) выявлены у 90% больных, но и среди здоровых они встречаются в 60% случаев, что говорит о слабой специфичности таких маркеров [Baisch J.M. et al., 1990].

В то же время, у 80-85% впервые выявленных больных диабетом обнаруживают аутоантитела к β-клеткам [Bingley P.J. et al., 1994]. Всего таких аутоантител выделено не менее трёх (к клеткам панкреатических островков, к

декарбоксилазе глутаминовой кислоты и к инсулину) [Batstra M.R. et al., 1997; Tuomi T. et al., 1999]. Таким образом, начинает возобладать концепция, что генетические механизмы имеют меньшее значение, чем внешние факторы (один или более), ответственные за запуск аутоиммунного процесса. Тем не менее, при обследовании 256 детей, родители которых больны сахарным диабетом 1-го типа, были выявлены антитела к β-клеткам у 88%, к декарбоксилазе глутаминовой кислоты у 74%, к инсулину у 69% и к протеину тирозинфосфатазы у 75% детей. При этом было вычислено, что при обнаружении двух и более аутоантител риск развития сахарного диабета у таких детей составляет до 27% [Bingley P.J. et al., 1997].

Раннее начало диабета, в некоторых случаях с первых месяцев жизни, выдвигает гипотезы о влиянии факторов материнского организма. В частности, β-клеточные аутоантитела матери больной диабетом в состоянии проникать в циркуляцию плода через плацентарный барьер. Эти антитела можно обнаружить у новорождённого и через 9 месяцев после рождения, а в некоторых случаях вплоть до 5-летнего возраста [Ziegler A.G. et al., 1993]. Развитие аутоиммунного процесса связывают и с проникновением вируса *Коксаки* или иных энтеровирусов пренатально или после рождения, что увеличивает риск появления в дальнейшем признаков сахарного диабета 1-го типа, поскольку получены данные, подтверждающие важную роль энтеровирусов в индукции поражения β-клеток у детей, особенно при высоком генетическом риске [Hiltunen M. et al., 1997].

Возможно и другое объяснение раннего начала аутоиммунного процесса в течение внутриутробного развития. Поскольку механизмы иммунной защиты ещё только закладываются в этот период и иммунная система ещё очень ранима и подвержена различным воздействиям, то распознавание «своих» и «несвоих» антигенов не отработано. Организм матери может глубоко влиять на становление иммунной системы плода и содействовать ряду псевдореакций, в том числе и возникновению биологически вредных аутоиммунных процессов. Способствовать этому могут явления токсикоза беременных с распространением эндотоксикоза в циркуляции плода, последствия резус- и групповой несовместимости матери и плода. Чреваты появлением у плода анти-β-клеточных аутоантител и перенесенные вирусные инфекции в течение беременности (краснуха, энтеровирус и цитомегаловирус). При этом развитие самой болезни может начаться и через несколько лет [Pak C.Y. et al., 1988].

По другой гипотезе аутоантитела могут возникать в любой момент жизни [Yu l. et al., 1996]. Пусковыми моментами могут быть также и факторы экологические (раннее вскармливание коровьим молоком, нитраты и нитриты в пище), психогенные (стрессы) [Leslie R.D.G., Pyke D.A., 1997; Мак Дермотт М.Т., 1998]. W. Karges и соавт. (1997) обнаружили признаки перекрёстной антигенной мимикрии между антигенами белков коровьего молока и антигенами β-клеток, показывая

этим роль раннего вскармливания коровьим молоком детей в развитии аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа. Тем не менее, J.J. Couper и соавт. (1999) не обнаружили подтверждения связи раннего вскармливания коровьим молоком с развитием сахарного диабета.

Таким образом, выявляется достаточно чёткая картина аутоиммунной природы этого довольно распространённого заболевания. Поскольку же только с помощью плазмафереза можно надёжно элиминировать из организма любые антитела, то это является достаточным обоснованием его внедрения как на фазе *предупреждения* развития этой патологии у детей (курсы плазмафереза у беременных - больных диабетом для предупреждения аутоиммунного процесса у плода, а также и у новорождённых такой группы повышенного риска в первые месяцы жизни), так и у лиц с первыми признаками сахарного диабета - для предотвращения более масштабного аутоиммунного поражения β-клеток [Гаврилов О.К., Гаврилов А.О., 1995; Костюченко А.Л., 2003].

Поскольку известно, что не все лица с наличием аутоантител заболевают диабетом и у некоторых из них эти антитела могут исчезнуть [Millward B.A. et al., 1986], весомой представляется и концепция профилактических курсов плазмафереза в группах риска развития диабета. Ведь выведение аутоантител может даже и полностью предотвратить риск развития этой грозной патологии.

С другой стороны, обнаружение двух и более аутоантител у близких родственников говорит о высокой степени предрасположенности к диабету 1-го типа [Füchtenbusch M. et al., 1997], а возможно и о латентном течении уже наступившего заболевания с постепенно нарастающей деструкцией β-клеток, которая пока клинически никак не проявляется (гипергликемия ещё не наступила). C.J. Greenbaum и соавт. (1999) установили, что при наличии у родственников больных диабетом 1-го типа аутоантител к β-клеткам и, особенно, к декарбоксилазе глутаминовой кислоты риск развития диабета у них в течение ближайших 3-5 лет составляет 50%. Это уже позволяет ставить вопрос о проведении *превентивных* курсов плазмафереза для предотвращения дальнейшего поражения инсулярного аппарата.

Плазмаферез показан и у больных с развёрнутой картиной болезни *для предотвращения ряда* ***вторичных осложнений*** *диабета.* Дело в том, что диета, медикаментозная терапия, инсулин позволяют удерживать уровень сахара в крови, однако не предотвращают его колебаний, что приводит к целому ряду вторичных метаболических расстройств, главным образом сосудистых. При этом одной из причин ангиопатий при сахарном диабете является повышение агрегационной способности тромбоцитов, которая зависит не столько от величины концентрации сахара в крови, сколько от каких-то иных патологических продуктов, влияющих на мембрану тромбоцитов [Mazzanti L. et al., 1997].

Продолжительная гипергликемия приводит к гликации белков. Гликация коллагена может провоцировать атерогенез поступлением липопротеидов во внеклеточный матрикс, делая его более подверженным к окислительной модификации. Конечные продукты этого процесса гликации белков способствуют миграции моноцитов и экспрессии макрофагов, что является важным механизмом развития ранней стадии атерогенеза. Конечные продукты неэнзиматической гликации являются одними из токсических факторов, определяющих развитие сосудистых осложнений при диабете. Среди них можно отметить пиралин (pyraline), возникающий при взаимодействии глюкозы с аминогруппами протеинов. Одним из последствий его воздействий\я является подавление фагоцитарной активности, предрасполагающее к инфекционным осложнениям, также характерным для диабета [Liu B-F. et al., 1999].

Исследования последних лет показывают, что при диабете развивается «оксидантный стресс». В результате снижения антиоксидантного статуса возрастает продукция свободных радикалов, энзиматические расстройства, что во многом определяет вторичные органные осложнения при диабете [Portero-Otin M. et al., 1999]. Даже при нормальном уровне липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) могут выявляться маркеры их оксидации, такие как антитела к оксидированным ЛПНП и ЛПНП-содержащие иммунные комплексы, что представляется фактором, предрасполагающим к развитию поражений коронарных сосудов [Orchard T.J. et al., 1999]. Наблюдаемое в клинике более быстрое прогрессирование ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом во многом определяется более высокой окислительной модификацией липопротеидов на фоне интенсификации процессов перекисного окисления липидов [Азизова О.А., 2000]. Тем не менее, попытки улучшить состояние сосудов с помощью длительного приёма антиоксидантов (витамина Е) не приводили к желаемому результату [Simons L.A. et al., 1999].

При диабете возрастает и продукция супероксидов моноцитами, что возможно связано с гипертриглицеридемией. Подверженные окислительному модифицированию липопротеиды становятся *иммуногенными,* что приводит к образованию циркулирующих липопротеидных иммунных комплексов, способствующих прогрессированию атеросклероза в результате формирования «пенистых клеток» - макрофагов, поглотивших эти иммунные комплексы, и стимулирующих атерогенные иммунные механизмы в стенках артерий. Кроме того, имеется связь диабета с возрастающей наклонностью к тромбозам на местах атероматозных поражений. При диабете возрастают адгезивность и агрегация тромбоцитов, а также уровни различных факторов коагуляции и ингибиторов антикоагулянтного тканевого плазминогена, что и способствует потенциально прокоагулянтному состоянию [Shantaram V., 1999].

Окклюзионные заболевания сосудов с нарушениями как центрального, так и периферического кровообращения являются почти постоянными и достаточно тяжёлыми спутниками диабета. По данным национальной комиссии США по сахарному диабету эти больные в 25 раз чаще слепнут, в 17 раз чаще страдают болезнями почек, в 5 раз чаще поражаются гангреной конечностей, в 2 раза чаще - болезнями сердца, а ожидаемая продолжительность жизни на 30% короче [Новиков В.К., 1998]. Риск развития поражений коронарных сосудов при диабете в 10-20 раз выше, а летальный исход после инфаркта миокарда у таких больных в 2 раза выше, чем у лиц без диабета [Connaughton M., Webber J., 1998]. Коронарная баллонная ангиопластика у больных диабетом таит больший риск развития рестенозов и смертности [Joseph T. et al., 1998]. После коронаропластики через 5 лет выживает 86% больных, но только 74% диабетиков [Barsness G.W. et al., 1997]. Увеличивается риск окклюзии шунтов, возрастает необходимость проведения повторных операций на коронарных сосудах [Hoogwerf B.J. et al., 1999]. У больных диабетом наступают нарушения и мозгового кровообращения, прогрессирующие по мере увеличения продолжительности болезни [Махмудов Э.А. и др., 2001].

Диабетическая ***ретинопатия*** приводит к безвозвратной потере зрения. Сахарный диабет вообще является ведущей причиной слепоты среди трудоспособного населения. В США ежегодно число вновь ослепших больных с диабетической ретинопатией увеличивается на 8.000 человек, а в Германии в результате диабетической ретинопатии частота слепоты достигает 2,01 на 100000 населения [Krumpaszky H.G. et al., 1999]. При этом изменения сетчатки в разные сроки от начала заболевания сахарным диабетом обнаруживаются в **98,8% (!)** случаев [Сдобникова С.В., Столяренко Г.Е., 1999]. При этом обнаруживают и пролиферацию сосудов по типу хорио-витреальной неоваскуляризации стекловидного тела, как одного из проявлений пролиферативной диабетической ретинопатии [Ishibashi T. et al., 1999]. У таких больных значительно чаще, чем в контрольных группах, обнаруживались аутоантитела к фосфатидилэтаноламину [Gargiulo P. et al., 1999]. Кроме того, в этих случаях возрастает содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) во внутриглазной жидкости, который помимо стимуляции ангиогенеза, способствует и повышенной проницаемости сосудов с пропотеванием белков плазмы и организацией экстравазального фибринового геля. При этом роль VEGF в патогенезе диабетической ретинопатии считается ключевой [Сыроедова О.Н. и др., 2006].

Т.Б.Иконникова и соавт. (2000) считают что таким пациентам показано систематическое проведение курсов плазмафереза 2 раза в год, что позволит задержать прогрессирование диабетической ретинопатии. Плазмаферез позволяет у 40,5% больных уменьшить количество геморрагий сетчатки глаза, у 85% больных повысить остроту зрения с исчезновением «тумана» и «мушек»

перед глазами, у 14% больных на 5-7^0 расширить поля зрения на фоне улучшения микроциркуляции бульбарной конъюнктивы с исчезновением «сладж» синдрома, увеличением скорости кровотока и восстановления его непрерывности, уменьшения периваскулярного отёка, существенного снижения уровней холестерина, триглицеридов, фибриногена [Чумаева Е.А. и др., 2003, 2004].

Нередко наблюдается развитие "*диабетической"* ***гангрены*** дистальных сегментов нижних конечностей. Беспокоят субъективные жалобы на ломоту в теле и боли в мышцах. В патогенезе этих расстройств определяющую роль играет отложение сорбитола в периферических нервах с активизацией так называемого полиолового шунта, что снижает интраневральный кровоток и приводит к хронической гипоксии с функциональными и структурными нарушениям в нервных стволах. Возникают условия и для сегментарной демиелинизации нервных волокон с замедлением скорости проведения нервного возбуждения. Наступающая **полинейропатия** сопровождается нарушениями как двигательных, так и чувствительных нервных волокон, а также и элементов вегетативной системы. Двигательная нейропатия является причиной мышечной слабости, атрофии и парезов. Сенсорная нейропатия приводит к ослаблению «сторожевой» чувствительности к боли, сдавлению и термическим повреждениям. Поэтому мелкие травмы остаются незамеченными. Больной не реагирует на длительные сдавления, даже обувью, что нарушает питание отдельных участков нижней конечности. Вегетативные расстройства сопровождаются состоянием, аналогичным симпатэктомии с функциональными нарушениями микроциркуляции. Всё это резко повышает риск развития трофических язв и гангрены участков стопы [Дедов И.И. и др., 1998; Laing P., 1998; Reiber G.E. et al., 1998]. Имеются свидетельства о положительном эффекте плазмафереза и при трофических язвах голеней, развивавшихся на почве варикозного расширения вен или некротического васкулита [Чердынцев М.Г. и др., 2008].

Образовавшиеся трофические язвы, как правило, не имеют тенденций к заживлению, прогрессируют и неминуемо ведут к ампутации не только стопы, но и голени, а нередко и бедра. При этом более чем у половины таких больных в течение последующих 5 лет возникает необходимость ампутации и контралатеральной конечности. В США, где диабетом страдают около 16 млн человек, ежегодно производится 50-60 тысяч ампутаций конечностей [Steed D.L., 1998].

Проксимальная диабетическая нейропатия, сопровождается выраженным болевым синдромом вследствие воспалительных поражений нервов у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом 2-го типа в возрасте старше 50 лет. Сильные боли не всегда поддаются стероидной и цитостатической терапии [Said G. et al., 1997]. Такая симметричная сенсорная нейропатия связана с целым спектром структурных изменений в периферических нервах, включающих

дегенерацию аксонов, паранодальную демиелинизацию с потерей миелиновых волокон. Последнее возможно происходит вследствие отмирания дистальных аксонов в результате фосфориляции их протеинов [Fernyhough P. et al., 1999].

Диабетическая **микроангиопатия** характеризуется нарушением структуры базальной мембраны капилляров, отложением липопротеидов низкой плотности в стенке сосудов и пролиферацией там гладкомышечных клеток. Сопутствующая нейропатия способствует сужению артериол и прекапилляров с возрастанием потока крови по артерио-венозным шунтам, что ещё более обедняет питание и газообмен периферических тканей. Это сопровождается усилением циркуляции крови в коже с повышением температуры её поверхности. Поэтому, наряду со снижением чувствительности из-за нейропатии, могут быть и ощущения жара и жжения кожи стоп, ночных болей [Дедов И.И. и др., 1998].

Обнаруживается связь сахарного диабета 1-го типа с явлениями симпатической кардиомиопатии вследствие фиксации комплемента и аутоантител на симпатических ганглиях миокарда [Schnell O. et al., 1996].

Выявлена достаточно чёткая связь диабета и ***атеросклероза*.** При этом происходит формирование антитканевых аутоантител (антисосудистых и «склеротических») и циркулирующих иммунных комплексов, накопление комплемента и его С3-фракции. Если диабет сопровождается и *артериальной гипертензией*, то описанные иммунологические расстройства протекают ещё более интенсивно и способствуют атеросклеротическим поражениям как периферических, так и коронарных сосудов. При этом, эти иммунологические сдвиги предшествуют клиническим сосудистым проявлениям [Mantov S. et al., 1996].

Следует иметь в виду, что одним из основных патогенетических механизмов развития атеросклероза считается окисление липопротеидов низкой плотности, переводящее их в форму, доступную для захвата макрофагами с последующей генерацией последними цитокинов и других биологически активных молекул, которые привлекают Т-клетки с увеличением адгезии их к эндотелию. Гипергликемия, увеличивая прооксидантный статус, активирует таким образом атерогенез с возрастанием риска сосудистых поражений [Witztum J.L., 1997].

По данным патоморфологических исследований, атеросклероз коронарных артерий у диабетиков обнаруживается в 1,7 раз чаще у мужчин и в 2,7 раз чаще у женщин, поражения мозговых сосудов в 2,7 и 3,8 раз чаще, а патология сосудов нижних конечностей в 4 и 6,4 раз чаще соответственно [Shantaram V., 1999]. Диабетики в 2-5 раз чаще умирают от атеросклероза, чем недиабетики. Однако чрезвычайно долго атеросклеротические изменения сосудов протекают до появления первых симптомов их поражения.

Эндотелий сосудов при диабете имеет меньшие способности для синтеза вазодилататоров и производит больше вазоконстрикторов и прокоагулянтов. Эти

особенности усугубляют сосудистые расстройства при диабете - ретинопатии, нейропатии и ишемии. В частности, эндотелий сосудов при диабете и 1-го и 2-го типов обладает меньшей способностью синтеза NO, что способствует развитию локальной вазоконстрикции [Poston L., 1997]. Это подтверждается и в экспериментальных исследованиях. Так, J.C. Ribau и соавт. (1999) при моделировании сахарного диабета 1-го типа у крыс в течение первых 7 месяцев исследовали состояние эндотелия аорты. При этом с самого начала гипергликемии отмечалось прогрессирующее нарастание повреждений эндотелия с утолщением интимы аорты.

Нарушения кровообращения из-за сужения просвета сосудов усугубляются возрастанием склонности к тромбообразованию. Ведущую роль в этом играет наблюдаемая при сахарном диабете активация тромбоцитов с освобождением их микрочастиц и прокоагулянтов. Этот механизм играет важную роль и в патогенезе диабетической нефропатии [Omoto S. et al., 1999].

Таким образом, патогенетически оправданной является эфферентная терапия этих вторичных сосудистых расстройств при диабете. И действительно, многочисленные работы указывают на благоприятные результаты такого лечения, его корригирующее влияние на углеводный, липидный обмен, коагуляционные факторы у больных сахарным диабетом, особенно в сочатании с ИБС [Соколов Е.И., 2002]. Включение курсов плазмафереза при такой вторичной дислипидемии при сахарном диабете 1 типа позволяло более существенно снижать уровень холестерина до 4,03±0,38 ммоль/л (p=0,025), липопротеидов низкой плотности до 2,78±0,28 (p=0,017) и коэффициента атерогенности до 3,31±0,63 (p=0,028) [Казаков Ф.И. и др., 2008]. При этом улучшается чувствительность к лекарственным препаратам, в том числе и сахароснижающим [Хаютина Т.Л. и др., 2009]. С помощью плазмафереза удаляются индукторы агрегации клеток крови (фибронектин, фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин) [Кудрицкий С.Ю., Левин Г.Я., 2008]. А.О.Гаврилов и соавт. (2003) описывали восстановление расстройств микроциркуляции после курсов плазмафереза с увеличением дистанции безболевой ходьбы, заживлением трофических язв или отсрочкой ампутаций при гангренах пальцев стопы. Это подверждает и наш собственный опыт использования мембранного плазмафереза при диабетических ангиопатиях [Воинов А.В. и др., 2003]. Лечение длительно незаживающих трофических язв «диабетической стопы» оказалось эффективным и с помощью каскадного плазмафереза (реофереза) [Agishi T. et al., 2000; Klingel R. et al., 2003].

Диабетическая нефропатия вышла на одно из первых мест среди причин терминальной почечной недостаточности. Больных сахарным диабетом первого типа в Европе и США сейчас около половины среди подвергнутых гемодиализу [Сура В.В. и др., 1995]. Прямая токсичность повышенных концентраций глюкозы

для структур нефрона с сопутствующими нарушениями липидного обмена (часты отложения липидов в почках) и последующими склеротическими изменениями клеток мезангиума, вместе с отложениями циркулирующих иммунных комплексов, лежат в основе поражений почечной паренхимы при диабете. В последние годы обратили внимание на роль «сосудистого эндотелиального фактора роста» как многофункционального цитокина, известного также как фактор сосудистой проницаемости, в развитии микро- и макроваскулярных осложнений при диабете и, в частности, диабетической ретинопатии и нефропатии [Cooper M.E. et al., 1999; Duh E., Aiello L.P., 1999]. Если для сахарного диабета 1-го типа характерным является иммунокомплексный гломерулонефрит, то для диабета 2-го типа – атеросклеротический нефроангиосклероз.

Вследствие возрастания проницаемости сосудов при нефропатии наиболее ранним сигналом развития такой патологии является обнаружение *микроальбуминурии* (концентрация - 30-200 мг/л, или экскреция со скоростью 20-200 мкг/мин), что можно выявить у 29-41% диабетиков при длительности болезни более 5-7 лет [Mattock M.B. et al., 1998]. 70% диабетиков с микроальбуминурией страдали и артериальной гипертензией, что усиливает эту связь диабета и нефропатии. В США, кроме 1 млн больных сахарным диабетом 1-го типа и 13 млн больных сахарным диабетом 2-го типа, имеется ещё примерно 6 млн людей, у которых эта форма диабета остаётся недиагностированной. Это происходит вследствие всё ещё не налаженной скрининговой диагностики микроальбуминурии, предшествующей протеинурии, поэтому представляется целесообразным её измерение радиоиммунным или иммуноферментным методами, способными замерить уровни 30-200 мг/л [Sheth J.J., 1999]. Надо полагать, что и в нашей стране дело обстоит не лучшим образом.

Имеется 3 механизма развития диабетической нефропатии.

1. *Гипергликемия* способствует повреждению тубуло-гломерулярного аппарата, приводящему к вазодилатации, возрастанию почечного кровотока и гиперфильтрации. Кроме того, возрастает тканевая концентрация миоинозитола в гломерулах, что нарушает клеточный метаболизм и приводит к гемодинамическим нарушениям в почках.
2. *Гормональный дисбаланс*. При недостатке инсулина другие гормоны, такие как гормон роста и глюкагон, включаются в патогенез диабетической нефропатии. Оба они способствуют гиперфильтрации, что является также и следствием нарушений уровней ангиотензина II, катехоламинов и простагландинов.
3. *Гемодинамические изменения.* Гипергликемия способствует увеличению внеклеточного объёма жидкости, гипертрофии почек, также приводя к возрастанию гломерулярной фильтрации [Sheth J.J., 1999].

Диабетическая нефропатия усугубляется в ещё большей степени при сочетании диабета и табакокурения [Biesenbach G. et al., 1997].

Для сахарного диабета 1-го типа характерно развитие и «**остеопении**» - остеопороза, депрессии формирования костей, замедления заживления переломов [Nisbeth U. et al., 1999].

У больных с гиперинсулинемией при сахарном диабете 2-го типа выявлен больший риск развития болезни Альцгеймера (7,5% против 1,4% у лиц с нормальным содержанием инсулина) [Kuusisto J. et al., 1997]. Возможно, это связано со стимулирующим влиянием гликопротеинов на развитие невритных бляшек, характерных для болезни Альцгеймера [Curb J.D. et al., 1999].

Эфферентная терапия является единственным способом коррекции этих осложнений - ликвидации вторичных метаболических расстройств. Только с помощью плазмафереза можно удалить многочисленные повреждающие факторы, такие как ЦИК, гликопротеины, липиды, мочевую кислоту, эндотелины, антитела к инсулину и другие [Шелухин В.А., Костюченко А.Л., 2003]. Плазмаферез при сахарном диабете приводит к уменьшению жажды, полиурии, кожного зуда, снижению уровня гликемии, глюкозурии, улучшению реологии крови и микроциркуляции, и, что особенно важно, повышению чувствительности клеточных рецепторов к инсулину [Калинин А.П., Неймарк М.И., 1994; Кивва В.Н. и др., 1999].

В настоящее время всё шире стали практиковать трансплантации отдельных участков поджелудочной железы или выделенных β-клеток панкреатических островков и даже плодной поджелудочной железы [Новиков В.К., 1998]. Однако и в этих случаях, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, обнаруживают прогрессирующее снижение функции пересаженных островков, особенно у больных с выявляемыми аутоантителами к β-клеткам. Пересадка островковых клеток при диабете не всегда успешна, как из-за реакции отторжения (существенную роль играют при этом CD4+-клетки), так и токсичности самой иммуносупрессивной терапии [Friedman T. et. al., 1999].

Это ставит вопрос о необходимости новой тактики для подавления не только алло-, но и аутоиммунности при трансплантации панкреатических островков [Jaeger C. et al., 1997]. И такой тактикой должна быть эфферентная терапия как до, так и после трансплантации β-клеток для предупреждения их преждевременного поражения в результате остаточных аутоиммунных процессов.

Сахарный диабет 2-го типа встречается в 10-20 раз чаще, чем инсулинзависимый диабет. Сердечно-сосудистые болезни - болезни коронарных и периферических сосудов, инсульт - наиболее частые причины смерти и

заболеваемости среди этих больных [Laakso M., 1999]. Учитывая высокий уровень распространённости сахарного диабета 2 типа и тяжесть его осложнений, то становится понятно, что в 2002 году в США на его лечение было затрачено более 90 миллиардов долларов [Ryder S.W., 2007].

При сахарном диабете 2-го типа, где аутоиммунная природа ещё не вполне доказана, выявляются выраженные метаболические сдвиги у таких больных, склонных к ожирению. При этом к развитию резистентности к инсулину предрасполагает повышенная концентрация TNF-α, выделяемого жировыми клетками при возрастании их количества при ожирении [Prins J.B. et al., 1997]. Интересно, что инсулинорезистентность при диабете 2-го типа является основной причиной появления и множественных кожных полипов, особенно у больных старшего возраста [Marthur S.K., Bhargava P., 1997].

В патогенезе инсулиннезависимого сахарного диабета играют роль не только резистентность к инсулину и повышенная продукция глюкозы печенью, но и нарушения функции β-клеток [Delaunay F. et al., 1997]. В какой-то мере именно гипергликемия способствует прогрессирующему нарушению функций β-клеток. Аккумуляция липидов и жирных кислот в островках также приводит к ускоренному апоптозу β-клеток, усугубляя недостаточность инсулиновой секреции и невозможность компенсировать инсулиновую резистентность [Хаютина Т.Л., 2006]. На этот процесс влияет и оксидантный стресс, характерный для диабета [Kaneto H. et al., 1999]. Не исключено, что причиной этого могут быть и аутоантитела к β-клеткам, обнаруживаемые у некоторых больных диабетом 2-го типа [Brooks-Worrell B.M. et al., 1997].

При диабете 2-го типа островковые клетки начинают выделять амилоидные полипептиды или амилин, который секретируется так же, как и инсулин. Помимо этого выделяется аполипопротеин Е (апоЕ) и гепаран сульфат протеогликан (перлекан). Эти компоненты откладываются в самой структуре тканей панкреатических островков, что постепенно способствует вытеснению β-клеток и снижению секреции инсулина. Отложение амилоида усиливается перлеканом и апоЕ. Такие отложения амилоида в панкреатических островках нарастают с возрастом и обнаруживаются у 90% больных сахарным диабетом 2-го типа и этот фактор играет главную роль в развитии недостаточности β-клеток [Kahn S.E. et al., 1999].

При оценке иммунного статуса также наблюдаются изменения преимущественно гуморального звена с появлением аутоантител разной специфичности. Антитела к инсулину играют и патогенную и саногенную роль, нейтрализуя его излишки в организме при сахарном диабете второго типа, что может привести даже и к инсулиновой недостаточности.

Аутоантитела к цитоплазме островковых клеток и декарбоксилазе глутаминовой кислоты выявляются и при неинсулинзависимом диабете 2-го типа.

Эти больные имеют выраженную гипергликемию и после длительного, иногда до нескольких лет, использования пероральных гипогликемических препаратов они могут стать инсулинзависимыми. Таким образом, эти варианты могут быть расценены, как медленно развивающаяся форма диабета 1-го типа, так называемая латентная (тип 1,5), или латентный аутоиммунный диабет взрослых. Наличие антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты является наиболее чувствительным и специфическим маркером будущей инсулинзависимости у больных с латентной формой диабета [Turner R. et al., 1997; Tuomi T. et al., 1999]. Поэтому проведение эфферентной терапии при сахарном диабете 2-го типа может в какой-то мере способствовать и профилактике его возможного перехода в диабет 1-го типа.

Надо иметь в виду, что характерный для сахарного диабета 2-го типа так называемый ***метаболический синдром*** или синдром инсулинорезистентности закономерно сопровождается не только нарушением толерантности к глюкозе, но и сопровождается дислипидемией, артериальной гипертензией с висцеральным типом ожирения, а также протромботическим статусом [Кивва В.Н. и др., 1999; Grundy S.M., 1999]. Более того, метаболический синдром практически является ранней стадией развития сахарного диабета 2 типа. При этом, на первом этапе, при сохранении β-клеток – возможна и гиперпродукция инсулина, компенсирующая инсулинорезистентность [Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., 2007]. При таком ожирении развивается цепь взаимозависимых процессов. Так, адипоциты способствуют выходу жирных кислот из хиломикронов, которые, в свою очередь, усиливают выход триглицеридов из адипоцитов. Хиломикроны воздействуют и на клетки эндотелия и триглицериды в них быстро гидролизируются липопротеин-липазой. Развивающаяся дислипопротеинемия с накоплением липопротеидов низкой плотности, апо-В, триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот способствует развитию инсулинорезистентности, что и замыкает этот порочный круг [Sniderman A.D. et al., 1997]. Имеются свидетельства, что гиперинсулинемия, связанная с нарушением метаболизма липидов, в свою очередь также способствует как возрастанию уровня триглицеридов (более 2,5 ммоль/л), так и снижению липопротеидов высокой плотности с возрастанием тенденции к артериальной гипертензии. Гиперинсулинемия связана также и с увеличением толщины артериальной стенки [Haffner S., 1999; Irace C. et al., 1999]. Более высокий уровень холестерина и триглицеридов создают благоприятную почву и для развития желчнокаменной болезни [Niemi M. et al., 1999].

У больных с сердечно-сосудистыми болезнями, коронарной болезнью и инфарктом миокарда обнаруживают повышенный уровень «ингибитора 1 активатора плазминогена» (ИАП-1). При синдроме инсулинорезистентности с ожирением этот показатель также возрастает, поскольку ИАП-1 формируется и

выделяется адипоцитами, причём в большей степени висцеральными, нежели подкожными. Уровень ИАП-1 также повышен и у больных с синдромом Кушинга и получающих глюкокортикостероиды [Morange P.-E. et al., 1999].

Интересно, что нарушения сосудистой реактивности и появление биохимических маркеров активации клеток эндотелия (эндотелин-1, фактор Виллебранда, растворимые молекулы адгезии клеток эндотелия и межклеточной адгезии) наступают очень рано у лиц с риском развития диабета 2-го типа, даже ещё на стадии нормальной толерантности к глюкозе и отсутствия резистентности к инсулину [Caballero A.E. et al., 1999]. У лиц с «центральным» типом ожирения, высоким уровнем общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, повышенным артериальным давлением риск поражения сосудов возникает ещё при «додиабетическом» (менее 6,1 ммоль/л) уровне глюкозы [Laakso M., 1999]. При этом, как в додиабетической фазе, так и в момент установления диагноза диабета, часто уже можно выявить наличие и коронарной болезни сердца [Irace C. et al., 1999]. При анализе 5522 больных 55 лет и старше с диабетом выявляется чёткая связь метаболического синдрома и с венозными тромбоэмболиями глубоких вен и легочных сосудов с чатотой 0,30-0,40 в течение 5-летнего срока наблюдения [Ray J.G. et al., 2007].

Расстройства микроциркуляции при диабете усугубляются более высокой вязкостью крови, обусловленной увеличением содержания фибриногена, фибронектина, фактора Виллебранда, С-реактивного белка [Solerte S.B. et al., 1985].

Поэтому эфферентная терапия становится показанной не только при далеко зашедших осложнениях диабета, но и в самом начальном его периоде, в том числе и при повышении уровня глюкозы, не достигающем «диабетического» её уровня [Воинов В.А., 2000]. Курсы плазмафереза позволяют существенно снизить уровни холестерина (с 353,8±60,1 до 154,3±32,6 мг/%), триглицеридов (с 428,0±142,6 до 178,3±141,6 мг/%), фибриногена (с 432,9±97,4 до 255,5±52,4 мг/%) со снижением риска возможных острых сосудистых осложнений с 41,17±7,17% до 11,7±4,6% [Хаютина Т.Л. и др., 2003, 2004]. Используются и методы прямой экстракорпоральной адсорбции фибриногена [Richter W.O. et al., 2002]. Перспективы имеют и методы каскадного плазмафереза, учитывая его селективность и бóльшую эффективность [Хаютина Т.Л. и др., 2009].

В настоящее время распространённость метаболического синдрома приобретает характер эпидемии, особенно, когда он начинается в детском возрасте, что в дальнейшем приводит к более раннему развитию атеросклероза [Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., 2007]. S.W. Ryder (2007) также сообщает, что ожирением в США страдает до 1/3 взрослых, а за последние 20-30 лет в 2-3 раза возросло и число детей с избыточной массой тела. Более высокий риск сердечно-сосудистых болезней при сахарном диабете 2-го типа связывают с накоплением

липопротеидов низкой плотности и триглицеридов на фоне снижения липопротеидов высокой плотности, являющихся антиатерогенным фактором [Riemens S. et al., 1998]. Одной из причин гиперпродукции липопротеидов очень низкой плотности при этом является как резистентность к инсулину, так и снижение активности липопротеид-липазы на фоне повышенного уровня глюкозы [Erkelens D.W., 1998]. После операций аортокоронарного шунтирования у больных с гипергликемией и инсулинорезистентностью отмечается более интенсивное прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных сосудов [Korpilahti K. et al., 1998]. Исследования показали прямую зависимость степени инсулинорезистентности с нарастанием периферического сосудистого сопротивления, артериального давления и снижения кровотока по периферическим сосудам [Fossum E., 1998]. Обнаружена также и существенная связь между нарушением толерантности к глюкозе и сосудистой деменцией [Curb J.D. et al., 1999]. Наличие сахарного диабета 2-го типа в возрасте 55 лет снижает ожидаемую индивидуальную продолжительность жизни примерно на 5 лет [Vilbergsson S. et al., 1998].

Однако у больных диабетом может развиваться и тяжёлая **кардиомиопатия**, связанная больше с расстройствами микроциркуляции в миокарде, нежели с атероматозными сужениями просвета коронарных артерий. Она имеет неспецифические функциональные и морфологические сдвиги, включающие: гипертрофию кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз, утолщение артериол, микроаневризмы капилляров с уменьшением их сети, нарушения левого желудочка с расстройствами вначале диастолической, а затем и систолической, его функции. Развитие такой диабетической кардиомиопатии представляется многофакторной. Патогенетические механизмы включают бóльшую плотность и жёсткость с потерей эластичности желудочков из-за фиброза миокарда, микроваскулярные нарушения, расстройства энергетического метаболизма миокарда, структурные нарушения коллагена, контрактильных белков и сарколеммы сердечной мышцы [Goodfellow J., 1997; Avendano G.F. et al., 1999]. При этом распространённость диастолической дисфункции левого желудочка может достигать 85% [Аметов А.С. и др., 2008].

При этом синдроме обнаруживаются более выраженные подъёмы артериального давления и сосудистого сопротивления при стрессе, чем у лиц контрольной группы. Такая гиперреактивность является маркером будущей артериальной гипертензии у ещё нормотензивных, но гиперинсулинемических больных с ожирением [Sung B.H. et al., 1997]. Диабет 2-го типа и гипертензия часто связаны между собой. В возрасте 45 лет около 40% таких больных имеют гипертензию, а в 75 лет – уже 60%. Гипертензия, в свою очередь, усиливает риск

сердечно-сосудистых болезней, ретинопатии и микроальбуминурии при сахарном диабете 2-го типа [UK prospective diabetes study group, 1998].

Интересно отметить, что у 53-80% больных гемохроматозом развивается диабет 2-го типа. Железо способно катализировать свободнорадикальный стресс, а свободные радикалы и перекисное окисление липидов играют известную роль в этиологии этой формы диабета. Специальные исследования подтвердили роль задержки железа в развитии диабета 2-го типа [Salonen J. et al., 1999]. К развитию сахарного диабета как 1-го, так и 2-го типа, предрасположены и больные муковисцидозом. Продукция глюкозы печенью при этом происходит более интенсивно, также как и при диабете 2-го типа [Hardin D.S. et al., 1999].

Имеется определённая зависимость содержания инсулина и уровня триглицеридов. У больных сахарным диабетом, которых лечат без инсулина, концентрация триглицеридов в крови возрастает. Инсулин способствует снижению уровня триглицеридов. Большинство больных инсулиннезависимым диабетом резистентны к инсулину и для компенсации они могут иметь хроническую гиперинсулинемию, что увеличивает продукцию триглицерид-содержащих липопротеидов. Эти изменения могут отражать баланс многих процессов - от возрастания количества неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) до возбуждения внутрипечёночных процессов продукции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Удаление последних осуществляется липопротеидлипазой, активность которой и увеличивает содержание в крови инсулина. Однако продукты деградации триглицеридов являются атерогенными, поэтому возрастание интенсивности такой деградации у больных диабетом увеличивает риск атеросклероза [Steiner G., 1997]. В этих условиях липемия после приёма жирной пищи увеличивает активность как липазы печени, так и эфиров холестерина. Эти факторы также способствуют формированию мелких частиц ЛПНП - главных атерогенных агентов [Betteridge D.J., 1997]. В последние годы было показано, что TNF-α также влияет на метаболизм липидов и глюкозы. Жировая ткань является важным источником продукции эндогенного TNF-α, а экспрессия этого цитокина возрастает при ожирении, что, в свою очередь, способствует развитию резистентности к инсулину при диабете 2-го типа [Yudkin J.S., 1997; Fernandez-Real J.-M. et al., 1998]. Возрастание уровня кетоновых тел способствует большей интенсивности перекисного окисления липидов и гидроксильных радикалов как в эндотелии сосудов, так и в эритроцитах при диабете 1-го типа, что способствует развитию сосудистых осложнений [Jain S.K., McVie R., 1999].

J.W.Baynes и S.R.Thrope (1999), рассматривая патогенетические механизмы развития осложнений сахарного диабета, выделяют следующие их типы:

1 - гипотеза Maillard'a, или влияние конечных продуктов повышенной гликации;

2 - оксидативный стресс;
3 - восстановительный стресс;
4 - гипоксия;
5 - карбонильный стресс;
6 - нарушения метаболизма липопротеинов;
7 - повышение активности протеин-киназы С;
8 - нарушение активности фактора роста или цитокинов;

Таким образом, наличие как иммунных, так и метаболических сдвигов при этой форме диабета делают обоснованным использование эфферентной терапии на всех этапах формирования болезни. Так, Г.А.Коновалов и соавт. (1999), используя курсы каскадной плазмофильтрации с удалением до 600 мл концентрата плазмы отмечали значительное уменьшение уровней общего холестерина на 48%, холестерина липопротеидов низкой плотности на 60%, триглицеридов на 80%, фибриногена на 45%, а липопротеидов высокой плотности всего на 15%. На 49% снижался уровень и инсулина, уменьшалось и артериальное давление. Всё вместе это способствует снижению риска развития ишемической болезни сердца и других сосудистых осложнений.

Попытки использования препаратов, направленных против гиперхолестеринемии, могут приводить и к ряду побочных осложнений. Так, *клофибрат* эффективно снижал содержание атерогенных липидов, но у больных сахарным диабетом увеличивалась смертность от несердечных болезней. В частности, на 68% возрастала смертность от опухолевых заболеваний [Boumendil E.F., 1998]. Более того, при лечении статинами у больных диабетом 2 типа более значительно снижалось содержание антиатерогенных ЛПВП и повышалась концентрация триглицеридов, чем у больных без диабета [Bruckert E. et al., 2007].

Отдельно стоит проблема **гестационного диабета**, встречающегося у 2-8% беременных. Он сопровождается развитием гипертензии без протеинурии и преэклампсии, но с большей частотой кесарева сечения. У ребёнка при этом часто возникает макросомия (избыточная масса тела), гипербилирубинемия и полицитемия, а также гипогликемия в ближайшие часы после рождения [Мак Дермотт М.Т., 1998]. Он впервые был описан J.B. O'Sullivan и C.M. Mahan (1964) в группе 752 беременных в Бостоне при обнаружении чрезмерного роста концентрации глюкозы в течение 3-4-часового теста «сахарной кривой».

Даже нормальная беременность сопровождается как некоторой гиперинсулинемией, так и прогрессирующим подавлением чувствительности к инсулину. Кроме того, многие женщины, очевидно, уже имели недиагностированный и не проявлявшийся клинически диабет 1-го или 2-го типа и выявленный лишь при беременности. Тем не менее, между 24 и 28 неделями

беременности могут наступать нарушения толерантности к углеводам и у здоровой до этого женщины. Риск такого гестационного диабета может возрастать у беременных более старшего возраста, при ожирении, при необъяснимой смерти новорождённого или диабете при предыдущей беременности [Greene M.F., 1999].

Патогенетические механизмы развития гестационного сахарного диабета связаны со снижением чувствительности тканей к инсулину и эквивалентным увеличением его секреции под воздействием таких гормонов, как лактоген и прогестерон совместно с кортизолом и пролактином. Кроме того, имеют значение нарушения метаболизма липидов с возрастанием концентрации свободных жирных кислот и кетоновых тел. Такой тип нарушений способствует развитию в дальнейшей жизни у 50% таких женщин, особенно склонных к ожирению, инсулиннезависимого сахарного диабета [Persson B. et al., 1997; Friedman J.E. et al., 1999].

Однако обнаружение аутоантител к β-клеткам указывает и на развитие диабета 1-го типа с хронической иммунозависимой деструкцией β-клеток. После родов у ряда женщин эти аутоантитела сохраняются в течение нескольких лет. Через 2 года у 29% женщин, позитивных к одному из аутоантител, развился диабет 1-го типа, по сравнению с 2% женщин без аутоантител в течение беременности. Если в течение беременности было 2 вида аутоантител, то риск сахарного диабета через 2 года возрастает до 61%, а если все три вида, до этот риск достигает 84%. Риск возрастает и после последующих беременностей [Füchtenbusch M. et al., 1997]. При наличии гестационного диабета в III триместре беременности, особенно при персистенции его в течение 6 месяцев после родов, велика вероятность развития инсулинорезистентности и диабета 2-го типа через 11-26 месяцев после родов [Buchanan T.A. et al., 1998]. Гипергликемия при гестационном диабете может быть причиной уменьшения количества нефронов у плода, что проявляется в появлении заболеваний почек в дальнейшей жизни после рождения. Такая зависимость нашла подтверждение и в специальных экспериментах на животных [Amri K. et al., 1999].

Кроме того, догестационный диабет у беременных в 2-5 раз чаще приводит к появлению врождённых дефектов развития плода. Специальные исследования в экспериментах in vitro и in vivo доказали, что повышенный уровень глюкозы в крови способствовал увеличению частоты мутаций у эмбрионов [Lee A.T. et al., 1999]. Этот синдром диабетической эмбриопатии является главной причиной более высокой перинатальной смертности и заболеваемости новорождённых при диабете матерей. E.L. Fine и соавт. (1999) экспериментально доказали возникновение генетических расстройств при гипергликемии беременных животных. Частота врождённых пороков развития плода при гестационном диабете выше, чем в общей популяции. Эти пороки могут наступить ещё до 7-й недели беременности. Они включают такие тяжёлые уродства, как микро- и даже

анэнцефалию, грыжи спиномозгового канала, гидроцефалию, пороки сердца. Помимо гипер- и гипогликемии, гиперкетонемии, гиперинсулинемии, на эти процессы оказывает влияние и накопление внутриклеточного глутатиона в условиях оксидативного стресса в период органогенеза плода [Sakamaki H. et al., 1999]. В течение гестационного диабета накапливается малофосфорилированный инсулиноподобный фактор роста и связанный с ним протеин-1, что нарушает процессы развития плода и приводит к снижению массы его тела [Gibson J.M. et al., 1999]. При сахарном диабете в плаценте формируются деструктивные, склеротические и некротические процессы, приводящие к плацентарной недостаточности [Павлова Т.В. и др., 2007].

Кроме того, жирные кислоты, содержание которых возрастает в крови беременной при гестационном диабете, проникают и в циркуляцию крови плода и накапливаются в мембранах скелетных мышечных клеток, что в дальнейшей жизни ребёнка становится предрасполагающим фактором развития синдрома инсулинорезистентности [Baur L.A. et al., 1999].

У беременных с сахарным диабетом более часто развивается поздний токсикоз с преобладанием гипертензивных форм. Диабетическая микроангиопатия способствует развитию гестоза с более тяжёлым течением [Айламазян Э.К. и др., 2000]. Повышенный уровень глюкозы у плода стимурирует диурез, что способствует развитию многоводия, которое создаёт угрозу прерывания беременности, слабости родовых сил в родах, кровотечения и гипоксии плода. Более высока частота появления и активизации урогенитальных инфекций с развитием пиелонефрита, цервицита, кольпита. Это чревато внутриутробным инфицированием плода при заглатывании и аспирации инфицированных околоплодных вод, заражением его при прохождении через родовые пути, и сопровождается возникновением пневмоний с длительным и упорным кашлем, конъюнкивита, гнойничковых поражений кожи, вплоть до развития септических осложнений.

При наличии сахарного диабета у беременной, независимо от его формы, у плода развивается ***диабетическая фетопатия***. При усилении нарастания массы тела и некоторых органов (печень, сердце, селезёнка) происходит замедление развития функциональных систем. Масса головного мозга у плода понижена с дистрофическими изменениями нервных и глиальных клеток. И в первые дни жизни особенно часты неврологические расстройства – как повышенная нервная возбудимость, так и мышечная гипотония, вплоть до развития церебральных параличей. В дальнейшей жизни нередко отмечают отставание умственного и физического развития, задержку развития речи и косноязычие. Более часто встречается синдром дыхательных расстройств новорождённых и бронхолёгочная дисплазия [Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г., 1996].

Эти сведения позволяют считать оправданным использование превентивных курсов плазмафереза у беременных при обнаружении гестационного диабета с целью уменьшения риска распространения процесса на организм плода и предотвращения закрепления болезни у женщины после родов [Рубцова Э.А., 2003].

Нервные болезни

Ряд тяжёлых прогрессирующих заболеваний имеют в своей основе аутоиммунный патогенез, который считается существенным при злокачественной миастении, миастеническом синдроме Ламберт-Итона, синдроме Гийена-Барре, IgM-моноклональной демиелинизирующей полинейропатии, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, мультифокальной моторной нейропатии, рассеянном склерозе, воспалительных миопатиях, синдроме мышечного гипертонуса, аутоиммунной нейромиотонии, паранеопластической нейропатии и мозжечковой дегенерации, нервных болезнях, связанных с системными васкулитами и вирусной инфекцией. При этих заболеваниях аутоантитела воздействуют на глиальные клетки, миелин, аксоны, кальциевые каналы, мышцы [Dalakas M.C., 1995].

Демиелинизирующие заболевания получили широкое распространение в популяции с неуклонной тенденцией к «омоложению», с быстрой инвалидизацией и однозначно неблагоприятным прогнозом. Демиелинизация является следствием выхода из под контроля Т-супрессоров с отменой толерантности иммунной системы к основному белку миелина (ОБМ). Антитела к ОБМ стимулируют комплемент, что увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера для компонентов иммунной системы. Антитела к ОБМ, специфически воздействуя на олигодендроциты и миелин, оказывают миелинолитическое и миелинотоксическое действие. При инкубации таких антител с аллогенным ОБМ выявляется выраженное протеолитическое их воздействие [Вострикова И.Л. и др., 2006].

В настоящее время наиболее распространена вирусная концепция этиологии демиелинизирующих заболеваний, подтверждением которой служат данные о наличии общих антигенных детерминант между энцефалитогенной областью ОБМ и некоторыми вирусами (кори, краснухи, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, простого герпеса). Очевидно, что в результате перенесенной вирусной инфекции происходит первоначальный запуск аутоиммунных нарушений, приводящих к срыву толерантности к ОБМ и развитию тяжёлого демиелинизирующего заболевания [Воробьёва Н.Л., 1998]. Важную роль в патогенезе аутоиммунных болезней играют цитокины, в частности TNF-α, которые усиливают адгезию Т-

лимфоцитов ($CD4^+$), активацию макрофагов, цитолиз олигодендроцитов, способствуя этим и демиелинизации [Körner H. et al., 1997].

При рассеянном склерозе, энцефаломиелитах, нейромиелите зрительного нерва отмечено накопление некоторых неидентифицируемых веществ аутоиммунной или аллергической природы, вызывающих разрушение миелина в белом веществе головного и спинного мозга, миелиновой оболочки нервных стволов. *Миелин* выполняет роль своего рода *изолятора*, позволяющего нейро-электрическим импульсам распространяться в определенных направлениях. Ликвидация его приводит к множественным "*коротким замыканиям"* в этих процессах, что и определяет ту или иную клиническую картину этих заболеваний, в зависимости от *уровня "замыкания"*.

Эфферентная терапия, главным образом плазмаферез, выводя из организма такие демиелинизирующие вещества, способствует если и не восстановлению разрушенного, то, по крайней мере, замедлению прогрессирования этих заболеваний, стабилизации состояния [Kaynar L. et al., 2008; Yucesan C. et al. 2008]. А.И.Воробьёв и соавт. (1998) отмечают, что после курса плазмафереза (5-6 сеансов по 1,3-1,5 л) наступала регрессия параличей, восстановление нарушенной чувствительности, нарастание мышечной силы. Повторные ежегодные курсы приостанавливали прогрессирование заболеваний и улучшали качество жизни пациентов.

Разберём некоторые из этих болезней более подробно.

Рассеянный склероз - демиелинизирующая болезнь центральной нервной системы. Это аутоиммунное воспалительное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, часто ведущее к тяжёлому поражению двигательной активности, параличам, ухудшению зрения, расстройствам функции тазовых органов. Хотя этиология и патогенез остаются неизвестными, но ряд признаков поддерживают гипотезу о роли пока ещё не идентифицированного инфекционного агента, который запускает искажённую иммунную реакцию против собственной нервной ткани, преимущественно у генетически восприимчивых лиц. Хотя обнаружено увеличение титров антител к различным вирусам (гриппа, простого герпеса, вируса Эпштейна-Барр, вируса папилломы) в плазме и спинномозговой жидкости, однако нет чётких указаний на обнаружение вирусных РНК или антигенов в самой мозговой ткани. Тем не менее, имеются указания на возможную роль ретровируса в развитии рассеянного склероза [Allain J.-P., 1998]. Возможен процесс молекулярной мимикрии, когда антигенная структура отдельных протеинов вирусов близка к протеинам мозговой ткани. При этом, возможным аутоантигеном, на который воздействуют возбуждённые вирусными антигенами Т-лимфоциты, является миелин-олигодендроцит-гликопротеин, нарушения которого

могут лежать в основе патогенеза рассеянного склероза [Bernard C.C.A. et al., 1997].

S. Sriram и соавт. (1997) считают главными виновниками рассеянного склероза Т-лимфоциты, которые, проникая в микроглию, активируют секрецию и освобождение миелотоксических факторов с прямым повреждением миелина в олигодендроцитах. Аутоантитела к ОБМ включаются в процессы демиелинизации на более поздних этапах развития рассеянного склероза [Вострикова И.Л. и др., 2006]. Активация клеток микроглии также ведёт к продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, что, в свою очередь, возбуждает лимфоциты. В этих процессах также освобождаются «фактор некроза опухоли», оксид азота и свободные радикалы кислорода, интерлейкины 1 и 12. Цитокины обнаруживают и в цереброспинальной жидкости. При этом содержание IL12 может возрастать задолго (за 4-6 недель) до обострения заболевания [van Boxel-Dezaire A.H.H. et al., 1999].

У ряда больных рассеянным склерозом обнаруживают антинуклеарные аутоантитела, характерные для системной красной волчанки, что скорее указывает на системный характер заболевания [Fukazawa T., 1997].

Процесс демиелинизации не является необратимым, поскольку существует некий «фактор роста нервов», способствующий восстановлению миелина и регенерации нервных клеток. Однако наличие аутоантител против этого фактора при рассеянном склерозе ослабляет этот процесс [Переседова А.В., 1999].

В настоящее время не известны надёжные методы лечения, могущие затормозить прогрессирование этого процесса. Исходя из постулата аутоиммунной природы рассеянного склероза, используется множество иммуносупрессивных и иммуномодулирующих агентов - кортикостероиды, азатиоприн и метатрексат, тотальное облучение лимфоцитов. Получен эффект при оральном приёме бычьего миелина, приводящего к уменьшению аутореактивных Т-клеток. Используется и внутривенное введение больших доз иммуноглобулина. Тем не менее, характер иммунологических сдвигов при рассеянном склерозе свидетельствует о состоянии иммунодефицита (снижение Т лимфоцитов и уменьшение соотношения CD4+/CD8+, снижение содержания IgM), поэтому глюкокортикоиды могут способствовать ещё большей иммуносупрессии [Орлова Ю.Ю., 1999]. Доказано, что инъекции рекомбинантного интерферона β-1b способствуют связыванию и нейтрализации антител у некоторых больных рассеянным склерозом [Ric G.P.A. et al., 1999]. Однако и против молекулы IFN-β начинают образовываться антитела, снижающие эффективность использования этого препарата [Majorga C. et al., 1999]. Обнаружено также, что моноклональные антитела против CD40L в эксперименте предотвращали развитие аутоиммунного энцефаломиелита [Karp C.L., 1999].

Наряду с этим, применяются и методы эфферентной терапии, в частности плазмаферез в комплексе с кортикостероидами и циклофосфамидом [Khatri B.O. et al., 1991;Серков В.Ф. и др., 1997; Пирадов М. и др., 1998; Weinshenker B.G., 2000; Горшкова Н.Н., Волкова В.Н., 2006; Ohji S., Nomura K., 2008]. Положительные результаты достигнуты и при селективном Ig-аферезе с помощью иммуносорбентов [Коновалов Г.А. и др., 1999, 2009], и при спленоперфузии (через колонку с фрагментами селезёнки свиньи), способствовавшей активации Т-лимфоцитов за счёт Т-супрессоров [Рот Т.А., 1999], и криоплазмосорбции с обработкой подобным образом до 2,5 объёмов циркулирующей плазмы [Крейнес И.В., 1999]. Однако Э.В.Недашковский и соавт. (2003) отмечают, что использование плазмообмена с экстракорпорально модифицированной аутоплазмой не имело преимуществ перед обычным неселективным плазмаферезом. В.И.Черний и соавт. (2004) использовали программный плазмаферез – 2 сеанса в течение недели, затем через 1, 3, 6 месяцев, через год. Такая тактика в течение 10 лет у 7 больных позволяла добиться ремисии рассеянного склероза. И.М.Барбас и А.А.Скоромец (2003) лучших результатов достигали при использовании курсов гемосорбции. Успех был достигнут и при применении каскадного плазмафереза [Ramunni A. et al., 2008].

Синдром Гийена-Барре (Guillain-Barré). Это острое тяжёлое заболевание центральной нервной системы, сопровождающееся прогрессирующей мышечной слабостью и параличами, в том числе и дыхательных мышц, что нередко требует длительной искусственной вентиляции лёгких. В основе этого острого диссеминированного энцефаломиелита лежат демиелинизирующие процессы. Связь его с хроническими демиелинизирующими болезнями ещё дискутируется, патогенез его остаётся не ясным, но роль иммунной системы несомненна. Нередко такому процессу предшествуют вирусные инфекции и даже вакцинации, иногда инфекция, вызванная Campylobacter jejuni [Straub J. et al., 1997; Hao Q. et al., 1999]. По крайней мере, у 41% больных выявляют этот возбудитель [Nachamkin I. et al., 1999]. Обнаруживалась связь острого диссеминированного энцефаломиелита и с перенесенной накануне микоплазменной пневмонией [Hagiwara H., et al., 2009]. Обнаружение антиганглиозных антител указывает на возможную молекулярную мимикрию между эпитопами антигена инфекционного агента и элементами периферических нервов, что и определяет патогенез этого синдрома [Van der Meché F.G.A. et al., 1995]. Среди больных этим заболеванием имеется большая гетерогенность неврологических нарушений по тяжести мышечной слабости, степени сенсорных расстройств, демиелинизации и аксональной дегенерации. Анти-GQ1b антитела возрастают при выраженной офтальмоплегии и Фишер-синдроме, Анти-GM1 антитела больше связаны с чисто моторным вариантом развития болезни, анти-GalNAcGD1a антитела выявляются

чаще при желудочно-кишечных инфекциях ещё до клинических проявлений синдрома Гийена-Барре с развитием дистальных параличей [Hao Q. et al., 1999].

Широко распространенное ранее использование кортикостероидов при синдроме Гийена-Барре показало свою неэффективность и было практически повсеместно оставлено. В настоящее время методами выбора являются плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулинов, а чаще всего их сочетание. Одна из групп исследователей [Plasma Exchange / Sandoglobulin Gullain-Barré Syndrome Trial Group, 1997] считает целесообразным сразу после плазмафереза внутривенное введение иммуноглобулинов в дозе 0,4 г/кг, которые должны блокировать дальнейшую выработку антител. Всего требуется до пяти сеансов плазмафереза с удалением по 50 мл плазмы на кг массы тела. Другая группа [The French Cooperative Group ..., 1997] отдаёт предпочтение плазмаферезу. Японские авторы также придерживаются мнения, что плазмаферез должен быть методом выбора при диссеминированном энцефаломиелите [Shinozaki K. et al., 2008; Hagiwara H. et al., 2009]. При лёгкой степени поражения (больные могут пройти более 5 м без посторонней помощи) бывает достаточно двух сеансов плазмафереза, при средней тяжести (больной не может стоять без поддержки) и тяжёлой степени (необходимость искусственной вентиляции лёгких) требуется по 4 сеанса плазмафереза [Kincaid J.C., 2002]. Такого же мнения придерживаются J.C. Raphael и соавт. (1998), считающие, что введение иммуноглобулина при синдроме Гийена-Барре малоэффективно. Кроме того, описаны и драматические осложнения такой терапии при болезни Гийена-Барре с использованием внутривенных инфузий иммуноглобулинов в дозе 0,4 г/кг массы тела - развитие острого тяжёлого аллергического миокардита с летальным исходом [Koehler P.J., Kondstaal J., 1996]. В лечении тяжёлых форм этой болезни у детей плазмообмен более эффективен, однако технические трудности проведения плазмафереза у этой категории больных заставляют использовать лечение иммуноглобулинами [Graf W.D. et al., 1994]. Тем не менее, последние исследования показывают меньшую эффективность иммуноглобулиновой терапии по сравнению с плазмаферезом [Dada M.A., Kaplan A.A., 2004]. Оказалось возможным извлекать аутоантитела IgG и IgM, пропуская полученную при плазмаферезе плазму через колонки с ковалентно фиксированным триптофаном (иммуносорбция) [Haupt W.F., 2000].

Благоприятные результаты получены и при использовании техники **каскадного плазмафереза** [Valbonesi M. et al., 2001]. Тем не менее, при анализе результатов использования курсов плазмообмена (по 3 литра за сеанс) и каскадной плазмофильтрации, преимуществ последнего обнаружено не было [Lyi R.-K. et el., 2002].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия также развивается в результате появления аутоантител к ганглиозидам [Yuki N. et al., 1996]. Болезнь прогрессирует в течение более двух месяцев, затем слабость удерживается, постепенно нарастая в течение нескольких месяцев и лет. Обычно такая слабость симметрична, моторные нарушения преобладают над расстройствами чувствительности на фоне арефлексии [Lopate G. et al., 1997]. В ряде случаев развивается так называемый POEMS-синдром, характеризующийся полинейропатией, органомегалией, эндокринопатией, наличием М-протеина и поражением кожи (**p**olyneuropathy, **o**rganomegaly, **e**ndocrinopathy, **M**-protein, **s**kin changes).

В лечении также отдаётся предпочтение плазмаферезу (по 2 сеанса в течение первых трёх недель и по 1 сеансу в следующие 3 недели). При необходимости повторные курсы плазмафереза могут быть провендены в следующие 1 или 2 месяца, вплоть до исчезновения признаков болезни [Kincaid J.C., 2002]. Используется также внутривенное введение иммуноглобулина (0,4 г/кг в 1-3-ю недели и 0,2 г/кг в 4-6-ю недели). Эффект этих методов был сопоставим. Поскольку введение иммуноглобулина проще и может быть использовано в домашних условиях, его предпочитают в качестве начального лечения. По стоимости они также сопоставимы. Стероиды доступнее, но их отдалённые последствия обходятся дороже [Dyck P.J. et al., 1994; Van der Meché F.G.A. et al., 1995]. При сочетании полинейропатии с **моноклональной гаммапатией**, особенно IgG и IgA типов, проведение интенсивного курса плазмообменов приводило к значительному уменьшению проявлений мышечной слабости, нарастанию мышечных потенциалов, больные становились более подвижными и к ним возвращалась способность самостоятельно передвигаться [Dyck P.J. et al., 1991; Brannagan T.H., 2009]. Плазмаферез при этой патологии с успехом был использован и в педиатрической практике [Rabie M., Nevo Y., 2009]. Хороший результат был достигнут и после **каскадного плазмафереза** [Hanafusa N. et al., 2007].

Хроническая моторная нейропатия - медленно прогрессирующее расстройство периферических нервов, приводящее к асимметричной слабости дистальных отделов верхних конечностей. Электродиагностика показывает фокальную блокаду передачи импульсов по моторным аксонам. В отличие от амиотрофического латерального склероза, протекает с демиелинизацией, иммунообусловлена и поддаётся лечению плазмаферезом на фоне циклофосфамида [Kornberg A.J., Pertronk A., 1995].

Содержание IgM-антител к GM1-ганглиозиду обнаруживается у 85% таких больных [Pestronk A., Choksi R., 1997]. В патогенезе нейропатий может участвовать и IgM М-протеин, часто имеющий аутоантительную активность. IgM М связывает миелин-ассоциированный гликопротеин, что и приводит к

демиелинизации периферических нервов. Плазмаферез также считается одним из методов элиминации IgM M [Latov N., 1995].

При **злокачественной миастении (myasthenia gravis)** возникают IgG антитела к никотин-ацетилхолиновым рецепторам постсинаптических мембран, что приводит к нарастающей мышечной слабости [Lindstrom J.M. et al. 1998]. При этом прямое удаление антител с помощью плазмафереза оказывается очень эффективным [Tindall R.S.A., Rollins J., 1986]. Происходит нормализация уровня иммуноглобулинов и снижение содержания ЦИК в 1,7 – 2 раза [Цуман В.Г., Наливкин А.Е., 2001]. В тяжёлых случаях больных можно быстро отключить от искусственной вентиляции лёгких, однако это сравнительно непродолжительный эффект и требует закрепления повторными сеансами [Levis R.A. et al., 1995]. Тем не менее, наряду с плазмаферезом, к таким же результатам приводит и интенсивная терапия внутривенными введениями иммуноглобулинов в дозе 0,4 г/кг ежедневно в течение трёх или пяти дней [Gaidos P. et al., 1997]. Однако при интенсивном плазмаферезе достигался лучший результат в лечении миастенических кризов, нежели внутривенные введения иммуноглобулинов [Stricker R.B. et al., 1993; Myasthenia Gravis Clinical Study Group…, 1997; Fleury M.C., Tranchant C., 2008]. Плазмаферез целесообразно проводить и перед операцией тимэктомии, что значительно облегчает послеоперационный период [Yeh J.H. et al., 2005; Konishi T., 2008; El-Bawab H. et al., 2009].

При ювенильных формах миастении также с успехом используется плазмаферез с иммуноглобулинами [Anlar B. et al., 2009; Chiang L.M. et al., 2009; Papazian O., Alfonso I., 2009].

Перспективы видятся и в использовании специфической IgG-иммуносорбции с целью удаления антител к ацетилхолиновым рецепторам [Коновалов Г.А. и др., 2007; Zisimopoulou P. et al., 2008], а также новых систем для **каскадного плазмафереза** [Batocchi A.P. et al., 2000; Yeh J.H. et al., 2001, 2005; Konishi T., 2008]. Тем не менее, J.H. Yeh и H.C.Chiu (2000), а позднее R. Pittayanon и соавт. (2009) при сравнении сопоставимых групп больных миастенией не отметили существенных различий по эффективности иммуноадсорбции и каскадного плазмафереза.

Миастенический синдром Ламберта - Итона (Lambert - Eaton) является редким заболеванием, возникающим в результате пресинаптической блокады выделения ацетилхолина в нервном окончании (в нервно-мышечном синапсе). Интересно, что половина таких больных страдает раком лёгких. Диагноз устанавливается на основании электромиографии. Последние данные говорят об аутоиммунном воздействии прямо против электропроведения импульса в кальциевых каналах на уровне пресинаптического терминала двигательного

нерва [Leys K. et al., 1991]. В лечении используются иммуносупрессия и агенты, улучшающие проведение электроразряда в нервном терминале. Плазмаферез приводит к улучшению состояния большинства больных, но требуются повторные сеансы на фоне иммуносупрессивной терапии [Dau P.C., Denys E.H., 1982; Sanders D.B., 1995; Ueda T. et al., 2009]

«Паранеопластические» аутоиммунные поражения центральной нервной системы. Под понятием «паранеопластические» подразумеваются процессы, сопутствующие некоторым видам опухолей, главным образом яичников и молочных желез. Наличие специфических антинейронных антител у таких больных поддерживает теорию аутоиммунного генеза этих расстройств. Имеются в виду антитела, окрашивающие цитоплазму клеток Пуркинье. С другой стороны, обнаружение таких антинейронных антител у пациентов с неврологическими симптомами мозжечковой дегенерации оказалось высокоспецифичным маркером наличия у них ещё не диагностированных опухолей. J.W.B. Moll и соавт. (1996) изучали наличие аутоантител как антинейронных, так и «системных» (против ДНК, митохондрий, тиреоидных антигенов, ревматоидного фактора) у больных с паранеопластическим синдромом, а также у больных мелкоклеточным раком лёгких, раком яичников и молочных желёз, но без признаков этого синдрома, и у контрольной группы практически здоровых лиц. Обнаружено, что «системные» аутоантитела были найдены у 52% больных с паранеопластическим синдромом по сравнению с 16% в группе с изолированными опухолями и у 15% в контрольной группе. Таким образом, сравнительно высокая частота системных аутоантител у больных с паранеопластическим синдромом указывает на какую-то генетическую предрасположенность к этому аутоиммунному феномену. Этим объясняется и редкая частота этого синдрома у онкологических больных (т.е., синдром реализуется у онкологических больных при предрасположенности к системным аутоиммунным болезням).

Проявления этого синдрома могут сглаживаться как после удаления этих опухолей, так и при иммуносупрессивной терапии, включая плазмаферез [Dropcho E.J., 1995]. Так, Y. Ben David и соавт. (1996) наблюдали значительное улучшение неврологических проявлений у больной с раком яичников и мозжечковой дегенерацией после курса плазмафереза, хотя F. Graus и соавт. (1992) такого результата не получили. A.M. Landtblom и соавт. (2008), проводя курсы по 3 сеанса (всего 22 за год), также получали при этом лишь временный эффект.

Амиотрофический латеральный склероз - неумолимо прогрессирующий неврологический синдром, при котором происходит деструкция моторных нейронов, что приводит к нарастающей слабости мышц лица и конечностей, атрофии со спастическими проявлениями, гиперреактивностью рефлексов,

нарушением дыхания и неминуемой смертью в течение трёх лет. Частота выявления - 1-3 на 100 000 населения. У некоторых больных обнаруживаются антитела, влияющие на проведение импульсов через кальциевые каналы нервно-мышечных синапсов, что приводит к моторно-нейронным расстройствам с фрагментацией и набуханием аппарата Гольджи [Offen D. et al., 1998]. Кроме того, обнаруживаются небольшие инфильтраты Т-клеток в спинном и головном мозге с возможным распространением их влияния на близлежащие мотонейроны, а также комплементсодержащие иммунные комплексы в нервно-мышечных синапсах. Аутоиммунная природа этого заболевания подкрепляется нередко сопутствующими аутоиммунными болезнями щитовидной железы и парапротеинемиями. Безуспешные попытки применить иммуносупрессивную терапию не исключают аутоиммунный генез болезни [Smith R.G. et al., 1996].

По некоторым сведениям в генезе болезни могут играть роль и экзогенные факторы. Так, например, в одном из эндемических районов распространения болезни в Гуаме (Новая Гвинея) у больных обнаруживали высокие концентрации алюминия и марганца со снижением кальция. В мотонейронах обнаруживали накопление гидрооксиапатитов алюминия. Вследствие лизиса поражённых клеток могут образовываться антитела к нервным волокнам. Металлические комплексы в нейронах могут находить в течение многих лет, а затем по неясным причинам развиваются признаки амиотрофического латерального склероза или синдром паркинсонизма с деменцией. В церебро-спинальной жидкости обнаруживают также нарастание глутамата и аспартата, которые могут повреждать мотонейроны [Попова Л.М., 1998]. Учитывая широкое использования для очистки водопроводной воды алюминийсодержащих реагентов, такая возможность не исключается и в наших городах, что подчёркивает необходимость как применения различных бытовых фильтров воды, так и эфферентной терапии, способной своевременно вывести избыточные количества алюминия и других потенциально вредных металлов для предупреждения таких расстройств. Н.Н.Горшкова и В.Н.Волкова (2006) сообщали об успешном опыте использования процедур плазмафереза с интервалами 1-2 месяца в течении 12 лет, что обеспечивало стабильное состояние больной.

Фибриллярная хорея Морвана характеризуется генерализованной миокимией (псевдофасцикуляцией), болями, гипергидрозом, потерей массы тела, бессонницей и галлюцинациями. Эта болезнь развивается как идиопатическая и в связи с ртутной интоксикацией, хризотерапией (лечением солями золота) и тимомой. Патогенез первичной формы болезни остаётся неясным, хотя по аналогии с подобными болезнями, сопровождающимися повышенной мышечной активностью, не исключается аутоиммунная природа болезни. Косвенным подтверждением этой точки зрения являются описанные случаи высокой

эффективности повторных сеансов плазмафереза, купирующих основные проявления этой болезни [Madrid A. et al., 1996].

Прогрессирующий энцефаломиелит с мышечной ригидностью (Stiff-man-синдром в англоязычной литературе) - редкое, но тяжёлое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся нарастающей бульбарной гиперконтрактурой, диплопией, дисфагией, болями в областях спастических сокращений мышц. Для этих больных характерен гиперлордоз. В лечении используют диазепам, значительно снижающий моторную активность, а также баклофен и хлоназепам. Имеется гипотеза, что этот синдром является результатом дисбаланса между ингибиторами γ-аминобутиловой кислоты и α-моторными нейронами. Имеются признаки того, что аутоантитела больных Stiff-man-синдромом, мозжечковой атаксией и сахарным диабетом 1-го типа реагируют с декарбоксилазой глутаминовой кислоты, синтезирующей энзим, который локализуется в соответствующих нейронах [Saiz A. et al., 1997; Abele M. et al., 1999; Tuomi T. et al., 1999]. Плазмаферез, снижая титр антител, способствует снижению экстрацептивных рефлексов, уменьшению мышечной моторной активности и значительному клиническому улучшению [Brashear H.R., Phillips L.H., 1991; Shariatmadar S., Noto T.A., 2001]. L. Fogan (1994) также отмечал, что использование курсов плазмафереза с последующей терапией кортикостероидами приводит к значительному улучшению состояния и длительной ремиссии.

Приобретенная нейромиотония - как и предыдущая патология, это редкое заболевание неясной этиологии, при котором гипервозбудимость периферических двигательных нервов приводит к непроизвольным мышечным подёргиваниям, болезненным спазмам и слабости. Учитывая возможный аутоиммунный механизм болезни, S. Sinha и соавт. (1991) после 7 лет неэффективной лекарственной терапии, использовали плазмаферез, который каждый раз приводил к почти полному исчезновению указанных симптомов на 2-3 недели с очень выраженным снижением регистрируемых электромиографически нейромиотонических расстройств. В течение последующих нескольких недель симптомы медленно возвращались.

Энцефалит Расмуссена - редкий синдром прогрессирующей односторонней дисфункции головного мозга с ограниченными судорогами. Возникает обычно в детском возрасте (6-8 лет) с постепенным прогрессированием, приводя к гемипарезам и деменции. Выявляются признаки воспаления с периваскулярными скоплениями лимфоцитов. Аутоиммунная природа доказывается обнаружением аутоантител. В ряде случаев способствовало улучшению использование

иммуноглобулинов и кортикостероидов. Однако к существенному улучшению приводил и курс плазмафереза (5-6 сеансов в объёме до 1 ОЦК каждый). При этом прекращались судороги, происходило улучшение речи и двигательной активности [Andrews P.I. et al., 1996].

Фатальная семейная инсомния (бессонница) является редким, но тяжёлым генетически обусловленным заболеванием, характеризующимся значительным укорочением времени сна и сопровождается нарастающей слабостью, нарушениями автономных функций, атаксией, дизартрией, галлюцинациями, бредом и миоклонусом. Начинаясь в возрасте 25-60 лет, продолжается от 7 до 33 месяцев с неминуемым летальным исходом [Gambetti P., Parch P., 1999].

Это заболевание является разновидностью «прионовых» болезней. Прионы являются белками, в норме растворимыми в детергентах, имеют вид α-спирали и разрушаются протеазами. Патологические изоформы имеют β-уплощённую форму, нерастворимы и резистентны к протеазам. При их накоплении и возможно развитие такой патологической бессонницы. При этом происходит потеря нейронов с разрастанием астроглии в таламусе, оливах и коре мозжечка [Mastriani J.A. et al., 1999]. Лечению такая болезнь не поддаётся, однако, как и при других «болезнях накопления», эфферентная терапия может оказаться достаточно эффективной.

Нарушения мозгового кровообращения и ишемические инсульты во многих случаях являются последствиями не только атеросклеротического процесса, но и **антифосфолипидного синдрома** [Greenberg S.M., Hyman B.T., 1997]. Вероятность последнего возрастает при возникновении такой патологии в молодом возрасте, что заставляет пересмотреть общепринятую в таких случаях лечебную тактику, усиливая антикоагулянтную терапию с привлечением и эфферентных методик. Количество антикардиолипиновых антител возрастает с увеличением возраста с 60 до 70 лет, также как и у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией, что не позволяет исключить влияние аутоиммунных механизмов расстройств мозгового кровообращения [Tann D. et al., 1999]. Кроме того, в конце острого периода церебрального инсульта обнаруживали аутоантитела к основному белку миелина [Евдокимов А.В., Герасимова М.М., 2006]. Имеются сведения и возникновении сосудистых поражений головного мозга по типу васкулитов на почве появления аутоантител к миелопероксидазе, являющихся маркёрами васкулитов. При этом возникали явления либо недостаточности кровообращения головного мозга, либо дисциркуляторной энцефалопатии. Чаще всего эти явления обнаруживали у больных с язвенной болезнью желудка или гастродуоденитами, вызванными H. Pylori [Бардукова Е.А., Герасимова М.М., 2006]. Отмечено возрастание в 2-3 раза уровня

антифосфолипидных аутоантител и у больных с вертебро-базиллярной циркуляторной недостаточностью, особенно при длительном её течении [Фомина Л.А., Герасимова М.М., 2006].

Н.В.Верещагин и М.А.Пирадов (1999) считали плазмаферез весьма перспективным при сосудистых заболеваниях центральной нервной системы и широкое его применение будет делом ближайшего будущего. И действительно, проведение курса плазмафереза даже в остром периоде ишемического инсульта на фоне антифосфолипидного синдрома позволяло ускорить регресс речевых и общемозговых расстройств [Ельчанинов А.П. и др., 2003; Науменко А.В. и др., 2007].

Тяжёлые последствия оставляет **клещевой энцефалит.** Уже в остром периоде болезни развивается тяжёлое поражение головного мозга с явлениями и полиорганных расстройств – токсической миокардиопатии, гепато- и нефропатии, что в свою очередь отражается и на деятельности центральной нервной системы. Так возникает цепная реакция в процессе развития заболевания. Это уже само по себе требует проведения мероприятий по детоксикации.

С другой стороны, в результате деструкции нейронов и других структур нервной системы под воздействием вирусов происходит транслокация аутоантигенов, ранее скрытых от иммунной системы, что вызывает формирование аутоантител и иммунных комплексов. При переходе болезни в хроническую форму попадание таких аутоантител и иммунных комплексов в головной мозг поддерживает начавшиеся там дегенеративные процессы [Шаповал А.Н., 1980]. Это является дополнительным показанием для проведения программного плазмафереза при таких последствиях клещевого энцефалита.

Не поддаётся обычным терапевтическим воздействиям тоже достаточно тяжёлое, хотя и не смертельное, заболевание - **мигрень**, сопровождаемая внезапными приступами тяжёлых головных болей с тошнотой и рвотой. Патологические процессы при этом заболевании могут быть близки по своей природе к *атопической аллергии,* особенно к такому её виду, как пароксизмальный локальный *отёк Квинке.* При мигрени также, вероятно, возникает криз местного нарушения проницаемости сосудов с отёком соответствующего отдела головного мозга, тем более, что головная боль часто тоже носит *локальный* характер (к примеру - левая теменная область). Биологически активные субстанции вызывают освобождение гистамина и протеолитических ферментов, превращающих неактивные кининогены плазмы в активные кинины и другие вещества, способные вызывать боль.

У таких пациентов можно обнаружить и антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт), особенно в

случаях сопутствующих преходящих неврологических расстройств при мигрени с аурой [Tietjen G.E. et al., 1998]. Эти посылки также делают показанной эфферентную терапию. Так, А.К.Марчук и Н.М.Буланова (2001) сообщают, что после плазмафереза удалось купировать приступ мигрени с нормализацией агрегационной активности тромбоцитов и повышением уровня кортизола .

Нельзя исключить каких-то аутоиммунных или метаболических расстройств в генезе **диэнцефального синдрома** и некоторых иных видов **неврозов** - *нейроциркуляторной или вегетососудистой дистонии*, а неврологические расстройства могут носить при этом не первичный, а вторичный характер. Об этом могут свидетельствовать обнаруживаемые сдвиги гормональной и нейро-медиаторной регуляции.

Подводя итог описанию нервных болезней, надо подчеркнуть, что практически при всех вышеперечисленных заболеваниях аутоиммунный компонент патогенеза в той или иной степени подтвержден результатами многочисленных исследований, а это означает, что эфферентная терапия должна занять должное место в их комплексной терапии. Приведены и конкретные примеры успешного использования плазмафереза с одной стороны, и определённые опасности и побочные осложнения альтернативных методов лечения. В заключение приводим результаты многоцентрового анализа многолетнего опыта использования плазмафереза при нервных болезнях, представленные Американской академией неврологии [Assessment of plasmapheresis, 1996].

Показания к проведению плазмафереза, установленные Американской академией неврологии

Болезнь	Показания
Синдром Гийен-Барре тяжёлая форма	Установлены
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Установлены
Полинейропатия с моноклональной гаммапатией с возможной ролью:	
IgG/IgA	Установлены
IgM	Изучаются
Миастения гравис: при подготов-ке к операциям или кризе	Установлены
Миастенический синдром Ламберт-Итона	Использование возможно
Приобретенная нейромиотония	Изучаются
Stiff-man синдром	Изучаются
Криоглобулинемическая полинейропатия	Изучаются

Поражения ЦНС при волчанке	Изучаются
Острый диссеминированный энцефаломиелит	Изучаются
Рассеянный склероз	Использование возможно

Кроме того, в этом анализе представлены и данные о стоимости плазмафереза - от 1000 до 2000$ за процедуру, а курс из пяти таких сеансов может стоить 5000 - 10000$. Но, с другой стороны, и курс внутривенной иммуноглобулинотерапии также стоит около 10000$.

Психические болезни

Патогенетические механизмы развития неврологических расстройств плавно переносят нас к описанию психических нарушений. В частности, речь идёт о **соматогенных психозах**, сопровождающих некоторые виды заболеваний со значительными нарушениями эндостаза. Так, стенокардия и инфаркт миокарда приводят к значительным сдвигам метаболизма катехоламинов, панкреатит - к ферментативными расстройствами. В последнем случае токсическая энцефалопатия нередко сочетается с делириозным состоянием. Э*ндогенные* психозы описаны даже у детей и подростков.

Делириозные состояния нередко развиваются в послеоперационном периоде. Они могут быть ранними и возникать спустя несколько часов после операций, особенно при заболеваниях, протекавших с тяжёлым эндотоксикозом и гипоксией (панкреатит, перитонит, септические осложнения). Делирий может возникнуть и в более позднем периоде на фоне развившихся осложнений. Особую окраску делирий приобретает у пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом, что требует его дифференциации от абстинентного синдрома. Такие состояния могут продолжаться 5-7 дней и представляют значительные трудности при их лечении. В таких случаях патогенетически оправдано применение эфферентной терапии [Литвинцев С.В. и др., 1998].

Близкими являются и **реактивные состояния**, возникающие после тяжёлых стрессов, особенно в тех случаях, когда при массовых катастрофах (стихийные бедствия, аварии, военные конфликты) возникают условия для попадания в организм каких-то *экзотоксинов или облучений.* Резкие расстройства метаболизма с освобождением разного рода БАВ, экзо- или эндотоксинов способствуют закреплению пока ещё *функциональных* расстройств психики, создают фундамент для развития *органических* нарушений, делириозных состояний или депрессии. Только эфферентная терапия и, в частности, плазмаферез в состоянии разорвать складывающиеся порочные круги и вывести таких больных из психотических кризов [Малин Д.И., Костицин Н.В., 1993].

Положительную роль играет эфферентная терапия и в выведении нередко токсичных в больших дозах психотропных препаратов, иногда бесконтрольно принимаемых самими больными. Такие явления наблюдались у пострадавших в Чернобыльской катастрофе, принимавших транквилизаторы, вызывавшие развитие *психоорганического синдрома* с формированием токсикологической зависимости [Малин Д.И., 1993].

Помимо этих неспецифических нарушений гомеостаза, приводящих к психическим расстройствам, имеются свидетельства участия аутоиммунных механизмов в генезе и собственно психических заболеваний, таких, как **шизофрения**. Об этом говорит обнаружение аутоантител к мозговой ткани, к глутаматмембрансвязывающему белку, повышенного уровня ЦИК и IgM, снижения хелперно-супрессорного соотношения у этих больных [Давыдов А.Т., 2000]. У больных с приступообразно-прогредиентной формой шизофрении выявлено значительное возрастание уровня аутоантител к фактору роста нервов [Щербакова И.В. и др., 2001]. Имеет место и наличие демилиенизирующих процессов в центральной и периферической нервной системе, гиперсенсибилизация к белку S-100 [Бутома Б.Г. и др., 2006]. Кроме того, обнаружены факты формирования антител к нейролептикам и антидепрессантам, значительно снижающих их эффективность и определяющих торпидность течения шизофрении. Всё это делает обоснованной эфферентную терапию при этом заболевании [Стукалова Л.А. и др., 1991].

Клиническая практика показывает эффективность эфферентной терапии при депрессивных и депрессивно-параноидных состояниях. Особенно эффективной она оказалась в лечении *гипертоксической* формы шизофрении - **фебрильной кататонии** с кататоническим ступором и гипертермией при резких нарушениях функции печени и других жизненно важных органов, что нередко приводит к летальному исходу. Гемосорбция и, особенно, плазмаферез способствовали быстрому выведению больных из этого тяжёлого состояния, при котором обычные нейро- и психотропные препараты малоэффективны [Давыдов А.Т., 2000].

Тяжёлый эндотоксикоз, требующий экстренной детоксикации, нередко является следствием интенсивной медикаментозной терапии шизофрении. В частности, возникновение **злокачественного нейролептического синдрома** связано с использованием препаратов группы фенотиазинов, бутирофенолов, а также солей лития совместно с галоперидолом. Развивающаяся острая психофармакологическая энцефалопатия сопровождается выраженным эндотоксикозом. Плазмаферез при этом значительно превосходит по эффективности электросудорожную терапию и другие методы [Литвинцев С.В., 1998].

Показания к эфферентной терапии возникают и при развитии **фармакорезистентности** к психотропным препаратам. Использование различных методов (гемосорбции, плазмафереза, плазмосорбции, лазерного облучения крови) позволяло гораздо быстрее купировать депрессивную психопатологическую симптоматику у более чем 60% больных, добиться более стойкой и длительной ремиссии при меньшем уровне медикаментозной поддержки больных шизофренией [Давыдов А.Т., 2000].

Имеются серьёзные свидетельства связи и **эпилепсии** с аутоиммунными процессами, в частности, с накоплением антинуклеарных, антигликолипидных и антикардиолипиновых аутоантител даже без признаков сопутствующей системной красной волчанки, что указывает на наличие *аутоиммунных* расстройств в генезе и этого заболевания [Морозов С.Г. и др., 1996; Guillon B. et al., 1997; Verrot D. et al., 1997]. Установлено увеличение соотношения CD4/CD8 (Т-хелперы / Т-супрессоры) и повышение содержания В-лимфоцитов у больных с вторичной генерализованной формой эпилепсии [Малашихия В.Ю., 1996]. Особое возрастание уровня ЦИК и индекса лимфоцитарной активности отмечено непосредственно перед припадком эпилепсии [Манасян Н.Г., 1996]. Косвенным подтверждением этого является и частое сочетание *эпилепсии и бронхиальной астмы*, что указывает на роль сходных аутоиммунных или аллергических механизмов в их патогенезе. Нельзя исключить, что в возникновении приступа эпилепсии также участвует механизм *пароксизма* нарушения проницаемости эндотелия мозговых сосудов и отёка мозговой ткани типа Квинке.

Устранение астенических, депрессивных и апатико-абулических синдромов было более эффективно при сочетании гемосорбции и плазмафереза за счёт потенцирования их специфического действия [Давыдов А.Т. и др., 1996].

В детском возрасте иногда встречается **аутизм** - идиопатическое неврологическое расстройство неясной этиологии. На ранних стадиях он проявляется нарушениями вербальной и невербальной коммуникабельности, затруднениями в общении и понимании. У таких детей обнаруживают аутоантитела к белкам миелина и волокон аксонов при одновременном наличии и антител к герпес вирусу-6, что указывает на возможную роль вирусной инфекции в развитии аутоиммунных процессов, приводящих к аутизму [Singh V.K. et al., 1998].

Синдром хронической усталости можно обнаружить у 267 лиц на 100 000 населения. Он сопровождается прогрессирующей слабостью, физическим истощением, снижением выносливости, неврологическими осложнениями и иммунными дисфункциями [Арцимович Н.Г. и др., 2001]. До сих пор нет ясных ни клинической картины, ни этио- или патогенетических механизмов. Некоторые

проявления этого синдрома указывают на аутоиммунный механизм его развития. У 52% больных обнаруживались реакции с ядерными антигенами. Аутоантитела были IgG-изотипа. Встречаются ненормальности и нарушения функций Т-лимфоцитов. Наличие ЦИК и антинуклеарных антител обнаруживали более чем у 30% больных. Возможно, что иммунные расстройства возникают в ответ на некую хроническую инфекцию [Konstantinov K. et al., 1996].

Болезнь Альцгеймера является распространённым заболеванием пожилых людей, поражающим до 29 млн человек на Земле [Davis R.M. et al., 1999]. Она характеризуется внеклеточными отложениями в головном мозге агрегатов 39-43 аминокислотных пептидов, т.н. β-амилоида с нарастающей потерей нейронов, имеющих 75-kD нейротропные рецепторы. Обнаружено, что β-амилоид связывает эти рецепторы, что и приводит к неминуемой гибели этих нейронов [Yaar M. et al., 1997]. Наступает постепенная деградация личности, амнезия, нарушения координации движений и параличи. Расстройства сознания при болезни Альцгеймера можно обнаружить у 1% лиц моложе 65 лет, однако они достигают 50% к 85 годам жизни [Mecocci P. et al., 1998].

Считается, что существенную роль в патогенезе этих прогрессирующих психических расстройств играют иммунопатологические и мутационные механизмы деградации особых белковых структур - «пресенилина-1» с накоплением высокомолекулярного β-амилоидного вещества и полимеризированного тау-белка как экстрацеллюлярно, так и интранейронально в лобных долях с нейро-фибриллярными изменениями их структуры [Beyreuther K., Masters C.L., 1997; Gómez-Isla T., et al. 1997; Levey A.I. et al., 1997]. При этом происходит иммунопреципитация β-амилоида с особым эндоплазматическим ретикулумсвязанным белком в нейронах, что способствует повреждению клеточных мембран и стимуляции активных кислородных радикалов, приводящих к гибели этих клеток [Yan S.D. et al., 1997]. Кроме того, β-амилоид и особые сенильные бляшки откладываются в мозговых сосудах. При этом сенильные бляшки пенетрируют частично в сосудистую стенку, а β-амилоид цилиндрически окутывает сосуд, сужая его просвет [Uchihara T. et al., 1997]. При болезни Альцгеймера обнаруживают и повышенный уровень аполипопротеина Е, что указывает на патогенетическую близость этой патологии с «сосудистой деменцией» [Marin D.B. et al., 1988]. Играет роль и активация белков комплемента, продуцируемых клетками микроглии, астроцитами и пирамидальными нейронами [Terai K. et al., 1997]. Усиливает этот процесс перлекан – специфический гепаран-сульфат протеогликан, который накапливается в фибриллах β-амилоида [Castillo G. et al., 1997]. В состав амилоидных отложений входят не только амилоид β, но и другие, так называемые амилоид-ассоциированные белки, состоящие из

комплементов и их регуляторных факторов, протеолитических энзимов, аполипопротеина Е и других компонентов [Aizawa Y. et al., 1997].

Предшественник β-амилоида (β-APP) является многофункциональным белком, широко представленным в нервной системе. Этот прекрузор (β-APP) транспортируется по аксонам и накапливается в пресинаптических терминалах и «точках роста». β-амилоид, освобождаемый ферментативно из β-APP, имеет склонность к формированию фибрилл, повреждающих нейроны и увеличивающих их ранимость. Этот механизм включает генерацию кислородных радикалов и повреждение мембранных транспортных систем [Mattson M.P., 1997].

Имеются признаки нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, облегчающего проникновение как амилоидных белков в ткани головного мозга, так и обратный переход нейроспецифических белков в системный кровоток, где они попадают в «зону видимости» иммунной системы и стимулируют образование аутоантител, которые начинают воздействовать не только против этих белков, но и аналогичных белковых структур центральной нервной системы [Преображенская И.С., 1999].

Среди патогенетических факторов болезни Альцгеймера обнаружена роль и оксидантного стресса с накоплением свободнорадикальных молекул, поражающих не только структуры головного мозга, но и периферические клетки, в том числе и лимфоциты [Mecocci P. et al., 1998].

Причины и методы лечения этой тяжёлой патологии головного мозга неизвестны, однако вышеприведенные факты свидетельствуют об аутоиммунной природе этой болезни «накопления» и со всей определённостью ставят вопрос о возможности использования методов эфферентной терапии, по меньшей мере, для замедления прогрессирования этой тяжёлой болезни с бесперспективным прогнозом.

Токсикомании

Эта область близко примыкает, или даже является составной частью психиатрии. В основе заболеваний этого профиля лежит психологическая зависимость - *привыкание к алкоголю, наркотикам* или некоторым *фармакологическим* или *токсичным веществам (токсикомания).* При этом в организме возникают своеобразные нарушения метаболических процессов, нормальное течение которых делается невозможным без включения соответствующих веществ или их дериватов. Лишение их вызывает тяжёлые *абстинентные синдромы*, нередко заканчивающиеся летально. Во всех случаях налицо тяжёлые психические расстройства - галлюцинации, бред, фобические состояния, часто толкающие этих лиц на преступления.

Алкоголизм (алкогольная болезнь) - наиболее распространённый вид привыкания. По данным разных статистических исследований им страдают от 4 до

45% населения. Однако надо признать, что алкоголь не лишён и некоторых положительных качеств. Во-первых, он обладает свойствами пищевого продукта, поскольку имеет энергетическую ценность. Во-вторых, для алкогольных напитков, особенно красных вин, характерны антиатерогенные свойства - повышать содержание липопротеидов высокой плотности со снижением липопротеидов низкой плотности. В-третьих, алкоголь способен предотвращать тромбозы, обладает антистрессорным и антиоксидантным действием. Повышает резистентность к ионизирующей радиации, гипоксии, вирусам и даже кариесу.

Считается, что дозы ежедневного приёма алкоголя (в пересчёте на абсолютный спирт) 20-60 г для мужчин и 10-40 г для женщин являются относительно безопасными, однако истинная потребность организма в спиртах не превышает 10 г в сутки и она полностью покрывается эндогенными спиртами.

Однако превышение этого уровня повышает риск токсических поражений, особенно при индивидуальной недостаточности уровня фермента алкогольдегидрогеназы, который разрушает алкоголь. При избытке алкоголя включается каталазное и монооксигеназное окисление с активацией перекисного окисления липидов и гиперпродукцией ацетальдегида, а если имеется недостаток и ацетальдегидрогеназы (фермента, разрушающего последний), то развивается острая или хроническая алкогольная интоксикация. Особенно опасны дешёвые водочные спирты из непищевого сырья (гидролизные или продукты перегонки нефти), в которых содержатся высокотоксичные примеси - альдегиды, кетоны, эфиры, метанол и пропанол, кислоты и т.п. [Моисеев В.С., Огурцов П.П., 1997].

И, тем не менее, несмотря на опасность прямого токсического поражения организма при эпизодическом приёме высоких доз алкоголя, коварство болезни заключается в привыкании к нему, что пролонгирует этот токсикоз и вызывает ещё более тяжёлые расстройства здоровья с развитием жировой и белковой дистрофии печени с исходом в цирроз, поражений других органов.

В настоящее время отмечается тенденция к утяжелению алкогольного абстинентного синдрома. При этом назначаемые медикаментозные препараты нередко приводят к различным побочным эффектам и утяжеляют состояние больных. Поэтому является оправданным включение в протокол обязательных процедур мембранного плазмафереза при поступлении пациентов в состоянии хроничекой интоксикации алкоголем и на пике острых абстинентных расстройств (вторые-третьи сутки, и на 10-е сутки его лечения [Уткин С.И. и др., 2008].

Наркотики и другие токсиканты являются ещё более чужеродными для организма и также способствуют развитию тяжёлого хронического эндотоксикоза. В патогенезе поражения центральной нервной системы под действием наркотиков важную роль играет активация высвобождения и разрушения катехоламинов – норадреналина и дофамина на уровне пресинаптических структур. При этом длительное употребление наркотиков приводит к дефициту этих катехоламинов.

Однако при резком прекращении приёма наркотиков уровень их распада приходит к норме, а синтез остаётся ускоренным, что приводит к существенному повышению уровня дофамина в головном мозге. Избыточный дофамин, связанный с нейропептидами, приобретает более токсические свойства [Морозов Г.В. и др., 1981]. При опийной наркомании нарушаются и процессы перекисного окисления липидов с угнетением системы антиоксидантной защиты [Чирко В.В. и др., 1994].

Важную роль в формировании зависимости к наркотикам играют и иммунологические расстройства. Так, у больных опийной наркоманией обнаружено угнетение Т-клеточного иммунитета и повышение функциональной активности В-лимфоцитов, являющихся продуцентами антител. Появляются IgM-антитела к морфину с нарастанием уровня ЦИК, которые могут оказывать повреждающее действие не только на структуры центральной нервной системы, но и на другие органы. Считается, что образование антител возникает при наличии даже небольших количеств антигена, но поступающего постоянно. При наркомании в роли такого антигена выступает морфин, связанный с белками плазмы крови [Малин Д.И., 1997].

Лечение этих болезней представляет чрезвычайно сложную проблему, поскольку обычные психотерапевтические меры, "кодирования", "подшивания" и прочие методы оказываются практически неэффективными. Поскольку в организме не ликвидируются расстройства метаболизма, остаётся неодолимое влечение к наркопрепаратам и снятие *психологической* зависимости не освобождает от *физической.* Ликвидация *физической* зависимости, в свою очередь, также не освобождает от *психической.* Воспоминания о полученном "*кайфе"* неодолимо подталкивает, даже против воли, к рецидиву.

В этих условиях только последовательное применение эфферентной терапии и психотерапии может способствовать успеху [Чирко В.В. и др., 1994; Шпиленя Л.С. и др., 1995]. Плазмаферез, как на высоте абстинентного синдрома (2-3-и сутки после отмены наркопрепаратов), так и на завершающем его этапе (5-6-е сутки), способствует более быстрой редукции альгических, соматовегетативных и психопатологических проявлений абстинентного синдрома [Турьянов А.Х. и др., 1977; Малин Д.И., Костицин Н.В., 1988]. Наиболее эффективным и безопасным оказался метод непрерывного мембранного плазмафереза в лечении острых абстинентных и психотических состояний, в особенности при тяжёлых сопутствующих нарушениях сердечно-сосудистой системы, патологии лёгких, печени и почек [Стрелец Н.В. и др., 1999, 2002]. Плазмаферез особенно показан больным опийной наркоманией в случаях возрастания уровней IgM-антител и ЦИК в 2 и более раз [Гамалея Н.Б. и др., 1995]. Эфферентная терапия оказывается показанной и для купирования реакций при приёме налтрексона у больных, злоупотреблявших производными фентанила («метадон») – угнетения сознания,

брадипное, брадикардии и артериальной гипотензии. Наибольший эффект при этом оказывала гемосорбция [Нестеров Н.Н. и Рыбалко И.В., 2003].

Однако, учитывая возможность проведения сеансов плазмафереза через день, целесообразно дополнить эту терапию введением дополнительного сеанса гемосорбции на второй день лечения (между первым и вторым сеансами плазмафереза). Тогда в самый ответственный первый период лечения больному будет практически непрерывно проводиться очищение организма от патологических метаболитов, а в последующем перерывы на один день будут уже легче переноситься [Воинов В.А., 1999]. Кроме того, при этом используются и разные механизмы воздействия этих методов. В частности гемосорбция более эффективна при активации симпатического отдела, а плазмаферез – парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [Марусанов В.Е. и др., 1999; Демидкин В.В. и др., 2002]. Пложительные результаты при использовании гемосорбции при опийной наркомании были получены и Н.Н.Нестеровым и соавт. (2002). Вливание озонированных растворов натрия хлорида усиливает детоксицирующий эффект плазмафереза у таких больных [Гнилоскуренко А.В. и Шейман Б.С., 2009].

Помимо выведения самих наркотических препаратов и их дериватов, эфферентная терапия способствует нормализации и других метаболических расстройств и эндогенной токсемии, которые являются постоянными спутниками этих состояний [Соловьёва И.Н., 1997; Шано В.П., и др., 1998]. Наступают расстройства и дофаминовой регуляции. Например, уровень содержания в крови дофамина более 180% соответствует тяжёлой абстиненции, а при 250-300% развивается делириозное состояние [Иванец Н.Н., 1999]. Нередко у этих пациентов имеются и сопутствующие тяжёлые органные нарушения - печени, почек, миокарда, центральной и периферической нервной системы, вторичные токсические иммунодепрессии. Особенно часто у больных наркоманией возникает инфицирование вирусами гепатита В и С, что уже само по себе является показанием к плазмаферезу для предупреждения развития хронического гепатита. В комплекс эфферентных методов необходимо включение и квантовой иммунокоррекции и непрямого электрохимического окисления крови. Только в таком случае наступает более качественная реабилитация пациентов, восстановление их здоровья и работоспособности.

ЛОР - болезни

Как уже упоминалось выше, атопическая **риносинусопатия**, или вазомоторный ринит - заболевание аллергической природы, часто сочетается или предшествует другим проявлениям аллергии - нейродермиту, бронхиальной астме. Всякие попытки симптоматического лечения - местное применение

сосудосуживающих препаратов, санорина, галазолина и т.п. - обеспечивают лишь кратковременный эффект. Подход к лечению этого состояния должен заключаться в проведении полноценного курса эфферентной и квантовой терапии, тем более, что это направлено и против возможности присоединения бронхиальной астмы. То есть, внешне не столь тяжёлое и опасное заболевание должно требовать такого же лечения, как при самом масштабном проявлении аллергии.

Нейросенсорная тугоухость, связана с развитием неврита слухового нерва аутоиммунной или токсикоаллергической природы, а также возникает на почве сосудистой патологии при повышении уровней липопротеидов и других факторов способствующих тромбообразованию и повышению вязкости крови. **Каскадная плазмофильтрация** с удалением 450-600 мл концентрата плазмы способствует улучшению общего самочувствия, нормализации артериального давления, повышению порогов слуха на 20-25 дБ, уменьшению или даже исчезновению субъективного шума в ушах [Коновалов Г.А. и др., 2004, 2007, 2009; Дорощенко Н.Э. и др., 2006]. Однако и обычный неселективный плазмаферез также приводит к восстановлению слуха, уменьшению шума и заложенности в ушах, головокружений. При этом хороший результат достигается в 69,2%, а удовлетворительный в 30,8% случаев [Кутупов Д.Е. и др., 2003].

Имеются признаки влияния аутоиммунных процессов на патогенез **болезни Меньера** и сенсорной тугоухости (прогрессивной сенсоневрональной тугоухости). Подтверждением этому является как обнаружение аутоантител к кохлеарному протеину в сыворотке крови этих больных, так и эффективность цитостатиков и стероидной терапии [Сагалович Б.М., Пильгун В.Т., 1999]. Кроме того, обнаруживаются и фиксированные ЦИК на эпителии эндолимфатического мешка, что может вызывать ишемию и повреждение эпителия с нарастающим фиброзом субэпителиальных структур и нарушением абсорбции лимфы, приводящим к развитию лабиринтного гидропса (отёка) [Dornhoffer L.L. et al., 1995].

Использование плазмафереза при сенсорной тугоухости и болезни Меньера приводит к улучшению или стабилизации слуховой функции, снижению или полному исчезновению субъективного ушного шума, уменьшению или полному прекращению головокружений с нормализацией исходно нарушенных показателей иммунитета [Ланцов А.А. и др., 1999].

Глазные болезни

Уже упоминавшаяся выше диабетическая **ретинопатия**, приводящая к необратимой потере зрения, является следствием поражения сосудов сетчатки вторичными токсичными метаболитами, возникающими при длительном течении сахарного диабета. Основными методами лечения пролиферативной

диабетической ретинопатии остаются панретинальная лазерокоагуляция сетчатки и трансцилиарная витрэктомия. Однако частота неблагоприятных исходов остаётся довольной высокой [Сдобникова С.В., Столяренко Г.Е., 1999].

В патогенезе диабетической ретинопатии играют роль не только метаболические нарушения с накоплением эндотоксичных продуктов с признаками хронического ДВС-синдрома, но и иммунологические расстройства – снижение Т-клеточного иммунитета с повышением уровня ЦИК у 81% больных [Балашова Л.М. и др., 1999]. Помимо этого, описаны и идиопатические аутоиммунные ретинопатии, когда прогрессирующая дегенерация сетчатки возникала в ответ на воздействие антиретинальных аутоантител, которые обнаруживались в сыворотке крови таких больных [Mizener J.B. et al., 1997].

Эфферентная терапия даёт возможность выведением этих патологических продуктов приостановить или сгладить эти сосудистые расстройства. Л.М. Балашова и соавт. (1999), используя внутрисосудистое лазерное облучение крови на фоне гепаринотерапии, добились уменьшения отёка макулярной области (в 80% случаев), частичного рассасывания кровоизлияний (58%), уменьшения калибра вен (43%), повышения остроты зрения на 0,03-0,3, увеличения полей зрения. Эффективность плазмафереза доказана и при ретинопатиях, сопровождающих гипервискозные синдромуы (макроглобулинемия Вальденстрема). При этом не только снижается уровень IgM на 46,5% и вязкость крови на 44,7%, но и диаметр расширенных вен на 15,3% с возрастанием венозного кровотока на 55,2% [Menke M.N. et al., 2008; Chanana B. et al., 2009].

Нарушения кровообращения в диске зрительного нерва являются ведущей причиной снижения зрения у лиц старше 50 лет. Передняя ишемическая **оптическая нейропатия** возникает в результате снижения уровня перфузии в задних коротких цилиарных артериях при гиперхолестеринемии, повышении вязкости крови, гипергликемии, региональных нарушениях эндотелия сосудов, артериальной гипертензии. Каскадный плазмаферез (до 600 мл концентрата плазмы) позволил повысить остроту зрения с 0,10±0,03 до 0,35±0,05, сократить центральные скотомы, увеличить границы периферических полей зрения на фоне двухкратного снижения уровня холестерина, триглицеридов, фибриногена плазмы крови [Филоненко И.В., Коновалов Г.А. , 2003].

Как известно, образование антител к собственным антигенам блокируется до тех пор, пока эти антигены в результате каких-то патологических процессов (воспаления, травмы) не изменяют свою структуру настолько, что уже не воспринимаются "своими" и против них запускаются механизмы формирования антител. Возможно именно поэтому после разного рода заболеваний сосудистой оболочки глаза нередко развивается поражение и другого глаза - ***симпатическая офтальмия***, как следствие аутоиммунного процесса, и только удаление из

организма этих сформировавшихся аутоантител предотвращает поражение здорового глаза.

Кроме того, описана иммунизация к антигенам собственного хрусталика, повреждённого при операциях удаления катаракты, с последующим иммунным воспалением глаза - ***фокоанафилактический эндофтальмит.***

Аутоиммунные процессы определяют течение и ***увеита*** [Bach J-F., 1997], который приводит к инвалидности 30% больных, вплоть до слепоты (10%) [Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А., 1984]. Иммунологические исследования указывают на повышение содержания в крови Т-активных лимфоцитов, В-клеток и ЦИК, увеличение секреторного IgG в слезной жидкости. В последней можно обнаружить также антитела к тканям глаза - к сетчатке, хрусталику и даже роговице [Третьяк Е.Б. и др., 2006]. Развивается клеточная инфильтрация стекловидного тела с образованием в нём циклических мембран, осложнённая катаракта, экссудативно-геморрагические формы воспаления хориоидеи и сетчатки [Ченцова О.Б., 1999]. Эксперименты на животных показали также и важную роль оксида азота (NO) в патогенезе аутоиммунного увеоретинита [Hoey S. et al., 1997]. Ретинохороидопатия представляется хронической двусторонней формой заднего увеита аутоиммунной природы. Без лечения ведёт к светобоязни, ночной слепоте, сужению полей зрения и полной слепоте. В некоторых случаях у больных увеитом обнаруживают антитела класса IgG, IgA и IgM к *Chlamydia pneumoniae.* Саркоидоз также часто сопутствует увеитам, что указывает на общие аутоиммунные механизмы их патогенеза [Numazaki K. et al., 1997]. В лечении острого послеоперационного увеита курсы плазмафереза снижают частоту воспалительных осложнений, сокращают сроки и улучшают общие результаты лечения [Фомин А.М. и др., 2006, 2009].

Чаще всего используется длительная стероидотерапия и циклоспорин, побочными эффектами которых являются катаракта, остеопороз, диабет и артериальная гипертензия [Karmochkine M., Kazatchkine M.D., 1998]. Обычная иммуносупрессивная терапия и цитостатики не предотвращают рецидивирующие обострения и введение в комплекс лечебных мероприятий плазмафереза обеспечивает более стабильные результаты [Ченцова О.Б. и др., 1994]. Плазмаферез или плазмообмен с замещением криосорбированной аутоплазмой до 50% ОЦП способствуют более быстрому купированию воспалительного процесса, переходу в состояние ремиссии, исчезновению спаек даже без местной протеолитической терапии. Такое лечение показано и для профилактики рецидивов увеита [Соколов А.А. и др., 2003]. Курсы плазмафереза с экстракорпоральным лазерным облучением крови показаны при аутоиммунных заболеваний глаз даже у детей [Гречаный М.П. и др., 2003].

Офтальмопатия Грейвса - органоспецифичное аутоиммунное заболевание, при котором развивается инфильтрация тканей глазницы мононуклеарами с

локальным освобождением цитокинов, показывая роль активированных Т-лимфоцитов в его патогенезе. В течение этой активной воспалительной фазы в ретробульбарной клетчатке возникает лимфоцитарная инфильтрация и реактивный интерстициальный отёк. Иммуносупрессия подавляет это иммунное воспаление. Показана эффективность применения и массивных доз иммуноглобулинов до 2 г внутривенно ежедневно в течение 5 дней [Kahaly G. et al., 1996]. Близким к такой офтальмопатии является и описанный выше экзофтальм, нередко сопутствующий поражениям щитовидной железы, при котором также эффективен плазмаферез.

Упорные вирусные ***конъюнктивиты*** нередко являются следствием ослабления иммунных защитных механизмов. Обнаружение антител к *Chlamidia pneumoniae* у некоторых таких больных указывает и на такую возможную связь. Поскольку иммунодепрессии, как правило, возникают на фоне каких-то биохимических сдвигов, то санация внутренней среды организма и квантовая иммуностимуляция, восстанавливая нарушенные звенья иммунитета, способствуют излечению и этих заболеваний.

Возможно развитие **кератоконъюнктивитов** аллергической природы, поскольку в таких случаях они нередко сочетаются с атопическими дерматитами. Для них характерны микроэрозии эпителия, стойкие эпителиальные дефекты, выраженная роговичная васкуляризация и помутнения [Майчук Ю.Ф., 2006].

Тяжёлые ***невриты зрительного нерва***, в ряде случаев возникают при отравлениях некоторыми токсичными веществами (к примеру, метанолом) и только экстренная и массивная эфферентная терапия может предотвратить необратимую потерю зрения в таких случаях.

Возможно развитие аутоиммунного поражения глазодвигательных мышц. Так, IgG анти-GQ1b антитела тесно связаны с острым парезом наружных глазных мышц (проявляются диплопией) после инфекций или иммунизаций. Но может быть и изолированный парез внутренних глазных мышц – это внутренняя **офтальмоплегия**, проявляющаяся мидриазом и фотофобией. Эти реакции нередки у больных с синдромами Фишера или Гийен-Барре [Suzuki T. et al., 1998; Yuki N. et al., 1998].

Решетчатая дистрофия роговицы типа IIIA сопровождается рецидивирующими эрозиями роговицы. Это заболевание является аутосомальным видом генетической патологии, при которой генный продукт βig-h3 является секреторным белком (68kD кератоэпителин), обнаруживаемым в роговице. При этом появляются аутоантитела к βig-h3, что и приводит к дистрофии роговицы и отложению в её строме амилоида субэпителиально и интрастромально [Kawasaki S. et al., 1999]. В этих случаях удаление аутоантител также может оказаться полезным.

М.Л.Королев и соавт. (2000) считают показанным проведение плазмафереза у больных увеитом, диабетической ретинопатией, ретробульбарным невритом и сосудистыми заболеваниями глаз (тромбозы, атеросклероз). Использование плазмафереза оказывает положительное воздействие и у больных пожилого возраста с патологией органа зрения [Гаврилов А.О. и др., 2004; Pulido J.S. et al., 2005]. ***Старческая макулярная дегенерация*** развивается вследствие отложения белковых структур между хориокапиллярами и пигментным эпителием сетчатки, приводя к развитию центральной скотомы со значительной потерей зрения. Это сопровождается и расстройствами микроциркуляции в сочетании с гиперхолестеринемией и гиперфибриногенемией. Проспективные многоцентровые рандомизированные исследования показали эффективность курсов плазмафереза с последующей **каскадной фильтрацией** до 8 процедур в течение 10 недель. Положительный эффект сохранялся и через 3 и через 12 месяцев [Pulido J. et al., 2005; Yeh J.H. et al., 2008; Коновалов Г.А., 2009].

С помощью плазмафереза достигается благоприятное воздействие и на течение **посттравматической офтальмопатии**. При этом наряду с более быстрым купированием воспалительных процессов в глазу рассасывались помутнения в стекловидном теле и геморрагии на глазном дне, повышалась центральная острота зрения на 20-30%, на 4-5 дней сокращались сроки лечения таких больных [Рябцева А.А. и др., 2004].

Болезни зубов и полости рта

Ряд исследователей указывают на связь генерализованного **пародонтита** с разного рода экзо- или эндогенными интоксикациями. В патогенезе пародонтита, тяжёлые формы которого встречаются у 7-14% населения, играют роль макрофаги – моноциты, выделяющие простагландин E_2 (PGE_2), особенно при их активации эндотоксинами бактерий. Гиперсекреция моноцитов способствует развитию локального или системного иммунного воспаления [Offenbacher S. et al., 1999]. В патогенезе пародонтоза играют роль и цитокины IL-1 и TNFα, выделяемые лимфоцитами [Graves D.T., 1999]. Выявляются и достаточно высокие титры аутоантител к различным антигенам пародонта, особенно при выраженных клинических проявлениях пародонтита и пародонтоза [Бархатов С.Л., Шанина Н.Ю., 2006]. Эфферентная терапия позволяет в этих случаях купировать проявления пародонтита и предотвратить все его тяжёлые последствия.

Упорные афтозные и грибковые **стоматиты** после длительной антибиотикотерапии сопровождаются иммунодепрессией. Санация гомеостаза и иммунокоррекция, способствуя восстановлению иммунных защитных механизмов, позволяет купировать и такие *вторичные* стоматиты.

Иммунодепрессия нередко сводит на нет результаты пластических операций на лице и в полости рта, в стоматологической трансплантологии. Профилактический курс эфферентной терапии создаёт условия для последующих более успешных операций в стоматологии и пластической хирургии.

Серьёзную проблему создаёт **синдром Шегрена** - аутоиммунное поражение слюнных желёз с появлением сухости во рту. Нередко это сопровождается также и *ксерофталмией, кератоконъюнктивитом, ксеростомией* (то есть более обширным поражением железистого аппарата) на фоне увеличения слюнных желёз, хронического паренхиматозного паротита, множественного пришеечного кариеса, стоматитов с «заедами», гипосекреторного гастрита, хронического холецистопанкреатита, колита, диффузного гломерулонефрита, интерстициального «пневмонита», а также артро- и миалгий [Губин М.А. и др., 1996]. Для синдрома Шегрена характерна чрезмерная активация В-лимфоцитов с выработкой разнообразных аутоантител и образованием значительного количества циркулирующих иммунных комплексов, играющих ведущую роль в развитии системных проявлений [Мазуров В.И., Смульская О.А., 2001].

Базисной терапией являются стероиды и цитостатики, а при безуспешности прибегают к плазмаферезу, что позволяет существенно снизить уровень ЦИК и В-лимфоцитов. После плазмафереза улучшается общее состояние, увеличивается саливация, уменьшаются размеры околоушных желёз с достаточно стабильной ремиссией.

Урология

Простатит является довольно распространённым заболеванием и, тем не менее, имеющим длительное и трудноподдающееся терапии течение. Чаще всего в его этиологии имеют значение урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз. Одним из способствующих факторов хронизации является иммунодепрессивное состояние, способствующее таким видам хрониоинфекций.

Пиелонефрит, как на высоте обострения, так и при вялотекущем течении с частыми рецидивами, также далеко не всегда поддаётся медикаментозной и антибактериальной терапии.

Всё это делает показанным и эфферентную терапию – гемосорбцию, плазмаферез с лазерным облучением крови.

Мужское бесплодие. Среди его причин существенную роль играют аутоиммунные расстройства, когда после нередко уже давно забытых травм, орхоэпидимита и даже варикоцеле возникают аутоантитела против собственных сперматозиодов, которые обнаруживают в 8 - 21% случаев у мужчин при подозрении на «мужское» бесплодие. Они способны нарушить как подвижность сперматозоидов, так и способность последних проникнуть сквозь оболочку ооцита,

без чего невозможно даже экстракорпоральное оплодотворение, успешность которого в таких случаях не превышает 40% [Vazquez-Levin M.N. et al., 1997].

Помимо аутоантител на функциональное состояние сперматозоидов могут оказывать влияние и иные токсичные соединения как экзо-, так и эндогенного происхождения, в частности - генерация избыточных количеств цитотоксических оксидантов [Abramov Y. et al., 1998]. При этом содержание таких аутоантител в крови может возрастать до 3000-4000 ед./мл (в норме 75 ед./мл) и до 500-2000 ед./мл в эякуляте (при такой же норме) [Кореньков Д.Г. и др., 2003]. Описано появление антиспермальных аутоантител и у мужчин с выявленными вирусными (ВПГ, ЦМВ) инфекциями (31,1%) или при их биоценозе с бактериами (61,4%) [Атюшев Г.П., Мотавкина Н.С., 2006].

Только с помощью *плазмафереза* можно вывести такие антитела и иные токсичные продукты из организма и обеспечить безопасные условия для оплодотворения. Так, Д.Г.Кореньков и соавт. (2003) отмечали возрастание общего количества сперматозоидов в эякуляте на 46%, а количества подвижных клеток на 30-123% после курса плазмафереза у мужчин при том, что в 42% наблюдений у жён этих пациентов наступала беременность.

Снижение потенции может развиваться не только в старости, но и в более молодом («репродуктивном») возрасте. И одной из причин могут быть расстройства кровенаполнения пещеристых тел в результате окклюзионных процессов в приводящих кровь артериях. Это возникает чаще всего на фоне системных поражений сосудов при аутоиммунных васкулитах, болезни Бюргера, облитерирующем эндартериите и диабетической васкулопатии. И плазмаферез в таких случаях также сможет помочь в восстановлении эректильной функции.

Атеросклероз

Это, пожалуй, наиболее частое и тяжёлое заболевание человека сопровождается сосудистыми расстройствами, основными причинами которых являются нарушения липидного обмена, выражающиеся в накоплении липопротеидов низкой и очень низкой плотности, холестерина, триглицеридов при снижении содержания антиатерогенного фактора - липопротеидов высокой плотности. Все дальнейшие последствия - отложения атеросклеротических бляшек в стенках сосудов с сужением их просвета достаточно хорошо известны, также как и главные их проявления: сужение коронарных сосудов - *ишемическая болезнь сердца*, сужение мозговых сосудов с *нарушениями мозгового кровообращения*, сужение периферических сосудов, приводящее к *гангрене* конечностей.

Тем не менее, в патогенезе атеросклероза известную роль играют и аутоиммунные факторы. В первую очередь это относится к антикардиолипиновым

антителам, более подробно описанным в разделе «Антифосволипидный синдром». Кроме того, выявляются IgG-антитела к антигенам сосудистого эндотелия, кардиомиоцитов, волокнам проводящей системы сердца и гладкой мускулатуры [Морозов Б.Н. и др., 2006].

Считается, что окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) может изменять их антигенную структуру, что стимулирует появление аутоантител против этих структур с формированием иммунных комплексов, содержащих окисленные ЛПНП+аутоантитела. Эти комплексы способствуют накоплению эфиров холестерина в макрофагах и фибробластах с усилением синтеза IL1 и TNF-α. Возбуждённые макрофаги (моноциты) начинают адгезироваться к эндотелию сосудов и переходить в субэндотелиальное пространство, где освобождение вышеуказанных цитокинов может играть ведущую роль во взаимодействии клеток эндотелия с мононуклеарами, приводящем к прямому или непрямому их повреждению, а также пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [Lopes-Virella M.F., Virella G., 1994; Mironova M. et al., 1997].

Повышенный уровень аполипопротеина (а) [Lp(a)] также способствует повышению хемотаксической активности моноцитов, заставляющей их внедряться через эндотелий сосудов в субэндотелиальные слои, что является первым этапом атерогенного процесса [Poon M. et al., 1997].

Возможна связь между атеросклерозом и иммунным воспалением. Так, «межклеточные молекулы адгезии», выделяемые макрофагами, фиксируются к клеткам эндотелия сосудов и привлекают туда Т-лимфоциты и моноциты, а затем способствуют и миграции их в сосудистую стенку [Watanabe T., Fau J., 1998].

Макрофаги, поглотившие липопротеиды низкой плотности, вакуолизируются («вспениваются») с освобождением ряда цитокинов (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-α), белков «острой фазы» воспаления (С-реактивный и «стрессорный» белок), которые определяют формирование очага иммунного воспаления с последующим развитием атеросклеротической бляшки. Функцией С-реактивного белка (СРБ) является «узнавание» как инфекционных агентов, так и повреждённых клеток и продуктов их распада. Прямая опсонизация СРБ и активация комплемента способствуют восстановлению тканевых повреждений [Van de Vijver L.P.L. et al, 1996; Watanabe T et al., 1996; Нагорнев В.А., Рабинович В.С,1997].

Интересные находки были получены при морфологическом исследовании интимы сосудов после операций эндартерэктомии. В составе атеросклеротических бляшек при этом в 75% случаев были обнаружены *Chlamidia pneumoniae,* в 35% - цитомегаловирусы и в 10% - вирус *Herpes simplex* 1-го типа. Эти данные указывают на возможную роль и этих возбудителей в патогенезе атеросклероза [Chiu B. et al., 1997]. Инфекция *Chlamydia pneumoniae* возможна в клетках эндотелия и гладких мышц сосудистой стенки, что приводит к локальному

воспалению и фиброзу с формированием типичной атеросклеротической бляшки. Наличие такой инфекции стимулирует и выход цитокинов, нарушающих тромборезистивные функции эндотелия и усиливающих контрактильные функции гладких мышц сосудистой стенки [Murray L.J. et al., 1999]. Тем не менее, имеются сообщения и об отсутствии признаков *Chl. pneumoniae*, цитомегаловируса и других возбудителей в атероматозных бляшках коронарных сосудов при их исследовании после операций коронаропластики [Daus H. et al., 1999; Wong Y.-K. et al., 1999].

Кроме того, места поражения сосудов содержат отложения иммуноглобулинов и комплемента, включая литический «комплекс поражения мембран» С5в-С9, что указывает на активацию комплемента при атеросклерозе. Бактериальная и вирусная инфекция также считается потенциально инициирующим фактором. Инфекция способствует увеличению вязкости крови, гиперкоагуляции, влияет на профиль липидов плазмы крови. При инфекции грамотрицательными бактериями эндотоксины способствуют появлению свободных радикалов в клетках эндотелия сосудов, которые могут окислять липопротеины. Многие возбудители – *E. coli, Chl. pneumoniae* и цитомегаловирус выделяют особые «термошоковые белки», против которых формируются антитела. Однако антигенные свойства этих белков оказываются близкими к аутоантителам человека, что способствует развитию «антигенной мимикрии». При этом антитела, выработанные против таких возбудителей оказываются в роли антител против аутоантигенов, в частности – антигенов клеток эндотелия сосудов. Поскольку такие аутоантигены остаются на своём месте на протяжении всей жизни, то и сигналы для формирования таких аутоантител поддерживаются бесконечно [Mayr M. et al., 1999]. Эти данные заставляют подумать о необходимости своевременного удаления таких антител против возбудителей ещё в течение или по завершении инфекционных процессов, чтобы не успела закрепиться такая патологическая антигенная мимикрия.

Под термином *«гиалиновый атеросклероз»* описываются общие структурные нарушения мелких пенетрирующих артерий и артериол головного мозга, при котором гладкие мышцы медии (среднего слоя) сосудистой стенки вначале гипертрофируются, а затем замещаются внеклеточным матриксом и белками плазмы, превращающимися в гиалин. Он описан как возрастной феномен, но связан также с гипертонической болезнью и сахарным диабетом. Главным способствующим фактором представляется *нарушение проницаемости эндотелия* сосудов под воздействием каких-то гуморальных факторов. Такие изменения могут быть причинами мозговых геморрагий и лакунарных инфарктов [Lammie G.A. et al., 1997].

Немалую роль в патогенезе расстройств кровообращения играют нарушения гемореологии. Возрастание вязкости крови и плазмы зависит от повышения уровня фибриногена и концентрации фракций липидов - общего холестерина,

липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Имеют значение и повышение агрегабильности клеток крови при снижении деформабильности эритроцитов. Всё вместе это предрасполагает к ухудшению текучести крови, особенно при наличии и локальных сужений просвета сосудов на уровне бляшек [Walzl M. et al., 1998]. При наличии антифосфолипидных антител, таких как антитела против β_2-гликопротеина I, возрастает агрегационная способность тромбоцитов, способствуя гиперкоагуляции, что представляет особую опасность при наличии сужений сосудов [Kandiah D.A. et al., 1998]. Прокоагулянтный статус, выражающийся в повышенном уровне D-димеров на фоне расстройств транспорта липидов способствует повторным тромбозам коронарных сосудов у больных с инфарктом миокарда [Moss A.J. et al., 1999].

Давно известна негативная роль курения в генезе сосудистых поражений. При этом, среди многих патогенетических механизмов, играет роль и подавление освобождения тканевого активатора фибринолиза. Последний стимулирует быстрое освобождение тканевого активатора плазминогена из эндотелия сосудов. В противном случае, возрастает возможность развития тромбозов артерий, в том числе и коронарных [Newby D.E. et al., 1999].

Существенную роль в развитии поражений головного мозга при атеросклерозе могут играть нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера. При нарушении целостности эндотелия сосудов головного мозга возможен переход белков, фагоцитов и лимфоцитов в ликвор и ткань мозга. Деструкция сосудистой стенки сопровождается нарушением её антигенной структуры, что может приводить к появлению специфических противососудистых аутоантител и иммунных комплексов с активированием лимфоцитов и освобождением ряда цитокинов, которые, в свою очередь, ещё больше нарушают проницаемость сосудов. Оседание ЦИК на биологических мембранах с развитием порочного круга способствует прогрессированию расстройств мозгового кровообращения [Мартынова Г.И., 1999]. В этих процессах немалая роль принадлежит и антифосфолипидным аутоантителам [Tanne D. et al., 1999].

Потенциальным фактором риска развития коронарной болезни является возрастание уровня гомоцистеина, возникающего в процессе метаболизма метионина. Активации этого процесса могут способствовать как генетические мутации, так и недостаток фолиевой кислоты и витаминов B_6 и B_{12} . Возможна роль и недостатка коэнзима, реконвертирующего гомоцистеин в метионин или цистатионин [Greenlund K.J. et al., 1999].

Кроме того, экспериментально доказана связь увеличенного содержания железа в крови с частотой ишемических поражений миокарда, особенно при гиперхолестериновой диете. В клинике это подтверждается обнаружением связи повышенной концентрации ферритина сыворотки крови с факторами риска

возникновения ишемической болезни сердца, повышением уровня триглицеридов и артериального давления [Milman N., Kirchhoff M., 1999].

Отложение липидов в стенках сосудов может начинаться уже в юношеском возрасте, что видно по желтоватой окраске интимы сосудов. К 30-ти годам около половины поверхности интимы аорты покрыты этими жировыми отложениями в виде желтоватых полосок. Эти изменения не суживают просвета сосудов и не проявляются клинически. В дальнейшем эти жировые прослойки могут исчезать, но на их местах появляются уже фиброзные бляшки, которые уже могут давать симптомы нарушения кровообращения, чаще всего в коронарных и экстракраниальных сосудах. Окклюзии развиваются при некрозе, кальцификации фиброзных бляшек и тромбозах в местах их формирования [Gerrity R.G., Antonov A.S., 1997]. Значительные утолщения интимы и среднего слоя общей и внутренней сонных артерий обнаруживают даже в случаях, когда в них нет ещё никаких клинических проявлений нарушений кровообращения [Haffner S. et al., 1999].

Во всех этих случаях ведущим механизмом развития болезни является накопление *атерогенных* и других биологически активных факторов, при котором медикаментозная терапия практически бессильна. Известный эффект достигается с помощью статинов, однако надо помнить, что в таких случаях риск развития рака молочной железы возрастает в 12 раз. Кроме того, гиполипидемический эффект от лечения статинами приводит к таким осложнениям, как повышение активности трансаминаз печени в несколько раз и рабдомиолизу с повышением КФК [Лепаев Ю.В., Ефремова Т.И., 2008]. Следует также отметить, что лечение лекарственными препаратами ИБС с повышенным уровнем ЛП(а) неэффективно, а у больных заболеваниями печени и аллергиями ещё и опасно [Коновалов Г.А. и др., 2009]. Поэтому чаще всего лечение ограничивается симптоматической терапией, направленной на расширение суженных сосудов. Этому же посвящены и хирургические методы борьбы с атеросклеротическими окклюзионными заболеваниями сосудов.

Однако только *эфферентная терапия* представляется по-настоящему патогенетической. Учитывая достаточно медленные темпы воспроизводства и накопления атерогенных продуктов и, особенно, наличие аутоиммунных механизмов патогенеза атеросклероза, периодические курсы эфферентной терапии позволяют поддерживать приемлемый уровень патологических продуктов и более стойкую ремиссию, особенно в случаях, когда ещё не произошли необратимые органические расстройства кровообращения [Коновалов Г.А. и др., 1998; Гаврилов О.К. и др., 1999; Чебышев А.Н. и др., 2004; Гофман Е.А., Яковлева С.В., 2007; Постников А.А. и др., 2007]. В этих случаях оправданы профилактические курсы плазмафереза в сочетании с УФО крови до двух раз в год [Филько В.Н. и др., 1999]. При этом, даже у больных IV функционального

класса после курсов плазмафереза, кроме уменьшения числа приступов стенокардии и снижения медикаментозной нагрузки, значительно возрастала толерантность к физической нагрузке и появлялась возможность их перевода в III функциональный класс, в то время, как у больных контрольной группы, получавших лишь медикаментозную терапию, таких оснований для перевода в более лёгкий функциональный класс не было [Ершова Л.И. и др., 2008].

В случаях токсической гепатопатии на фоне лечения статинами использование курсов плазмафереза с реамберином в качестве плазмозаменителя приводило к значительному снижению уровней трансаминаз почти до исходного уровня с нормализацией самочувствия и клинических показателей [Лепаев Ю.В., Ефремова Т.И., 2008].

Особенно показаны курсы плазмафереза у больных с диффузными изменениями коронарных артерий и при так называемой микроваскулярной стенокардии, когда невозможны никакие методы хирургической коррекции. На фоне проводимой терапии отмечается урежение приступов стенокардии с увеличением сократительной способности миокарда и повышением толерантности к физической нагрузке, уменьшение дозы нитропрепаратов на фоне снижения титра аутоантител и улучшения агрегационной способности крови [Морозов Б.Н. и др., 2006].

Больным с гиперлипидемией на фоне ИБС существенную помощь оказывает периодическое проведение сеансов плазмафереза с последующей плазмоиммуносорбцией с использованием специальных колонок «ЛНП Липопак» [Коновалов Г.А. и др., 2002, 2008, 2009]. Обнадёживающие результаты получены и при использовании колонок «Сфероцелл ЛП-М» [Соколов А.А. и др., 2002]. Хорошие результаты по удалению ЛПНП достигнуты при использовании специальных колонок на основе декстран сульфата, через которые пропускают плазму, полученную при плазмаферезе [Bambauer R. at al., 2000; Kamimura M. et al., 2002]. При повышенных уровнях липопротеидов (а) [Лп(а)] при нормальном содержании ЛНП более целесообразно использование специальных колонок «Л(а) Липопак» (ПОКАРД, Россия), что приводит к снижению Лп(а) в среднем на 80% с сокращением приступов стенокардии и увеличением толерантности к физическим нагрузкам [Афанасьева О.И. и др., 2002]. Такая же тактика лечения и гомо- или гетерозиготной гиперхолестеринемии [Klein H.G., 1994]. Проведение плазмафереза позволяет снизить уровни холестерина и триглицеридов и в послеоперационном периоде после аорто-коронарного шунтирования и является важным средством профилактики прогрессирования ишемической болезни сердца у таких больных [Константинова Е.Э. и др., 2005].

Это относится и к таким осложнениям течения атеросклероза, как **инфаркт миокарда**, когда эфферентные методы способствуют как детоксикации

(выведение острофазовых белков и БАВ, возникающих при болевом шоке и стрессе), так и удалению атерогенных факторов. Все эти меры позволяют нормализовать агрегатное состояние крови.

В случаях использования фибринолитической терапии (стрептокиназы) на 4-6-е сутки наблюдается развитие гиперкоагуляции, которая может быть купирована после 2-3 сеансов плазмафереза. При этом существенно снижается уровень фибриногена и фибрин-мономерных комплексов [Гофман Е.А., 2003]. Интенсивный плазмаферез может применяться как самостоятельный метод лечения тромбообразования, в том числе и в острой стадии тромбоза, так и в условиях проведения тромболитической терапии. При этом следует учитывать опасность разрыва миокарда при трансмуральном его повреждении в период от 6 до 24 часов с момента развития коронарного тромбоза и наступления фазы острой миомаляции [Шрамко О.Ю., 2004].

Проведение плазмафереза у больных инфарктом миокарда прекращает его затяжное или рецидивирующее течение, предотвращает расширение зоны некроза миокарда, уменьшает частоту аритмий [Постников А.А. и др., 2006].

Однако и аутоиммунные механизмы задействованы в патогенезе инфаркта миокарда, при котором ишемизированный миокард выбрасывает в сосудистое русло свои повреждённые белки - актин и тропомиозин, которые, не являясь постоянными ингредиентами крови, воспринимаются иммунной системой как чужеродные антигены и запускается механизм воспроизводства антител против этих белков в течение первых двух недель после инфаркта. И этот уровень удерживается не менее трёх месяцев [Melguizo C. et al., 1997]. Кроме того, имеются свидетельства связи инфаркта миокарда с развитием такой аутоиммунной патологии, как антифосфолипидный синдром [Ho Y.-L. et al., 1996].

После инфаркта миокарда не только в зоне поражения, но и в «здоровых» участках миокарда и даже в циркуляции отмечают повышенный уровень цитокинов (IL-1, TNF-α), что является одним из дополнительных факторов дисфункции миокарда [Irwin M.W. et al., 1999]. Кроме того, в результате сенсибилизации антигенами, поступающими из некротизированных участков миокарда через 2-4 недели возможно развитие перикардита, плеврита и пневмонита (синдром Дресслера), что также купируется после курса плазмафереза (снижается количество лейкоцитов, в 2,5 раза уменьшается СОЭ и в 3 раза снижается количество эозинофилов) [Гофман Е.А., 2003].

В последнее время появились данные в пользу важной роли воспаления в патогенезе **острого коронарного синдрома.** Нестабильная стенокардия характеризуется возрастанием уровня острофазовых белков – фибриногена, С-реактивного белка, сывороточного белка амилоида А и цитокинов (IL-6). Последние являются главными виновниками возбуждения продукции С-реактивного белка в печени и возрастания его содержания в крови, что ухудшает

общий прогноз текущего обострения. Кроме того, IL-1 также вовлекается в воспалительный процесс, как индуктор IL-6 и IL-8, экспрессии факторов свёртывания крови и ингибитора фибринолиза, эндотелиальных молекул адгезии, возбуждающих, в свою очередь, тренсэндотелиальный пассаж нейтрофилов. При этом IL-1α выделяется на поверхности активированных макрофагов, а IL-1β -- из активированных тромбоцитов. Повышение уровней IL-1Ra и IL-6 в течение 48 часов от начала стенокардии способствует развитию более тяжёлых осложнений, а снижение этого уровня способствует улучшению состояния [Biasucci L.M. et al., 1999].

При остром инфаркте миокарда нередко используют стрептокиназу, обеспечивающую более быстрое развитие реперфузии закрытых зон коронарной системы. Однако у больных при этом могут появиться антитела против стрептокиназы и при последующем применении этого препарата эффективность его снижается [Juhlin P. et al., 1999].

Эти факты являются дополнительным обоснованием использования плазмафереза для удаления таких антител и других токсичных молекул как в острой фазе развития инфаркта миокарда, так и в периоде реабилитации. Своевременное проведение курса плазмафереза на стадии **нестабильной стенокардии** позволяет предотвратить развитие инфаркта миокарда [Кубенский Г.Е., 1998]. После курса плазмафереза происходит нормализация уровня средних молекул, коагулограммы, липидного профиля с урежением числа суточных приступов стенокардии и повышением чувствительности к медикаментозной терапии и достаточно стойким клиническим улучшением [Соловьёва И.Н. и др., 2000; Мифтяхова Р.И. и др., 2003; Постников А.А. и др., 2006]. Кроме того, плазмаферез способствует нормализации и агрегатного состояния крови с исчезновением тромбоцитарных микроагрегатов, улучшением деформабильности эритроцитов и вязкости крови [Гаврилов О.К. и др., 2001; 2002]. Учитывая хроническое течение этой патологии, Ю.Н.Кузько и соавт. (2006) использовали программный плазмаферез по 1-2 сеанса ежеквартально на протяжении 3-5 лет, что позволяло стабилизировать липидный спектр и общее состояние больных.

Среди используемых методов эфферентной терапии находят место и *сорбционные* (гемо-, плазмо- и энтеросорбция) и *аферезные* - плазмаферез и их сочетания, включая и криопреципитацию [Гуревич К.Я., Костюченко А.Л., 1991; Абдуллаев А.А. и др., 1995; Шевченко И.А., Кельман Е.В., 1997; Koga N., 2001], и термическую модификацию аутоплазмы [Хохлова О.И., 1998; Власов С.В., 1999]. На улучшение реологических свойств крови направлен и метод гепарин-индуцированной экстракорпоральной преципитации холестерина (Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation – HELP-аферез), липопротеидов, триглицеридов, фибриногена и других «острофазовых» белков, в то время как уровень липопротеидов высокой плотности снижается незначительно и кратковременно

[Соколов А.А. и др., 1998; Климов А.Н. и др., 1999; Коновалов Г.А. и др., 2009]. Это достигается при *мембранном плазмаферезе* с добавлением гепарина и буфер-ацетатного раствора со снижением pH до 5,12. Образовавшийся преципитат вновь отфильтровывается, избыточный гепарин абсорбируется на ионообменном фильтре, pH нормализовывается бикарбонатным диализом, а плазма и клеточная масса крови одномоментно вновь реинфузируется пациенту в другую вену [Schuff-Werner P. et al., 1989, 1994; Walzl M. et al., 1998]. При этом, в одних случаях требуется длительный курс лечения, состоящий из еженедельных процедур в течение 13-20 месяцев для лечения тяжёлых коронарных расстройств [Park J.-W. et al., 1998], в других – всего 2 сеанса в течение 8 дней для коррекции мульти-инфарктной деменции после инсультов [Walzl M. et al., 1998]. Даже однократная процедура HELP-афереза приводила к улучшению коронарного и мозгового кровотока в среднем на 20% [Mellwig K.P. et al., 1998].

Возможно использование адсорбционных колонок из декстран-сульфат целлюлёзы [Yokoyama S. et al., 1985; Kojima S., 2001]. Кроме того, возможно и прямое удаление липопротеидов из цельной крови (DALI – direct adsorption of lipoproteins) сорбентом на основе полиакриламидных шариков. Перфузия 1,6 объёма крови через такой сорбент приводит к уменьшению концентрации ЛПНП и ЛП(а) на 60-70% без уменьшения уровня ЛПВП и фибриногена. Еженедельное (!) проведение такой процедуры в течение года у 63 больных показало как её безопасность, так и эффективность – существенное уменьшение количества инфарктов миокарда и необходимости аортокоронарного шунтирования с момента начала такого лечения (26 событий за предшествующие 3 года, и 6 – в последующий аналогичный период) [Bosch T. et al., 1993; Kobayashi A. et al., 2002].

Наиболее эффективно улучшают реологию и микроциркуляцию крови **каскадная плазмофильтрация**, когда полученная одним из методов плазма повторно пропускается через особый микропористый фильтр, который пропускает лишь низкомолекулярные белки (альбумины) и задерживает крупномолекулярные, в том числе и атерогенные липопротеиды [Messner H. et al., 1993; Yamamoto A. Et al., 2001; Bláha M.,2003; Klingel R. et al., 2003; Коновалов Г.А., 2004, 2005, 2009; Петухова Е.В., Коновалов Г.А., 2004; Bosh T., Wendler T., 2004; Coker M. et al., 2009]. Каскадный плазмаферез приводит к уменьшению концентрации общего холестерина на 67%, ЛПНП на 72%, ЛП(а) на 70%, тр на 54%, а ЛПВП всего лишь на 30% [Коновалов Г.А. и до., 2009]. В.М.Крейнес и соавт. (2009) показывают, что с помощью каскадного плазмафереза возможно быстрое и существенное уменьшение выраженности гиперлипидемии, сохраняющееся и через 3 недели после окончания процедур – коэффициент атерогенности уменьшался на 28% за счёт снижения уровня ЛПНП на 37,3% при увеличении ЛПВП на 10,4%. Применение термофильтрации с повышением температуры отделяемой плазмы до 38^{o}C ещё более увеличивает удаление

ЛПНП и уменьшает потери ЛПВП [Klingel R. et al., 2004; Krebs A. et al., 2004]. M.E.Ertorer и соавт. (2008) с успехом провели курс каскадного плазмафереза при семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии в течение беременности.

Тем не менее, учитывая достаточно большое разнообразие накапливающихся патологических продуктов - липопротеидов, апопротеидов, холестерина, триглицеридов, продуктов перекисного окисления липидов, среднемолекулярных олигопептидов, кининов, циркулирующих иммунных комплексов, а возможно, и каких-то аутоантител, достаточно полный терапевтический эффект можно ожидать и от обычного **плазмафереза,** когда с удаляемой плазмой на 100% удаляются и **все** находящиеся в ней продукты [Piolot A., et al., 1996; Габинский Я.Л. и др., 1999]. При этом в крови пациентов уровень холестерина снижается на 25%, триглицеридов - на 10%, фибриногена - на 18% при значительном улучшении клинических показателей [Соловьёва И.Н. и др., 1998; Кухарчук В.В. и др., 1999; Постников А.А. и др., 2004; Казаков Ф.И. и др., 2008]. При этом следует подчеркнуть, что сами авторы, использовавшие методы плазмообмена криосорбированной аутоплазмой отмечают, что реального увеличения эффективности удаления холестерина и атерогенных липопротеинов по сравнению с обычным неселективным плазмаферезом было не таким выраженным, как это представлялось ранее [Соколов А.А. и соавт., 2007].

Одним из показаний к плазмаферезу у больных с дислипидемией является развитие рабдомиолиза при применении статинов, проявляющегося миалгией, миопатией, мышечной слабостью, десятикратным повышением активности креатининфосфокиназы, увеличением уровня креатинина и миоглабина [Коновалов Г.А. и др., 2009].

Но и после аортокоронарного шунтирования нельзя считать задачу лечения ишемической болезни сердца выполненной, поскольку механизмы патогенеза атеросклеротического сужения сосудов продолжают действовать и плазмаферез в таких случаях также не теряет своего значения, позволяя на 50% снизить дозы медикаментов, увеличить до 96% пятилетнюю выживаемость таких пациентов и на 35,4% снизить развитие у них в течение пяти лет повторных инфарктов миокарда, повысить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить качество их жизни [Кривозубов Е.Ф., 1997]. Показаниями к плазмаферезу у таких больных являются появление приступов стенокардии, признаков гиперкоагуляции, гемоконцентрации, гиперхолестеринемии [Тонконогов А.Ф. и др., 2003]. Кроме того, даже перед предстоящей операцией плазмаферез позволяет улучшить реологию крови и снизить риск послеоперационных кровотечений [Бойцова М.Ю. и др., 2003]. Следует отметить, что использование плазмафереза в раннем послеоперационном периоде после операций на аорте и магистральных артериях позволяет избежать развития многих осложнений и полиорганной недостаточности [Соловьёва И.Н. и др., 2009].

В последние годы всё большее распространение получают менее травматичные методы чрескожной чреспросветной ангиопластики коронарных артерий. Однако и после таких операций высокой остаётся частота ранней окклюзии и рестенозов этих сосудов в результате развития тромбозов, поскольку для таких состояний характерны гиперкоагуляция, повышенная агрегация тромбоцитов и вязкость крови на фоне высокого уровня атерогенных липидов. Следует иметь в виду и то, что после восстановления кровотока в зоне острого инфаркта миокарда после ангиопластики некротические массы попадают в системный кровоток и индуцируют реакцию «острой фазы» с развитием гиперкоагуляции, гиперфибриногенемии и ухудшением реологии крови. Курсы плазмафереза на 3-5 сутки после операции с удалением 40-50% ОЦК за процедуру способствовали снижению вязкости плазмы, агрегации эритроцитов и уровня фибриногена [Гофман Е.А., Яковлева С.В., 2007]. Поэтому представляется целесообразнным включение плазмафереза в схему предоперационной подготовки таких больных и послеоперационной профилактики ранних рестенозов коронарных сосудов [Морозов Б.Н. и др., 1999]. П.И.Данилюк и соавт. (2002) проводили курсы плазмафереза у 89 больных с гиперлипидемией после операций аортокоронарного шунтирования или коронарной ангиопластики, что улучшило показатели липидного обмена (снижение уровня триглицеридов на 36,2%, общего холестерина на 44,5%, пре-β-липопротеидов на 46,7%). А.В.Копелец и соавт. (2003), проводя курсы плазмафереза через 6-20 месяцев после коронаропластики отмечали снижение уровней IgM и ЦИК, а также таких цитокинов, как ФНОα и IL1

Положительное воздействие плазмафереза сказывается на реологических и коагулологических показателях, в улучшении микроциркуляции [Кривозубов Е.Ф. и др., 1998]. Приступы стенокардии становятся более редкими и лёгкими, уменьшается потребность в медикаментах, снижается потребность в стационарном лечении [Гаврилов О.К., Гаврилов А.О., 1995; Постников А.А. и др., 1998]. Положительный клинический эффект курсов мембранного плазмафереза у больных с ишемической болезнью сердца с урежением и облегчением приступов наблюдается у 70-86% больных [Кубенский Г.Е. и др., 1999; Шабалин В.Н. и др., 1998]. При этом эффективность гемосорбции и плазмафереза при прогрессирующей стенокардии, доходит до 93% и 71%, однако при сопутствующей хронической сердечной недостаточности не превышает 40% и 20% соответственно [Корякова Н.Н. и др., 1996]. При ишемической болезни сердца с гиперлипидемией курсы плазмафереза в сочетании с УФО крови целесообразно проводить до двух раз в год [Филько В.Н. и др., 1999].

Ещё более показанным плазмаферез является у больных с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета. Е.И.Соколов и соавт. (1999) после курсов плазмафереза у 87% больных со стенокардией напряжения III функционального класса, резистентной к проводимой ранее лекарственной

терапии, отмечали снижение интенсивности болевого синдрома с улучшением и показателей ЭКГ. Возможно, этому способствовало улучшение реологических свойств крови с нормализацией перфузии миокарда. Существенно улучшался и периферический кровоток в нижних конечностях, особенно у больных с диабетическими ангиопатиями. При аневризме брюшной аорты и мультифокальных атеросклеротических поражениях магистральных сосудов плазмаферез способствовал снижению протромбинового и тромбинового времени, спонтанной агрегации тромбоцитов и фибринолиза, а также и вязкости крови [Мухамадеев И.С., 2005].

Положительных результатов при ишемической болезни сердца и периферических сосудов достигали и лазерным (гелий-неоновым или инфракрасным) облучением крови [Логвинов Н.Л., Самойлова Е.В., 1999; Соколов Е.И. и др., 1999; Шано В.Н. и др., 1999]. Обнаружен выраженный терапевтический эффект внутрисосудистого (как внутривенного, так и внутриартериального) лазерного облучения крови у больных с облитерирующими процессами в сосудах нижних конечностей, позволяющего в 2-3 раза увеличить расстояние, которое может пройти пациент до начала болей в мышцах. После лазерного облучения улучшается коллатеральное кровообращение с наступлением чувства потепления в дистальных отделах конечностей. Удавалось добиться заживления местных некротических язв на пальцах стопы или добиться более быстрой демаркации отделов с необратимыми повреждениями для более экономной ампутации [Лосев Р.З., Царёв О.А., 1998]. Отмечается, что лазерное облучение крови предотвращало ухудшение капиллярного кровотока, наступающего при проведении дискретного плазмафереза [Марченко А.В. и др., 2003]. Кроме того, после квантовой гемотерапии значительно улучшались такие функциональные показатели эритроцитов как деформабельность и агрегационная способность с нормализацией агрегатного состояния их мембран [Ефимов А.С. и др., 2004]. Положительный эффект в лечениим облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей обеспечивается и при проведении гемосорбции [Перепелица В.Н., 2007].

Аэроионотерапия с помощью «люстры» Чижевского также обладает антиатеросклеротическим воздействием на организм, кроме того замедляет более чем на 20% свёртываемость крови и на 40% может усиливать фибринолиз [Скипетров В.П., 1995, 2005].

Практически постоянным спутником атеросклероза сосудов является и ***артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь)***. При некоторых её формах, в частности - *первичной (эссенциальной) гипертензии*, ведущую роль играют аутоиммунные механизмы. Повышенный уровень IgG (от 20 до 40% таких больных) сопровождается высоким содержанием аутоантител к α_1-

адренорецепторам. Кроме того, аутоантитела к нуклеарным структурам и гладким мышцам находятся у этих больных также в высоких концентрациях [Luther H.-P. et al., 1997]. Артериальная гипертензия характеризуется и накоплением триглицеридов и липопротеида (а) [Мингазетдинова Л.Н. и др., 2001].

Артериальная гипертензия встречается значительно чаще у больных сахарным диабетом, особенно при развитии диабетической нефропатии, а при сахарном диабете 2-го типа гипертензия представляется частью синдрома, состоящего также из ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии [Shantaram V., 1999]. Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета увеличивает риск смерти для пациента в 4-7 раз, по сравнению с таким риском у человека с нормальным артериальным давлением и без диабета. Если же гипертензия сочетается с диабетической нефропатией то в течение последующих 10 лет риск смерти достигнет 80%. Некоторого снижения такого риска можно достигнуть гипотензивными препаратами и диуретиками [Sawicki P.T. et al., 1997], что, однако, не затрагивает патогенетические механизмы развития этих осложнений.

Плазмаферез также находит себе место в терапии **гипертонической болезни** [Гаврилов А.О. и др., 2003; Табакьян Е.А. и др., 2003]. И.Г. Ализаде и Н.Т. Караева (1996) отмечали, что после курса плазмафереза практически у всех больных наступало снижение артериального давления (особенно после первого сеанса), прекращались головные боли, головокружения, боли в области сердца. При этом дозы гипотензивных препаратов можно было снизить примерно на 54%, а у некоторых больных и полностью отменить. После выписки положительный эффект удерживался до года. Положительные сдвиги на реоэнцефалограмме проявлялись повышением кровенаполнения с устранением асимметрий и признаков затруднения венозного оттока. Плазмаферез оказывался одинаково эффективным у больных как с гипо-, так и гиперкинетическим типом мозгового кровообращения. Курсы плазмафереза у больных с так называемой мягкой или умеренной артериальной гипертензией в сочетании с гиперхолестеринемией также помогали добиться быстрого снижения как артериального давления, так и содержания липидов крови [Стрепетова Н.А. и др., 2003].

Однако простое снижение артериального давления далеко не всегда является благотворным. Надо учитывать, что при известном сужении мозговых сосудов уменьшение артериального давления может снизить перфузию каких-то отделов головного мозга и увеличить риск развития там дегенеративных процессов, в частности болезни Альцгеймера [Guo Z. et al., 1996; Pahor M. et al., 1997]. И это следует учитывать при назначении гипотензивных препаратов.

Следует отметить положительный эффект небольших доз диуретиков при «систолической гипертензии», предупреждающих не только гипертонические кризы, но и инсульты и инфаркты миокарда [Pahor M. et al., 1997]. Не надо

забывать, что диуретическая терапия здесь выступает как один из видов той же эфферентной терапии, подчёркивая при этом значимость выведения патогенных гуморальных вазоактивных агентов.

Эфферентная терапия находит себе применение и в лечении нарушений **сердечного ритма** - как приступов мерцательной аритмии, так и экстрасистолии. При этом курсы гемосорбции и плазмафереза у 80% больных способствовали прекращению или урежению этих приступов на период 1,2-16,8 месяцев [Недоступ А.В. и др., 1996]. Эффективность такой терапии авторы видят в улучшении реологии крови, коррекции дислипидемии и удалении циркулирующих иммунных комплексов, увеличивающих риск аритмий.

Амилоидоз

Впервые термин **amyloid** использовал Р. Вирхов более 100 лет назад при описании аморфных, нерастворимых белковых волокон в различных органах, чаще всего у пожилых людей. В настоящее время амилоидоз считается диффузным системным процессом внеклеточной инфильтрации амилоидными волокнами с деструкцией нормальных окружающих тканей. Эти белки могут состоять из моноклональных иммуноглобулинов, преальбумина (транстиретина), β_2-микроглобулина, сывороточного белка А или полипептидных гормонов.

Различают 3 главных типа амилоидоза:

- *первичный амилоидоз* с отложением иммуноглобулинов;
- *семейный амилоидоз;*
– *реактивный (вторичный) амилоидоз*.

Первичная форма амилоидоза является наиболее частой формой приобретенного амилоидоза. Амилоидные фибриллы при этом состоят из лёгких цепей моноклональных иммуноглобулинов. В клинической картине доминируют сердечные, лёгочные, суставные, почечные и неврологические симптомы. Возможно развитие и холестаза с тяжёлой печёночной недостаточностью [Ruiz-Laiglesia F.J. et al., 1998].

Семейный амилоидоз, или наследственный амилоидный синдром, чаще всего связан с мутацией сывороточного белка транстиретина. Наиболее частый клинический тип – семейная амилоидная полинейропатия и кардиомиопатия рестриктивного типа.

Вторичный амилоидоз возникает как осложнение ряда хронических болезней, таких как ревматоидный артрит. В этих случаях фибриллы состоят из сывороточного белка амилоида А. При этом доминируют почечные симптомы [Hastryp Svendsen I. et al., 1998].

Дополнительно выделяют термин «***сенильный сердечный амилоидоз***», независимо от подтипа. В настоящее время его чаще называют «*системный*

сенильный амилоидоз». При этом описывают 3 отдельных возрастных белковых прекрузоров такой формы амилоидоза: изолированный предсердный амилоид, нормальный и генетически нарушенный транстиретин. При аутопсии лиц старше 60 лет отложения амилоида в сердце обнаруживают в 50-91% случаев. В 60% выявляется лишь изолированный предсердный амилоидоз, не имеющий клинического значения, в отличие от инфильтраций желудочков при первичном и семейном амилоидозе [Zieman S.J., Fortuin N.J., 1999].

В настоящее время отмечается тенденция отхода от традиционного связывания появления признаков сердечной недостаточности у пожилых людей с коронарным атеросклерозом. Всё чаще обращается внимание на отложение амилоида в сердечной мышце, что приводит к расстройствам проводимости и аритмиям – от выключения синусового узла, сино-аурикулярного блока до расстройств внутрижелудочковой проводимости. Желудочковые экстрасистолии - наиболее частый вид аритмии, возможны и суправентрикулярные тахикардии. Другим последствием амилоидоза миокарда является развитие рестриктивной кардиомиопатии. По мере отложения амилоида стенки миокарда утолщаются с уменьшением объёма полости желудочков. «Жёсткость» миокарда также снижает ударный объём. Снижение минутного объёма сердца требует тахикардии, что создаёт главную проблему большей недостаточности диастолы, нежели систолы (в противоположность коронарной болезни). Ортостатические симптомы более часты, чем ангинозные. Сопутствующие признаки периферической нейропатии поддерживают диагноз амилоидоза. У большинства больных обнаруживают моноклональные иммуноглобулины в сыворотке крови и моче. ЭКГ показывает признаки «псевдоинфаркта», но без коронарных нарушений. Лучшая диагностика – ЭХО-кардиография, которая определяет утолщение задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Расширение полости левого предсердия указывает также на рестриктивный характер кардиомиопатии [Benson M.D., 1997]. Вовлечение почек в этот процесс сопровождается протеинурией с нефротическим синдромом и отёками, но при нормальном уровне креатинина и азота мочи. При амилоидозе клоны плазматических клеток в костном мозге начинают воспроизводить амилоидогенные иммуноглобулины, которых известно уже более 50 [Falk R.H. et al., 1997].

Семейный амилоидоз составляет 10% от общего числа больных. Причинами являются различные генетические мутации, способствующие появлению фибриллогенных протеинов. Наиболее частыми амилоидогенными протеинами являются вырабатываемые в печени тироксин и транстиретин. У большинства больных выявляется прогрессирующая восходящая периферическая сенсомоторная нейропатия, ортостатическая гипотензия и нарушения моторики кишечника, ангидроз, импотенция, аритмии и желудочно-кишечные расстройства –

тошнота, рвота, диарея, истощение. Реже – сердечные и почечные проявления [Anan I. et al., 1999].

Семейная *амилоидная полинейропатия* проявляется с 20-летнего возраста и сочетается с разной степени выраженности висцеральным амилоидозом. Сердечные проявления долго остаются бессимптомными и выявляются лишь при сердечных перегрузках или при операциях [Nihoyannopoulos P., Hawkins P., 1998]. Продолжительность жизни от 3 до 6 лет. Следует отметить, что в этих случаях ортотопическая трансплантация печени может полностью предотвратить синтез транстиретина и улучшить периферическую нейропатию, однако у пожилых лиц обычно проводится лишь симптоматическая и поддерживающая терапия [Zieman S.J., Fortuin N.J., 1999].

У пожилых лиц и страдающих болезнью Альцгеймера также обнаруживают признаки **церебральной амилоидной ангиопатии**, являющейся важным патогенетическим фактором сосудистых расстройств головного мозга и даже внутримозговых геморрагий. Одной из причин этого является мутация пресенилина-1, от которого и зависит возрастание отложения β-амилоида [Jamada M. et al., 1997].

Иммуноглобулиновый амилоидоз характеризуется внеклеточным отложением амилоидных фибрилл, содержащих моноклональные иммуноглобулины («лёгкие цепи»). В таких случаях они являются продуктами В-лимфоцитов. Это заболевание также обычно является системным с мультиорганными поражениями. Однако бывают и изолированные поражения отдельных органов, включая трахею и трахео-бронхиальное дерево, ткани глазницы, урогенитальный тракт (мочеточники) и подкожную ткань [Hamidi Asl K. et al., 1999].

Амилоид β (Aβ) является главным компонентом фибрилл, отлагающихся в сенильных бляшках и мозговых сосудах больных с болезнями Альцгеймера и Дауна. Эти пептиды известны как нормальные компоненты плазмы, спинномозговой жидкости и паренхимы мозга. Возрастание содержания растворимого Aβ (sAβ) в головном мозге таких больных предшествует отложениям Aβ, показывая этим, что частицы sAβ могут быть прекрузорами, отлагающимися в фибриллах. sAβ в плазме связаны главным образом с липопротеидами высокой плотности. Обнаружено, что у больных спорадической формой болезни Альцгеймера содержание sAβ возрастало в 2,3 раза по сравнению со здоровыми людьми соответствующего возраста, но ещё более выраженное возрастание - в 8-20 раз обнаружено у больных болезнью Дауна. Эти данные показывают, что диссоциация sAβ может способствовать их переходу и накоплению в ткани головного мозга в результате снижения их клиренса (выведения из плазмы) [Matsubara E. et al., 1999]. M. Jensen и соавт. (1999) также обнаруживали

возрастание Аβ42 («длинная молекула» белка) на начальной фазе болезни Альцгеймера.

Нам представляется, что и при такой форме «болезней накопления», как амилоидоз, эфферентная терапия может обеспечить элиминацию этих патологических продуктов и сгладить, тем самым, клинические проявления амилоидоза, замедлить его прогрессирование.

Опухолевые заболевания

Эксперты ВОЗ показывают весьма неутешительную статистику двукратного возрастания количества больных злокачественными опухолями за последние 30 лет, что в перспективе грозит вновь удвоением к 2020 году и утроением к 2030 году.

Опухоли, особенно злокачественные, конечно, требуют хирургического удаления и последующей лучевой или химиотерапии, но и эфферентная терапия также имеет свои показания, связанные как с проведением детоксикации, облегчающей последующее оперативное вмешательство, так и с ликвидацией токсических последствий лучевой и химиотерапии.

Развитие самой опухоли сопровождается появлением и накоплением целого ряда патологических метаболитов, являющихся в значительной степени причиной астенизации больных, дистрофии и нарастающей кахексии. Раковая интоксикация является одним из видов эндогенной интоксикации. Возрастание в крови содержания небелкового азота, мочевины, аммиака свидетельствует о резком усилении белкового распада со снижением детоксикационной и выделительной функций печени и почек. Клиническая картина раковой интоксикации характеризуется общей слабостью, повышенной утомляемостью, адинамией, тахикардией, тошнотой и снижением аппетита, бледностью и землистым оттенком кожи, потливостью, лихорадкой, болями в мышцах и головными болями, расстройствами сна, анемией, мышечной дистрофией, умньшением массы тела [Помозгов А.И., Баран Л.А. и др., 1988].

Все эти явления определяют показания к детоксикации и эфферентной терапии онкологических больных, главным образом в порядке подготовки к предстоящей операции. Детоксикация ещё более показана при наличии механической желтухи при сдавлениях опухолевым процессом желчевыводящих путей. Нередко присоединяются и воспалительные процессы. А.В.Антоненко и В.Н.Волкова (1998) докладывали о проведении эфферентной терапии 222 больным перед онкологическими операциями, что способствовало снижению тяжести операционного стресса, уменьшению потребности в медикаментозной поддержке, частоты послеоперационных осложнений. Такие процедуры требовались и в послеоперационном периоде для ликвидации возникавших

токсико-септических осложнений. С.Н.Скорняков (1999) выделяет «послеоперационный синдром» в хирургии рака лёгкого, когда после операции развивается эндотоксемия, активация перекисного окисления липидов, гиперкоагуляция. Применение гемосорбции, внутривенного лазерного облучения крови с малопоточной мембранной оксигенацией крови снижало частоту послеоперационных осложнений и госпитальную летальность. Такие же благоприятные результаты применения плазмафереза получены и после операций по поводу опухолей желудочно-кишечного тракта [Гайнутдинова Л.Ф. и др., 1999].

Уже более 100 лет известна связь опухолевых процессов с наклонностью к тромбообразованию в периферических сосудах, проявляющихся мигрирующими тромбофлебитами, тромбозами глубоких вен нижних конечностей и малого таза, тромбоэмболией легочных и периферических артерий, что встречается у 15-45% больных, а в послеоперационном периоде у 55% больных. Эти изменения носят системный характер и не зависят от вида опухолей [Дубина М.В., 1998; Kakker A.K., Williamson R.C.N., 1998].

Возможно развитие признаков ДВС-синдрома с геморрагиями и потреблением факторов свёртывания и тромбоцитов. Кроме того, некоторые химиотерапевтические препараты (L-аспарагиназа, митомицин, цисплатин) также связаны с развитием тромботических осложнений. В частности, высокие дозы химиопрепаратов при трансплантации костного мозга нередко приводят к вено-окклюзивным поражениям печени. Опухолевые клетки сами могут активизировать коагуляционный каскад, выделяя свои прокоагулянтные факторы и стимулируя протромботические свойства клеток крови [Falanga A., 1998].

Развитие опухолей тесно связано с состоянием иммунной защиты. При иммунодефиците возникновение опухолей происходит в 100-1000 раз чаще, чем в популяции. Иммуносупрессивная терапия, жизненно важная для предотвращения реакций отторжения в трансплантологии, также способствует увеличению частоты развития опухолей в 4-100 раз. Известный канцерогенный эффект ряда химических соединений, вирусов, проникающей радиации во многом связан с развитием вторичного иммунодефицита. Самой яркой иллюстрацией этого является огромная частота возникновения злокачественных опухолей у больных СПИДом, являющихся у них одной из основных причин смерти. Также велика частота возникновения опухолей у лиц, подвергшихся радиационным поражениям. Да и сам опухолевый процесс способствует иммунодепрессии, особенно если учесть развитие сопутствующей эндогенной раковой интоксикации. Кроме того, и хирургическая операция с неизбежным стрессом способствует иммуносупрессии в течение 2-4 недель после неё. К тому же все виды химио- и лучевой терапии также приводят к вторичному иммунодефициту - снижается

количество Т-лимфоцитов, которые имеют важное значение в разрушении опухолевых клеток.

Наиболее сильным иммунодепрессивным свойством обладает лучевая терапия, оказывающая прямое повреждающее воздействие на лимфоидную ткань и циркулирующие лимфоциты. Этот эффект сохраняется не менее двух лет после облучения. Большинство противоопухолевых препаратов также угнетают иммунные реакции. Некоторые из них (6-меркаптопурин, цитозар, метотрексат в комбинации с лейковорином и 5-фторурацилом) также угнетают Т-лимфоциты. Клеточно-опосредованный иммунитет угнетают циклофосфан и фосфамид [Помозгов А.И., Баран Л.А и др. , 1988].

В настоящее время всё более широкое распространение приобретает высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга. Однако в таких случаях развивается картина выраженного иммунодефицита, как клеточного, так и гуморального звеньев, в течение 12-18 месяцев, а у 20% и через 18 месяцев сохраняется слабость, депрессивное состояние, низкая работоспособность, частые рецидивирующие простудные заболевания [Ларионова В.Б. и др., 2001]. Присоединение даже слабовирулентной инфекции в таких случаях нередко приводит к серьёзным септическим осложнениям с тяжёлым эндотоксикозом, что зачастую сводит на нет успешную коррекцию основного заболевания с последующим трагическим исходом.

Любые экзо- и эндогенные антигены должны захватываться макрофагами, а цитостатики уменьшают их количество в организме, в то время как активированные макрофагами антигены должны были бы способствовать превращению Т- и В-лимфоцитов в иммунобласты, являющиеся предшественниками эффекторных клеток – Т-киллеров и плазматических клеток, продуцентов антител.

Все воздействия на организм, подавляющие пролиферацию (облучение, цитостатики, антиметаболиты) приводят к уменьшению образования эффекторных клеток и ослаблению функции Т-киллеров. Это и вызывает угнетение способности организма формировать клеточно-опосредованные и гуморальные иммунные реакции.

От качества иммунной защиты зависит как система распознавания малигнизированной опухолевой клетки, так и своевременное её уничтожение. В организме в процессе постоянного обновления клеток и других тканевых структур появляются дефектные образования, зачастую с элементами злокачественного роста. Иммунная система должна немедленно распознать и уничтожить такую клетку с изменённой антигенной структурой. Изучение динамики развития трансплантированных опухолей у животных даёт основание утверждать, что иммунная система может распознать и уничтожить 10^5 - 10^6 малигнизированных клеток. Превышение этого количества чревато иммунным истощением

(«параличом») с последующим прогрессирующим и неуправляемым ростом новообразования. У трети больных, подвергшихся радикальной операции, в организме остаётся некоторое количество опухолевых клеток, и в условиях нарушенного иммунитета оставшиеся опухолевые клетки могут быть причинами развития рецидивов и метастазов.

Следует учитывать и возможную роль «сосудистого эндотелиального фактора роста» - главного медиатора ангиогенеза, способствующего неоваскуляризации солидных опухолей, без чего был бы невозможен их прогрессирующий рост. Активизация этого фактора способствует также и пролиферативной диабетической ретинопатии, прогрессированию ревматоидного артрита и псориаза. Моноклональные антитела к этому фактору, подавляя ангиогенез, способствуют и замедлению роста солидных опухолей [Presta L.G. et al., 1997].

Всё это заставляет считать крайне важными все меры по восстановлению нормального уровня иммунной защиты у онкологических больных, от чего в прямую зависит эффективность всего комплекса лечебных воздействий и продолжительность их жизни. При этом, конечно, нельзя игнорировать общеизвестные методы специфической и неспецифической иммунотерапии, медикаментозной и опосредованной - обычные бактериальные вакцины (БЦЖ, оспенные, коклюшные и т.п.), полисахариды (зимозан, пирогенал, продигиозан), индукторы эндогенного интерферонообразования. Известно, что левамизол (декарис) и интерферон повышают выживаемость онкологических больных.

Но нельзя забывать и одного из самых мощных методов иммунокоррекции - **эфферентную терапию**. Краеугольный принцип последней заключается в ликвидации исходных причин, вызвавших иммунодефицит. Среди них ведущую роль играет эндотоксикоз и, не сняв этого пресса с иммунной системы, трудно рассчитывать на существенный и продолжительный эффект иммуностимулирующей терапии. А наиболее эффективным методом нормализации гомеостаза является плазмаферез.

С другой стороны, хорошо известен иммуностимулирующий эффект квантовой фотогемотерапии - ультрафиолетового и лазерного облучения крови. Однако продолжает дискутироваться сама возможность использования методов квантовой терапии при онкологических заболеваниях, принимая во внимание известный канцерогенный эффект ультрафиолетового облучения. Однако механизмы воздействия солнечного облучения кожи более тепловые, нежели собственно ультрафиолетовые (за исключением меланом) и их ни в коем случае не следует смешивать с облучением ультрафиолетовыми лучами ограниченного объёма крови - до 2 мл/кг массы тела, создающим иммуностимулирующий эффект. Кроме того, в литературе немало сообщений об успешном применении УФО крови у онкологических больных в послеоперационном периоде, в основном как способа профилактики и лечения инфекционных осложнений.

Не менее выражен иммуностимулирующиё эффект монохроматического лазерного облучения крови, который более безопасен и лишён многих потенциальных опасностей. Н.Н.Блинов и соавт. (1997), испытывая действие инфракрасного лазерного облучения зоны опухоли в эксперименте, убедились в отсутствии стимулирующего воздействия его на темпы опухолевого роста. Б.Н. Зырянов и соавт. (1997, 1998) делятся опытом применения лазерного облучения крови (более 6000 сеансов) для лечения предраковых и хронических заболеваний желудка, для профилактики и лечения послеоперационных осложнений у больных раком лёгких, для коррекции послеоперационных нарушений у больных раком желудка, для предупреждения и лечения лучевых осложнений кожи и слизистых у больных с опухолями головы и молочных желез. Показана стимуляция репаративных процессов, обезболивающее действие, но без признаков стимуляции роста опухоли и метастазов. Лазерное облучение снижало частоту ранних и поздних лучевых повреждений окружающих опухоль нормальных тканей, оказавшихся в зоне воздействия лучевой терапии. Положительного результата использования низкоэнергетического инфракрасного излучения в комбинированной лучевой терапии папилломатоза гортани с трёхлетней безрецидивной выживаемостью добились В.Г. Андреев и В.А. Панкратов (1997). Лазерное облучение крови способствовало улучшению её реологических свойств и микроциркуляции со снижением послеоперационных осложнений при злокачественных опухолях желудка и толстого кишечника [Карабанов Г.Н. и др., 1998].

Н.Ф.Гамалея и соавт. (1988) экспериментально доказали положительное воздействие лазерного облучения крови при онкологических заболеваниях. Они отметили выраженное изменение в структуре первичной опухоли, вплоть до гибели клеток опухоли, при внутрисосудистом облучении крови низкоинтенсивным He-Ne-лазером. Метастазы у облучённых животных имели гораздо меньшие размеры и чёткую форму, чем у необлучённых.

Однако лучевая и химиотерапия приводит не только к иммунодефициту. Последствия химиотерапии складываются из кумуляции цитостатических препаратов, токсичных не только для опухолевых клеток, но и остальных тканевых структур организма [Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И., 1984; Кумыкова Ж.Х., 1997]. Вторичные метаболические расстройства, в том числе - лейкопения (ниже $2{,}0 \cdot 10^9$/л), анемия (гемоглобин ниже 60 г/л), тромбоцитопения (ниже $50 \cdot 10^9$/л), создают предпосылки для развития геморрагических и инфекционных осложнений с комплексом полиорганных расстройств. Кроме того, химиотерапия способствует *распаду* оставшихся после операции элементов опухолевых тканей (*метастазов)*, что сопровождается накоплением деградированных белков, липопротеидов, олигопептидов, и ведёт к дополнительной астенизации и *опухолевой кахексии*. При использовании разных методов облучения

присоединяются воздействия перекисных соединений (перекиси ненасыщенных жирных кислот), фенола, кетоальдегидов, олигопептидов средней молекулярной массы, молекул со *свободными радикалами* [Кузин А.М., Копылов В.А., 1983].

Лучевая терапия вызывает изменения не только в опухоли, но и в окружающих нормальных тканях. При этом в различных органах такие осложнения проявляются через разное время. Так, лучевые ожоги кожи возникают практически сразу после облучения, острый радиационный пневмонит - через 2 месяца, радиационный перикардит - через 6-9 месяцев, радиационно-индуцированные саркомы - через 10-15 лет. Обнаружена также связь лучевой и химиотерапии, проводимых в детском возрасте, с появлением опухолей головного мозга и нейрофиброматоза у взрослых [Little M.P. et al., 1998]. Описаны также и другие изменения в лёгких, сердце, желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, в костях [D'Sousa R.J. et al., 1997; Libshitz H.I., 1997]. Это значительно осложняет состояние больных, препятствует своевременному повторению последующих плановых курсов химиотерапии.

Всё это оправдывает показания к эфферентной терапии у онкологических больных не только в порядке подготовки к операции или при возникновении гнойно-воспалительных осложнений после оперативного лечения [Пузанкова Т.В. и др., 2006], но и с целью ликвидации негативных последствий лучевой и химиотерапии [Гаврилов А.О., Кирсанов И.С., 1999; 2000]. M. Kodama и соавт. (1984) считали, что плазмаферез, помимо выведения токсичных веществ, способен значительно улучшить иммунологический статус и гомеостаз в целом, в том числе и при проведении противораковой иммуномодуляции. В частности, описаны тяжёлые последствия приёма гемситабила с возникновениеv не только тромбоцитопении, но и тромботической микроангиопатии с развитием полиорганной недостаточности. И только с помощью плазмообмена удавалось ликвидировать такие последствия и в дальнейшем продолжать лечение больных [Finkenwirth P. et al., 2009; Saif M.W. et al., 2009].

Наибольший опыт экстракорпоральной детоксикации и эфферентной терапии был накоплен в Киевском научно-исследовательском рентгено-радиологическом онкологическом институте - 700 процедур гемосорбции у 621 больного и среди показаний к ней существенное место занимали лейкопения и другие последствия химио- и лучевой терапии [Помозгов А.И., Баран Л.А., 1988]. Показаниями являлись выраженная интоксикация (исходная и возникшая в ходе лучевой- и химиотерапии), повышенная индивидуальная чувствительность к этим методам или препаратам, угнетение органов кроветворения с лейкопенией, нарушения функций печени и почек, передозировки. В последнем случае или при «ударных» дозах гемосорбцию проводили как можно раньше после сеанса лучевой или химиотерапии в сочетании с форсированным диурезом. Гемосорбция в первые сутки после ударной дозы химиотерапии позволяла избежать тяжёлой лейкопении

и других осложнений. Только благодаря интенсивной детоксикации удавалось в ряде случаев провести полный курс противоопухолевой терапии.

Плазмаферез с успехом использовался в интенсивной терапии миелотоксического агранулоцитоза у онкологических больных [Легеза В.И., 1995; Андрюхин В.И., Артеменко А.Г., 1996] и лейкопении у 24 больных лимфогранулематозом, подвергшихся интенсивной лучевой терапии [Беляков С.А. и др., 1991]. После плазмафереза с удалением 1500-2200 мл плазмы наблюдалась отчётливая нормализация уровня средних молекул, креатинина, мочевины, белковых фракций. Число лейкоцитов в процессе лучевого воздействия снизилось с 5,47 до $3,01 \bullet 10^9$/л, но после плазмафереза поднялось до $4,62 \bullet 10^9$ /л и через неделю удерживалось на уровне $4,46 \bullet 10^9$/л.

Подтверждением этому является и наш собственный небольшой опыт использования плазмафереза в процессе лучевой и химиотерапии у 23 больных раком поджелудочной железы [Воинов В.А. и др., 2000]. При этом тяжёлом виде онкопатологии, при котором операбельность опухоли не превышает 50%, лучевая- и химиотерапия зачастую представляется практически единственным методом лечения. Однако тяжёлый исходный фон эндотоксикоза, особенно при неудалённых опухолях, значительно усугублялся химио- и лучевым воздействием, что часто делало невозможным проведение полноценного курса такого лечения.

Вначале привлечение методов эфферентной терапии было обусловлено нарастающей лейкопенией, грозившей прерыванием курса лучевой терапии. После первых сеансов плазмафереза удавалось восстановить исходный уровень лейкоцитов и продолжить лечение. В дальнейшем тактика заключалась в превентивных сеансах плазмафереза, не дожидаясь таких осложнений. Эти сеансы стали проводить еженедельно в течение месяца. При этом также развивались осложнения, но частота и тяжесть их в основной и контрольной группах существенно различались. Последнюю группу составляли больные раком поджелудочной железы, сопоставимые по стадии и тяжести с больными основной группы, получавшими только лучевую и химиотерапию, но без плазмафереза. Плазмаферез способствовал лучшей переносимости лучевой и химиотерапии. Такие наиболее частые осложнения, как анорексия, тошнота и рвота наблюдались в 3 раза реже, а более серьёзные расстройства (стоматит и энтерит) не развивались вообще. Смягчалось и токсическое подавление функции органов кроветворения. Анемия, лейко- и тромбоцитопении развивались также в 2-3 раза реже. При проведении плазмафереза не приходилось прерывать лечения из-за нарастающего эндотоксикоза.

С.В.Рудой (1998) также сообщает о положительном действии плазмафереза у 30 онкологических больных, получавших паллиативные курсы лучевой и химиотерапии. На фоне улучшения общего состояния и самочувствия на 34%

снижался уровень веществ среднемолекулярной массы и на 38% - лейкоцитарный индекс интоксикации. Более стабильные результаты были достигнуты при параллельном проведении энтеросорбции, лазерного облучения крови и непрямого электрохимического окисления крови.

С.С.Бессмельцев и К.М.Абдулкадыров (2002) с целью коррекции токсемического синдрома при злокачественных заболеваниях системы крови первую процедуру плазмафереза совмещали с началом химиотерапии или проводили его на день раньше. Последняя процедура плазмафереза завершала программу химиотерапии. И каждый очередной цикл химиотерапии осуществлялся на фоне плазмафереза.

Показания к эфферентной терапии при лучевой терапии не могут вызвать сомнений, поскольку противоопухолевый эффект облучения наступает лишь в течение этого процесса, а после сеанса образовавшиеся в ходе его перекисные соединения противоопухолевым действием уже не обладают, но повышают общий уровень эндотоксемии с появлением ряда вторичных токсичных метаболитов, повреждающих и здоровые ткани организма. Однако при химиотерапии может возникнуть опасность преждевременного выведения противоопухолевых химиопрепаратов, что может свести на нет эффект такого лечения.

В то же время известно, что наибольший противоопухолевый эффект эти виды терапии достигают также во время самого введения химиопрепаратов, после же него остаточные их концентрации уже не столь канцероцидны, но сохраняют свою токсичность для всех остальных нормальных тканей. Поэтому их целесообразно вывести из организма, также как и продукты возбуждаемых ими вторичных метаболических каскадов, а, главное, продукты распада опухолевых клеток, поскольку сам организм не в состоянии справиться с такой лавиной токсичных веществ, практически - с *самоотравлением*. С другой стороны, своевременное проведение эфферентной терапии позволит значительно повысить эффективность как хирургических, так и химиотерапевтических методов лечения в онкологии.

Фармакокинетика большинства противоопухолевых препаратов достаточно однородна и заключается в достижении максимальной концентрации препаратов в крови в момент и в самые ближайшие часы после их введения. Уже через 12 часов более половины их исходного количества выводятся из организма [Смолянская А.З., Тугаринов А.А., 1976; Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И., 1984; Zaharko O.S. et al., 1977; Yule S.M., Bodoly A.V et al., 1996]. Поэтому вполне оправданными могут быть два подхода: как проведения сеанса плазмафереза уже на следующий день после введения химиопрепарата, так и эфферентной терапии после завершения полного курса химиотерапии. В первом случае сеансы плазмафереза могут быть «привязаны» к этапам введения препаратов, во втором

- проведение непрерывного курса плазмафереза (3-4 сеанса через 1-2 дня). Известны эффекты детоксикации и с помощью энтеросорбции [Энтеросорбция, 1991], в том числе и у онкологических больных [Ise Michimoto, Hayashi Hideo, 1996].

В **онкогематологии** значительные расстройства гомеостаза развиваются после высокодозной химиотерапии, вызывающей практически полное подавление всех ростков костного мозга, на фоне которого проводится трансплантация костного мозга (стволовых клеток). Однако на фоне такой иммуносупрессии чрезвычано высок риск развития септических осложнений. При этом даже самые мощные антибиотики не в состоянии их купировать, тем более на фоне развивающейся полиорганной недостаточности. Реальную помощь при этом может оказать только эфферентная терапия. На первом этапе целесообразна гемосорбция для захвата циркулирующих микроорганизмов и детоксикации, а следом – плазмаферез с замещением удаляемой плазмы свежезамороженной донорской плазмой в объёме до 1-1,5 ОЦП. Только такая тактика позволяла нам выводить таких пациентов из крайне тяжёлого состояния [Воинов В.А. и др., 2009].

В качестве примера можно привести следующее наблюдение:

Больная Даша Г., 2,5 лет, с массой тела 12 кг, проходила лечение по поводу острого лимфолейкоза в институте детской гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачёвой. После начального этапа химиотерапии на фоне лейкопении развилось септическое состояние с полиорганной недостаточностью. С 14.02.09 находилась на ИВЛ с ПДКВ. С 17.02.09 на фоне нестабильной гемодинамики начат курс эфферентной терапии – гемосорбция с пропусканием 1,5 л крови через колонку ВНИИТУ-1, 19.02.09 – мембранный плазмаферез с удалением 500 мл плазмы (1 ОЦП) и замещением равным объёмом донорской плазмы, 20.02.09 – вновь сеанс гемосорбции и 26.02.09 – заключительный сеанс плазмообмена (400 мл). В результате такого интенсивного курса эфферентной терапии наступила стабилизация состояния, ликвидированы проявления респираторного дистресс-синдрома, токсической энцефалопатии и почечной недостаточности и в настоящее время ребёнок находится на пути к выздоровлению, в том числе и от основного заболевания.

Не менее эффективными были и попытки купировать реакции отторжения после трансплантации костного мозга с помощью курсов массивного плазмообмена.

Однако есть и ещё более значимые показания для применения плазмафереза у онкологических больных. Они основаны на давно уже отмеченном факте обнаружения у таких больных растворимых циркулирующих белковых субстанций с относительной молекулярной массой 70-150 тысяч дальтон, ингибирующих киллерную активность лимфоцитов и макрофагов, что и позволяет выживать опухолевым клеткам в организме [N.Suciu-Foca et al., 1973]. При этом считается, что именно сами опухолевые клетки являются продуцентами таких ингибиторов.

Одним из возможных механизмов действия их является ингибиция цитолитической активности фактора некроза опухоли (TNF) и других цитокинов (IL1, IL6), направленной на деструкцию опухолевых клеток [Hess A.D. et al., 1980; Lentz M.R. et al., 1990]. При этом становится очевидным, что при использовании в качестве лечебного средства самих этих цитокинов (TNF), даже в высоких дозах, значимого клинического эффекта можно и не достичь, а их общетоксическое воздействие может сопровождаться дополнительными осложнениями. Очевидно, именно поэтому, несмотря на успехи в контролировании опухолевого роста в культурах клеток или у мышей, иммунотерапия у больных со злокачественными опухолями не обеспечивает желаемые результаты [Ferrone S. et al., 2000; Давыдов М.И., Нормантович Р.А., 2003]. По всей вероятности, именно наличие циркулирующих ингибиторов ограничивает лечебный эффект использования различных противоопухолевых вакцин и активированных различными методами цитотоксических клеток, в частности лимфокинактивированных клеток (ЛАК-клетки) и т.п.

Однако при этом следует иметь в виду, что такая клеточная терапия чревата возбуждением и тяжёлых аутоиммунных реакций. Так, B.Ludwig и соавт. (2000) сообщали о развитии в таких случаях аутоиммунного диабета, тяжёлого артрита и миокардита.

В такой ситуации единственно патогенетически оправданным может оказаться плазмаферез. И действительно, такая концепция подтвердилась в опытах на 6 собаках с индуцированными опухолями молочных желёз и остеосаркомой. Был использован каскадный плазмаферез с удалением высокомолекулярной фракции плазмы в объёме около 10 мл/кг массы тела. Уже после первой процедуры отмечались гиперемия, местный жар и размягчение опухолей, после 2-3 процедур при биопсии определялись фокальные геморрагии, микротромбозы и некроз опухолевых тканей, а после пяти процедур опухоли регрессировали, остаточные опухолевые ткани были резецированы и в течение последующих 1-4 лет до момента естественной смерти этих животных рецидивов опухолей не отмечалось. Такой подход был апробирован и в клинической практике у 16 больных с различными видами злокачественных опухолей, в лечении которых все остальные общепринятые методы лечения были не эффективными. Каскадный плазмаферез проводился им в объёме 5-25 мл/кг массы тела с адекватным замещением высокомолекулярной фракции плазмы пациента аналогичной фракцией, изготовленной при каскадной фильтрации донорской плазмы, 3 раза в неделю и в общем количестве до 12 таких процедур в течение месяца. Это позволило достичь выраженного клинического эффекта у 14 из этих больных, что сопровождалось исчезновением болей, уменьшением размеров опухолей и их метастазов, признаками некроза опухолевых клеток при гистологическом исследовании. При этом у трёх больных отмечен полный лизис и некроз

опухолевых тканей, у шести размер опухолей уменьшился на 50% и более, у трёх уменьшение опухолей было менее 50%, а у остальных двух больных из этих 16 пациентов наблюдалась лишь стабилизация опухолевого процесса [Lentz M.R., 1999].

Дальнейшие исследования подтвердили эффективность афереза таких ингибиторов клеточного иммунитета в лечении опухолей молочных желёз, почек, простаты, немелкоклеточного рака лёгких, рака яичников, толстой кишки, саркомы и остеогенной карциномы, ороговевающего рака головы, шеи, лёгких, шейки матки и также показали прямую корреляцию между снижением уровня TNFR1 и TNFR2 и степенью клинического регресса опухоли [Lentz M.R. et al., 1997].

Однако, учитывая обнаружение таких ингибиторов не только в крови, но и в асцитической жидкости и даже в моче, можно предположить, что при каскадной фильтрации они полностью не удаляются. Кроме того, в низкомолекулярных фракциях белков и средних молекул находится немало токсичных продуктов, накапливающихся у онкологических больных и также требующих выведения из организма.

Поэтому можно полагать, что и обычный плазмаферез в объёме до половины ОЦП и в таком же интенсивном режиме плазмозамещения в состоянии обеспечить более полное выведение таких ингибиторов естественных механизмов противоопухолевой защиты вместе с другими компонентами эндотоксикоза и в сочетании с методами хирургического и химио-лучевого воздействия обеспечить более обнадёживающие результаты лечения онкологических больных. И лишь после удаления этих ингибиторов можно рассчитывать на более полноценный эффект стимуляции клеточного противоопухолевого иммунитета. Эту гипотезу поддерживают также Kuang W. и соавт. (2009).

Именно такой протокол интенсивной эфферентной терапии онкологических больных – до 8 сеансов плазмафереза с удалением каждый раз по 0,5 ОЦП с замещением донорской плазмой в соотношении 0,8 : 1 отрабатывается в настоящее время в нашем отделении [Воинов В.А. и др., 2004]. И только после 5-6 сенасов плазмообмена мы проводим инкубацию выделенных при плазмаферезе лимфоцитов с бета-лейкином (0,001 мг) в термостате в течение трёх часов с последующим возвратом пациентам [Воинов В.А., 2006]. Полученные предварительные результаты (почти двухкратное увеличение уровней TNF-α, IL-2 и IFN-γ и увеличение продолжительности жизни) можно признать обнадёживающими [Воинов В.А. и др., 2007].

Дальнейшим шагом в этом направлении является разработка методики иммуносорбции белков R-1 и R-2 для разблокирования TNF, использованной у больных с метастатической меланомой [Коновалов Г.А., 2007; 2009].

Известным ограничением проведения эфферентной терапии у онкологических больных может быть её сравнительно высокая стоимость. Однако альтернативные методы коррекции цитотоксических эффектов могут быть и более дорогостоящими.

Туберкулёз

Туберкулёз сопровождается длительной и в ряде случаев достаточно тяжёлой интоксикацией на фоне иммуносупрессии, ещё более усугубляющейся при активизации и длительном течении воспалительного процесса. Не секрет, что тяжесть состояния больных туберкулёзом зависит не только от развития основного заболевания, но и от кумулятивного воздействия многих противотуберкулёзных препаратов [Хоменко А.Г., 1998; Кульчавеня Е.В., Кузнецов П.В., 1998; Убайдуллаев А.М. и др., 1998]. В частности, *изониазид*, широко используемый при лечении туберкулёза, при передозировке или длительном применении способен вызывать метаболический ацидоз, сонливость, переходящую в сопорозное состояние и кому [Salkind A.R., HewittC.CC., 1997]. Значительная частота полирезистентных штаммов МВТ требует более интенсивной химиотерапии с включением 5-6 специфических химиопрепаратов, что нередко сопровождается токсическими и аллергическими реакциями, проявляющихся в виде лекарственного гепатита, крапивницы, зуда, высыпаний на коже. Вынужденная отмена химиопрепаратов затягивает лечебный процесс и снижает его эффективность. Кроме того, туберкулёз часто сопровождается выраженной интоксикацией (субфебрилитет, слабость, потливость) с нарушением реологических свойств крови и микроциркуляции. Всё это также делает показанным эфферентную терапию [Николау А.В. и др., 1993]. В частности, М.В.Титюхина и Ф.А.Батыров (2008), проводя курсы плазмафереза при токсическом гепатите, наступившем в результате химиотерапии, добивались нормализации уровней билирубина и трансаминаз, позволившие приступить к продолжению противотуберкулёзной терапии.

С другой стороны, длительно протекающий специфический воспалительный процесс и сам по себе сопровождается хрониоинтоксикацией с развитием таких тяжёлых вторичных осложнений, как *амилоидоз* почек и других внутренних органов, которые зачастую становятся основными факторами танатогенеза. Это также определяет показания для периодически проводимых курсов эфферентной терапии, как гемосорбции, так и плазмафереза или их сочетаний с методами квантовой терапии [Белянин И.И., 1997; Богомолов В.И., 1999].

Туберкулёз нередко (до 20%) сопровождается и бронхообструктивным синдромом, связанным как с туберкулиновой аллергией, так и с бронхиальной гиперреактивностью на почве интоксикации и активации биологически активных

веществ. В таких случаях курсы плазмафереза с экстракорпоральным ультрафиолетовым облучением крови позволяли уменьшить выраженность бронхиальной обструкции, снизить суточную дозу β_2-агонистов, увеличить объём форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) [Шмелёв Е.И., 2004].

А.Н.Буров и Ю.Д.Михайлов (2000) сообщили об опыте применения эфферентной терапии у 1200 больных туберкулёзом органов дыхания и мочевыделительной системы. Показаниями служили синдром эндогенной интоксикации, токсико-аллергические реакции на противотуберкулёзные препараты, нарушения функций печени и почек, гипоксемия и сопутствующая патология (бронхиальная астма, сахарный диабет). Положительные результаты достигнуты у 93% больных, что расширило возможности специфической химиотерапии и снизило частоту послеоперационных осложнений.

Плазмаферез, проведенный в предоперационном периоде, помимо детоксикации улучшал и состояние сурфактантной системы лёгких, что обеспечивало лучшие результаты оперативного лечения больных распространённым фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких [Карпина Н.Л., 2007].

Плазмаферез проводился у 133-х больных с различными формами лёгочного туберкулёза (главным образом фиброзно-кавернозного) в отделении ЭМЛ ЦНИИ туберкулёза РАМН [Жилин Ю.Н. и др., 2005]. После курсов плазмафереза отмечалась отчётливая положительная динамика – уменьшались признаки интоксикации, нормализовалась лейкоцитарная формула (снижалось число палочкоядерных лейкоцитов и эозинофилов), уменьшался лейкоцитоз, снижалась СОЭ. Показана эффективность плазмафереза в процессе предоперационной подготовки в связи с выраженными симптомами интоксикации, признаками токсического гепатита и хронического ДВС-синдрома, а также и в послеоперационном периоде для профилактики и лечения гнойных осложнений [Титюхина М.В., Карпина Н.Л., 2006]. В таких случаях оказалось целесообразным проведение курса плазмафереза (5 перфузий каждые 2 дня) с последующими сеансами плазмафереза 1 раз в неделю, а последний сеанс – за 2-3 дня до операции [Карпина Н.Л., 2007]. Это особенно оказалось актуальным при туберкулёзе на фоне ВИЧ-инфекции, когда сочетанное применение антиретровирусной и противотуберкулёзной терапии сопровождается выраженными нарушениями функции костного мозга и печени. Купирование таких осложнений с помощью плазмафереза позволяет продолжать специфическую терапию [Титюхина М.В. и др., 2009].

Необходимо отметить, что у большинства больных исходно имеет место лимфопения, связанная с основным заболеванием, а после плазмафереза происходит нормализация количества лимфоцитов, свидетельствующая об укреплении защитного иммунного статуса.

При исследовании коагулограммы в динамике отмечается нормализация показателей фибриногена и фибриногена «В», снижение уровня фибринолитической активности и фибринстабилизирующего фактора. Повышается уровень протромбина, что связано, вероятнее всего, с улучшением белковосинтезирующей функции печени. Надо полагать, что улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции помогает специфическим препаратам лучше достигать очаги инфекции, увеличивать там их концентрацию с повышением и общей эффективности медикаментозной терапии.

Биохимические исследования крови в процессе эфферентной терапии свидетельствуют о нормализации показателей острофазных белков (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы) в 67% случаев. В остальных случаях нормализация этих показателей остаётся замедленной и менее полной, что, очевидно, связано с активным токсическим или вирусным гепатитом, и этим больным требуется проведение дополнительных сеансов плазмафереза с добавлением внутривенно гепатопротекторов (гептрал, эссенциале). Исследование функций почек показывает нормализацию исходно нарушенных показателей мочевины и креатинина в крови [Воинов В.А. и др., 2005; Королёва Е.Н. и др., 2005].

Таким образом, и при таком достаточно распространённом и социально-значимом заболевании, как туберкулёз, использование плазмафереза может значительно улучшить результаты его лечения.

Лучевая болезнь

Хорошо известно, что острая лучевая болезнь характеризуется тяжёлым интоксикационным синдромом и именно эти токсичные перекисные и свободнорадикальные вещества ставят последнюю точку в танатогенезе. Поэтому применение эфферентной терапии на самых ранних этапах лучевого поражения может во многом сгладить течение патологических процессов.

Развитие вторичных инфекционных и геморрагических осложнений выдвигает новые показания для детоксикации. Подавление защитных иммунных механизмов ставит показания для заместительной терапии - *обменного плазмафереза*, который позволяет одновременно выводить токсичную собственную плазму с некомпетентными компонентами иммунной системы и замещать её нативной донорской плазмой, несущей все элементы гуморального иммунитета.

Даже спустя годы в организме сохраняются радионуклиды с характерными нарушениями метаболизма, явлениями клеточного апоптоза, повышенного количества клеточных хромосомных аберраций, увеличения скорости старения [Давыдов А.Т. и др., 2002]. В случаях сочетанного воздействия внешней радиации и инкорпорированных разными путями радионуклидов плазмаферез позволяет также эффективно выводить последние из организма. Причём, не только легко

доступные циркулирующие элементы, но и фиксированные в тканях, даже такие, как стронций и плутоний, связанные в костной ткани, поскольку в организме нигде нет *неподвижных* и *вечных* связей. Если эти элементы могут и через продолжительные промежутки времени обнаруживаться в экскрементах, то это указывает на возможность их периодического выхода из тканевых депо. Метод плазмафереза, использующий механизм **активного дренирования интерстиция** при создании эффекта *острой потери циркулирующего объёма*, даёт возможность извлекать из таких депо и длительно инкорпорированные там радионуклиды. "*Раскачивая*" таким образом интерстиций при последовательном проведении сеансов плазмафереза, удаётся добиться санации и *глубинных* тканевых пространств.

Тем не менее, у лиц перенесших лучевые нагрузки, в том числе и незначительные по интенсивности, но продолжительные по времени воздействия, наступают значительные расстройства обменных процессов, сопровождающиеся нарушениями состава внутренней среды и расстройствами здоровья. В частности, речь идёт о жителях так называемой Чернобыльской зоны, до сих пор подвергающихся негативным последствиям избыточной радиации. Специальные исследования установили у них существенные нарушения в системе гемостаза по типу хронического ДВС-синдрома, сопровождающиеся большей наклонностью к тромбообразованию с расстройствами гемореологии, чреватые риском дисциркуляторных энцефалопатий вплоть до ишемических инсультов [Теплякова Д.В. и др., 2000]. Кроме того, у детей, длительно проживающих на территориях с высоким содержанием радиоактивного цезия (^{137}Cs), обнаруживают достоверно более высокое содержание IgE с активацией В-клеточного и нарушениями регуляторных процессов Т-клеточного звеньев иммунитета, что сопровождается инфекционно-аллергическим синдромом [Гурманчук И.Е. и др., 2001].

У таких больных нередко отмечают пострадиационную энцефалопатию с ухудшением памяти, тревожным состоянием, снижением трудоспособности, мышечной слабостью, нарушением сна и стойкими головными болями, плохо купируемыми анальгетиками. В частности, психические нарушения встречаются у 63-97% участников ликвидации аварии на ЧАЭС [Нечипоренко В.В. и др., 1997]. Проведение курса плазмафереза в таких случаях приводило к явному регрессу неврологической симптоматики, улучшению общего состояния, памяти, сна, ослаблению и даже полному исчезновению головных болей [Давыденко Т.Е. и др., 2003]. Причём, именно после плазмафереза (по сравнению с гемосорбцией или энтеросорбцией) наступает более полная редукция гипомнезий, обсессий, нарушений сна, головных болей и оссалгий [Давыдов А.Т. и др., 2002].

Эти наблюдения также подчёркивают необходимость регуляции состава внутренней среды с помощью эфферентной терапии.

Экзогенные хрониоинтоксикации

Как уже упоминалось выше, огромное количество разнообразных, в том числе и высокотоксичных, веществ поступает в организм человека. Это и конечные и побочные продукты промышленности, средств транспорта, *химизации* сельского хозяйства и быта. Многие из них накапливаются в организме, вступают во вторичные связи с метаболитами. Средства защиты, как индивидуальные, так и производственные, и даже такое известное средство детоксикации, как молоко, не всегда в состоянии предотвратить их попадание в организм. Сокращённый рабочий день, дополнительные дни отдыха также не в силах противостоять возникновению хрониоинтоксикаций.

Ряд ксенобиотиков имеют существенную *тропность* к определённым органам-мишеням - к печени, почкам, нервной системе, лёгким, соединительной ткани, мышцам, костям, органам кроветворения и т.п., вызывая или обостряя хорошо известные заболевания, или никогда ранее не виданные. Лечение ограничивается часто лишь сглаживанием их последствий, не затрагивая их патогенетические механизмы, которые, в основном, связаны с накоплением в организме тех или иных токсичных соединений, либо вторичных патологических метаболитов. В то же время, именно в своевременном выведении этих продуктов из организма, а при продолжающемся их поступлении, - в проведении периодически повторных курсов эфферентной терапии, должна заключаться задача **первичной профилактики** таких профзаболеваний.

Периодичность и объём эфферентной терапии могут быть самыми различными. От ежедневного приёма в конце рабочего дня энтеросорбентов вместо зачастую бесполезного молока, до курсов плазмафереза перед ежегодным отпуском и совершенно обязательно - перед выходом на пенсию или при окончании работ, связанных с профвредностью. Работодатель просто обязан в таких случаях при заключении контракта с работником в условиях профвредности брать на себя обязательство не только по недопущению попадания в организм рабочих всех потенциально вредных продуктов, но и по удалению тех из них, которые всё-таки смогли инкорпорироваться в процессе трудовой деятельности, а также по коррекции тех расстройств гомеостаза и отдельных заболеваний, так или иначе связанных с производственной хрониоинтоксикацией. При всех затратах на такие мероприятия, они могут сэкономить гораздо больше средств, чем те, которые уходят на профилактории, оплату больничных листов и пенсий по инвалидности и производственные потери от простоев в результате болезней работающих.

Следует обратить внимание на косвенные воздействия промышленных предприятий на население прилегающих территорий. Нередки случаи, когда на предприятиях прекрасно решены вопросы охраны труда, вредные продукты

вытяжной вентиляцией не допускаются до рабочих мест, но из заводских труб они распространяются на значительные расстояния вне заводов и достигают предельно допустимых, а в общем, совершенно ***недопустимых,*** концентраций в жилых районах, на детских площадках. Часто можно видеть садово-огородные участки в непосредственной близости от границ токсичных производств. Всё это значительно расширяет контингент населения, потенциально испытывающего на себе *профвредности*, но не охваченного никакими профилактическими мероприятиями и предоставленного заботам самих о себе. А ведь и такие контингенты требуют мер по санации их внутренней среды. И **кто** об этом должен позаботиться?

Геронтология

Не подлежит сомнению, что биологически предопределённый возраст человека составляет не менее 110 лет, а по некоторым данным должен достигать 150 лет, хотя в действительности средняя продолжительность жизни не превышает и половины этого срока. Был ли когда-либо тот *золотой век* человечества, когда люди доживали до такого возраста, как об этом свидетельствуют библейские источники, сказать трудно. С другой стороны, имеются и такие свидетельства, что древний человек жил в среднем около 40 лет.

Конечно болезни, травмы мирного и военного времени значительно укорачивают период жизни. Так, по данным страховых компаний Европы и США (а они заслуживают наибольшего доверия) 2% населения погибают в возрасте до 1 года, 5% - до 40 лет, 15% - до 60 лет. До 80 лет не доживают 65%, до 90 лет - 90% людей и лишь единицы переваливают столетний рубеж. Если человек в течение жизни и избежит каких-либо болезней и травм, то всё равно он неминуемо умирает "*от старости".* Но почему в одних случаях эта "*старость"* уносит 60-летних, а в других щадит 90-летних? Что лежит в основе *старения*?

Многие авторы, затрагивающие эти вопросы, ограничиваются лишь указаниями на *зашлачивание* организма в течение жизни, своего рода его *самоотравление.* Каковы же механизмы последующих расстройств? Как ведёт себя иммунная система - наш главный страж *Здоровья*, от которой во многом зависит *качество* нашей жизни?

И действительно, с возрастом наступают изменения и в иммунной системе, затрагивающие все её элементы - стволовые клетки, Т- и В-лимфоциты, макрофаги. Уже с раннего детства происходит постепенное замедление "*тимусных часов"*, что проявляется в снижении пролиферативной активности Т-клеток, а уменьшение их эффекторной и хелперной функций предрасполагает к инфекциям и злокачественным опухолям, частота которых, как известно, нарастает с возрастом. В старости действительно возрастает восприимчивость к

инфекциям, которые являются одними из главных непосредственных причин смерти. Особенно часты респираторные инфекции, пиелонефрит. С возрастом возрастает частота и многих других болезней - сердечно-сосудистых и опухолевых, диабета и деменции. Такие изменения в организме часто называют «возрастными», «нормальными для соответствующего возраста».

Иммунодефицит ослабляет контроль за появлением аномальных митозов - делений клеток и возникновением опухолевых клеток. В организме они появляются постоянно и достаточно часто, однако, обладая чуждой антигенной структурой, они сразу попадают в "*поле зрения"* иммунных стражей и тут же уничтожаются. Если же эти стражи "проглядели" момент их возникновения и своевременно их не уничтожили, то вскоре их антигенная структура признаётся уже "*своей"*, что по общебиологическим законам блокирует выработку соответствующих антител и предопределяет исход этого противоборства организма и опухоли. Поэтому наиболее грозным последствием возрастного иммунодефицита у пожилых людей является повышение вероятности опухолевого роста [Сесь Т.П., 2005], что находит подтверждение и в специальных исследованиях онкологов [Барчук А.С., 2005].

Наиболее ярко последствия иммунодефицита проявляются в специфическом вирусном *синдроме приобретенного иммунодефицита* - в *СПИД*е, при котором больные умирают либо от инфекций, либо от злокачественных новообразований. А *старческий иммунодефицит* отличается от своего аналога - СПИДа лишь масштабом расстройств иммунитета, сохраняя ту же сущность.

Замедление скорости образования В-лимфоцитов в костном мозге также ослабляет образование антител для борьбы с вирусно-бактериальной инфекцией. С возрастом ослабляются даже антитела групповой принадлежности крови (a *и* b).

Функция иммунной системы зависит от *разнообразия* антигенных рецепторов лимфоцитов. С возрастом общее снижение способности вилочковой железы и костного мозга к генерации лимфоцитов сочетается с антигенной стимуляцией клональной их экспансии. Это и приводит к появлению *моноклональных* иммуноглобулинов, причём направленность их реакций изменяется с внешних (чужеродных) на аутоантигены [Le Maoult J. et al., 1997]. Обнаружена чёткая корреляция между снижением депрессорной функции вилочковой железы с возрастом и развитием аутоиммунных расстройств [Steinberg D., 1974].

Но ещё большую опасность представляет ослабление супрессорной функции Т-клеток, что сопровождается появлением "запрещённых" в норме клонов лимфоидных клеток, реагирующих на собственные антигены организма, что вызывает разные виды *аутоиммунных патологий,* что согласуется с данными о более высокой распространённости в пожилом и старческом возрасте различных аутоиммунных заболеваний [Сесь Т.П., 2005]. У более 50% пожилых людей можно обнаружить разные *аутоантитела*, хотя и не в высоких концентрациях

[Бережнова И.А., Коршунов Г.В., 2006]. Поэтому ревматоидный фактор вызывает появление признаков *полиартрита,* не столь выраженных, как при истинном ревматоидном артрите, но зато редкий человек в преклонном возрасте не страдает от болей в суставах, считая их следствием лишь "*отложения солей".* Часто можно обнаружить *антинуклеарные антитела.* Характерно появление антител к *тиреоглобулину,* что вызывает *аутоиммунный тиреоидит* с гипофункцией щитовидной железы. С другой стороны, гормоны щитовидной железы необходимы для поддержания должной активности иммунной системы, а гипотиреоз лишь усугубляет иммунодефицит в старческом возрасте.

Интересно отметить, что аутоантитела к трём основным антигенам щитовидной железы - тиреоглобулину, пероксидазе и тиреотропному гормону обнаруживаются и у здоровых лиц в возрасте 18-24 лет в 10,6 - 14,9% случаев, но уже в возрасте 55-64 лет эта частота возрастает до 24,2 - 30,3% [Балаболкин Н.И., 1997]. Даже у практически здоровых доноров обнаруживали антикардиолипиновые антитела с частотой 27%, анти ДНК-антитела – у 17%, антитела против тиреоглобулина и микросомальные антитела у 11 и 7% доноров соответственно. Причём отмечалось нарастание частоты обнаружения таких антител у здоровых доноров в период 1992-1995 годов [Крюкова М.Г. и др., 1995].

Даже *старческое слабоумие* является следствием появления аутоантител к элементам центральной нервной системы. При болезни Альцгеймера мутации генов, возможно, способствуют возникновению аутоантител пресенилин-1 и пресенилин-2, обнаруживаемых иммунохимическими методами в связи с нервными волокнами при посмертных исследованиях головного мозга этих пациентов [Murphy G.M., Jr. et al, 1996]. Мутации ДНК и РНК способствуют появлению белковых молекул, отличающихся от нормальных и приводящих к дальнейшим нарушениям метаболических процессов. В частности, и при болезни Альцгеймера наступает каскад последовательных расстройств, приводящих к отложению амилоида в виде бляшек в сосудистых стенках, инфильтрации микроглиальных клеток, их апоптоз и в конечном итоге нарастающая потеря нейронов [Mann D.M.A., 1977].

В результате аутоиммунных процессов появляются и симптомы *паркинсонизма*, но также не достигающие по интенсивности наблюдаемых при собственно болезни Паркинсона. Аутоиммунные процессы лежат в основе формирования и *демиелинирующей* патологии с появлением распространённого *склероза* по типу рассеянного склероза и *мышечной дистрофии* по типу миастении. Характерным для старческого возраста является появление признаков *парапротеинемии* с накоплением моноклональных М-компонентов иммуноглобулинов, напоминающих теперь уже миеломную болезнь.

Истинный амилоидоз напоминают *отложения амилоида* в межклеточных пространствах, в том числе и образование так называемых *старческих бляшек*,

что у 60% пожилых представляется характерным признаком старости. Отложение амилоида в миокарде, как указывалось выше, также является распространённым явлением в пожилом возрасте [Benson M.D., 1997].

В последние годы обращается внимание на состояние паренхимы печени в старости. Размер печени, печёночный кровоток и перфузия печени снижаются на 30-40% между третьей и десятой декадами жизни. Нарастает и частота выявления вируса гепатита С с 10% у лиц до 35 лет до **42% (!)** у лиц старше 60 лет, хотя и не было связи с такими факторами риска, как внутривенные наркотики, татуировки, иглоукалывание и хирургические операции [Osella A.R. et al., 1997]. Многие пожилые люди, даже через 20 лет после выявления HCV-инфицирования, не имели симптомов поражения печени, однако при биопсии эти признаки выявлялись с достаточной частотой. До последнего времени игнорируется связь между старением и аутоиммунными поражениями печени. При этом, с возрастом значительно ухудшается прогноз при хроническом гепатите и циррозе. Если у лиц до 60 лет смертность через год после выявления этих заболеваний составляет 5%, а через 3 года - 24%, то у лиц старше 60 лет - 34% и 54% соответственно, а для лиц старше 70 лет - уже 75% умирают через год. У половины лиц старше 70 лет развивалась гепатоцеллюлярная карцинома, как правило, на фоне цирроза печени [James O.F.W., 1997].

Одним из проявлений инволютивных процессов у женщин является ***климактерический синдром***. Этот период перестройки гормонального статуса сопровождается рядом специфических климактерических симптомов - ощущений «приливов», «жара», потливости, раздражительности, что на достаточно продолжительный срок нарушает самочувствие и «качество жизни» женщин. Расстраиваются функции не только яичников, но и других желез внутренней секреции, в частности – щитовидной железы с развитием признаков аутоиммунного тиреоидита. Нарушаются и метаболические процессы, снижается уровень ферментативной активности, в частности сукцинатдегидрогеназы, являющейся маркером митохондрий и энергетических процессов в цикле Кребса [Фурсова З.К. и др., 2000]. В тех случаях, когда обычные терапевтические меры не помогают, курсы плазмафереза позволяют в достаточно короткий срок добиться исчезновения вышеперечисленных симптомов, особенно при малом «стаже» климактерического синдрома, когда эти симптомы ещё нестойкие и не развились выраженные психо-вегетативные нарушения [Фотеева Т.С. и др., 1999; Акиньшина В.С. и др., 2003; Фёдорова Т.А., Фотеева Т.С., 2004]. Положительный эффект курсов плазмафереза продолжался в течение 3-18 месяцев [Фотеева Т.С., 2005, 2007]. У 75% таких женщин наблюдаются признаки гиперкоагуляции и курсы плазмафереза в таких случаях способствуют нормализации коагулограммы, снижению степени агрегации тромбоцитов, исчезновению растворимых комплексов мономеров фибрина [Фотеева Т.С. и др., 2004]. У 67,5% женщин при

климактерическом синдроме отмечается гиперхолестеринемия и курсы плазмафереза также способствуют нормализации и липидного обмена [Фотеева Т.С., 2005; 2006].

У пожилых лиц, страдающих болезнью Альцгеймера, также обнаруживают признаки церебральной амилоидной ангиопатии, являющиеся важным патогенетическим фактором сосудистых расстройств головного мозга и даже внутримозговых геморрагий. Одной из причин этого является мутация пресенилина-1, от которого и зависит возрастание отложения β-амилоида [Jamada M. et al., 1997].

Таким образом, в результате расстройств отдельных звеньев иммунной системы в старческом возрасте возникает целый ряд симптомов, более стёртых, чем при соответствующих собственно нозологических формах заболеваний, но именно они и определяют облик пожилого человека - *замедленность реакций, скованность и некоординированность движений, забывчивость и мышечная слабость* и т.п.

При старении происходит и разрядка электростатических сил организма, уменьшение мембранного потенциала, снижение ионизации цитоплазмы с укрупнением частиц биоколлоидов, падением их способности к набуханию, деградацией и уплотнением протоплазмы, переходом её из состояния золя в гель. В ходе онтогенеза вообще снижается гидрофильность коллоидов. Так содержание воды в головном мозге снижается с 90% у новорожденного до 80% у пожилого человека, что косвенно говорит и о снижении величины электрического заряда коллоидов и ухудшении тканевого электрообмена [Скипетров В.П. и др., 1955]. В какой-то мере дегидратации способствует в ряде случаев и снижение чувства жажды у пожилых лиц, по сравнению с молодыми, что также чревато бóльшим накоплением шлаков [Rowland N.E. et al., 1997]. Как уже указывалось выше, ограничение содержания отрицательно заряженных аэроионов во вдыхаемом воздухе является одним из главных факторов, ускоряющих эти процессы биотрансформации коллоидного состояния клеток и тканей организма и преждевременного старения.

Не нуждается в особых разъяснениях и роль атеросклероза в процессах преждевременного старения. Многие исследователи даже рассматривают атеросклероз как естественный процесс, связанный со старением организма [Орехов А.Н., 2001]. Это заставило и S.M.Grundy [1999] заявить: «Вы настолько стары, насколько стары Ваши артерии». Однако коварство атеросклеротических поражений сосудов заключается в почти полной их бессимптомности до самого момента закупорки просвета, когда поздно думать не только о предупреждении этих поражений, но даже и качественном лечении. Поэтому необходимо внимательно следить как за содержанием липопротеидов в крови, так и за известными микросимптомами сосудистых расстройств.

Кроме того, следует учитывать и роль воспаления в патогенезе атеротромбозов с накоплением ряда цитокинов. T.B.Harris и соавт. (1999) у большого числа лиц, не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями, обнаружили, что при повышении уровня IL-6 свыше 3,19 пг/мл вдвое возрастал риск развития инфаркта миокарда, увеличение С-реактивного белка свыше 2,78 мг/л также связано с бóльшим риском смерти, а при увеличении обоих показателей риск смерти возрастал в 2,6 раза. При обследовании пожилых лиц, у которых в среднем возрасте наблюдалась артериальная гипертензия, обнаруживается бóльшая частота нарушений интеллекта и депрессивных состояний с признаками атрофии головного мозга [Swan G.E. et al., 1998]. По мере увеличения возраста происходит и накопление токсичных продуктов перекисного окисления липидов на фоне депрессии системы антиоксидантной защиты [Пристром М.С., Штонда М.В., 2001]. У пожилых людей наблюдаются и более высокие уровни белков острой фазы с признаками оксидативного стресса, что подтверждает особую клиническую ценность эфферентной терапии [Гончарова В.А., Доценко Е.К., 2005]. Такие же признаки увеличения активности аутоантител (анти-ДНК-IgM, антикардиолипиновых IgG и IgM, антител к микросомальному антигену щитовидной железы) обнаруживались у всех пожилых больных с воспалительными процессами в лёгких [Виноградов Д.Л. и др., 2008].

С одной стороны можно было бы сожалеть, что Создатель или сама Природа (в зависимости от мировоззрения) оказались недостаточно мудры, не предусмотрев более жёсткого запрета на формирование аутоиммунных процессов. Однако, с другой стороны, может быть именно в этом и состояла их наивысшая мудрость, потому что в противном случае жизнь могла бы продолжаться неопределённо долго, и если невозможно полностью избежать накопления таких «микроошибок» иммунных и метаболических процессов, то это породило бы целый ряд других трудноразрешимых проблем.

Так всё более и более проясняется картина расстройств гомеостаза, ведущих к *преждевременной старости*. Ещё Сенека сказал, что *«старость – неизлечимая болезнь»,* поэтому и отношение к ней должно быть как к болезни. А болезни можно и нужно лечить! Главным образом следует прервать эти порочные круги взаимозависимых нарушений, что можно сделать только своевременным выведением всех накапливающихся патологических продуктов из организма, что в состоянии полноценно решить только эфферентная терапия, главным образом - *плазмаферез.*

При этом основной задачей будет не просто продление жизни. Если будет продлена такая *жизнь* с явлениями деменции и беспомощности в инвалидной коляске или на койке, то за такую работу не стоит и браться. Надо иметь в виду, что *уровень здоровья* – физические функции и психологический статус – более

важны для пожилых людей, чем продолжительность их жизни [Covinsky K.E. et al., 1999].

Задача состоит в повышении *иммунных потенций*, что означает продление *продуктивного* среднего возраста с сохранением уровня здоровья и энергии, т. е. *качества жизни*, от которого зависит творческая и физическая работоспособность, возможность ощущать Жизнь во всех её красках. Задача состоит в сохранении "*молодости до старости"* [Лопухин Ю.М., 1996].

Встаёт вопрос - когда же начинать такую терапию? Дожидаться развития соответствующих манифестирующих симптомов старости или предупреждать их появление? Конечно - последнее!

Как уже упоминалось выше, многие заболевания, как и старость, подкрадываются незаметно. В течение многих месяцев и даже лет нарастают *микрорасстройства* различных звеньев гомеостаза до момента достижения критического уровня, когда появляются симптомы той или иной патологии.

Так, по сводным данным исследований патоморфологов, проанализировавших результаты 3000 аутопсий молодых лиц в возрасте 15-34 лет, не имевших клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний и погибших в результате несчастных случаев [Fausto N., 1998; Wissler R.W. et al., 1998], выявлена следующая картина: у всех обследованных подростков обнаруживались жировые прожилки в некоторых сегментах артерий. Эти изменения нарастали с возрастом; при поражениях коронарных артерий в их стенках обнаруживались лейкоциты и циркулирующие иммунные комплексы; ожирение увеличивало риск развития поражений сосудов; нарастание изменений в брюшной аорте резко возрастало у курильщиков; курение и артериальная гипертензия чётко коррелировали с развитием первичных атеросклеротических бляшек у молодых людей; 10% лиц в этом исследовании имели признаки *прогрессирующего атеросклероза* в виде бляшек с некротизированным центром, с жировыми отложениями и фиброзным их покрытием, и примерно 80% из них были курильщиками. При том, что ни у одного из этих молодых лиц не наблюдалось каких-либо проявлений сердечно-сосудистой патологии, становится ясно, что первичную их профилактику необходимо было начинать, не дожидаясь появления манифестирующих симптомов.

То же самое можно сказать и о *микросдвигах и микросимптомах* других заболеваний. Задачей является своевременно обнаружить эти микрорасстройства, не закрывать на них глаза и не считать их случайностью.

Попытки справиться с некоторыми ревматоидными проявлениями с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов могут приводить к развитию различных поражений слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, особенно у пожилых лиц. Возрастает риск возникновения пептических язв и их осложнений. Салицилаты приводят к нарушению трансмембранной проницаемости,

электрической активности ионного транспорта и метаболизма в целом, ингибиции циклооксигеназы [Lee M., 1997]. Во многих случаях инволютивные процессы в старости не требуют медикаментозной терапии и даже более того, лекарства могут нанести вред, поскольку даже при правильном применении они могут вызвать ряд дополнительных функциональных расстройств [Ивлева А.Я., Арутюнов А.Г., 2001].

Своевременная ***первичная профилактика*** заболеваний будет служить *первичной профилактикой* и *преждевременного старения*. И главным звеном такой профилактики является *эфферентная терапия*, направленная на выведение того, что видно сейчас, и того, что ещё даже и не проявилось [Лопухин Ю.М., 1996; Воинов В.А., 2001, 2005].

Различные косметические операции, конечно, оправданы, но, ликвидировав дефекты фигуры, осанки, морщины, остаются внутри «морщины внутренней среды» и все причины, которые их вызвали. Поэтому и эти операции должны сопровождаться мерами по санации внутренней среды организма, а некоторые сложные пластические операции должны проводиться только после эфферентной и иммунокорригирующей терапии для профилактики воспалительных осложнений, сводящих на нет все косметические эффекты.

Не только честь, но и старость надо *беречь смолоду*! А это значит, что не может существовать какого-то определённого возраста, при котором надо начинать меры по предупреждению старческих расстройств. Надо отдавать себе отчёт, что наступившие органические изменения органов и тканей практически не поддаются обратному развитию, поэтому усилия должны быть направлены ещё до наступления таких поражений.

Эти меры показаны практически в любом возрасте, когда появляются какие-то *микросимптомы*, показывающие отклонения от нормального состояния - чрезмерно повышенная утомляемость; необычные ощущения и ломота в теле, суставах; изменения вида склер глаз, волос, ногтей; морщинистость кожи лица, кистей рук; расстройства памяти и шум в ушах; изменения походки, упругости и координации движений, потенции и многие другие. Конечно важно обращать внимание на появление не одного из перечисленных признаков, а целого их комплекса, особенно, если они удерживаются многие дни и недели. Не следует игнорировать подъёмы артериального давления (считая их естественными или *возрастными*), болевые ощущения в области сердца, даже если с помощью медикаментов их удаётся быстро купировать - дыма без огня не бывает. Значит, подкрадывается *атеросклероз* один из основных предвестников старости.

Основоположником применения эфферентной терапии в геронтологии можно считать древнегреческого героя Ясона, попытавшегося вернуть молодость своему

отцу, заменив его кровь молодым вином. Хотя эта попытка и не увенчалась успехом, тем не менее, именно выведением патологических продуктов вместе с частью нормальных компонентов внутренней среды организма, находящихся в плазме крови, достигается не только её санация, но и даётся мощный импульс к её *обновлению* свежими, *молодыми* ингредиентами. То есть, эффект *омолаживания* достигается одновременно с удалением всех постепенно накопившихся аутоантител и других патологических метаболитов, как экзо-, так и эндогенного происхождения.

Таким образом, в основе *превентивной* эфферентной терапии должен быть ежегодный курс **плазмафереза** до четырёх сеансов, а в случае признаков иммуносупрессии или аллергии целесообразно добавить и **квантовую терапию**. Эти мероприятия могут считаться первичной *профилактикой и злокачественных новообразований*. Сообщают, что даже наружное лазерное облучение у пациентов пожилого возраста с остеоартрозами сопровождалось иммунокорригирующим эффектом с увеличением до нормальных количеств лимфоцитов $CD3^+$ и $CD8^+$ [Мирошниченко И.В. и др., 2001]. Не следует пренебрегать и **аэроионотерапией**, периодические сеансы которой помогут восстановить механизмы поддержания электростатического состояния всех компонентов внутренней среды с предотвращением патологической биотрансформации цитоплазмы клеток, а также снизить риск возникновения онкологических заболеваний.

Естественно, что эфферентная терапия не должна исключать необходимости вести здоровый образ жизни - физические упражнения, правильный режим питания (главное - не переедать), и, конечно же, не отравлять самого себя курением, алкоголем, наркотиками [Углов Ф.Г., 1997]. Отмечалось, что ограничение пищи способствует увеличению продолжительности жизни млекопитающих, снижая частоту возрастозависимых патологий, включая кардиомиопатию, и замедляет физиологические расстройства, связанные со старением. Ограничение пищи приводит к возрастанию сократимости миокарда [Klebanov S. et al., 1997]. В то же время надо признать, что ожирение представляется наиболее распространённым расстройством. В частности, H. Li и соавт. (1997) отмечают, что у более 30% американцев масса тела, по меньшей мере, на 20% превышает «идеальную», при этом частота ожирения возрастает с возрастом.

Однако и в преклонном возрасте проведение плазмафереза также показано, хотя рассчитывать на существенное обратное развитие уже наступивших органных и системных поражений не приходится. Тем не менее, даже при выраженных клинических проявлениях ишемической болезни сердца, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и ревматоидного полиартрита курсы плазмафереза приводят к существенным улучшениям [Бугаев

А.И., Давыденко Т.Е., 1997]. Е.А. Чумаева и соавт. (2004) сообщают, что после курсов плазмафереза и фотогемотерапии у 91,9% пожилых больных улучшилось общее самочувствие, у 68,9% больных отмечено снижение повышенных цифр артериального давления с уменьшением головных болей и шума в ушах.

Но если при лечении целого ряда острых и хронических заболеваний сейчас уже нет сомнений в целесообразности эфферентной терапии, то по отношению к ещё практически здоровому человеку могут возникнуть сомнения в оправданности таких действий. Ведь нет же никакой уверенности, что ожидаемые расстройства здоровья всё-таки возникнут. Практически невозможно доказать, что мы действительно предотвратили развитие заболевания, которого ещё никто не диагностировал. С другой стороны, надо быть абсолютно уверенным, что такая инвазивная процедура, как плазмаферез, не вызовет каких-либо осложнений.

Такая уверенность всё-таки есть, поскольку опыт показывает, что методически правильное выполнение операции хорошо обученным персоналом, с использованием только одноразовых игл и систем, практически не представляет угрозы здоровью пациента. Кроме того, отказ от использования донорской плазмы или иных белковых препаратов для возмещения удаляемой плазмы даёт дополнительную гарантию предотвращения инфицирования вирусными заболеваниями и иммунизации чужеродными антигенами (донорскими лимфоцитами, к примеру).

Остановить может лишь достаточно высокая стоимость эфферентной терапии, хотя в нашей стране она на *порядок* ниже, чем странах Европы или Америки.

Акушерство и гинекология

В предыдущих разделах много говорилось о профилактическом использовании эфферентной терапии, в том числе дискутировался вопрос о времени начала таких мероприятий. Однако в действительности здоровье человека закладывается ещё в периоде его внутриутробного развития. Многие работы указывают на связь различных заболеваний у детей, особенно таких как *аллергии* (в том числе нейродермит, бронхиальная астма), хронический *бронхит*, болезни *поче*к, с нарушениями течения беременности их матерей [Жерносеков И.И., 1989]. Поэтому эти *отдалённые* осложнения беременности требуют более детального анализа.

Токсикозы беременных

Токсикоз беременных, или **гестоз** (более современное название – **преэклампсия)** является тяжёлым осложнением беременности, одной из

ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В большинстве случаев гестоз носит *вторичный* или *сочетанный* характер, развиваясь на фоне других видов экстрагенитальной патологии - заболеваний *почек* (пиелонефрит, гломерулонефрит), ожирения, гипертонической болезни, сахарного диабета.

Среди множества гипотез об этиологии и патогенезе гестоза, превалирует представление о ведущей роли *генерализованного спазма* периферических сосудов с нарушением микроциркуляции. И якобы вследствие этого спазма артериол и повышается сосудистая проницаемость с переходом жидкости в ткани и гиповолемией.

Конечно, надо согласиться с наличием таких процессов, однако развиваются они, по всей вероятности, в *обратном* порядке. То есть, действительно происходит нарушение сосудистой проницаемости, но не в результате спазма сосудов, а вследствие накопления в крови токсичных мембранотропных веществ. А вот развивающийся при этом токсический отёк интерстиция с переходом туда и белков, главным образом альбуминов, естественно сопровождается и гипопротеинемией. Последняя, в результате снижения коллоидно-осмотического давления плазмы крови, неминуемо ведёт к уменьшению объёма циркулирующей крови и, как приспособительная реакция при этом, возникает спазм артериол с целью уменьшить объём сосудистого русла и поддержать необходимое артериальное давление.

Поэтому нас прежде всего должны интересовать те сдвиги в организме, которые определяют развитие синдрома эндогенной интоксикации. Имеются сообщения о значительных нарушениях биохимического гомеостаза при гестозе, в частности - расстройства калликреин-кининовой системы, перекисного окисления липидов, протеолиза с накоплением ряда токсичных метаболитов и БАВ - кининов, гистамина, серотонина, малонового диальдегида, диеновых конъюгат, среднемолекулярных олигопептидов. Так, по данным В.В. Ветрова (1995; 2000), уровни средних молекул у здоровых беременных и при гестозе I, II и III степеней составляют 247,0±7,2 ЕД.; 282,8±8,4 ЕД.; 363,2±6,7 ЕД.; 534,2±13,5 ЕД. соответственно, а в некоторых случаях (эклампсия с анурией) достигают 1000 ЕД.

Определённую роль может играть и эндотоксин (бактериальный липополисахарид), выбрасывающийся в кровоток при «синдроме раздражённого кишечника» с нарушениями его моторно-эвакуаторной функции и метеоризмом. В таких случаях, у 86% беременных регистроируется угроза прерывания беременности [Дёмина Т.Н., Сухурова Л.С., 2008].

Именно эти продукты и способны повышать проницаемость эндотелия сосудов с выходом в интерстиций не только жидкости, но и белка, вызывая тем самым, надо думать, и генерализованный спазм сосудов.

У женщин с метаболическим синдромом с ожирением и гестационным диабетом гестоз развивается значительно чаще и сопровождается асфиксией плода и нарушениями мозгового кровообращения новорождённых [Николаева-Балл Д.Р. и др., 2008].

Гестоз сопровождается и синдромом системного воспалительного ответа с выбросом цитокинов IL-6 и TNF-α и расстройством системы перекисного окисления липидов с истощением потенциала антиоксидантной защиты. Токсическое повреждение гепатоцитов способствует дополнительному выбросу белков острой фазы [Медвинский И.Д. и др., 2000].

Результатом является интерстициальный отёк и гипоксия органов и тканей с вторичными нарушениями их функций. В тяжёлых случаях наступает **эклампсия** на фоне полиорганной недостаточности - потеря сознания, судороги (отёк головного мозга), тяжёлая паренхиматозная дыхательная недостаточность (токсический отёк лёгких - *РДС*), анурия, печёночная недостаточность, артериальная гипертензия с нарушениями микроциркуляции, а нередко и отслойкой сетчатки.

Развитие полиорганных расстройств способствует формированию ряда порочных кругов, среди которых ведущая роль принадлежит нефропатии, когда вследствие токсического воздействия начинают страдать основные звенья нефрона, и клубочковая фильтрация, и канальцевая реабсорбция. Результатом этого процесса является прогрессирующее нарастание концентрации токсичных среднемолекулярных веществ, которые нормальная почка благополучно вывела бы с мочой. И именно нефропатии ряд исследователей отводит ведущую роль в усугублении расстройств гомеостаза и прогрессировании гестоза [Ветров В.В., 1995].

Мембранотропные БАВ воздействуют не только на эндотелий сосудистой стенки, но и на мембраны остальных клеточных структур, нарушая трансмембранный обмен электролитов и других веществ. Не исключение и клетки самой крови, принимающие на себя первый удар токсичных соединений. В частности, мембранотропные продукты возбуждают агрегационную способность тромбоцитов, способствуя, тем самым, развитию *ДВС-синдрома,* тромбоцитарную агрегацию и тромбоцитопению, повышение концентрации продуктов деградации фибрина, растворимых фибрин-мономерных комплексов и снижение активности фибринолизина [Турков О.В., 1998; Чайка В.К. и др., 2004]. Развивается коагулопатия потребления, что является причиной тяжёлых *кровотечений* в родах.

В развитии гестоза можно проследить и иммунные механизмы конфликта между матерью и плодом. Выявлено участие фетальных антител и аутоантител в патогенезе гестоза. Нельзя исключить роль и местного иммунитета с иммунным повреждением плаценты и повышением активности естественных киллеров,

отложением ЦИК в сосудах плаценты и почек, активацией кининов, повышением уровня тромбоксана, отложением фибрина. Это ведёт к ишемии плаценты и почек с развитием артериальной гипертензии. Антитела и ЦИК, фиксируясь на тромбоцитах, активизируют их адгезивность с освобождением АДФ и серотонина, что запускает каскад ДВС-синдрома [Заварзина О.О.,1998].

Специальные электрофизиологические исследования показывают, что при самых первых клинических проявлениях гестоза уже можно обнаружить признаки нарушения плацентарного кровообращения и внутриутробной гипоксии плода. Это и понятно, поскольку все среднемолекулярные токсичные продукты свободно проникают через плацентарный барьер, что подтвердили и наши собственные исследования - уровень средних молекул в крови рожениц при явлениях гестоза полностью совпадал с их концентрацией в плацентарной крови, т. е. в крови плода. На это указывали также Т.Н.Дёмина и А.Ю.Мельникова (2006).

Это показывает, что все мембранотоксичные продукты, вызывающие нарушения проницаемости эндотелия, токсический отёк и расстройства функций органов беременной, точно также нарушают и плацентарное кровообращение, с дистрофическими процессами в плаценте, склерозом, очагами некрозов, кровоизлияниями и частичной её отслойкой, что является побудителем и *преждевременных родов* и *тяжёлых кровотечений*. При этом как в материнской, так и пуповинной крови, и даже в околоплодных водах нарастает содержание IL-8 и TNF-α [Турков О.В., 1998]. Нарушения плацентарного кровообращения определяют также расстройства газообмена и гипоксию плода, задержку его развития [Радзинский В.Е. и др., 1999]. Именно эндотоксикоз, вызывающий нарушение проницаемости сосудистой стенки и приводящий к развитию фактически токсического отёка интерстиция способствует задержке жидкости в организме беременной. Появление белка в моче также свидетельствует о нарастающей токсической проницаемости почечных сосудов. Тем не менее, О.В.Грищенко и соавт. (2008) такое нарастание объёма внеклеточной жидкости при беременности, достигающее 4,4-5 литров и сопровождающееся отёками нижних конечностей, считают соответствующим физиологическому течению беременности. Однако трудно себе представить, что такие объёмы накопления жидкости соответствуют физиологическому течению беременности.

Длительное нахождение плода в условиях такой токсемии нарушает все процессы развития его органов и систем, вплоть до его *внутриутробной гибели*. **Синдром задержки внутриутробного развития плода** занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Частота его составляет от 3 до 24% среди доношенных и от 18 до 24% среди недоношенных детей. У детей с задержкой внутриутробного развития перинатальная смертность и заболеваемость в 2-3 раза превышают таковые у

детей с нормальной массой тела и достигает 80-100% [Лихачёва Н.В., 2000]. Особенно актуальна проблема неврологических расстройств у недоношенных. В частности, частота тяжёлых неврологических расстройств у них может достигать 47% [Савельева Г.М. и др., 1999]. Так, среди новорождённых с массой тела ниже 1000г большая часть погибает в первые часы и сутки жизни, а у оставшихся в живых тяжёлые инвалидизирующие расстройства ЦНС достигают 28%, а менее грубые – 44%. Из 100 таких родившихся детей здоровыми оказываются лишь 8-15% [Кулаков В.И. и др., 1998].

Такие дети в будущем будут страдать *энцефалопатией* с замедлением умственного развития, *пневмопатией* с синдромом дыхательных расстройств, *гепато-нефропатией* с формированием хронического гепатита и даже раннего цирроза печени, хроническим *пиелонефритом*, будут отставать в физическом развитии. Частота возникновения заболеваний лёгких у детей, матери которых перенесли гестоз в течение беременности, вдвое превышает таковую у детей, родившихся при нормально протекавшей беременности [Жерносеков И.И., 1989]. Аллергические дерматозы (нейродермит, экзема) в таких случаях также возникают в 3,4 раза чаще [Евсюкова И.И., 2001]. Возрастает и риск перинатальной сенсибилизации новорождённых, достигающий 31,8%, а при повышенной нагрузке беременных лекарственными препаратами он доходит до 66,6% [Гавалов С.М., 2001].

В.К.Чайка и Т.Н.Демина (2003) справедливо отмечают, что как закладка основных органов и систем, так и, в конечном счёте, здоровье человека во многом зависят от условий его внутриутробного развития и тех факторов внешней среды, которые на него воздействуют. А для плода *внешней* средой является внутренняя среда организма его матери.

Беременность - это физиологическое состояние *иммунодефицита*, которое позволяет блокировать борьбу с инородными для матери антигенами плода, являющегося фактически "трансплантатом". Однако нарушения биохимического гомеостаза при гестозе вызывают дополнительный *вторичный иммунодефицит* токсического генеза. Такие же процессы происходят и у плода, иммунная система которого ещё только формируется, но под продолжительным воздействием токсичных продуктов развитие иммунной системы ещё более тормозится и ребёнок появляется на свет в таких случаях совершенно беззащитным и перед микроорганизмами (возрастает частота септических осложнений, респираторно-вирусных заболеваний), и перед ксенобиотиками (частые аллергии - диатезы, астматические бронхиты), и перед опухолевыми клетками (омоложение онкозаболеваний). Практически имеет место *синдром приобретенного иммунодефицита*, фактически *СПИД*а со всеми присущими ему фатальными последствиями.

Гестоз или токсикоз беременных - это можно сказать единственное заболевание, в название которого включено понятие "**токсикоз**", однако констатация этого факта ещё далеко не означает, что *детоксикация* является основным лечебным мероприятием. Вместо мер по целенаправленному *выведению* патологических продуктов из организма беременной, ей назначается множество различных медикаментов, часто далеко не безразличных для плода. Многие из них, каждый по своему, кажутся вполне оправданными – эуфиллин, компламин, никошпан, курантил, трентал, реополиглюкин, гепарин, глюкоза, кокарбоксилаза, калия оротат, глутаминовая кислота, метионин, токоферол, эссенциале, витамины и многие другие [Бычков В.И. и др., 1999; Стрижаков А.Н. и др., 2000; Кормакова Т.Л., 2005].

С другой стороны, совершенно очевидно, что вместо *введения* каких-то дополнительных веществ, следует, напротив, *выводить* патологические продукты и наилучшим образом это можно осуществить только при помощи **эфферентной терапии**.

Одним из первых В.В.Ветров с целью детоксикации при гестозах стал использовать **гемосорбцию**. Однако, несмотря на полученные положительные результаты по купированию проявлений гестоза, пролонгации беременности и рождению живых и здоровых младенцев (Ветров В.В., Леванович В.В., 1990), этот метод в своё время не получил должного признания и распространения в акушерской практике.

Понимая обоснованность такой осторожной позиции акушеров с одной стороны, и необходимость детоксикационной терапии при гестозах, с другой стороны, мы решили использовать самый безопасный и неинвазивный метод детоксикации - **энтеросорбцию** с помощью полифепана. Учитывая то, что при беременности наблюдаются известные расстройства ферментативной и моторной функций кишечника с нарушениями процессов переваривания пищи, дисбактериозом, что приводит к появлению *энтерогенных токсинов*, которые, попадая в кровоток, усугубляют токсикоз, уже одно это является показанием для энтеросорбции. Однако на уровне кишечных ворсинок происходит постоянный процесс фильтрации жидкости из сосудистого русла (до 5-10 л в сутки), состоящей из всех компонентов плазмы, за исключением белков. Поскольку же основные токсичные метаболиты при гестозе являются среднемолекулярными, то они имеют возможность временно покинуть сосудистое русло и перейти в просвет кишечника. Если же они там встретятся с активированными поверхностями энтеросорбента, то благодаря своим электрохимическим свойствам (большинство их молекул содержат свободные радикалы), они адсорбируются на них и больше уже не возвращаются в циркуляцию в процессе обратной реабсорбции жидкости в кишечнике [Беляков Н.А., 1991].

Метод энтеросорбции в лечении гестозов был нами использован в ходе описанных выше медико-экологических исследований в городе Волжском, где были выявлены более высокая перинатальная смертность на фоне осложнённого течения беременности и больший уровень заболеваемости детей. Показаниями для энтеросорбции служили как ранний токсикоз, так и проявления позднего токсикоза на всех сроках беременности. Лечение проводилось как амбулаторно под контролем врачей женских консультаций, так и в отделении патологии беременности роддома. Курс состоял из приёма полифепана по 1 столовой ложке три раза в день натощак в течение 7-10 дней. При необходимости такие курсы повторялись с интервалом не менее 1 месяца, вплоть до периода, непосредственно предшествовавшего родам.

Эффективность эфферентной терапии была наиболее наглядна при *ранних токсикозах*, когда неукротимая рвота прекращалась через 2-3 дня после начала лечения. При *поздних токсикозах* также отмечалось сглаживание их проявлений - нормализовалось артериальное давление, уменьшались отёки, исчезал или снижался уровень белка в моче, уменьшалась степень внутриутробной гипоксии плода, снималась угроза преждевременных родов. Каких либо осложнений и побочных явлений, связанных с энтеросорбцией, не отмечалось [Воинов В.А., Костючек Д.Ф., Ветров В.В., 1994].

Проведен более детальный анализ 780 историй родов и состояния новорождённых с выделением двух групп. 1-ю группу составили 183 ребёнка, матери которых в течение беременности принимали полифепан, 2-ю – 597 детей, матери которых полифепан не принимали.

Этот анализ показал, что уровень перинатальной смертности в целом составил 10,2‰ (8 из780), однако в 1-й группе детей, матери которых принимали полифепан, погиб лишь один новорождённый (из двойни) с массой тела 1110 г, что составило 5,4‰, против 11,7‰ во 2-й группе детей, матери которых полифепан не принимали. При этом следует иметь в виду, что в этом городе за предыдущие годы уровни перинатальной смертности составляли 16,2‰ и 19,4‰, а среди жительниц города Волжского, рожавших в областном роддоме, где не был внедрён метод энтеросорбции (как и в направлявшей в него женской консультации города), уровень перинатальной смертности за соответствующий период 1993 года составил 21,7‰ (10 новорождённых на 460 родов).

Была выявлена и отчётливая тенденция к сокращению частоты лёгочных осложнений, от которых в основном и зависит ранняя неонатальная смертность, в группе детей, матери которых в течение беременности принимали полифепан. Кроме того, наблюдалась и меньшая частота неврологических осложнений у новорождённых этой подгруппы.

Косвенным показателем состояния здоровья новорождённых является возможность выписки домой с матерью или, в противном случае, необходимость

перевода для дальнейшего лечения в отделение патологии новорождённых или ещё более интенсивной терапии в реанимационное детское отделение. Анализ этих ситуаций показал, что необходимость перевода новорождённых, матери которых принимали полифепан, как в детскую больницу, так и в отделение реанимации, возникала даже *реже*, чем в контрольной группе (1,1 и 3,3% соответственно), в то время как именно в этой подгруппе детей такая необходимость должна была бы возникать значительно *чаще* из-за осложнённого течения беременности у их матерей. Это, хотя и косвенно, говорит о более высоком *уровне здоровья* новорождёных, матери которых проходили курсы превентивной детоксикации при различных формах токсикозов беременных и сопутствующей патологии. Это подтверждает и тот факт, что среди 16 детей, анализируемой группы, погибших от разных причин в течение первого года жизни, не было *ни одного* ребёнка, матери которых принимали полифепан.

Таким образом, представленные материалы показывают, что при отсутствии каких-либо побочных отрицательных последствий, даже такая мягкая превентивная детоксикация с помощью полифепана в значительной мере предупреждала развитие ряда тяжёлых осложнений у новорождённых. Однако мы отдавали себе отчёт и в том, что далеко не во всех случаях такая терапия достаточна в купировании тяжёлых проявлений гестоза. В дальнейшем мы использовали и такой намного более эффективный метод эфферентной терапии, как плазмаферез.

В НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта (Санкт-Петербург) при раннем гестозе, характеризующемся многократными рвотами с потерей массы тела и ацетонурией, курсы мембранного плазмафереза приводили к значительному улучшению общего состояния. Прекращались тошнота и рвота, появлялся аппетит, восстанавливалась масса тела, на 77% снижался уровень средних молекул. У всех женщин удалось сохранить беременность [Воинов В.А. и др., 1999]. Дополнительным обоснованием такого активного подхода к терапии раннего токсикоза являются свидетельства того, что при нарушениях маточно-плацентарного кровообращения в I триместре у 88,5% беременных в дальнейшем развивается гестоз [Панина О.Б., 2000].

В роддоме им. В.Ф.Снегирёва (Санкт-Петербург) у 123 беременных с гестозом также был использован мембранный плазмаферез [Вановская И.В. и др., 1998]. Проводилось 3-5 сеансов с удалением до 30% ОЦП с интервалами 2-3 дня. Возмещение осуществлялось в изоволемическом режиме кристаллоидными растворами. После плазмафереза беременные отмечали улучшение самочувствия, купировались головные боли, уменьшались отёки, увеличивался диурез, на 20% снижался уровень артериальной гипертензии. Нормализовались уровни билирубина и АЛТ, снижались плазменные факторы коагуляции, хотя оставались повышенными адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов, но ни

в одном случае не отмечались кровотечения в родах. Стойкий клинический эффект отмечен у 39 беременных с преэклампсией лёгкой степени. Все они родили в срок и выписаны домой с детьми. В группе из 84 беременных с тяжёлой преэклампсией клинический эффект был менее стойким - 60% женщин были родоразрешены досрочно и в 40% случаев масса тела плодов при рождении была до 1500 г. Тем не менее, перинатальной потери детей не было. Все они поправились и были выписаны домой после лечения и реабилитации в детских больницах города.

К.А.Пястунович и соавт. (2005) также сообщили о более благоприятных исходах беременности при использовании курсов плазмафереза на фоне гестоза и плацентарной недостаточности. При этом удалось пролонгировать беременность у всех 70 женщин до оптимального срока родоразрешения, в то время как в группе сравнения (50 женщин) преждевременные роды произошли у 14% пациенток и родилось недоношенными 26% детей. Если в основной группе перинатальных потерь не было, то в группе сранения произошли 2 случая антенатальной гибели плода в сроках 27 и29 недель беременности.

При сравнении сопоставимых групп женщин с гестозом было показано, что использование эфферентной терапии позволило снизить частоту внутриутробных инфекций, недоношенности, гипоксии и гипотрофии плода в 2,6, 1,6, 1,5 и 1,3 раза соответственно. При этом, в контрольной группе (49 женщин) погибли перинатально 2 плода от внутриутробной инфекции и гипоксии, в то время как в основной группе (46 женщин) перинатальной смертности не было [Ветров В.В., 2000; Ветров В.В., Воинов В.А., 2000]. При тяжёлых нарушениях функционального состояния печени эфферентную терапию начинали с гемосорбции и последующим проведением мембранного плазмафереза. За 10 лет было пролечено 1049 беременных с гестозом при полном отсутствии перинатальной смертности в этой группе [Ветров В.В. и др., 2009].

А.П.Зильбер и соавт. (1997) также считали показанным проведение курса плазмафереза при преэклампсии.

Использование плазмафереза способствует нормализации свёртывающей системы крови, предупреждая кровотечения и снижая риск тромбоэмболических осложнений [Чайка В.К. и др., 2004]. Происходит нормализация и основных маркеров интоксикации – среднемолекулярных олигопептидов и лейкоцитарного индекса интоксикации [Чермных С.В., 2006]. Даже при преждевременных родах исходы гестации у женщин, получавших в течение беременности эфферентную терапию, были лучшими. Если в контрольной группе около 70% новорождённых требовали перевода в реанимационное отделение детской больницы, то в основной группе такая потребность возникала в 2 раза реже [Ветров В.В. и др., 2003]. Лучшие результаты получены при сочетании плазмафереза с озонотерапией [Чермных С.В. и др., 2005, 2008].

Наибольший опыт применения плазмафереза в акушерстве и в лечении гестозов, в частности, накоплен в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии в Москве [Баранов И.И., Абубакирова А.М., 1996; Кулаков В.И., 1996; Серов В.Н., Фёдорова Т.А., 2003]. В результате проведения плазмафереза отмечается отчётливое снижение уровня протеинурии и улучшение функционального состояния почек с увеличением скорости клубочковой фильтрации, минутного диуреза и клиренсовых показателей. Улучшаются и показатели фето-плацентарного кровообращения и состояния плода по данным кардиотокографии [Абубакирова А.М. и др., 1998; Рогачевский О.В. и др., 1999; Демина Т.Н. и др., 2002], нормализуется система перекисного окисления липидов со снижением концентрации в крови токсичных продуктов ПОЛ [Заварзина О.О. и др., 1999]. Отмечается более быстрый регресс отёчного синдрома, снижение частоты гнойно-септических осложнений с 70 до 16%, сохраняется лактация в 53% (против 30% при общепринятой терапии), в 2,7 раза снижаются материнская смертность, снижается время пребывания родильницы в родильном доме в 1,5 раза [Пырегов А.В., 2005].

На Украине наибольший (15-летний) опыт проведения эфферентной терапии в акушерской практике накоплен в Донецком региональном центре охраны материнства и детства [Чайка В.К. и др., 2009]. Своевременное включение мембранного плазмафереза в комплекс интенсивного лечения тяжёлых форм преэклампсии позволяло снизить проявления эндогенной интоксикации, пролонгировать беременность до 48 часов с последующим родоразрешением, что предотвращало материнскую смертность и стабилизировало уровень полиорганных дисфункций на стадии, не требовавшей заместительной терапии [Демина Т.Н. и др., 2009].

Y. Wang и соавт. (2007) для борьбы с преэклампсией использовали даже метод гепарин-индуцированной преципитации липопротеинов.

Синдром «скрытых» урогенитальных инфекций

Развитию плода угрожает ещё одна опасность - *внутриутробное инфицирование* при наличии у беременной синдрома *скрытых урогенитальных инфекций* - **хламидиоза, микоплазмоза, уреаплазмоза, токсоплазмоза, гарднереллёза**, поражений вирусами **герпеса и цитомегаловируса**. В течение жизни женщин до беременности эти инфекции могут не вызывать существенных расстройств и проявляться периодическими обострениями *цистита, аднексита, кольпита.* Однако во время беременности главная опасность угрожает плоду, вызывая *пороки* и нарушения его *развития*, вплоть до прерывания беременности на ранних сроках (т.е., фактически *бесплодие*), преждевременных родов и даже

внутриутробной гибели плода. Однако и родившийся живым, ребёнок имеет признаки внутриутробной и постнатальной инфекции (45%), морфо-функциональной незрелости и задержки внутриутробного развития (18%), серьёзных нарушений функций головного мозга (23%), печени, почек, лёгких [Бочарова И.И. и др., 2001]. В.К.Чайка и Т.Н.Демина (2003) подчёркивают, что практически нет пациенток с невынашиванием беременности, у которых не было бы персистенции нескольких вирусов или их сочетаний с протозойной или внутриклеточной инфекцией и простейшими. С другой стороны, И.Б.Года и соавт. (2005) выявили воспалительные изменения последов у 100% пациенток и инфекционные заболевания у 80% мертворожденных плодов, что позволило считать инфекционный фактор основной причиной самопроизвольного прерывания беременности и мертворождения в сроки 22-27 недель.

Последствиями этих инфекций бывают и явления *плацентита* с гиалинозом и очаговыми некрозами, нарушениями маточно-плацентарного кровообращения и внутриутробной гипоксией плода. Обострение пиелонефрита вызывает развитие сопутствующего *гестоза*, что ещё более усугубляет неблагоприятные условия для развития плода.

Наиболее распространённой внутриутробной инфекцией является ***цитомегаловирусная*** (ЦМВ или герпес вирус 5). ЦМВ антитела можно обнаружить у 45-100% населения. При этом после первичного инфицирования облигатно формируется пожизненная персистенция ЦМВ в организме. Иммунодефицитные состояния, в том числе и физиологическая иммуносупрессия в течение беременности, способствуют активации цитомегаловирусной инфекции. Кроме того, эта инфекция и сама по себе может способствовать иммуносупрессии. Частота внутриутробного инфицирования доходит до 70%, при этом риск передачи ЦМВ плоду составляет 40-50%. При инфицировании плода на ранних стадиях его развития могут возникать уродства и даже гибель плода или новорождённого. Однако у большинства младенцев с врождённой инфекцией отсутствуют какие-либо симптомы, тем не менее, в дальнейшем они могут страдать от множественных осложнений, включая атрофию зрительного нерва и сенсоневральную глухоту, а также умственную отсталость и даже церебральный паралич [Чайка В.К. и др., 2006].

Практически у всех женщин во время беременности развивается анемия, при ЦМВ инфекции анемия более выражена. При этом отмечаются возрастание степени агрегации эритроцитов, ухудшаются гемоглобинсинтезирующие процессы, изменения структуры и функции мембран эритроцитов. Ускоряется старение эритроцитов и развивается их качественная неполноценность [Агафонова А.В., 1999].

Практически у всех женщин отмечались те или иные осложнения беременности. У 48,1% диагностирована угроза прерывания беременности, у

7,6% установлена неразвивающаяся беременность в сроках гестации 9 и 12 недель, у 24% произошли самопроизвольные аборты в сроках 14-27 недель, у 70,9% выявлена патология околоплодных вод, у 46,8% выявлен синдром задержки внутриутробного развития плода. В 44,4% случаев произошли преждевременные роды, а нормальные роды произошли лишь у 5,5% женщин с цитомегаловирусной инфекцией. Перинатальные потери произошли у 26,6% женщин, а у 50% здоровых при рождении детей в дальнейшем выявлялись глухота и нарушения психического и физического развития [Чайка В.К. и др., 2005]. Высок риск развития также микро- или гидроцефалии, церебрального паралича, задержки психического и психомоторного развития, хориоретинитов и атрофии зрительно нерва с потерей зрения вплоть до слепоты [Марданлы С.Г. и др., 2005]. Во многих случаях неврологическая симптоматика просматривается неонатологами, тем не менее при внимательном обследовании можно обнаружить снижение мышечного тонуса при явлениях гиперкинезов мимической мускулатуры с длительным сохранением гиперкинетического синдрома [Максимчук Л.В., 2006].

Не меньшие опасности представляет ***генитальный герпес*** или вирус простого герпеса (ВПГ), которым страдают до 30 млн взрослых в США, а в Москве частота инфицирования им составляет 19,7% [Марченко Л.А., 1997]. Вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) передаётся через половой контакт. При генитальном герпесе обнаруживается снижение общего числа $CD3^+$ и $CD4^+$ клеток, угнетение активности естественных киллеров и способности лимфоцитов к синтезу эндогенного интерферона, уменьшение общего количества лейкоцитов и моноцитов [Мирзоян Ж.В., 2000]. Генитальный герпес может приводить к непроходимости труб и бесплодию. При внутриутробном заражении плода задерживается его развитие с возникновением микро- и гидроцефалии и внутриутробной пневмонии. В первой половине беременности возрастает риск спонтанного аборта, а затем - преждевременных родов [Цахилова С.Г., Орджоникидзе Н.В., 1998]. ВПГ-инфекция в 30-50% случаев определяет частоту самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся («замершей») беременности, преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смертности [Чайка В.К., Шемякина Н.Н., 2004].

Кроме того, хроническая ВПГ-инфекция способствует активации и аутоиммунных процессов, в частности антифосфолипидного синдрома (АФС), который встречается у 20-51% таких больных. При этом в лёгких случаях частота АФС составляет до 10% случаев, а при тяжёлой герпетической инфекции достигает 64,7% [Линников В.И., 2004, 2006], что во многом и определяет частоту невынашиваний беременности. Причины такой активации аутоиммунных процессов не вполне ясны. Возможно они объясняются повышенным выделением цитокинов в зонах активного воспаления, вызванного ВПГ-инфекцией. В частности доказана роль интерлейкина 10 (IL-10) в сверхстимуляции В-лимфоцитов с

выработкой аллоиммунных антифосфолипидных антител. Кроме того, нельзя исключить и феномен молекулярной мимикрии вследствие близости структуры антигенов вируса и антигенов хозяина. В последние годы появились сведения о роли вакцинотерапии герпетической инфекции в сверхстимуляции антителогенеза, следствием чего и является развитие аутоиммунных процессов, активируемое именно такой близостью антигенов ВПГ и человека [Чайка В.К., Демина Т.Н., 2004].

Вирус Эпштейна-Барр (EBV) также относится к герпетическим (герпес вирус 4) и представляет не меньше опасности, предрасполагая к преждевременному прерыванию беременности, гипотрофии плода, а у родившихся детей вызывает поражения нервной системы (28%), органов зрения (7%), рецидивирующий хрониосепсис (13%), гепатопатию и синдром дыхательных расстройств [Чайка В.К., Демина Т.Н., 2003]. Высока вероятность внутриутробного инфицирования плода, что в дальнейшей жизни может быть причиной синдрома хронической усталости, длительного субфебрилитета, лимфаденопатии, увеличения печени и селезёнки.

Парвовирус В19 известен как причина инфекционной эритемы, преимущественно у детей. Однако от 30 до 60% взрослых серопозитивны в отношении IgG к вирусу В19, а у инфицированных беременных, даже при бессимптомной инфекции, в 16-25% случаев наступает гибель плода («неиммунологическая» водянка) [Чайка В.К. и др., 2006].

Микоплазма *(M. hominis, Ureaplasma)* - мельчайшие микроорганизмы, занимающие промежуточное место между бактериями и вирусами. Они являются причинами спонтанных абортов и преждевременных родов. Попадая на слизистые глаз, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и половые органы новорожденных они вызывают пневмонии, менингит, конъюнктивит, подкожные абсцессы.

Хламидии *(Chl. trachomatis)* – проникают в клетки, размножаются в них и после их разрушения инфицируют соседние клетки. Хламидиозом страдают 5 млн женщин в США и до 10 млн в странах Западной Европы, включая и подростковый контингент. Инфекция развивается медленно и бессимптомно. У беременных она вызывает цервицит и уретрит. Также является причиной многоводия, плацентарной недостаточности с задержкой развития и гипотрофией плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, способствует выкидышам и преждевременным родам, а после родов в 4 раза чаще вызывает развитие эндометритов [Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г., 1996; Немченко О.И., 2004]. Хламидии индуцируют и аутоиммунные процессы, ведущие к самопроизвольным выкидышам на ранних стадиях развития эмбриона [Анкирская А.С., 1999]. Поэтому проведение плазмафереза является показанным как в

течение беременности, так и в догестационном периоде. Так, О.И.Немченко и соавт. (2004) после завершения антибиотикотерапии рекомендуют проведение и курса плазмафереза в ближайшем менструальном цикле.

Токсоплазмоз вызывается простейшими и также сопровождается преждевременным прерыванием беременности и высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности. Это заболевание также сопровождается аутоиммунизацией и аутоагрессивным синдромом, а также и вторичным иммунодефицитом. На территориях России инвазированность населения составляет 30-35%, а в Санкт-Петербурге среди лиц в возрасте до 40 лет инвазировано 31,1%. Обострение течения токсоплазмоза наступает при иммунодефицитных состояниях, в том числе и при физиологической иммуносупрессии беременных. При инвазировании беременой в первом триместре беременности у 75% плодов возможно развитие тяжёлой патологии с возникновением энцефалита и гидроцефалии с последующими судорожными припадками и задержкой умственного развития. Значительная часть этих детей погибает уже на первом году жизни, а выжившие имеют тяжёлые инвалидизирующие поражения мозга [Марданлы С.Г. и др., 2005].

Практически не существует какого-либо специфического лечения этих инфекций, вызванных такими разнообразными возбудителями, как простейшие, грибки, бактерии, вирусы, тем более, что они, как правило, встречаются в ассоциациях друг с другом, а нередко и полным их сочетанием. Длительная антибиотикотерапия хламидиоза (тетрациклин, доксициклин, миноциклин, эритромицин, офлоксацин и др.) нередко приводят к тяжёлому дисбактериозу кишечника и активизации условно-патогенной флоры с более усиленной выработкой индола, скатола, сероводорода, что способствует ещё большему усилению эндотоксикоза [Кисина В.И., 1998]. На фоне же беременности такая терапия вообще недопустима. Следует иметь в виду, что любой антибиотик представляет потенциальный риск для плода, поскольку испытаний их эмбриотоксичного или тератогенного действия у беременных женщин никто не проводит [Чайка В.К., Демина Т.Н., 2003].

Основной причиной развития и хронизации этих инфекций, в какой-то мере даже условно-патогенных, считают *ослабление защитных сил* организма женщин вследствие перенесенных ранее заболеваний и различных видов экзо- и эндотоксикозов, социальных факторов. Однако назначение иммуномодуляторов и биогенных стимуляторов, в частности нерациональное применение цитомединов (тималина, тимогена, тимоптина) создаёт угрозу сложноконтролируемых аутоиммунных процессов в связи с избыточной стимуляцией Т-лимфоцитов, а использование липополисахаридов (пирогенал, продигиозан) стимулирует В-

лимфоциты с повышенной продукцией иммуноглобулинов и антител, что может стимулировать аутоиммунные процессы [Кисина В.И., 1998].

Поэтому наиболее патогенетически обоснованным подходом к лечению этих хрониоинфекций является *эфферентная терапия*, направленная на выведение тех патологических продуктов, которые способствовали *вторичной иммунодепрессии,* а также *квантовые методы* иммуностимуляции. Необходимо заставить организм самостоятельно справляться с этими возбудителями. Так, В.А. Дергунов и соавт. (1998) сообщили о результатах использования плазмафереза в лечении невынашивания беременности, обусловленного цитомегаловирусной и герпетической инфекцией у 11 женщин, у каждой из которых ранее было не менее 5 спонтанных выкидышей. Проводилось 3-4 операции плазмафереза за 6-8 недель до беременности и за 1-2 недели до «критического срока» для каждой из женщин (предыдущих выкидышей), всего - до 7-12 операций. В результате ни у одной из женщин не было признаков гестоза и у *всех* беременность благополучно разрешилась кесаревым сечением в сроки 37-39 недель живыми младенцами. О положительных результатах использования плазмафереза в сочетании с лазерным облучением крови в лечении генитального герпеса и цитомегаловирусной инфекции сообщали и другие авторы [Серов В.Н. и др., 1998; Цахилова С.Г. и др., 1999; Федорова Т.А. и др., 2004; Линников В.И., 2004; Чайка В.К., Шемякина Н.Н., 2004; Цхомария М.Г. и др., 2006; Говоруха И.Т., 2008; Шемякина Н.Н., 2009]. В частности, О.И.Михайлова и соавт. (2008) при использовании в рандомизированом исследовании сочетаний курсов плазмафереза с озонирование крови сообщали о снижении частоты осложнений в периде гестации в 1,8 раза, тяжести течения инфекционного процесса в 2,5 раза, преждевременных родов в 1,5 раза, тяжёлых форм неонатальной инфекции и гипотрофии новорождённых в 2,3 раза. Т.Н.Демина и соавт. (2009) рекомендуют использовать плазмаферез в сочетании с интравенозным иммуноглобулином, особенно в случаях ассоциированной вирусно-бактериальной инфекции.

При наличии сопутствующего кольпита может проводиться *кольпосорбция*, заключающаяся во введении во влагалище того же энтеросорбента полифепана (лигносорба) в виде тампона из одного слоя стерильной марли с 10 - 20 г препарата на ночь. Такая терапия уже через 3 - 4 дня ослабляет выделения, упорно беспокоившие в течение нескольких месяцев и даже лет. Такая санация влагалища создаёт лучшие условия и для последующего родового акта.

Более стабильные результаты даёт *парное лечение* - одновременное проведение эфферентной терапии и у мужа. У мужчин проявления этих хрониоинфекций бывают совсем скудными, хотя и могут сопровождаться упорным хроническим простатитом. Тем не менее, не заблокировав этот источник поступления возбудителей, невозможно добиться стойкого эффекта у женщины.

Такая комплексная эфферентная и иммуностимулирующая терапия *перед гестацией* обеспечивает лучшие условия для зачатия, а в ряде случаев облегчает и само зачатие при бесплодии, вызванном, к примеру, хламидиозом. В течение беременности она обеспечивает лучшие условия для развития плода и предотвращает его внутриутробное инфицирование. Следует подчеркнуть, что у 83% внутриутробно инфицированных новорождённых выявляется реализация инфекционно-воспалительного процесса в раннем неонатальном периоде [Редько И.И. и др., 2006]. Непосредственно перед родами обеспечивается профилактика инфекционно-воспалительных осложнений.

Экология и беременность

Известно, что в городах с крупными промышленными предприятиями, особенно химической промышленности, уровни перинатальной смертности значительно превышают средние показатели по стране, являясь одной из причин уменьшения прироста населения. К этому следует добавить катастрофическое сокращение категории *здоровых детей*, что имеет не только медицинское, социальное, демографическое, но и экономическое значение. Не представляется совершенно безопасной и сельская местность, где ощущаются последствия использования гербицидов, инсектицидов и других ядохимикатов. От них не застрахованы и жители вполне благополучных городов, принимая в пищу продукты, богатые такими «*добавками»,* включающими также гормоны и антибиотики, скармливаемые скоту и остающиеся в мясных и молочных продуктах.

Среди вредных экологических факторов имеется ряд химических соединений, известных *эмбриотоксичным, тератогенным* и *гонадотропным* действием. В первом случае это проявляется нарушениями развития плода (замедление развития, снижение массы тела и размеров), во втором - появлением его уродств и врождённых пороков, в третьем - поражениями женских или мужских половых желёз, что и является одной из причин бесплодия.

Некоторые материалы книги «Беременность и токсиканты» (1986) о вредных воздействиях некоторых промышленных химических продуктов того времени приведены ниже.

Избирательная токсичность некоторых промышленных химикатов

Эмбриотоксичность	Тератогенность	Гонадотропность
Дихлорбутадиен	Бенблат	Изопрен
γ-Гексахлорциклогексан	Полихлорфенил	Тетраэтилсвинец
Винилхлорид	Циклофосфамид	Дихлорбутадиен

Кепон	Тхпен	ДДТ
Дихлоризобутилен	Алдрин, диэлдрин, эндрин	Диметилформамид
Хлорпрен	Этиленхлоргидрин	Манеб
ДДТ	2, 3 - дихлорпропен	
Этанол	γ - Гексахлорциклогексан	
Этиленгликоль	Хлоридин	
Анилиновый краситель	Арсенат натрия	
Экстракционный бензин		
Хлористый водород		
α-метилстирол		
Тетрахлорметан		
Тхпен		
Этиленхлоргидрин		
2, 3 - дихлорпропен		
Хлористый аллил		
Диметилнитрозоамин		
Оксиметилпирофосфамид		
Пестициды (алдрин, диэлдрин, эндрин, хлорофос, фталофос, каптан)		

Следует учитывать и **отсроченное** воздействие токсичных веществ. Так, например, бутиловый эфир не вызывает изменений у эмбрионов, но выявились сдвиги в функциональном состоянии родившихся, а также их последующего потомства первого и второго поколений с нарушением их репродуктивной функции [Константинова Т.К., Антоненко Т.А., 1976]. Кроме того, нитриты и нитраты способствуют снижению жизнеспособности в первые дни постнатальной жизни, а кепон и этилентиомочевина вызывают у потомства стойкие нарушения функции центральной нервной системы [Tryphonas L., Khera K., 1976].

На плод могут оказывать влияние и последствия перенесенных непосредственно перед беременностью или в течение её первого триместра заболеваний. Так, например, после краснухи около 20% детей могут страдать катарактой или врождёнными пороками сердца, 30-35% детей имеют расстройства слуха [McElhaney R.D. et al., 1999].

Не следует забывать и того, что многие наши спасительные лекарственные препараты также являются химическими агентами и воздействие их на организм беременной и эмбрион не всегда безопасно. В первую очередь надо вспомнить страшную талидомидную катастрофу 50-х годов, когда приём в течение беременности распространённого в те годы успокоительного и обезболивающего

препарата талидомида вызвал целую эпидемию рождения детей с врождёнными уродствами, выражавшимися главным образом в отсутствии (амелия) и недоразвитии (фокомелия) одной, двух, а нередко и всех четырёх конечностей [Lenz W., 1965]. Однако статистика и более позднего периода далеко не радужна. Так, по данным H.L. Mafenson и соавт. (1974), в США около 7% новорождённых имели аномалии, а всего более 15 млн. лиц имели различные врождённые дефекты. Из них только у 10-15% в этиологии аномалий были признаны генетические факторы и у 3% - хромосомные нарушения.

В наше время также далеко не все лекарственные средства являются безопасными для организмов беременной и эмбриона. Так, широко распространенные антидепрессанты - имипрамин и амитриптилин потенциально тератогенны, вызывая появление заячьей губы, волчьей пасти, мозговых грыж и гидроцефалии. Тетрациклин способен вызывать нарушения зубной эмали и формирования зубов. Мепробамат вызывает появление умственной отсталости у детей. Салицилаты и, в частности, известная ацетилсалициловая кислота (аспирин), являются также эмбриотоксичными препаратами. Фенотиазины могут вызвать развитие желтухи новорожденных. Стрептомицин, принимаемый в поздние сроки беременности, может быть причиной расстройств слуха вплоть до полной глухоты у детей. Бутадион, оксифенбутазон, толбутамид ответственны за развитие токсической тромбоцитопении новорождённых. Эмбриотоксичным действием обладают бензодиазепины (диазепам, седуксен, реланиум, валиум). Диэтилстильбестрол, принимаемый женщиной в течение беременности, может вызвать у родившихся девочек через 11-15 лет возникновение вагинальных аденокарцином.

Всё это заставило J.M. Rao и R. Arulappu (1981) считать, что:

- действие лекарства на плод не всегда совпадает с общеизвестным фармакологическим эффектом в организме матери;
- некоторые препараты могут иметь отсроченное влияние на плод с появлением расстройств на более поздних этапах онтогенеза;
- **ни одно лекарство нельзя считать совершенно безопасным для развивающегося плода**.

Однако неистребимое желание врачей лечить, а самих беременных лечиться заставляет одних прописывать, а других принимать (в том числе и самостоятельно, без консультации с врачами) массу лекарств, каждое из которых оказывается далеко не безразличным для плода. Коварство их заключается и в отдалённых последствиях, которые порой трудно связать с эпизодами их приёма в течение беременности матери. И в наше время при ознакомлении с историями болезни в отделениях патологии беременности роддомов в ряде случаев можно было насчитать до 20 (!) наименований медикаментов, назначенных беременным по различным показаниям. Чаще всего такое количество медикаментов

назначалось при токсикозах и угрозе прерывания беременности. Однако в большинстве этих случаев можно и нужно было **не вводить** новые химикаты, а **выводить** из организма вредные и токсичные метаболиты.

Таким образом, только **эфферентная терапия** в состоянии вывести эти патологические продукты экзогенного происхождения, инкорпорированные как в процессе трудовой деятельности на вредных производствах, так и в результате проживания на загрязнённых территориях.

В случаях бесплодия, вызванного гонадотропными веществами, также показано парное лечение. Если же имелись указания на возможность попадания эмбриотоксичных и тератогенных соединений, то эфферентная терапия должна проводиться женщинам ещё до гестации, поскольку известно, что как закладка основных органов и систем, так и пороки их развития формируются уже в первом триместре беременности. Следует иметь в виду, что в течение первых 12 недель у трофобласта ещё не сформировалась надёжная барьерная функция, поэтому именно в первом триместре беременности особенно опасны потенциально эмбриотоксичные и тератогенные вещества, в том числе и многие лекарства [Чайка В.К., Демина Т.Н., 2003].

Сравнительные исследования, проведенные нами в сопоставимых по климатическим и демографическим условиям, но отличающихся по концентрации промышленных предприятий городах Поволжья, показали, что в экологически неблагоприятных условиях частота преждевременных родов, поздних токсикозов беременных, перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных преобладали вдвое. Точно также, в 2 - 3 раза была выше частота болезней органов дыхания и ЛОР-органов, аллергозов, а также группа *часто и длительно болеющих* детей первых лет жизни.

Это говорит о том, что в зонах экологического напряжения беременные находятся *под <u>двойным</u> прессом* токсичных продуктов, как эндогенного (генуинного), так и экзогенного происхождения. При этом, даже при отсутствии признаков собственно токсикоза беременных, **экотоксикоз** создаёт такие же неблагоприятные условия для созревания плода. Об этом же говорят и обнаруженные расстройства биохимического и иммунного гомеостаза детей и населения в целом в таких промышленных центрах.

В первую очередь это касается признаков истощения или подавления системы антиоксидантной защиты, а также иммунной недостаточности. Это свидетельствует и о том, что сформировавшаяся во внутриутробном периоде неполноценность иммунитета сохраняется и в последующей жизни. Второе и последующие поколения в таких условиях становятся ещё менее жизнестойкими, что проявляется в нарастании так называемой *накопленной заболеваемости*

детей, прослеженной в одном и том же месте за последние 30 лет, а это уже может существенно изменить демографическую картину в будущем.

В исследовании, проведенном И.М.Морозовой (1998), отмечается, что только у 7,5% детей с аллергическими диатезами течение беременности их матерей было физиологическим. Более чем у половины этих женщин беременность осложнилась гестозом, в меньшей степени угрозой невынашивания беременности. Осложнённое течение беременности оказывало неблагоприятное воздействие на иммунную систему плода. У таких детей, родившихся от матерей с гестозом, иммунограмма на 5-й день жизни характеризовалась повышенным содержанием CD4 соотношения CD4/CD8. У детей, рождённых от матерей с угрозой невынашивания, выявлены снижение функциональных резервов нейтрофилов и повышение уровня сывороточных IgG и IgA.

Не вызывает сомнений бóльшая опасность отравлений и более выраженная тяжесть интоксикаций во время беременности для самой будущей матери. В частности, в экспериментальных исследованиях обнаружено, что беременность, осложнённая хронической интоксикацией, приводит к более серьёзным нарушениям функции печени, чем при обычном токсическом гепатите [Таскаев И.И., 1979].

Все эти приведенные факты подчёркивают актуальность **превентивной детоксикации** как перед, так и во время беременности в тех случаях, когда можно ожидать осложнённого течения и патологий плода. Особую значимость эти мероприятия приобретают при указаниях на неблагоприятное течение или исход предыдущей беременности.

Резус-конфликты

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного известна ещё с 1609 года, но только после открытия Rh-фактора в 1940 году стала ясна природа этой патологии. В настоящее время под этим термином скрывается множество видов иммуноконфликта между матерью и плодом, поскольку сейчас известно свыше 10 изосерологических систем красной крови человека, а многие из них ещё дополнительно подразделяются на несколько подвидов. Помимо известных антигенов АВО и Резус, известны факторы Келл, Даффи, Кидд, Льюис, MNSs и многие другие. Практически каждый человек имеет свой индивидуальный набор изоантигенов, которые могут быть идентичными только у однояйцевых близнецов. Поскольку у ребёнка обычно сочетаются изосерологические признаки обоих родителей, то априори можно считать, что у матери и плода наборы изоантигенов никогда совпасть не могут и потенциально возможны иммуноконфликты на этой почве, хотя действительно наибольшую практическую значимость приобретают конфликты между резус-отрицательной матерью и резус-положительным плодом

с формированием у матери антител к антигенам плода [Умбрумянц Д.В. и др., 1996].

Так, резус-антигены резус-положительного плода в течение беременности постепенно проникают через плацентарный барьер и вызывают ответную иммунную реакцию у матери, антитела которой, также проникая через плаценту в циркуляцию плода, вызывают поражение мембран эритроцитов и хронический *гемолиз.* Последний способствует накоплению билирубина с нарушением функций почек, печени, головного мозга. Прогрессирующая анемия усугубляет тканевую гипоксию. Поражение печени ведёт к портальной гипертензии и асциту, повреждению гепатоцеллюлярного барьера, развитию гипоальбуминемии и генерализованному отёку тканей (водянке плода), что и определяет высокий уровень мертворождаемости при резус-несовместимости до 18% {Фёдорова Т.А., 2003].

Беременность, осложнённая резус-конфликтом, протекает патологически, на фоне угрозы прерывания беременности (56%), фетоплацентарной недостаточности (73,8%), синдрома задержки внутриутробного развития плода (70,2%), многоводия (34,5%), способствует нарушению коагуляционного потенциала крови, гиперактивации свёртывающей системы с развитием хронического ДВС-синдрома [Климов В.А. и др., 2004].

При первой беременности ощутимая концентрация резус-антител и цепь последующих нарушений возникает к 20-й неделе и младенец может ещё родиться живым, но в состоянии выраженной *гемолитической болезни новорождённых (ГБН),* требующей серьёзных мер интенсивной терапии, о которых будет сказано ниже. Повторная беременность начинается уже при достаточно высоком исходном титре антител и к 20-й неделе может наступить уже критическая концентрация, приводящая плод к внутриутробной гибели от водянки, или к смерти новорождённого от желтухи [Bowman J.M., 1998].

Не менее серьёзными могут быть конфликты и при разной групповой принадлежности, к примеру, при наличии антигенов А и (или) В у плода и антител α и (или) β у матери [Зауральский Р.В., Долгошапко О.Н., 2009].

При таких иммунных конфликтах, чреватых развитием гемолитической болезни плода в последние годы довольно широко используется метод внутриутробного заменного переливания крови плода, что даёт возможность своевременно снизить опасный уровень антител и пролонгировать беременность. Однако такие вмешательства, которые в известной мере проводятся «вслепую», могут стать причиной травмы плода с эпизодами брадикардии и асистолии вплоть до его внутриутробной гибели. Кроме того, возможное кровотечение у матери и плода может усилить иммунный ответ [Коноплянников А.Г. и др., 1999].

Тяжесть патологических расстройств плода диктует необходимость принятия мер по своевременному выведению из организма матери антител к эритроцитам

плода. Наиболее эффективным методом эфферентной терапии в этих случаях является плазмаферез [Кира Е.Ф., Марчак А.А., 1997; Маркасьян В.А., Воробьёва Н.Б., 2001; Фёдорова Т.А., 2003; Климов В.А. и др., 2004; Зражевская С.Г. и др., 2005; Вьюгов М.А. и др., 2008]. Зарубежный опыт также показывает достаточную эффективность таких сеансов плазмафереза, проводимых еженедельно - до 20 и более сеансов за период беременности [Hanafusa N. et al., 2007]. При этом за каждый раз удаляется до 4 литров плазмы, т. е. 1,5 - 2 ОЦП. В.В.Ветров (2008) обнаружил, что после обработки полученной при плазмаферезе аутоплазмы методами гепарин-криопреципитации уровень резус антител снижался в 1,5-2 раза. Это позволило использовать такую модифицированную аутоплазму для плазмозамещения и более эффективно снижать титр резус-антител в течение беременности. Показана эффективность сочетанного применения курсов плазмафереза с иммуноглобулинотерапией [Митря И.В., 2009].

В редких случаях наблюдается несовместимость по минорной группе крови Р. Антигены такой группы плода уже на третьей неделе экспрессируются на тканях трофобласта плаценты. Материнские анти-Р-антитела распознают эти антигены и нарушают функцию плаценты, замедляя внутриутробное развитие плода и приводя к раннему выкидышу. N.Hanafusa и соавт. (2006) с помощью продолжительного курса каскадного плазмафереза с обработкой каждый раз по 3-4 л плазмы, и проведя в общей сложности **57** таких сеансов, обеспечили на 37 неделе беременности рождение здоровой девочки с массой тела 2496 г.

Тактика, принятая в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН заключается в контроле титра резус-антител и в случае достижения его уровня 1:16-1:32 в комплексную терапию резус-конфликта включаются сеансы среднеобъёмного плазмафереза при сроках беременности 18-20, 24-26 и 32-34 недели. В результате все женщины доносили беременности до сроков 34-38 недель, а гибели новорождённых не было ни в одном случае, как и тяжёлых форм гемолитической болезни [Фёдорова Т.А., 2003]. При этом, плазмаферез оказывает положительное влияние и на дальнейшее течение беременности: угроза прерывания беременности снизилась в 1,4 раза, досрочное родоразрешение в 1,6 раза, частота поздних токсикозов в 1,8 раза по сравнению с показателями во время предыдущих беременностей [Федорова Т.А. и др., 2004, 2005; Митря И.В., Фёдорова Т.А., 2008]. Такие же результаты применения плазмафереза при резус-конфликтах в течение беременности достигнуты и в Белорусской МАПО [Касько Л.П., Козлякова О.В., 2003] и в Донецком региональном центре охраны материнства и детства на Украине [Чайка В.К. и др., 2004; Чермных С.В. и др., 2004]. И за рубежом с успехом используется периодическое проведение сеансов плазмафереза с последующим введением иммуноглобулинов вплоть до достижения срока 37 недель беременности [Palfi M. et al, 2006; D.J. Novak et al., 2008].

Даже при использовании антирезус-иммуноглобулинов предварительный курс плазмафереза стабилизирует состояние плода путём снижения степени деструкции его эритроцитов, что позволяет предупредить развитие тяжёлых форм гемолитической болезни плода [Митря И.В. и др., 2005]. Гибели новорождённых в раннем ненатальном периоде не было ни в одном случае, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 14,6%. Значительно чаще наблюдалась гемолитическая болезнь плода лёгкой и средней степени (61.1% и 38,9% против 10,4% и 75% соответственно), а заменное переливание потребовалось лишь 13,9 новорождённым против 27% в группе сравнения.

Возмещение этого объёма донорской плазмой и белковыми препаратами предупреждает гемодинамические расстройства и у матери и у плода, однако несомненно происходит невосполнимая потеря *лютенурина*, а после 8 недели – плацентарного гормона *хорионического гонадотропина,* которая должна была бы сопровождаться возбуждением мышечной сократительной активности матки и способствовать прерыванию беременности. Тем не менее, этого не происходит, что говорит о чрезвычайно гибкой и перестраховывающей системе компенсации удаляемых регуляторных компонентов гомеостаза, о весьма надёжной системе ауторегуляции, когда снижение концентрации какого-либо гормона или фермента сопровождается немедленным выбросом в циркуляцию соответствующих ингредиентов из депо. Это наиболее красноречиво подчёркивает безопасность операции плазмафереза, которая действительно не сопровождается какими-либо существенными сдвигами гормонального, ферментативного, минерального, белкового, липидного обмена, расстройствами гемодинамики и газообмена, нарушениями функций каких-либо органов.

При наличии резус-конфликта в анамнезе показано превентивное выведение антител из крови женщины перед следующей предполагаемой беременностью, что достигается курсом из четырёх сеансов плазмафереза и сопровождается практически полным исчезновением таких антител. По ходу беременности требуется более внимательный контроль и проведение превентивных сеансов плазмафереза при малейшей тенденции к нарастанию титра антител. Только такая тактика может гарантировать донашивание плода и рождение полноценного здорового ребёнка.

Есть ещё одно обстоятельство в пользу эфферентной терапии в таких случаях. Как известно, плацента в норме пропускает лишь низко- и среднемолекулярные продукты и должна блокировать переход "целых" белковых молекул и со стороны матери и со стороны плода. Поэтому ни антигены, ни антитела не должны были бы переходить через плацентарный барьер и теоретически никаких, ни резус, ни групповых антигенных конфликтов во время беременности не должно происходить. И действительно, нередки случаи полной несовместимости по резус и групповой принадлежности матери и плода, которые,

тем не менее, не сопровождаются конфликтами. И антигены и антитела получают возможность проникать через плацентарный барьер в случаях повышенной проницаемости эндотелия сосудов при эндотоксикозах. Поэтому гестоз может способствовать как возникновению, так и тяжести такой потенциально конфликтной ситуации. Эфферентная терапия гестоза в таких случаях может способствовать сглаживанию изосерологических реакций, а плазмаферез при резус-конфликтах автоматически способствует коррекции и эндотоксикоза.

Невынашивание беременности и бесплодие

Проблема невынашивания беременности является ещё одной из самых актуальных проблем акушерства. Частота его составляет 15-20% всех случаев беременности, а частота бесплодия - в 5 - 11% браков [Коньков Д.Г. и др., 2008]. У 30-40% из них выкидыши остаются «необъяснимыми» [Kutteh W.H. et al., 1999].

Среди этиологических факторов отмечаются анатомические аномалии женской половой сферы, хромосомная патология, инфекционные заболевания, нейроэндокринная патология, антифосфолипидный синдром. Мы коснёмся лишь тех, в ликвидации которых может быть использована эфферентная терапия.

Практически все вышеописанные осложнения беременности в какой-то мере также создают угрозу прерывания беременности или преждевременных родов. Это характерно и для гестозов, и активизации скрытых генитальных инфекций, и резус-конфликтов. Во всех этих случаях патогенез расстройств сводится к накоплению в организме беременной патологических продуктов и эфферентная терапия, способствующая их выведению, обеспечивает и лучшие условия для продолжения беременности.

Нередко угроза прерывания беременности возникает в результате неадекватной терапии, как в случае синдрома гиперстимуляции яичников, и эта ситуация также может быть купирована с помощью плазмафереза.

Причиной поздних самопроизвольных выкидышей может быть и внутриутробное «восходящее» инфицирование плодных оболочек с развитием хориоамнионита и экссудативного выпота в плаценте и пуповине, а затем и самого плода. В плаценте возникают кровоизлияния с краевой отслойкой плаценты с острыми расстройствами маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровообращения. Инфицирование околоплодных вод приводит к восходящему микробному обсеменению дыхательных путей и лёгких с развитием десквамационного бронхиолита и перифокальной интерстициальной пневмонии. Среди возбудителей отмечают золотистый стафилококк, энтеробактер, дрожжевые грибки рода *Кандида*, клебсиеллы, синегнойные палочки и коринебактерии [Глуховец Н.Г., 1998].

Однако причинами невынашивания беременности могут быть и **аутоиммунные** механизмы. Половые гормоны играют различную роль в патогенезе аутоиммунных болезней. В эксперименте на животных установлено, что эстрогены провоцируют некоторые аутоиммунные процессы, воздействуя на специфичные стероидные рецепторы в $CD8^+$ Т-лимфоцитах и $CD5^+$ В-лимфоцитах. Однако аутоантитела могут присутствовать в сыворотке крови больных и без клинически выраженных аутоиммунных болезней. Ненормальный уровень аутоантител может сопровождать не только явные, но и субклинические или преклинические аутоиммунные расстройства. Такая концепция была поддержана в последнее время обнаружением ненормального уровня аутоантител в группе клинически здоровых женщин, у которых были, тем не менее, различные формы нарушений репродуктивной функции. У этих женщин наличие большого числа различных аутоантител сопровождали повторные «привычные» выкидыши, эндометриоз, ранние расстройства функций яичников, необъяснимое бесплодие, неудачи экстракорпорального оплодотворения и имплантации эмбрионов [Geva E., et al., 1997].

Разберём наиболее значимые аутоиммунные процессы, способствующие невынашиванию плода и бесплодию.

Антифосфолипидные аутоантитела (АФА). Известна их связь не только с рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами (эмболии лёгочной артерии, синдром Бадда-Киари, тромбоз почечных вен), но и с привычными спонтанными выкидышами, внутриматочной остановкой роста плода, «замершей беременностью», преэклампсией, тромбоцитопенией [Хизроева Д.Х. и др., 2003]. АФА наиболе часто включают два вида аутоантител - **антикардиолипиновые** и **волчаночный антикоагулянт**. Их обнаруживают у около 2% женщин и с нормально протекающей беременностью [Lockwood C.J. et al., 1989]. В то же время, у беременных с гестозом частота антифосфолипидных антител достигает 63,5% [Пономарева И.В. и др., 2000], а при сочетании задержки внутриутробного развития плода с гипертензивными нарушениями у беременных эта частота достигает 90% [Чайка В.К., Демина Т.Н., 2004].

Неорганоспецифичные аутоантитела и, особенно, АФА, являются одной из причин привычных выкидышей. Иммунопатогенетический механизм, который приводит к раннему выкидышу у больных с АФА, может определяться маточно-плацентарным тромбозом и вазоконстрикцией вследствие связи антител с фосфолипидной мембраной, как эндотелиальных клеток, так и тромбоцитов. При этом снижается продукция простациклина клетками эндотелия, возрастает продукция тромбоксана тромбоцитами, снижается активность С-протеина, который является физиологическим антикоагулянтом, инактивирующим прокоагулянты – фактор Va и VIIIa [Kutteh W.H. et al., 1999]. Это приводит к

нестабильности мембран и повышению агрегационной способности тромбоцитов и ингибиции синтеза эндотелиального простациклина. Вдобавок, процесс может вызвать ингибицию прекалликреина и освобождение эндотелиального плазминогена. Это может влиять и на процессы имплантации эмбрионов на эндометрии.

N. Gleicher и соавт. (1989, 1994) исследовали связь между необъяснимыми бесплодием и выкидышами с аутоиммунными расстройствами. Были обнаружены такие аутоантитела, как волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, **фосфатидилсерину**, **фосфатидилэтаноламину**, гистонам, к ДНК, полиинозиновой и полидиокситимидиловой кислотам - у 88% больных с бесплодием и у 70,8% с выкидышами. Они сообщали и о необычной частоте гаммапатий (типа IgM) у 38,5% и 45,8% этих больных соответственно. Они пришли к выводу, что некоторые больные с необъяснимыми бесплодием и выкидышами страдают поликлональной активацией В-лимфоцитов и, таким образом, подтвердили причинную связь аутоиммунных расстройств с этой акушерской патологией. Даже в тех случаях, когда аутоантитела по каким-то причинам определить невозможно, повышенный в 1.5-2 раза уровень ЦИК косвенно также может свидетельствовать об аутоиммунной природе «необъяснимого» бесплодия [Лубяная С.С. и др., 2006].

Обычно считается, что спонтанные выкидыши в первом триместре беременности являются результатом хромосомных аномалий. Однако повреждение антифосфолипидными антителами фосфолипидов мембран клеток ворсинок трофобласта «открывает» их для воздействия цитотоксических иммунных клеток матери уже в первом триместре, к 8-й неделе беременности [Hasegava I. et al., 1990]. Циркуляция антифосфолипидных антител даже чаще обнаруживалась в группе ранних выкидышей у 43,1% пациенток и даже в группе ранних преэмбриональных потерь (35,7%), чем в группе поздних выкидышей (22,4%). Характерно, что большинство этих женщин изначально лечились от бесплодия, при этом у 15 из них были неоднократные попытки экстракорпорального оплодотворения [Макацария А.Д. и др., 2005].

Клинические исследования показали, что при ранних выкидышах причинами являлись не антикардиолипиновые и антифосфатидилсериновые, а **антифосфатидилэтаноламиновые** антитела. Фосфатидилэтаноламин является одним из главных компонентов как периферического, так и внутреннего слоёв клеточных мембран. Однако эти специфические антитела способствуют не столько прямому повреждению фосфатидилэтаноламина, сколько повреждают высокомолекулярный кининоген, фактор XI или прекалликреин. При этом кининоген-зависимые антифосфатидилэтаноламиновые антитела стимулируют тромбининдуцируемую агрегацию тромбоцитов [Sugi T. et al., 1999].

Гистологически выявляются выраженные признаки периворсинчатых тромбозов, запустевание сосудов терминальных ворсинок, их хроническое воспаление [Salafia C.M. et al., 1997]. Помимо тромбозов выявляются и кровоизлияния в межворсинчатых пространствах, ретроплацентарные гематомы, обширные инфаркты и некрозы плаценты [Чайка В.К., Демина Т.Н., 2004]. Это приводит к раннему тромбозу маточно-плацентарных сосудов с расстройствами питания и гибелью эмбриона. Кроме того оказывают влияние нарушения рецепторов клеток эндотелия и функции трофобласта, а также и воздействие внутриматочных аутоантител, влияющих на эмбриональное развитие плода и являющихся причиной повторных неудачных имплантаций, которые не вполне обоснованно трактуются как бесплодие [Taylor P.V. et al,1989; Birkenfeld A., Mukaida T. et al., 1994]. Помимо нарушений кровоснабжения и питания плода, в нём могут происходить и прямые воздействия антифосфолипидных аутоантител. Так, L.F.Akanli и др. (1998) описали 5 случаев мозговых инфарктов у новорождённых, у матерей которых обнаруживалась повышенная концентрация антикардиолипиновых антител.

Антифосфолипидные антитела могут связываться с клетками трофобласта и повреждать их с нарушением плацентарного барьера, который становится проходимым для ЦИК, вирусов, бактерий, ауто- и изоиммунных антител. Антифосфолипидные антитела относятся к классу IgG-глобулинов и проникают через плаценту, оказывая на плод такое же воздействие, что и на организм матери [Сидельникова В.М., 2005]. Трансплацентарная передача материнских антител плоду может вызывать сосудистые тромбозы любой локализации, в том числе в аорте, почечной артерии, мозговых артериях и верхнем сагиттальном синусе, в портальной системе. При этом антифосфолипидные антитела в крови новорождённого могут задерживаться на срок 3-6 месяцев. С другой стороны, в «обратном» направлении через нарушенный плацентарный барьер могут проникать фетальные антигены плода, способствующие сенсибилизации матери с выработкой фетальных антител, что ещё больше усугубляет развитие плода. [Чайка В.К., Демина Т.Н., 2004].

Поверхность апикальной мембраны плацентарных ворсинок, обращённая к маточному межворсинчатому кровообращению, в норме покрыта особым антикоагулянтным протеином - *аннексином-V*. При изучении этих ворсинок в плаценте, извлечённой при кесаревом сечении, J.H.Rand и соавт. (1997) обнаружили, что у больных с антифосфолипидным синдромом содержание аннексина-V значительно меньше, чем у здоровых женщин. При инкубации тканевой культуры плацентарных ворсинок нормальных плацент с антифосфолипидным IgG в течение 24 часов обнаружено значительное снижение уровня этого апикального аннексина-V. Кроме того, обнаружено подавление

пролиферации клеток эндотелия пупочной вены человека в клеточной культуре, содержащей антикардиолипиновые антитела [Arakawa M. et al., 1999].

Возможна блокада аннексина V специфическими анти-аннексин-V антителами, которые описаны в связи с привычными выкидышами и при системной красной волчанке. Эти антитела могут способствовать переходу анионных фосфолипидов с внутренней на наружную оболочку мембран и способствовать апоптозу клеток эндотелия вен пуповины. При этом происходит и выход на поверхность мембран прокоагулянтного фосфолипида - фосфатидилсерина [Cheng H.-M., 1997]. Такая «экстернализация» фосфатидилсерина при активации тромбоцитов и макрофагов приводит к активации на их поверхности факторов коагуляции X и V, а также протромбина [Vogt E. et al., 1997]. Удаление аннексина V под воздействием антифосфолипидных антител с поверхности трофобласта делает её прокоагулянтной. Кроме того, они угнетают формирование синцития, продукцию гормонов и инвазию децидуальной оболочки. В результате формируется плацентарная недостаточность, приводящая к остановке развития плода, преэклампсии и прерыванию беременности [Rote N.S., 1997; Рогачевский О.В. и др., 2005]. При антифосфолипидном синдроме преждевременные роды наблюдаются в 2,5 раз чаще, в 3 раза чаще наблюдается гипотрофия новорождённых и все случаи гипотрофии III степени [Пономарёва И.В. и др., 2000]. При преэклампсии на фоне антифосфолипидного синдрома в 71,5% случаев наблюдались признаки фетоплацентарной недостаточности с задержкой внутриутробного развития плода [Ельская С.Н., 2009].

Неудачи с имплантацией экстракорпорально оплодотворённых эмбрионов B.Fisch и соавт. (1991) объясняли возможным эффектом гиперстимуляции яичников - стимулирующим влиянием высоких доз эстрогенов на процесс развития аутоантител. Они определили уровень АФА в течение ранней фолликулярной фазы, во время ожидаемого пика уровня E_2 и 14 дней спустя после извлечения яйцеклетки. Но эти находки показывают и высокий исходный уровень АФА ещё до лечения.

Поскольку в патогенезе осложнений беременности при антифосфолипидном синдроме ведущую роль играет гиперкоагуляция, то активно используются антикоагулянты и дезагреганты на фоне кортикостероидов [Сапина Т.Е., Мищенко А.Л., 1999]. Тем не менее, общепринятая терапия подавления иммунологической реактивности кортикостероидами и коррекции нарушений гемостаза антикоагулянтами и антиагрегантами далеко не всегда эффективна и чревата обострением хронического эндометрита с риском внутриутробного инфицирования плода. Более того, имеются свидетельства, что глюкокортикоиды, вводимые беременной женщине, могут способствовать задержке роста и развития плода, что подтверждено и в специальных экспериментах на животных [Jobe A.H. et al., 1998].

Антифосфолипидный синдром, помимо опасности привычных выкидышей, может сопровождаться и тромбоэмболиями легочных сосудов при развитии тромбофлебитов глубоких вен нижних конечностей и малого таза, частота которых составляет от 1,5 до 2,7 на 1000 беременных и от 2,8 до 18,3% в структуре материнской смертности [Макаров О.В. и др., 1999]. Антифосфолипидный синдром предрасполагает и к тяжёлой преэклампсии [Romano G. et al., 2007]. Кроме того, возможно развитие и так называемого катастрофического антифосфолипидного синдрома с тяжёлой прогрессирующей полиорганной недостаточностью [Макацария А.Д., и др., 2003].

C.A. Laskin и соавт. (1997) попытались использовать преднизолон и ацетилсалициловую кислоту у беременных с АФА и не достигли успеха, поскольку частота рождения живых детей статистически достоверно не возрастала, а вот недоношенных в основной группе было 62% по сравнению с 17% в контрольной. Кроме того, имеются сведения о воздействии аспирина на плод, вызывающее геморрагические состояния у новорождённых. Более того, более часто развивалась артериальная гипертензия (13% против 5%) и сахарный диабет (15% против 5% в контрольной группе). S. Cowchock (1997), оставляя возможность использования гепарина при наличии признаков тромбозов, призывал с осторожностью подходить к назначению преднизона и иммуносупрессивной терапии (включая иммуноглобулины) при беременности. Предпринимались даже попытки использовать традиционную китайскую терапию, что способствовало некоторому снижению уровня антифосфолипидных антител [Takakuwa K. et al., 1997].

Следует особо отметить опасности гормональной терапии беременных. Так, G. Celsi и соавт. (1998) показали, что проникновение глюкокортикоидов через плаценту способствует замедлению роста плода и появлению гипертензии у них уже во взрослом возрасте. Описаны дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей, матери которых получали во время беременности гормональную терапию. Это было подтверждено и в экспериментах, когда использование дексаметазона у беременных животных приводило к снижению у новорождённых массы тела, гипотрофии почек и уменьшению числа гломерул по сравнению с контролем. Считается, что снижение количества нефронов уменьшает площадь клубочковой фильтрации, что и способствует развитию эссенциальной артериальной гипертензии. Очевидно этим и объяснялся более высокий уровень артериального давления (130±4 против 107±1 мм рт.ст. в контроле) у подопытных родившихся животных.

G. Framton и соавторы в 1987 году описали случай, когда после 10 безуспешных попыток сохранить беременность только после введения ***плазмафереза*** в комплекс лечебных мероприятий удалось пролонгировать беременность до 34 недель с благополучным родоразрешением. Позднее D.

Fulcher и соавторы (1989), также после неоднократных неудачных попыток сохранения беременности и жизни плода с помощью преднизолона и ацетилсалициловой кислоты, добились успеха только с помощью шести сеансов плазмообмена, что привело к существенному снижению антикардиолипиновых антител и стабилизировало уровень плацентарного кровотока с последующим рождением живого ребёнка.

Опыт Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН [Серов В.Н. и др., 1999; Агаджанова А.А., Абубакирова А.М., 2000; Рогачевский О.В. и др., 2005] в лечении 147 таких больных с помощью сеансов плазмафереза показал возможность добиться уменьшения активности аутоиммунного процесса со значительным снижением, вплоть до полного исчезновения волчаночного антикоагулянта, уровней ЦИК (на 26%) и иммуноглобулинов класса Е, М, G (на 16-21%), нормализацией гемостазиограммы, КОС, парамецийного времени, исчезновением маркеров ДВС-синдрома. Нормализовались показатели транспорта кислорода, P_aO_2 и насыщения гемоглобина кислородом [Абубакирова А.М., и др., 1999]. У 76% этих больных состоялись своевременные роды, а у 6% при сроке 32-34 недели - с массой тела новорожденных 2,6 - 3,9 кг, и все дети были живы [Агаджанова А.А., 1999]. Кроме того, оказалось полезным введение курса плазмафереза (трёхкратно через день) и в схему *подготовки* к экстракорпоральному оплодотворению и переносу эмбрионов у 62 женщин с *трубно-перитонеальным* бесплодием. Процент наступления беременности из расчёта на один перенос эмбрионов при этом составил 51,6%, в то время как в группе сравнения (50 женщин, у которых проводилась лишь медикаментозная терапия) – 42% ($p<0,05$). Из наступивших беременностей родами закончились 84,4% (при 71,4% в группе сравнения, $p<0,05$), с рождением жизнеспособных детей у 100% пациенток [Шубина Т.И. и др., 2008]. После проведения подготовки к ЭКО с использованием плазмафереза частота возникновения синдрома гиперстимуляции яичников составила 8%, в то время как в группе сравнения он развивался в три раза чаще (28%) [Фёдорова Т.А. и др., 2004].

В Донецком региональном центре охраны материнства и детства курсы плазмафереза проводились у 80 беременных с антифосфолипидным синдромом, у которых удалось получить 78 (97,5%) жизнеспособных детей, в то время как в группе сравнения (60) прервалось 14 беременностей (23,3%) в I триместре, 10 (16,67%) – во II триместре, 5 новорождённых умерли от синдрома дыхательных расстройств и нарушения мозгового кровообращения [Демина Т.Н. и др., 2004]. Более того, курсы плазмафереза у 33 женщин с преэклампсией на фоне антифосфолипидного синдрома способствовали купированию синдрома гиперкоагуляции со снижением уровня фибриногена на 17%, нормализацией протромбинового индекса, активированного тромбинового времени, снижением степени агрегации тромбоцитов на 18%, уменьшению содержания маркеров ДВС-

синдрома – Д-димеров и фибрин-мономерных комплексов в 2,5 - 3 раза, в то время как в группе сравнения (30 женщин с традиционной медикаментозной терапией) наблюдалась лищь тенденция к нормализации этих показателей [Чайка В.К. и др., 2004].

Положительные результаты плазмафереза отмечены и другими авторами [Беленький Л.М., Серков В.Ф., 2003; Линников В.И., 2004, 2006; Чермных С.В., 2005; Ельская С.Н., 2009], а также и на нашем собственном опыте.

Многие исследователи считают ведущими антитела к **β2-гликопротеину I** в генезе тромбофилии [Сидельникова В.М., 2005]. При этом наиболее часто и более тяжело протекает и преэклампсия [Ельская С.Н., 2006].

Антинуклеарные аутоантитела (АНА). Частота АНА у женщин с повторными спонтанными выкидышами колеблется от 8 до 50%. Аборт может наступить в течение I триместра или позднее. АНА могут быть и только маркерами наличия и других аутоантител.

Анти-ДНК антитела. Их обнаруживают у 5% женщин с необъяснимыми абортами, по сравнению с полным отсутствием при объяснимом аборте. N. Gleicher и соавт. (1989) находили эти антитела у 18,4% женщин с необъяснимым бесплодием и у 29,2% женщин при необъяснимых абортах.

Ревматоидный фактор. Ревматоидным артритом женщины страдают чаще, чем мужчины, и это, очевидно, также влияет на течение беременности. Так, по данным S. Shulman (1986) из 54 женщин, у которых ревматоидный артрит развился после замужества, имели в среднем 1,4 рождений живого ребёнка, по сравнению с 2,3 в контрольной группе. По некоторым сведениям у 70% женщин, страдающим ревматоидным артритом, не наступает беременность [Иванов И.И. и др., 2008].

Антитиреоидные антитела (АТА). Их обнаруживают достаточно часто в здоровой популяции, особенно у женщин репродуктивного возраста. Чаще это бывает на фоне других аутоиммунных расстройств. Так, АТА обнаруживают у 45% женщин с системной красной волчанкой. D. Glinoer и соавт. (1991) выявили специфическую связь между наличием АТА и спонтанными абортами (13,3% против 3,3% в контрольной группе), а по данным W.H.Kutteh и соавт. (1999),это соотношение составляло 22% и 14% соответственно. Неадекватное лечение гипотиреоза, приводя к анемии, гестозу, отслойке плаценты, может способствовать задержке развития плода, самопроизвольным выкидышам и преждевременным родам, послеродовым кровотечениям [Варламова Т.Н. и др., 2000].

Эти данные показывают возможную роль и этих аутоантител в генезе привычных выкидышей.

Антиовариальные антитела (АОА). Они могут повреждать различные структуры яичников, включая клетки поверхностной оболочки, жёлтого тела,

ооциты (яйцеклетки) и отдельные клетки в интерстиции яичников. Описаны аутоиммунные оофориты с лимфоцитарными инфильтратами, кистозом и атрезией фолликулов. АОА обнаруживают у 22,7% женщин с первичным бесплодием и у 37,5% - с вторичным бесплодием, включённых в программы экстракорпорального оплодотворения. Y. Moncayo и соавт. (1989) указывали на связь АОА с эндометриозом и последующими неудачами с имплантацией эмбрионов. АОА могут возникать и в ходе программ экстракорпорального оплодотворения в результате как повторных гормональных стимуляций, так и микротравм яичников при извлечении яйцеклеток. Иммуносупрессивная терапия в некоторых случаях позволяла нормализовать менструальный цикл и даже обеспечить в последующем развитие беременности.

Антитела к гладким мышцам (АГМ). При наличии их у здоровых лиц в популяции от 2 до 20%, обнаружена и их связь со спонтанными абортами и бесплодием. Персистирующая вирусная инфекция считается одной из причин продукции этих аутоантител. У женщин с бесплодием АГМ обнаруживали у 49% женщин, по сравнению с 17% в контрольной группе. АГМ могут вызывать и нарушения проходимости труб.

В генезе невынашивания беременности могут играть роль и антитела, определяющие течение таких аутоиммунных болезней кишечника, как болезнь Крона и язвенный колит, встречающиеся у лиц 20-35 лет, т.е. фертильного возраста. Обнаружено, что при этих болезнях наблюдаются более высокий риск преждевременных родов при сроке беременности до 33 недель, малая масса тела новорожденных (менее 1500 г) и большая частота кесарева сечения [Kornfeld D. et al., 1997].

Антитела к хорионическому гонадотропину (АХГ). Известно, что начиная с 8-10 недель беременности её развитие зависит уже от гормональной активности плаценты. Именно хорионический гонадотропин снижает иммунную активность материнского организма, предотвращая отторжение плода как гомотрансплантата. АХГ блокируют его активность со снижением выработки гормонов фетоплацентарного комплекса – плацентарного лактогена, эстрадиола, прогестерона, что и создаёт угрозу самопроизвольного прерывания беременности [Сидельникова В.М., 2005]. Кроме того, возможно развитие хронического ДВС-синдрома с наклонностью к гиперкоагуляции, когда в плацентарных сосудах формируются множественые тромбозы с фетоплацентарной недостаточностью и отслойкой плаценты. Повреждённая плацента уже не препятствует проникновению в циркуляцию плода токсичных продуктов, что ускоряет наступление внутриутробной гибели плода [Чайка В.К., Демина Т.Н., 2003].

Имеются данные, свидетельствующие о возможности антителообразования при использовании гонадотропинов, применяемых с терапевтической целью, в частности в программе вспомогательных репродуктивных технологий. Такие

антитела выявляют в течение нескольких месяцев после самопроизвольного аборта. Отмечено также развитие длительной аменореи у женщин с АХГ в связи с перекрёстным реагированием с лютеинизирующим гормоном. При этом И.Д.Гюльмамедова и соавт. (2004) отмечали наличие АХГ у 70% женщин со вторичным бесплодием, в то время как их не выявляли у женщин с первичным бесплодием. У 23% отмечалось сочетание АХГ с повышенным уровнем и антиспермальных антител. Применение курса плазмафереза с последующим использованием экстракорпорального оплодотворения способствовало наступлению беременности у 6 женщин (50%). Такую же тактику использовали Т.М.Демина и соавт. (2004). При этом повторные курсы плазмафереза проводили через 1-1,5 месяца под контролем уровня АХГ до достижения срока беременности 36 недель. После курсов плазмафереза происходит уменьшение титра IgM и IgG до нормальных значений или слабоположительных реакций, что указывает на существенное снижение активности аутоиммунного процесса и риска потери плода [Очан А.С., 2006]. Развитие плацентарной недостаточности наблюдалось лишь у 4-х из 18 пациенток [Очан А.С., Шубина Т.А., 2008]. При этом, попытки ограничить лечение введением иммуноглобулинов или гормонов (дуфастона) давали худшие резльтаты, чем при использовании плазмафереза [Бичевская Р.Г. и др., 2006].

Эндометриоз поражает 15-20% женщин фертильного возраста. У 25-40% женщин с эндометриозом развивается бесплодие [Рожковская Н.Н. и др., 2008]. При этом процессе происходит разрастание ткани, гистологически сходной с эндометрием, за пределами границ нормально расположенной слизистой оболочки матки. В норме фрагменты ткани эндометрия, попавшие в брюшную полость с ретроградным потоком менструальной крови, должны быть уничтожены с помощью известных иммунных механизмов, в том числе и за счёт формирования антител к элементам эндометрия. Если их деструкция и элиминация не происходит, то они способны имплантироваться на различных участках брюшины. В таких случаях и аутоантитела могут персистировать и нарушать не только такие внематочные «имплантанты», но и эндометрий в полости матки, что представляет особую опасность в период имплантации плода.

IgG и комплемент проникают в эндометрий у женщин с эндометриозом и реакции антиген-антитело в полости матки могут влиять на процессы имплантации эмбриона и быть причиной высокой частоты спонтанных выкидышей при этой болезни. Даже при бесплодии от органических причин (патологии маточных труб) в дополнение может быть сопутствующая субклиническая аутоиммунная болезнь [Geva E., et al., 1997].

Исследования последних лет свидетельствуют об ассоциации эндометриоза и нарушений как гуморального, так и клеточного иммунитета с вовлечением Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров, макрофагов. Отмечается скопление этих

клеток в эндометрии. В периферической крови у больных эндометриозом обнаруживают и аутоантитела к аутологичной ткани эндометрия [Куявская Д.В., 1999]. И в этом нет ничего необычного, поскольку иммунная система уже вырабатывает антитела к эктопическим элементам эндометрия. Поскольку же их антигенная структура тождественна нормально расположенному эндометрию, то последний также закономерно подвергается воздействию таких аутоантител. Возможно, что имеют значение и какие-то нарушения самой брюшины в местах имплантации клеток эндометрия, поскольку в опытах in-vitro элементы эндометрия фиксировались только к тем участкам брюшины, на которых были повреждения слоя эпителия [Groothuis P. et al., 1999].

По-видимому, эндометриоз имеет значительно большее распространение, чем предполагается. Так, J. Balasch и соавт. (1996) при лапароскопии у 45-50% женщин с болями в малом тазу или субфебрилитетом, а также при отсутствии каких-либо симптомов обнаруживали признаки эндометриоза.

При исследовании перитонеальной жидкости выявляются признаки «окислительного стресса», в результате которого окисленные липопротеиды становятся антигенными и также способны вызвать появление аутоантител. Подобные аутоантитела к окисленным белкам обнаруживают и у больных с преэклампсией и даже при коронарной болезни. У женщин с эндометриозом также обнаруживают аутоантитела к таким маркерам окислительного стресса [Shanti A. et al., 1999]..

Аутоантитела к фосфолипидам (кардиолипину), гистонам и полинуклеотидам также обнаруживались примерно у 60% женщин с эндометриозом [Wardle P.G. et al., 1985]. При эндоскопических исследованиях в жидкости из брюшной полости обнаруживают значительно повышенный уровень цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α), что указывает на их определённую роль в патогенезе как эндометриоза, так и бесплодия в целом [Harada T., et al., 1997; Hsu Ch.-Ch. et al., 1997; García-Velasco J.A. et al., 1999]. O. Richter и соавт. (1998) наибольшую роль отводят TNF-α, концентрация которого в перитонеальной жидкости у больных эндометриозом возрастала в 20-50 раз по сравнению с контрольным уровнем у здоровых женщин. По-видимому цитокины и активизируют В-клетки с выделением специфических иммуноглобулинов [Odukoya O. et al, 1996].

При эндометриозе перитонеальная жидкость, содержащая повышенные концентрации цитокинов и даже лизосомальные энзимы, оказывает повреждающее воздействие на сперматозоиды, уменьшая их подвижность - число подвижных клеток снижается до 15%, а скорость их движения снижается до 8 мкм/с (в контрольной группе эти показатели составляли 87,7% и 28,3 мкм/с) [Горбушин С.М., 1999].

Таким образом, при эндометриозе, сопровождающемся бесплодием, плазмаферез может быть полезным, поскольку можно ожидать снижения

содержания патологических цитокинов и аутоантител не только в плазме, но и в перитонеальной жидкости.

Одной из причин «необъяснимого» бесплодия может быть и **хронический эндометрит**, развивающийся после длительного (более 5 лет) использования внутриматочной контрацепции. Как правило, это сопровождается значительным возрастанием количества ЦИК на фоне иммуносупрессии. Использование курсов плазмафереза способствовало нормализации иммунного статуса и наступлению беременности с рождением жизнеспособных детей [Чайка В.К. и др., 2006].

Синдром поликистозных яичников приводит к ановуляторному бесплодию и требует как гормональной терапии, так и методов эндохирургической стимуляции овуляции, после которых целесообразно проведение и курса плазмафереза в комплексе послеоперационной реабилитации. Это позволило повысить восстанолвление овуляционной функции на 11.4%, репродуктивной функции на 20,6% и количество родов на 25,3% (по сравнению с группой пациенток, которым плазмаферез не проводился) [Чайка А.В. и др., 2008, 2009].

Но и при чисто «механических» причинах бесплодия – трубно-перитонеальных его формах, после лапароскопических операций восстановления проходимости этих путей использование плазмафереза оказалось также целесообразно как эффективное лечебное воздействие в составе такой комплексной терапии [Шевелева Г.А. и др., 2008; Бакуридзе Э.М., 2008]. После реконструктивно-пластически операций образуется ожоговая поверхность с нарастанием продуктов метаболизма и распада коагулированных тканей, вазоактивных веществ, что приводит к образованию аутоантител, воспалительным осложнениям и повторному спайкообразованию. Проведение 2-4 сеансов лечебного плазмафереза и озонотерапии в раннем послеоперационном периоде способствовало ускорению процессов регенерации и уменьшению спайкообразования в последующем [Бакуридзе Э.М. и др., 2003].

Среди причин бесплодия также можно отметить роль ряда патологических продуктов и **токсикантов** как эндо-, так и экзогенного происхождения. Влияние упомянутых выше (см. раздел «Экология и беременность») промышленных гонадотропных химических продуктов с подавлением репродуктивной функции, как женщин, так и мужчин в этих случаях не подлежит сомнению, также как очевидна и необходимость проведения превентивных курсов очищения организма в догестационном периоде.

21-32% невынашивания беременности обусловлены гиперандрогенией. У женщин с явлениями гирсутизма в 6 раз чаще наблюдаются ранние самопроизвольные выкидыши и в 10 раз чаще неразвивающаяся беременность [Коньков Д.Г. и др., 2008]. В таких случаях эфферентная терапия также должна обеспечить более благоприятное течение беременности.

Но есть и ещё одна причина *бесплодия*, которая может быть купирована с помощью эфферентной терапии. Речь идёт о спонтанной ***изоиммунизации*** женщин ***сперматозоидами*** с формированием антител против их антигенов [Shulman S., 1986]. В этих случаях активность сперматозоидов подавляется ещё до момента оплодотворения ими яйцеклетки. Антиспермальные антитела находятся как в крови, так и во внутриматочной жидкости. Они приводят к бесплодию путём нарушения подвижности сперматозоидов и блокады их транспорта по цервикальному каналу. Они влияют даже на процессы имплантации и роста эмбрионов [Hirano M. et al., 1999]. Ю.А.Котлик и И.Ю.Кузьмина (2006) отмечали, что спермиоиммобилизационный тест Изоджима в слизи цервикального канала оказался положительным практически у всех женщин с иммунным бесплодием.

Нельзя исключить и роль **системы HLA** в генезе невынашивания беременности. Эта система ответственна за реакции трансплантационного иммунитета. При HLA-несовместимости женщины и мужчины, а стало быть, и матери и плода, в организме женщин формируются HLA-антитела в результате аллосенсибилизации. Особенно это вероятно при вторичном невынашивании и бесплодии. Наряду с аллосенсибилизацией к HLA у женщин развивается и аутосенсибилизация в форме выработки антилимфоцитарных аутоантител, принадлежащих к одному и тому же HLA-локусу идентичных антигенов жены и мужа. При этом HLA-антитела у женщин приводят к привычному невынашиванию беременности и бесплодию [Карпова Т.В., 1998]. И совершенно очевидно, что вывести такие HLA-антитела также можно только с помощью плазмафереза.

Следует отметить, что наличие аутоиммунной патологии у матерей может сопровождаться расстройствами иммунной и эндокринной систем у новорождённых. Так, в периоде ранней неонатальной адаптации у них часто встречается гипокортизолемия (46%) и неонатальный гипотиреоз (24%). Дети могут рождаться с повышенным уровнем антифосфолипидных антител (62%) и антител к хорионическому гонадотропину. Наличие у новорождённых повышенного количества специфических аутоантител класса М свидетельствует и о способности их к собственному синтезу этих антител, что указывает на более высокий риск по развитию у них аутоиммунных заболеваний в будущем [Пономарёва Л.П. и др., 2001]. Эти данные лишний раз показывают необходимость эфферентной терапии у беременных при наличии практически любой аутоиммунной патологии.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) используется всё более широко, однако далеко не всегда наступает долгожданная беременность. Это говорит о том, что при наличии анатомических препятствий естественному оплодотворению не исключаются и ряд других перечисленных выше факторов,

способствующих бесплодию и невынашиванию беременности. Имеются свидетельства эффективности использования плазмафереза даже у больных с трубно-перитонеальным бесплодием в процессе подготовки к ЭКО и переносу эмбриона в полость матки, не говоря уже о необходимости предварительного удаления антифосфолипидных антител, антител к хорионическому гонадотропину и других аутоантител, а также в порядке лечения и профилактики герпетической, цитомегаловирусной и других инфекций [Очан А.С., Фёдорова Т.А., 2007]. Всё это должно способствовать увеличению вероятности наступления беременности и обеспечению лучших условий для внутриутробного развития плода.

Осложнения беременности, опасные для матери

Все вышеперечисленные осложнения беременности являлись главными причинами перинатальной заболеваемости и смертности, хотя они не всегда представляли серьёзную угрозу жизни и здоровью матери. Тем не менее, целый ряд осложнений представляют реальную угрозу для матери.

Опасности медикаментозной терапии в течение беременности возникают не только для плода, но для и самой женщины. К таким состояниям относится **синдром гиперстимуляции яичников**, развивающийся при лечении бесплодия с целью увеличения числа зрелых фолликулов и стимуляции овуляции с помощью антиэстрогенов, гонадотропина и агонистов «гонадотропин рилизинг гормона». Среди наиболее тяжёлых последствий этого синдрома описывают тяжёлый эндотоксикоз с увеличением проницаемости сосудов, гипопротеинемией, гиповолемией, гемоконцентрацией, приводящий к возникновению асцита, гидроторакса и гидроперикарда, а также с гиперкоагуляцией и развитием множественных тромбоэмболий магистральных сосудов вплоть до летального исхода. Частота прерывания беременности на этом фоне составляет 29%, а преждевременных родов - 44%. У 62% новорождённых выявляется дефицит массы тела. У 13% беременных на этом фоне развивается артериальная гипертензия, у 5,9% - гестоз, у 4,4% - гестационный диабет, у 4% возникают разрывы или отслойка плаценты. 44% беременных родоразрешают кесаревым сечением [Abramov Y. et al., 1998]. Попытки предотвращения развития этого синдрома введением массивных доз альбумина в момент извлечения яйцеклетки или сразу после того оказывались безуспешными [Ndukve G. et al., 1997]. И до сих пор самым радикальным методом лечения остаётся экстренное прерывание столь долгожданной беременности.

В то же время, использование лечебного плазмафереза при развитии синдрома гиперстимуляции яичников в большинстве случаев позволяло купировать его проявления [Фотеева Т.С. и др., 1996, 2003]. С целью профилактики такого осложнения в период подготовки к экстракорпоральному

оплодотворению и на фоне уже наступившей беременности также целесообразно применение лечебного плазмафереза, способного снизить активирующее влияние суперовуляции на систему гемостаза и создать более благоприятные условия для процессов имплантации и последующего развития эмбриона [Очан А.С. и др., 2003].

Кровотечения. Профилактика кровотечений остаётся одной из самых актуальных проблем акушерства. Частота их составляет от 2,7 до 8% к числу родов. У беременных к концу III триместра беременности имеется выраженная гиперкоагуляция за счёт увеличения активности факторов свёртывания крови - повышения содержания фибриногена, агрегационной способности тромбоцитов, снижения фибринолитической активности крови. Эти процессы наиболее интенсивны при наличии антифосфолипидного синдрома у беременных [Пономарёва И.В. и др., 1999; Фёдорова и др., 2003; Демина Т.Н. и др., 2004].

Развитие ДВС-синдрома нередко происходит и в родах, осложнённых бактериемией с распространением инфекции из родовых путей или с инфицированной околоплодной жидкостью [Graeff H et al., 1980]. Эмболии околоплодными водами, даже в отсутствии их инфицирования, также часто приводит к развитию ДВС и профузным кровотечениям. Этому способствует и гестоз с преждевременной отслойкой плаценты, а также внутриутробная гибель плода.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты занимает одно из ведущих мест в структуре материнской и перинатальной смертности. Основной причиной такой преждевременной отслойки плаценты является поздний гестоз (51,9%), а перинатальнгая смертность в таких случаях достигает 21,9‰ [Заболотнов В.А. и др., 2008].

Не вдаваясь в подробности лечения уже возникших кровотечений, проводимых по всем канонам гемостазио- и гемотрансфузиологии, остановимся лишь на мерах по их профилактике.

Во всех случаях основными побудительными факторами для возникновения ДВС-синдрома и патологии плаценты является накопление мембранотропных веществ с возбуждением тромбоцитарной агрегации, а также расстройства плацентарного кровообращения. Поэтому все перечисленные выше методы эфферентной терапии гестоза и других видов эндотоксикозов будут служить профилактикой и таких кровотечений. Тем не менее, и при изокоагуляции, не характерной данному сроку беременности, и высоком риске кровотечений в родах О.В.Рогачевский и соавт. (1999) для коррекции системы гемостаза методом выбора считают обменный плазмаферез, позволяющий значительно увеличить коагуляционный потенциал крови, повысить показатели микроциркуляции и тканевого дыхания. У 15 таких больных с помощью плазмообмена

(плазмозамещение проводилось одногруппной свежезамороженной донорской плазмой в соотношении 1:1) удалось добиться увеличения коагуляционного потенциала крови с гиперкоагуляцией по данным гемостазиограммы и ни у одной их них кровотечений в родах и послеродовом периоде не наблюдалось.

Т.Н.Демина и соавт. (2004) при проведении курсов лечебного плазмафереза у 80 беременных с антифосфолипидныи сидромом также ни в одном случае не наблюдали кровотечения в родах, в то время как в контрольной группе из 60 беременных у 4 (6,7%) наблюдалась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, а у двух развился ДВС-синдром с кровопотерей 1100-1300 мл.

Т.А.Фёдорова и соавт. (2003) также считают целесообразными профилактические курсы лечебного плазмафереза у беременных с гиперкоагуляционным синдромом.

Однако и на фоне уже наступившего осложнения, проведение лечебного плазмафереза предотвращало наступление более тяжёлых постгеморрагических полиорганных расстройств [Ковалёв В.Ф. и др., 1997; Нестеров Н.Л., Белоцерковцева Л.Д., 1999; Александрова И.В. и др., 2002; Демина Т.Н. и др., 2003; Серов В.Н. и др., 2005]. При этом плазмаферез должен начинаться как можно раньше, так как продолжение циркуляции тромбопластических факторов в кровотоке может вызвать повторные нарушения гемостаза [Фомин М.Д., Соколова Ю.Ю., 2003]. Проведение плазмафереза на фоне генерализованного геморрагического синдрома со снижением уровня протромбина менее 50% и повышенной кровоточивостью из мест инъекций в первые 12 часов от начала кровотечения позволяет значительно снизить летальность [Серов В.Н. и др., 2000]. При этом следует иметь в виду, что на фоне гипокоагуляции мембранный плазмаферез может быть проведен совершенно без гепарина, с использованием лишь растворов натрия цитрата.

Эклампсия. Нарастание тяжести позднего токсикоза (преэклампсии) перед родами диктует в ряде случаев необходимость срочного прерывания беременности с целью спасения матери, невзирая на судьбу младенца, поскольку эклампсия, как апофеоз гестоза, грозит токсическим отёком головного мозга (кома, судороги, отслойка сетчатки), токсическим отёком и опеченением лёгких с тяжёлой паренхиматозной дыхательной недостаточностью, нефропатией вплоть до анурии, печёночной недостаточностью (гепатоз, острая жёлтая дистрофия печени). Каждое из этих осложнений, не говоря уже об их одномоментном сочетании, грозит *жизни* роженицы и требует самых экстренных мер интенсивной терапии. При этом самыми патогенетически обоснованными представляются *детоксикация и эфферентная терапия* [Ветров В.В., 2000].

Эфферентная терапия, предпринятая в дородовом периоде, обеспечивает более благоприятный фон для последующих родов и даже для экстренного родоразрешения, которые создают дополнительную и значительную нагрузку на основные органы и системы. Кроме того, нельзя исключить и возможность пролонгирования беременности при ранних её сроках, хотя следует признать, что плод при этом уже находился в экстремальных условиях существования в течение достаточно продолжительного времени и полное восстановление его здоровья к моменту родов представляется весьма проблематичным. Это лишний раз подчёркивает необходимость проведения своевременной *превентивной* детоксикации и эфферентной терапии в течение всего периода беременности и даже до неё.

В послеродовом периоде эфферентная терапия направлена на восстановление здоровья, а иногда и на реанимацию исключительно матери [Пырегов А.В., Дудырев А.Б., 1999]. Эффективность этих мер во многом зависит от времени их начала. Учитывая необходимость использования антикоагулянтов и риск вызвать или усилить кровотечение, самым ранним сроком для таких процедур после родов или кесарева сечения является 6 часов. В комплексе этих мер, возможно, проведение гемосорбции, плазмафереза, плазмообмена, плазмосорбции, ультрафильтрации, квантовой терапии и непрямого электрохимического окисления крови [Александрова И.В. и др., 2002]. Объём и сочетанность этих процедур зависят от вида и степени расстройств гомеостаза, полиорганной недостаточности. Плазмаферез, проведенный на фоне последствий гестоза в послеродовом периоде позволяет снизить уровень эндотоксемии, восстановить диурез, снизить уровень креатинина, билирубина, трансаминаз, нормализовать коагулограмму [Ветров В.В. и др., 2000; Серов В.Н. и др., 2000; Букин В.Е., 2004].

Наш собственный опыт проведения этих мероприятий показывает, что детоксикация способствует гораздо более быстрому восстановлению функций поражённых органов, чем традиционно проводимая терапия - медикаментозная, инфузионная, искусственная вентиляция и даже гипербарическая оксигенация. В частности, диурез, даже на фоне полной анурии, может восстановиться уже в течение гемосорбции по мере снятия "токсического пресса" с почек, а в ближайшие часы происходит восстановление сознания и воздушности лёгочной паренхимы. Запоздалое проведение детоксикации показывает более замедленную обратную динамику органных поражений. Тем не менее, в одном случае, даже после четырёх недель глубокой комы, на фоне тяжёлой паренхиматозной дыхательной недостаточности и анасарки, гемосорбция с ультрафильтрацией привела к восстановлению элементов сознания на следующий день; повторная гемосорбция с ультрафильтрацией обеспечили

полное восстановление сознания, функции почек, воздушности лёгких, и только пролежни потребовали ещё длительного последующего лечения.

Одной из причин тяжёлой полиорганной недостаточности в послеродовом периоде является **эмболия околоплодными водами**, когда в зияющие сосуды матки проникает жидкость, содержащая не только мочевину и меконий, но и частички хориона. Тяжёлый токсический отёк головного мозга, отёк и микроэмболии лёгких с расстройствами центральной гемодинамики и микроциркуляции также могут быть восстановлены с помощью гемосорбции и плазмафереза. В нашей практике при одном из таких случаев понадобилась и длительная экстракорпоральная мембранная оксигенация в течение 24 часов с тремя последовательными сеансами гемосорбции, что также привело к полному восстановлению поражённых органов.

Холестатический гепатоз нередко осложняет вторую половину беременности и сопровождается интенсивным кожным зудом, усиливающимся в ночное время с нарушениями сна, тошнотой и рвотой. При обследовании выявляется 5-10-кратное увеличение уровня трансаминаз, 2-3-кратное увеличение прямой фракции билирубина, общей щелочной фосфатазы, показателей тимоловой пробы. В 10-100 раз увеличивается содержание желчных кислот (чаще холевой, реже хенодезоксихолевой). При холестатическом гепатозе чрезвычайно часто развивается гестоз (87%), угроза невынашивания беременности (65%), преждевременные роды (35%) с синдромом внутриутробной задержки развития плода (29%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (87%) с перинатальной смертностью, достигающей 15% [Линева О.И. и др., 2000; Николаева А.В. и др., 2005; Жесткова Н.В., 2007].

Эти расстройства практически не поддаются обычным лечебным мероприятиям и нередко вынуждают досрочно прерывать беременность. В связи с этим возникают показания и к выведению токсичных веществ с помощью эфферентной терапии. Н.В.Дерябина и соавт. (2003) сообщили о первом опыте использования курсов мембранного плазмафереза у 30 больных с холестатическим гепатозом при сроке беременности 26-35 недель. Уменьшение кожного зуда отмечалось уже после первого сеанса плазмафереза, улучшались сон и аппетит. Происходила нормализация уровня билирубина, трёхкратное снижение уровня трансаминаз, существенное уменьшение содержания щелочной фосфатазы и диеновых конъюгат с нормализацией антирадикальной активности. Во всех случаях беременность пролонгировалась до доношенного срока. В контрольной группе, несмотря на использование гепатопротекторов, антиоксидантов и других препаратов продолжало нарастать содержание билирубина, трансаминаз и щелочной фосфатазы в крови, что сопровождалось

углублением гипоксии и гипотрофии плода, фетоплацентарной недостаточности. Это приводило к преждевремнным родам или досрочному прерыванию беременности, к слабости родовых сил с большей частотой кесарева сечения и повышенному риску антенатальной гибели плода. Положительных результатов лечения холестатического гепатоза с помощью курсов плазмафереза добились и А.В.Николаева и соавт. (2005, 2008, 2009). A. Mathias и соавт. (2009) также считают обоснованным применение плазмафереза в таких случаях.

Острая жировая дистрофия печени беременных - более тяжёлая патология, связанная с высоким риском неонатальной и материнской морбидности и смертности. При этом нередко развивается и ДВС синдром с массивными кровотечениями [Майер К.-П., 2000]. С несколько лучшим прогнозом протекает также нередкое осложнение поздних сроков беременности **HELLP**-синдром. В этих случаях часто развивается гемолитическая анемия и тромбоцитопения с высоким уровнем перинатальной смертности. Генез этих осложнений кроется в генетически зависимом расстройстве окисления свободных жирных кислот плода [Ibdah J.A. et al., 1999]. Тем не менее, прослеживается и комплекс аутоиммунных расстройств с появлением аутоантител к тканям плаценты и липопротеиду печени на фоне снижения количества регуляторных $CD4^+$ и $CD25^+$ Т-клеток [Танько О.П. и др., 2006].Учитывая высокий риск антенатальной гибели плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и кровотечений в родах целесообразно проведение интенсивного плазмафереза с удалением до 50% ОЦП и замещением свежезамороженной донорской плазмой [Заварзина О.О., 2005].

Гнойно-септические осложнения. Частота послеродовых инфекционных осложнений достигает 26%. Среди причин значительное место занимает амниотическая инфекция (или хорио-амнионит) с инфицированием околоплодных вод, оболочек, плаценты [Новикова О.Н. и др., 2000]. Доля акушерского сепсиса в структуре материнской смертности составляет 37-39%, главным образом вследствие прогрессирующего повреждения основных жизненно важных органов – лёгких, печени и почек [Каншина Л.Г., Саталкин А.А., 2003]. Следует отметить значительное нарастание продуктов перекисного окисления липидов с угнетением системы антиоксидантной защиты у родильниц с гнойновоспалительными осложнениями [Долгошапко О.Н., 2006].

Поскольку беременность сама по себе сопровождается *физиологической иммунодепрессией*, которая может усугубиться в результате токсикоза, то возможно обострение дремлющих инфекционных процессов, среди которых ведущее значение имеет пиелонефрит. Он может, с одной стороны, обострить течение гестоза и углубить эндотоксикоз, с другой же - увеличить риск развития внутриутробной инфекции у плода, поэтому борьба с пиелонефритом

приобретает важное значение и не последнее место здесь должен занимать лечебный плазмаферез и квантовая терапия [Довлатян А.А., Бенцианов В.А., 1994; Новикова О.Н. и др., 2000; Долгошапко О.Н., 2006].

В послеродовом периоде на первый план выходит опасность развития ***эндометрита***, который может сопровождаться сепсисом и септицемией. Тяжесть и молниеносное течение эндометрита обусловлены также обильной васкуляризацией и большой всасывающей поверхностью матки. В этих условиях только своевременное удаление из циркуляции шоковых метаболитов, избытка медиаторов воспаления и продуктов фибринолиза с помощью плазмафереза способны переломить ход заболевания, уменьшить время пребывания в клинике с 42,4 до 24,6 койко-дней, длительность интенсивной терапии с 29,2 до 8,4 суток и снизить материнскую смертность с 64% (в группе сравнения) до 15,6% в группе родильниц, которым такое комплексное лечение было проведено на ранних стадиях септического процесса [Каншина Л.Г., Саталкин А.А., 2003; 2004; Мешалкина И.В. и др., 2008]. Многие авторы подчёркивают, что эфферентную терапию следует начинать уже в первые часы развития септического шока [Чайка В.К., Роговая О.Н., 2006; Долгошапко О.Н., Чермных С.В., 2008; Дёмина Т.Н. и др., 2008].

На первом этапе лечения наиболее целесообразна гемосорбция с непрямым электрохимическим окислением и УФО крови, а затем сеансы обменного плазмафереза, когда удаляемая плазма с иммуно**не**компетентными элементами замещается нативной донорской плазмой, содержащей иммуноглобулины, антитела, комплемент, опсонины, способные сразу же вступить в борьбу с возбудителями [Бурухина А.Н. и др., 1998; Чермных С.В., 2006]. УФО крови и плазмаферез, проводимые в течение беременности по поводу гестоза, позволяют снизить риск гнойно-септических осложнений после операций кесарева сечения [Иванников Н.Ф. и др., 2000]. О.Н.Роговая (2004) сообщает о положительном влиянии плазмафереза с дополнительным возвратом рентген-облучённой вне организма аутокрови у родильниц с различными гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями. При этом 100-150 мл крови во флаконе подвергали рентгеновскому облучению на рентгенотерапевтической установке РУМ-17 дозой 17 Гр в течение 2 часов, и через 2 часа после облучения кровь переливали внутривенно. При этом длительность антибактериальной терапии и пребывания в стационаре сокращались в 2 раза, по сравнению с контрольной группой.

В.В.Ветров и соавт. (2000, 2003) сообщили об опыте использования гемосорбции и плазмафереза с УФО крови у 124 родильниц с послеродовыми инфекциями (пиелонефрит, метроэндометрит) с хорошим клиническим эффектом, позволившим уменьшить дозы инфузионных и антибактериальных средств, а их койко-день был на 3-5 дней меньше по сравнению с контрольной группой

аналогичных больных. Эти результаты позволили перейти к профилактическому проведению плазмафереза и УФО крови у 64 родильниц группы риска по развитию послеродовых инфекций. В этих случаях исход послеродового периода был благоприятен у всех женщин с улучшением самочувствия, лактации, инволюции матки, картины биохимических и клинических анализов крови. Каждую четвертую пациентку удалось вылечить вообще без антибиотиков [Ветров В.В. и др., 2000]. Превентивное проведение сеансов плазмафереза предотвращает развитие полиорганной недостаточности [Джоджуа Т.В. и др., 2009].

Такая же тактика эфферентной терапии септических осложнений используется и в гинекологической практике при эндометритах после криминальных абортов, пельвеоперитонитах и т.п. В ряде случаев именно своевременная детоксикация позволяла купировать острый воспалительный процесс и избежать экстирпации матки у ещё молодых и нерожавших женщин [Фёдорова Т.А. и др., 2003]. Кроме того, плазмаферез позволял купировать нарушения менструального цикла и маточные кровотечения на фоне хронических воспалительных заболеваниий органов малого таза у девочек [Немченко О.И. и др., 2005].

Рациональным считается проведение превентивной эфферентной терапии ещё на этапе планирования беременности, что способствует улучшению клинического статуса пациенток с увеличением межрецидивного периода в 2,9 раза, снижением тяжести продромальных симптомов в 3 раза, улучшением детоксикационной функции организма, что должно обеспечить и более благоприятное течение будущей беременности [Алиева С.А. и др., 2008].

Неонатология

Как уже отмечалось выше, к тяжёлым осложнениям пре-, интра- и постнатального периодов приводят *гестоз*, сопровождающийся такой же токсемией плода, усугубляемой его внутриутробной гипоксией, последствия обострений хронической урогенитальной *инфекции* и *резус-конфликтов* матери и плода.

Эти осложнения являются основными причинами внутриутробной гибели плода. Они способствуют преждевременным родам, при которых, даже родившийся живым, новорождённый находится в крайне тяжёлом состоянии с комплексом полиорганных расстройств, не поддающихся коррекции ни с помощью искусственной или вспомогательной вентиляции лёгких с кислородом или барокамеры, ни антибиотиков или каких-либо иных медикаментов.

Это происходит потому, что в циркуляции, интерстиции и клетках организма находятся в огромных количествах разнообразные токсичные продукты, не дающие возможности восстановить нормальный метаболизм органов и тканей с

развитием целого ряда порочных кругов. *Токсический пресс* не даёт возможности наладить нормальную функцию гепатоцитов, альвеолоцитов, нейронов, паренхимы почек, что тормозит восстановление естественных процессов детоксикации, выделения и газообмена. Разорвать эти порочные круги без выведения из организма токсичных продуктов практически невозможно, что и объясняет значительную частоту ранней неонатальной смертности, а якобы выздоровевший ребёнок обречён с детских лет остаться хронически больным, страдающим заболеваниями печени вплоть до цирроза, почек, лёгких, различными проявлениями аллергии и иммунных сдвигов, мало отличающихся от *синдрома приобретенного иммунодефицита*, т.е. фактически СПИДа [Жерносеков И.И., 1989]. Частота расстройств нервной системы новорождённых при гестозе их матерей достигает 15%. Чаще всего это гипоксические и ишемические повреждения с последующей инвалидизацией детей [Барашнев Ю.И., 1996]. Такая энцефалопатия является следствием тяжёлых метаболических расстройств в тканях головного мозга, своего рода «метаболической катастрофы» [Кулаков В.И. и др., 1998]. Перинатальная церебральная гипоксия остаётся одной из самых частых причин развивающихся впоследствии хронических неврологических расстройств, задержки умственного развития и даже эпилепсии [Vannucci R.C., Perlman J.M., 1997].

Одним из самых тяжёлых осложнений у новорождённых, особенно недоношенных, являются поражения лёгких – респираторный дистресс-синдром, развивающийся не столько вследствие незрелости сурфактантной системы лёгких, сколько из-за токсического поражения лёгких по взрослому типу РДС. Это происходит вследствие тяжёлого эндотоксикоза новорождённых при целом ряде осложнений течения беременности их матерей – гестозе, внутриутробных инфекций, аутоиммунных расстройств беременных, которые и приводят к преждевременным родам. Это подтверждают и исследования, проведенные в Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии [Евтюков Г.М., Иванов Д.О., 2005].

Внутриутробная задержка развития плода сказывается и на последующем росте ребёнка. У таких детей бóльшая частота смертности и заболеваемости с большей частотой сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета 2-го типа и других эндокринных расстройств, приводящих к их преждевременной смерти будучи уже взрослыми [Celsi G. et al., 1998]. Хотя около 80% таких детей в первые 6-12 месяцев догоняют в своём развитии «полновесных» сверстников, однако остальные остаются меньшего роста в детстве, а в зрелом возрасте их рост также меньше генетически предопределённого в их семьях. Среди факторов регуляции роста плода важную роль играет «инсулиноподобный фактор роста», который не только стимулирует

пролиферацию клеток плода, но и влияет на распределение питательных веществ между плацентой и плодом в сторону последнего [Cianfarani S. et al., 1998].

Этой проблеме уделяется внимание в Индии, где особенно велика частота диабета 2-го типа и коронарной болезни у молодых лиц и в среднем возрасте, что пытаются связать с большей частотой рождения детей с малой массой тела. В Индии этот фактор как раз и присутствует – средняя масса тела при рождении составляет 2,6-2,7 кг – один из самых низких показателей в мире. При обследовании таких детей в 8-летнем возрасте обнаружено, что малая масса тела при рождении оказалась связанной с более высоким уровнем артериального давления, более высоким уровнем глюкозы и инсулина после нагрузочных проб, более высоких концентраций холестерина и LDL, большей резистентностью к инсулину. Эти дети с малой массой тела при рождении имели и бóльшую массу жировой ткани к 8-ми годам жизни [Bavdekar A. et al.,1999].

У женщин, страдающих бронхиальной астмой и другими аутоиммунными заболеваниями в 1,5 раза больший риск рождения детей с малой массой тела. Такие дети в 2-3 раза чаще болеют аллергозами и обструктивными болезнями лёгких. При этом к 5-7 годам жизни у половины из них может сформироваться бронхиальная астма [Vakhrameeva S.N. et al., 1999].

Естественно, что такие осложнения легче предупредить, своевременно проведя детоксикацию беременной при угрозе внутриутробной гипоксии плода, но и после рождения выведение токсичных продуктов из циркуляции должно помочь более быстрому и полноценному восстановлению функций головного мозга и других жизненно важных органов у новорождённого.

Серьёзную проблему представляет **синдром аспирации мекония**. Последний появляется в кишечнике плода к 20-й неделе гестации, его пассаж в околоплодные воды происходит к 37-й неделе, хотя при патологическом течении беременности его обнаруживают там значительно раньше. При возникновении осложнений внутриутробного развития плода с его гипоксией возникает гиперперистальтика кишечника и ослабление его сфинктеров, что способствует выходу мекония в околоплодные воды, с одной стороны, а с другой – возбуждаются дыхательные движения плода и открытие его голосовой щели. Ингаляция мекония приводит к обструкции дыхательных путей, дистелектазам, нарушениям вентиляционно-перфузионных отношений. Описаны случаи, когда аспирация мекония сочетается с внутрисосудистой коагуляцией крови в венах и артериях. Меконий способствует развитию пневмонитов, перераздутию дыхательных путей с зонами локальной эмфиземы, пневмомедиастинуму и пневмотораксу, ранней септицемии, легочных геморрагий и массивных тромбозов лёгочной микроциркуляции и системных сосудов [Sergi C. et al., 1998]. Лечение такого осложнения представляет чрезвычайно трудную проблему, что лишний раз подчёркивает целесообразность обеспечения нормальных условий

внутриутробного развития плода с помощью эфферентной терапии беременных при возникновении подозрений на такое патологическое течение.

В последние годы возрастает число сообщений о таком специфическом осложнении раннего периода после рождения, как **бронхопульмональная дисплазия (БПД)**. Практически неизвестное 10-20 лет назад, сейчас это осложнение занимает лидирующее место среди причин болезней лёгких у детей. В США ежегодно диагностируется до 7000 таких случаев. Наиболее часто БПД развивается у искусственно вентилируемых недоношенных младенцев. ИВЛ и оксигенотерапия увеличивают выживаемость недоношенных детей, однако риск развития БПД при этом возрастает. Недоразвитость лёгких, баротравма, токсичность кислорода и увеличение содержания в легочной ткани цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8), молекул «межклеточной адгезии», воспалительных протеинов макрофагов являются главными этиологическими факторами этого осложнения [Singer L. et al., 1997; Thome U. et al., 1998].

БПД может развиться у 20% новорождённых, которым проводилась ИВЛ. Дети с БПД имеют более высокий риск смерти в раннем периоде после рождения. Но и после выписки эти дети имеют более высокий риск частых респираторных заболеваний, нарушений роста, сердечно-сосудистых болезней и неврологических расстройств. Риск развития БПД не всегда зависит от тяжести респираторного дистресса новорождённых. Значение внутриутробного инфицирования плодов подтверждается обнаружением микробной инвазии амниотической жидкости у 25% недоношенных. Это часто сочетается и с наличием в этой жидкости провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, TNF и IL-8. Эти микробы, цитокины и другие БАВ могут быть аспирированы во время фетального дыхания, приводить к внутриутробной пневмонии, делающей лёгкие более подверженными баротравме и кислородной токсичности с возрастанием риска БПД [Yoon B.H. et al., 1997].

Угрозу для здоровья и даже жизни новорожденному создаёт **аллоиммунная тромбоцитопения**, развивающаяся в результате перехода через плацентарный барьер аутоантител матери при возникновении у неё «гестационной» тромбоцитопении. Снижение у неё числа тромбоцитов до 80 х 10^9/л ещё не сопровождается какими либо клиническими симптомами и даже не увеличивает существенно риск кровотечений в родах. Однако неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения может приводить к тяжёлым осложнениям у новорождённого, особенно при расстройствах родов, чреватым внутричерепными геморрагиями. Для профилактики неонатальных кровотечений даже предпринимались попытки внутриутробных трансфузий тромбовзвесей [Greaves M. et al., 1997]. Хотя, конечно, более рационально в таких случаях было бы проведение плазмафереза у беременной при подозрении на такую аутоиммунную тромбоцитопению.

Все вышеприведенные факты указывают на жизненную необходимость проведения экстренной нормализации состава внутренней среды новорождённых.

При этом следует учитывать ограниченные возможности использования экзогенных сурфактантов, поскольку, как это было отмечено в упоминавшихся выше специальных исследованиях (см. раздел «Патогенез респираторного дистресс-синдрома»), при наличии токсического отёка лёгких в альвеолы проникают и продукты, ингибирующие не только естественный, но и вводимый извне сурфактант, что практически сводит на нет эффективность такой терапии. Не исключая возможности её проведения, нам представляется, что в первую очередь требуется прекратить поступление таких ингибиторов сурфактанта в альвеолы путём уменьшения проницаемости эндотелия сосудов, достигаемого при детоксикации с помощью плазмафереза. В таких случаях может и не потребоваться использования экзогенных сурфактантов, поскольку при нормализации метаболизма в паренхиме лёгких, в том числе и в альволоцитах II типа, воспроизводство необходимого количества сурфактанта будет достигнуто за считанные часы. Это подтвердил и наш собственный опыт проведения плазмафереза у глубоко недоношенных новорождённых, когда при рентгенологическом исследовании уже через сутки после такой процедуры практически восстанавливалась воздушность лёгких и происходила нормализация и газообменной их функции.

Разработанный метод шприцевого мембранного плазмафереза с плазмофильтрами ПФМ [Воинов В.А. и др., 1996], дал возможность проводить эфферентную терапию новорождённым, в том числе и недоношенным с массой тела от 700 г. Показаниями служили осложнённая внутриутробная инфекция, септические осложнения, последствия тяжёлой асфиксии, гипербилирубинемия на почве гемолитической болезни новорождённых [Поляков С.З. и др., 1995]. М.А.Вьюгов и соавт. (2003) сообщили о значительно более выраженной динамике снижения содержания билирубина при гемолитической болезни у 23 новорождённых после проведения у них шприцевого мембранного плазмафереза. Шприцевой метод плазмафереза также с успехом был использован при лечении 33 новорождённых с синдромом эндогенной интоксикации при гемолитической болезни (29) и септических осложнениях (4) [Зауральский Р.В. и др., 2004; 2008]. Такие же результаты в лечении гипербилирубинемии у новорождённых с помощью мембранного плазмафереза были достигнуты Ю.А.Батманом и соавт. (2009) в Донецке.

Учитывая тяжесть состояния младенцев со значительными расстройствами гемодинамики и газообмена, операции плазмафереза требовали тщательного поддержания постоянства ОЦК и общей гидратации организма. Плазмаферез проводился в режиме синхронного плазмообмена с восполнением удаляемой плазмы равным объёмом донорской свежезамороженной или нативной плазмы с

заменой 1-2 ОЦП, что приводило к значительному уменьшению степени эндотоксикоза с нормализацией клинико-лабораторных показателей. Это обеспечивало сокращение времени пребывания в отделении реанимации на 25% при генерализованных инфекциях и септических осложнениях и на 6,7% при тяжёлых асфиксиях. Смертность в этих группах снизилась на 35,3 и 5,7% соответственно. Уменьшались и сроки нахождения детей на ИВЛ, необходимости инфузий кардиосимпатомиметиков, начала энтерального питания [Поляков С.З. и др., 1997]. Положительные результаты при использовании плазмафереза при гнойно-септических заболеваниях новорождённых были получены и другими авторами [Наливкин А.Е. и др., 2002; Мирлас М.Ф. и др., 2005].

Надо признать, что своевременное проведение мембранного плазмафереза новорождённым, находящимся в критическом состоянии, может являться достаточно действенным способом профилактики и описанной выше бронхолегочной дисплазии и других осложнений, выявляемых в более позднем периоде развития детей.

Следует отметить, что показания к эфферентной терапии должны возникать не только при критических состояниях, но и тогда, когда непосредственной угрозы жизни новорождённого нет. Перенесенный эндотоксикоз и внутриутробная гипоксия, особенно при недоношенности, когда причинами преждевременных родов служили явления гестоза или внутриутробной инфекции, несомненно сопровождались значительными нарушениями состава внутренней среды. Только выведение таких патологических продуктов из организма может создать условия для наиболее полноценного восстановления функций органов, коррекции структурных тканевых расстройств, метаболизма и иммуногенеза. По существу, у *каждого недоношенного младенца* имеются значительные расстройства гомеостаза, поскольку сам факт преждевременных родов предполагает осложнённое течение беременности с накоплением в организме, как матери, так и плода целого ряда патологических метаболитов. В этих случаях речь вполне может идти о *профилактической эфферентной терапии*, в основе которой также лежит обменный плазмаферез. Удалив патологические продукты внутренней среды недоношенного ребёнка можно «поднять» его из «тёмного и затхлого подвала» на светлый бельэтаж и тем самым создать более высокий стартовый уровень для его дальнейшего развития

Детские болезни

Показаний к эфферентной терапии не меньше и у детей первых месяцев и лет жизни. Это и тяжесть течения воспалительных заболеваний лёгких и органов брюшной полости, обусловленная неполноценностью ещё системы иммунной защиты у детей раннего возраста [Миронов П.И. и др., 1995; Ромашкина Р.У. и др.,

1999]. Это и инфекционные заболевания, в том числе гепатит, дифтерия, кишечные инфекции и т.п. [Учайкин С.Ф. и др., 1995; Альба Д.Л., 1998]. Плазмаферез способствует более быстрому купированию проявлений разлитого гнойного перитонита у детей [Наливкин А.Е. и др., 2001, Ражева И.В. и др., 2002, Татаринов Н.А., 2002]. Плазмаферез с УФО крови оказался эффективным и в лечении вторичных гнойных менингитов, осложняющих гнойные полисинуситы и мастоидиты [Рыжак Г.И. и др., 2001].

Достаточно частыми являются аллергические заболевания, причём не только распространённые нейродермиты (диатезы), но и астматический бронхит, которые, если не принять своевременных мер по нормализации иммунореактивности, грозят хронизацией и переходом в настоящую бронхиальную астму взрослых. Пик заболеваемости аллергическими ринитами, в частности, приходится на возраст 3-4-х лет и без лечения в 40% случаев развивается бронхиальная астма [Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., 1999]. Эпидемиологические исследования последних лет показывают, что от 10 до 20% детей всего мира страдают бронхиальной астмой [Вишняков Н.И., Борцов А.В., 2001].

Тяжёлое и затяжное течение принимает атопический дерматит у детей с интенсивным зудом, папулёзными высыпаниями, лихенизацией. Он с трудом поддаётся традиционному лечению, даже с использованием стероидных препаратов и цитостатиков. М.А.Вьюгов и соавт. (2000) сообщили, что курсы плазмафереза у таких детей позволили гораздо быстрее купировать эти симптомы дерматита по сравнению с сопоставимой по шкале SCORAD контрольной группой.

Нередко и аутоиммунные заболевания начинаются в детском возрасте, например гломерулонефрит и ревматизм [Batstra M.R. et al., 1997]. При этом, чем раньше, буквально при первых признаках этих заболеваний, вывести из организма формирующиеся антитела, тем больше шансов предотвратить органические поражения соответствующих органов. При этом, даже если далеко не у каждого ребёнка разовьются стойкие поражения почек при гломерулонефрите или клапанов сердца при ревматизме, то использование практически безопасного и безвредного метода эфферентной терапии, такого как *плазмаферез*, следует считать *оправданным*.

Инсулинзависимый сахарный диабет также может начинаться в детском возрасте, но длительный продромальный период не даёт возможности своевременно обеспечить патогенетическую терапию. Однако при налаженном диспансерном учёте групп риска с периодическими исследованиями иммунного фона может быть достигнута возможность обнаружения аутоантител к β-клеткам на самых ранних этапах болезни. Это позволит начать превентивную эфферентную терапию, когда значительная масса этих клеток ещё сохранена и

есть надежда, по меньшей мере, затормозить процесс их аутоиммунного разрушения.

Кроме того, у детей, также как и у взрослых, показания к эфферентной терапии возникают при отравлениях, ожогах, травмах и т.п. [Kevy S.V. et al., 1984]. Помимо этого, О.Г.Орлова и соавт. (2000) среди показаний к плазмаферезу у детей указывают также на пневмонии, сепсис, ДВС-синдром, менингиты, аллергозы, и кишечные инфекции.

Следует отметить ряд технических трудностей проведения плазмафереза у детей, связанных, как с малой массой их тел, так и с ограничениями возможности использования их сосудов. Далеко не каждый аппарат может быть применён в педиатрической практике. Однако описанные ниже отечественные плазмофильтры «Роса» и портативный аппарат «Гемофеникс» оказываются вполне пригодными для их использования у детей даже самого раннего возраста [Соловьёва И.Н. и др., 2007; Воинов В.А. и др., 2009].

Донорский плазмаферез

Жизнь заставляет в последнее время активно пересматривать основные концепции донорской службы с учётом многих реальностей не только собственно медицинского, но и социального и даже экономического плана. В последние годы выявилась недостаточная полнота обследования доноров и донорской крови на обнаружение новых типов вирусного гепатита (C, D, E, G), новых штаммов *вирусов иммунодефицита человека* (ВИЧ), и других заболеваний, которые можно передать при переливании крови. В донорской крови могут оказаться многие виды возбудителей [Alexander F.E., 1997; Barbara J.A.J., 1998]:

Бактерии - как эндо-, так и экзогенной контаминации, а также бактериальные эндотоксины. *Helicobacter pylori,* в частности, может привести к лимфоме желудка.

Паразиты: Плазмодии малярии разных видов;
Tripanosoma cruzi, вызывающая болезнь Чагаса;
Barbesia microti, вызывающая лихорадку;
Toxoplasma gondii, вызывающая токсоплазмоз;
Лейшмании, вызывающие лейшманиоз.

Вирусы: Гепатита A (трансмиссии редки);
Гепатита B;
Гепатита C (6 генотипов);
Гепатита D (delta agent) - для репликации требуется коинфекция с гепатитом B;
Гепатита G (передаётся через кровь, но гепатотропность его ещё мало изучена);

Герпес вирус 4 (EBV) - вирус Эпштейна-Барр (приводит к Burkitt-лимфоме; мононуклеозу);
Герпес вирус 5 (CMV) – цитомегаловирус;
Герпесвирус HHV-6 – вызывает энцефалопатию с тромбоцитопенией и поражением печени;
Герпес вирус HHV8 – связан с развитием саркомы Капоши и POEMS-синдрома (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеинемия, изменения кожи), а также с миеломой и моноклональной гаммапатией;
Ретровирусы HTLV-1 и HTLV-2 - вызывают Т-клеточный лейкоз, Неходжкинскую лимфому, а возможно, и рассеянный склероз;
Парвовирус В 19 – водянка плода;
Вирусы иммунодефицита - HIV-1 и HIV-2.

В последние годы описан новый вид транфузионно передаваемого вируса TTV [Simmonds P. et al., 1998], как ещё одного возбудителя посттрансфузионного гепатита, не получившего пока порядкового номера (буквы). Хотя эти вирусы были обнаружены лишь у 1,9% кадровых доноров (Англия), но в коммерческом продукте - криопреципитате - они находились в 44% контейнеров. В США частота обнаружения TTV у доноров достигает 10-13%, а у наркоманов – 17% [Desai S.M. et al., 1999]. По данным J.-P. Allain (1998) частота обнаружения TTV в странах Западной Европы может достигать 20%. После трансфузии крови или её препаратов, содержащих TTV, гепатит развивался через 5-8 недель и в некоторых случаях носил фульминантный характер [Fujiwara T. et al., 1998].

При этом потенциально инфицированная кровь представляет опасность не только больным, но и персоналу службы крови. В частности, риск их заражения при попадании на кожу (!!!) крови больных СПИДом составляет примерно 0,3%, однако он может достигать и 5% при большой частоте таких контактов и при высокой концентрации ВИЧ в крови [Bell D.M., 1998]. Особенно высок риск передачи вирусных инфекций больным гемофилией, требующим регулярных трансфузий криопреципитата [De Filippi F. et al., 1997].

Это во многом поставило под сомнение безопасность переливаний крови. Нередко, действительно, после спасительной гемотрансфузии, у больного через некоторое время обнаруживаются признаки нового заболевания, не менее опасного для жизни. Нельзя игнорировать и опасность изоиммунизации больного антигенами клеток крови, главным образом лимфоцитов.

Всё это заставило пересмотреть и ужесточить показания к переливанию крови. К тому же выявилось, что в 70 - 80% случаев не было даже и необходимости в переливании цельной крови. Гемотрансфузии могли бы быть заменены вливаниями отдельных компонентов и препаратов крови или кровезаменителей. И действительно, всё больше возникает показаний для переливания только плазмы

крови, особенно в связи с расширением использования методов детоксикации и эфферентной терапии, главным образом, плазмафереза, когда удаляемая плазма должна замещаться донорской. Потребности в таких методах возникают при целом ряде острых воспалительных заболеваний органов брюшной и грудной полостей, тяжёлых травмах, ожогах, отравлениях, инфекционных заболеваниях, при лечении опухолевых заболеваний. Во всех этих случаях возникает тяжёлая интоксикация, которая способна привести к гибели даже при ликвидированном основном источнике заболевания. Помимо этого, как уже указывалось выше, в таких случаях неизбежно развивается депрессия иммунитета, а иногда именно иммунодефицит, возникший ранее от каких-либо причин, во многом и способствовал появлению инфекционного или опухолевого процесса, либо определил его масштаб.

При этом только **плазмообмен** способен обеспечить не только удаление токсичных продуктов из организма, но и восстановить его силы, что может помочь переломить течение заболевания и добиться более быстрого и полного выздоровления. Однако и здесь подстерегают те же опасности инфицирования. Развитие ПЦР-методов диагностики позволяют избежать заготовки крови и её препаратов от инфицированных доноров, но это не является радикальным решением проблемы.

Поэтому в настоящее время в странах Запада используются 2 основных метода инактивации вирусов в свежей донорской плазме: сольвентно-детергентный (С/Д) метод и фенотиазин с метиленовым синим в комбинации с облучением видимым светом, а пастеризационные процедуры ещё только исследуются. С/Д-метод разрушает липид-содержащие структуры вирусных тел, которые теряют свою вирулентность. Облучение связано с образованием синглетного кислорода, разрушающего нуклеиновые кислоты, однако содержание фибриногена и других факторов коагуляции снижается примерно на 30%. При С/Д-методе содержание ингибиторов протеина С и α-2-антиплазмина также уменьшается на 50%, но это клинически не существенно [Mohr H., 1998; Beeck H. et al., 1998].

Возможно использование и **нанофильтрации** через мембраны с порами размером от 10 до 35 нанометров. Нанофильтрация окажется необходимой для удаления вирусов, которые не инактивируются или недостаточно быстро инактивируются при существующих методиках; для расширения границ безопасности относительно всех находящихся в плазме вирусов; для уменьшения риска, связанного с возможными нарушениями требований GMP в процессе производства препаратов из донорской плазмы [Burnouf T., 1994].

Кроме того, далеко не всегда имеется в наличии подходящая по группе крови донорская плазма, а если она и есть, то стоимость её запредельно высока, учитывая требуемые объёмы в количестве до 2 - 4 литров.

Учитывая все эти аспекты, в странах Европы и Америки давно уже создаются специальные банки собственной плазмы для отдельных лиц, которая в замороженном состоянии может сохранять все свои целебные свойства не менее двух лет. Эта плазма даёт гарантию получения немедленной и полноценной квалифицированной помощи при несчастных случаях и другой экстренной необходимости, от которых не может быть застрахован ни один человек. А человек разумный должен всегда предусматривать все возможные превратности судьбы и быть максимально готовым к ним.

Заготовка **аутоплазмы** оправдала себя и в период подготовки к предстоящей серьёзной операции с риском значительной кровопотери. Так, А.В.Антоненко и соавт. (1998) сообщили об успешном опыте заготовки 600-800 мл аутоплазмы перед операциями в онкологической практике (до 20 литров аутоплазмы в год). Перед кардихирургическими операциями с искусственным кровообращением потребность в аутоплазме составляет около 6,5 доз [Винокурова С.А. и др., 2007]. Резервирование аутоплазмы оправдало себя и в период подготовки к операциям на аорте, что позволило уменьшить сроки ИВЛ после операции на 5 часов, длительность пребывания в ОРИТ не менее, чем на 48 часов, а также уменьшить количество медикаментозных средств и снизить стоимость лечения [Шано В.П. и соавт., 2008]. Кроме того, опыт проведения более 2000 аутодонорских процедур в РНЦХ имени акад. Б.В.Петровского показал, что переливание карантинизированной донорской СЗП однозначно ведёт к вторичной активации фибринолиза, в то время как использование аутоплазмы не только более безопасно в плане гемотрансфузионных осложнений, но и оказывает более выраженный гемостатический эффект по сравнению с донорской плазмой, что особенно важно в кардиохирургии с использованием искусственного кровообращения [Морозов Ю.А. и др., 2008; Соловьёва И.Н. и др., 2008]. Заготовка аутоплазмы оправдала себя и в акушерстве, особенно в случаях прогнозируемого риска кровотечений и при подготовке к кесареву сечению [Федорова Т.А. и др., 2008].

Но в какой мере является безопасной и безвредной заготовка собственной плазмы? В полной! И даже, более того, такая процедура представляется даже *целебной,* поскольку в организме человека всегда имеется определённое количество патологических продуктов - шлаков, аллергенов, аутоантител и других токсичных соединений как эндо-, так и экзогенного происхождения, особенно после пересечения "экватора" жизни. Многие из них ещё не проявили себя, но по достижении определённой пороговой концентрации они способны вызвать то или иное заболевание. Своевременное удаление их из организма отдалит перспективу возникновения этих болезней, а если они уже имеются, то такая процедура будет носить и лечебный характер. Тем более что и заготовка

донорской плазмы и удаление её в лечебных целях носит одно и то же название - *плазмаферез* и может быть выполнено одним и тем же методом. Однако незначительные, подпороговые концентрации потенциально вредных веществ плазмы не окажут существенного негативного воздействия в тех случаях, когда речь пойдёт о сохранении здоровья и самой жизни этих «аутодоноров».

По правилам службы крови донором может быть только практически здоровый человек, не страдающий в данный момент не только каким-либо острым заболеванием (к примеру - респираторной инфекцией, гриппом), но и не имеющий хронических заболеваний, диапазон которых весьма широк. Поэтому донором может стать далеко не всякий. Но быть донором аутоплазмы, то есть собственной плазмы, может быть любой думающий на перспективу человек.

Кто в первую очередь должен проявить такую заботу о себе? Конечно это "группы лиц повышенного риска". Это и сотрудники спецподразделений и современные бизнесмены (как охранники, так и охраняемые), спасатели и пожарники, работники предприятий с неблагополучной экологической обстановкой (в том числе и радиационной).

Как это ни парадоксально, но заботу должны проявить и вполне здоровые женщины перед планируемой беременностью, поскольку риск возникновения в родах осложнений, опасных для её жизни, также как и для здоровья будущего ребёнка, достаточно высок. Никогда не поздно обеспечить безопасность родов и в течение самой беременности. Лучшие условия возникают на границе I и II триместров беременности, когда проявления раннего токсикоза уже купированы, а поздний токсикоз ещё себя не проявил. При этом плазмаферез может играть спасительную роль и в предупреждении этого позднего токсикоза, учитывая постепенный характер накопления патологических метаболитов. Но даже и в III триместре возможна заготовка аутоплазмы в предвидении возможности родоразрешения путём кесарева сечения и такой подход вполне себя оправдывает [Дюгеев А.Н., Фомин М.Д., 1994; Фомин М.Д., 1996; Серов В.Н. и др., 1998; Ветров В.В. и др., 2004, 2009; Рогачевский О.В., 2005].

Но, в принципе, ни один человек не может быть застрахован от тяжёлых заболеваний или травм, когда только немедленный плазмообмен может помочь сохранить и жизнь и здоровье.

По правилам организации службы крови в нашей стране донор может сдать 500 - 600 мл плазмы за один раз и повторить такую процедуру через две недели. В практике лечебного плазмафереза повторные сеансы проводятся через день. За 3 - 4 раза может быть получено 1,5 - 2 литра плазмы. Это минимально необходимый объём. Через год, повторив такой курс плазмафереза, может быть получено ещё столько же, что сможет обеспечить практически любые потребности. На следующий год очередные 1,5 - 2 литра заменят плазму с истекающим сроком годности. Таким образом, проходя ежегодно курс

плазмафереза, можно и пополнять банк своей собственной плазмы, и проводить профилактику возможных заболеваний, и даже предотвращать преждевременное старение, поскольку после удаления плазмы даётся мощный импульс обновления внутренней среды, *омоложения* её основных ингредиентов. При всём этом предотвращаются всякие возможности инфицирования, аллергизации и других посттрансфузионных осложнений.

Заготовка аутоплазмы впрок целесообразна и в предвидении сложной операции в ближайшем будущем, что даст дополнительную гарантию благополучного общего исхода заболевания [Рагимов А.А. и др., 2005]. Это особенно целесообразно у лиц, страдающих тем или иным проявлением аллергии, когда переливание чужеродной плазмы представляет существенную опасность. Как показали исследования А.О.Гаврилова и соавт. (2004) восстановление основных гематологических показателей после забора аутоплазмы происходит через 5-7 дней, что и определяет оптимальный срок такого забора перед операцией.

Кроме того, в некоторых экстренных случаях спасительную роль играет забор плазмы у одногруппных (предварительно обследованных) родственников или знакомых для проведения обменного плазмафереза при тяжёлых заболеваниях и осложнениях, сопровождающихся эндотоксемией. По законам службы крови стран Европы и Америки в таких случаях можно получить до 1 - 1,2 л плазмы, что может обеспечить и детоксикацию и иммуностимуляцию у пациента. При этом повторный обменный плазмаферез с привлечением того же родственника возможен уже через день. Исследования, проведенные в Гематологическом научном центре РАМН С.В.Валамовой и соавт. (2004), показали, что регулярный забор плазмы в объёме 800 мл с замещением только изотоническим раствором натрия хлорида в изоволемическом режиме до 17 раз каждые 2 недели не приводил к существенному снижению содержания общего белка и иммуноглобулинов, что показывает безопасность и приемлемость такого метода в службе крови. Однако такой подход ещё требуется узаконить.

Использовавшиеся ранее архаичные методы заготовки донорской крови и плазмы (слив плазмы после 2-4 суточной седиментации крови) приводили к непозволительным потерям эритроцитной массы, исчислявшимся (в масштабах страны) в несколько десятков тонн в год. Сейчас, когда заработали реальные экономические механизмы, такие потери тем более непозволительны. Кроме того, в настоящее время резко сократилось и число доноров, привлекающихся на массовые заборы крови.

Внедрение в нашей стране современных методов заготовки плазмы позволило бы при резком сокращении числа доноров, не только не уменьшить, но даже увеличить объёмы заготавливаемой плазмы. Это особенно важно в свете планируемых производств по приготовлению и выпуску различных препаратов из

донорской плазмы. Если кадровый донор может сдать в год до 2 литров крови, из которой может быть получено рутинным способом 900 - 1200 мл плазмы, то донор плазмы - до 15 - 17 литров последней.

Когда мы говорили о современных методах заготовки плазмы, то имелись в виду различные аппаратные методы с использованием не только центрифуг, но и мембранных плазмофильтров. Получение от донора непосредственно плазмы с экстренным её замораживанием, кроме того, приводит к максимальному сохранению всех её свойств и компонентов, главным образом факторов свёртывающей системы, без которых, например, невозможно изготовление антигемофильных препаратов.

МЕМБРАННЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ

Анализ всего вышеприведенного материала со всей убедительностью показывает обоснованность использования эфферентной терапии в лечении многих заболеваний, как острых, так и хронических. Из всех методов эфферентной терапии наиболее эффективным является плазмаферез, а среди методик последнего мембранный плазмаферез оказался не только наиболее физиологичным, но и более доступным в практике самой широкой сети лечебных учреждений. Это же отмечалось и при анализе использования мембранного плазмафереза за 20 лет в США [Siami G.A., Siami F.S., 2001). Подчёркивались бóльшая простота и безопасность, меньшая травма крови, а также потеря лейкоцитов и тромбоцитов, по сравнению с центрифужными методами. В Японии предпочтение также отдают мембранным технологиям, считая центрифужные аппараты более громоздкими и дорогими [Kawamura A., 2003].

Тем не менее, мембранный плазмаферез оказался наименее освещённым в отечественной медицинской литературе. Гемосорбции посвящено несколько капитальных работ [Николаев В.Г., 1984; Лопухин Ю.М., 1985], также, как и гравитационно-центрифужному плазмаферезу [Гаврилов О.К., 1984; Гаврилов О.К., Гаврилов А.О., 1995]. Этот пробел в некоторой мере был восполнен в наших монографиях («Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез»), вышедших в 1997, 1999, 2002 и 2006 годах.

Многочисленные фирмы за рубежом («Gambro», «Fresenius», «Cobe», «Dideco», «Terumo») шли по пути создания и производства плазмофильтров на базе **пористых полых волокон**. Это достаточно сложная технология, обеспечивающая создание высокофункциональных, но дорогостоящих мембранных устройств. Если для целей гемодиализа удалось снизить себестоимость продукции и довести цену диализаторов до 15 долларов США, то

стоимость плазмофильтров остаётся более 100 долларов, достигая 250 долларов. К этому надо добавить, что каждый из этих плазмофильтров требует комплект одноразовых магистралей стоимостью 10 - 15 долларов. Кроме того, фирмы, производящие плазмофильтры, создают и свои аппараты, стоимостью от 25.000 до 100.000 долларов, без которых невозможно провести операцию мембранного плазмафереза. Поэтому, закупив один из таких аппаратов с первичным комплектом плазмофильтров, мы "на всю оставшуюся жизнь" становимся рабами данной фирмы, вынужденными продолжать закупать плазмофильтры и все иные расходные материалы у той же фирмы или же этот аппарат останется памятником потраченным средствам и несбывшимся надеждам. Всё это вместе взятое делает практически недостижимым использование импортных плазмофильтров в нашей стране.

Попытки наладить производство мембранных плазмофильтров на базе полых пористых волокон в нашей стране, копируя зарубежные модели, не увенчались успехом, главным образом, из-за отсутствия соответствующей отечественной промышленной технологии и материалов. Более продуктивной оказалась идея создания плазмофильтра с использованием плоских пористых, так называемых *трековых* мембран, разработанных коллективом учёных Объединённого института ядерных исследований (г. Дубна) и института кристаллографии (Москва) под руководством академика Г.Н.Флёрова (Флёров Г.Н. и др., 1977, 1987). Их получают с помощью бомбардировки ядрами аргона в ускорителе с последующим травлением в щелочном растворе. В тех местах, где прошло такое ядро, остались *следы (след* по-английски *track,* откуда и пошло название мембраны) с деструкцией материала и при травлении там формируются абсолютно круглые одинаковые поры, размер которых зависит от концентрации щелочного раствора и времени экспозиции. Первый такой плазмофильтр ПФМ-800 был допущен для клинического применения в 1992 году.

Основой устройства является плоская пористая трековая лавсановая мембрана толщиной 10 мкм с порами диаметром около 0,5 мкм, что позволяет свободно проходить через последние всем жидким компонентам крови и задерживать все форменные элементы. Герметизация камер обеспечена технологией сборки, однако плазмофильтр не имеет жёсткого корпуса и должен быть обязательно помещён в специальное многоразовое зажимное устройство.

Тем не менее, в процессе внедрения этого плазмофильтра в клиническую практику выявился ряд его недостатков, которые во многом зависели от его уязвимости из-за отсутствия жёсткого корпуса. Несмотря на налаженный в цехе выходной контроль каждого плазмофильтра на герметичность его камер, в процессе последующей сборки, хранения и транспортировки могла нарушаться целостность его внутренних структур, что приводило к появлению излишнего проскока форменных элементов крови в фильтрат. Это легко себе представить,

поскольку мембраны толщиной всего 10 мкм (размер лейкоцита) окружены с обеих сторон сетками, и малейшее сдавливание могло их травмировать и нарушать их целостность. Такие дефекты оставались уже незамеченными и выявлялись лишь в процессе плазмафереза, поэтому нередко раздавались упрёки в недостаточной надёжности этих плазмофильтров.

Всё это заставило приступить к их модернизации. Для этого отечественная компания «ТРЕКПОР ТЕХНОЛОДЖИ» приступила не только к разработке нового плазмофильтра, но и к созданию полного промышленного цикла его производства в НПК «Альфа» в городе Дубна Московской области. Для этого был изготовлен собственный ускоритель для «бомбардировки» мембраны, травильная установка для формирования пор и цех для сборки плазмофильтров. На настоящий момент это предприятие является единственным в России производителем плазмофильтров и аппаратуры для мембранного плазмафереза, соответствующим GMP и другим требованиям международных стандартов.

Основой плазмофильтра нового поколения ПФМ-ТТ «**РОСА**» является такая же плоская пористая мембрана и он также состоит из перемежающихся камер для крови и плазмы, но имеет и ряд конструктивных отличий [**Патент № 2156156** от 20.09.2000г.]. В частности, обеспечена более надёжная герметизация камер и жёсткий корпус с тремя штуцерами для входа и выхода крови и выхода плазмы. При этом обеспечивается и более надёжное подсоединение магистралей к этим штуцерам по типу Луер-Лок.

Комплекс медико-биологических испытаний этого плазмофильтра показал его высокие функциональные свойства. Испытания проводились в стендовых опытах с использованием донорской крови в двух режимах: постоянного пропускания крови через плазмофильтр с помощью роликового насоса (фиксированная скорость 40-60-80 мл/мин при переменном давлении) и при пропускании крови через плазмофильтр под действием силы тяжести (постоянное давление 150 мм рт.ст. при переменной скорости). Результаты испытаний приведены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Фильтрационная способность плазмофильтров РОСА при двухигольном плазмаферезе с роликовым насосом (n = 10).

Поток крови (мл/мин)	Давление в ПФМ (мм рт.ст.)	Фильтрация (мл/мин)	Фильтрация (мл/час)
40	60,8	14,0	780
60	86,3	16,2	970
80	108,2	20,9	1200

Таблица 4

Фильтрационная способность плазмофильтра РОСА при одноигольном безаппаратном плазмаферезе с пропусканием 500 мл крови через плазмофильтр под действием силы тяжести (150 мм рт.ст., n = 6).

Длительность пропускания крови (мин)	Поток крови (мл/мин)	Фильтрация (мл/мин)	Фильтрация (мл/час)
11,8	42,3	12,2	708

Результаты проведенных испытаний показали, что при обеспечении постоянного потока крови через плазмофильтр «Роса» со скоростью 70-80 мл/мин удаётся получить до 1 л плазмы в час, что вполне соответствует современным требованиям.

Исследовалось и качество получаемой плазмы с учётом как степени «проскока» форменных элементов крови и травмы крови в плазмофильтре, так и степени «просеивания» отдельных компонентов плазмы. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Данные лабораторного контроля при испытаниях плазмофильтров ПФМ-ТТ «Роса» (n = 10)

Показатель		Кровь до ПФМ	Кровь после ПФМ	Фильтрат	Требования ТУ
Эритроциты	х 10^{12}/л	3,48 - 3.95	5,14 - 5,56	0,00 - 0,05	< 0,1
Лейкоциты	х 10^{9}/л			0,00 - 0,01	< 0,1
Тромбоциты	х 10^{9}/л			5,0 -9,0	< 10,0
Свободный гемоглобин	г/л	0,00 - 0,03	0,02 - 0,03	0,00 - 0,02	< 0,06
Общий белок	г/л	56,4	56,2	56,2	
Иммуноглобулины	IgA г/л	1,25	1,20	1,22	
	IgG г/л	10,12	10,01	9,89	
	IgM г/л	0,79	0,79	0,76	
Циркулирующие иммунные комплексы	Ед %	110 98	115 102	110 95	
Холестерин ммоль/л		4.2	4.1	4.1	
Фактор VIII	Ед	0,85±0,04		0,80±0,03	>0,7

Из приведенной таблицы видно, что качество плазмы обеспечивалось достаточно высокое, отвечающее критериям даже службы крови для донорской

плазмы, при минимальной травме крови. С другой стороны, и по критериям «просеивания» видно, что сквозь поры можно удалить даже такие высокомолекулярные соединения, как иммуноглобулины и циркулирующие иммунные комплексы.

Более того, с помощью специальных методов контроля **каждого** плазмофильтра удалось добиться практически 100-процентной их надёжности. При этом надо учитывать, что получение практически бесклеточной (главным образом – безлейкоцитарной) плазмы намного увеличивает безопасность её переливания, поскольку многие возбудители вирусных инфекций находятся в крови именно в лейкоцитах или лимфоцитах. Эти факты являются ещё бóльшим обоснованием для применения мембранных плазмофильтров «РОСА» в службе крови при заготовке донорской плазмы.

Дополнительные испытания мембранного плазмафереза на аппарате «Гемофеникс» с плазмофильтрами «Роса» в донорском режиме, проведенные в Гематологическом научном центре РАМН, также подтвердили возможность его применения в службе крови [Калинин Н.Н. и др., 2005]. При этом содержание эритроцитов в полученной плазме составило 0,9±0,14х 10^9/л, а примесь лейкоцитов 0,08±0,0007х10^9л. Содержание общего белка в плазме составило 62,8г/л (исходное содержание в крови донора 74,0 г/л), фибриногена – 1,8±0,2 г/л (исходно – 2,3±0,2 г/л) и концентрация фактора VIII – 83,3±10% (исходно – 132,2±19%).

Эти данные и успешные результаты клинических испытаний послужили основанием для Комиссии по новой медицинской технике Минздрава России дать разрешение на их промышленный выпуск и клиническое применение как для лечебного, так и донорского плазмафереза.

Методы мембранного плазмафереза

Такое множество показаний для плазмафереза в самых разных клинических ситуациях - от реанимации до амбулаторной терапии, от неонатологии до геронтологии, предполагает и разные методические подходы к проведению таких операций. Имеется четыре группы методов мембранного плазмафереза с плазмофильтрами «РОСА». Первая группа включает **двухигольные** методы, условно называемые *аппаратными*, с постоянным потоком крови через плазмофильтр с помощью аппаратов БП-05, ПФ-О,5 или иных роликовых насосов. Второй метод - ***безаппаратный***, поскольку для его проведения не требуется никаких насосов и аппаратов, а кровь забирается у пациента и пропускается через плазмофильтр под действием только силы тяжести. Третий метод - ***шприцевой*** для новорождённых и детей раннего возраста. Четвёртый - **одноигольный** с помощью малогабаритных аппаратов серии «**Гемофеникс**».

Каждый из этих методов имеет свои особенности, недостатки и преимущества, делающие их предпочтительными для определённых клинических ситуаций. Для каждого из них выпускаются и соответствующие системы магистралей в комплекте с плазмофильтрами «РОСА».

Двухигольный мембранный плазмаферез на аппарате БП-05

Наиболее подходящим аппаратом для проведения двухигольного мембранного плазмафереза с плазмофильтрами ПФМ-ТТ «РОСА» следует признать блоки БП-05, выпускаемые Электромеханическим заводом “Авангард” (город Саров Нижегородской области) в комплекте перфузионной системы СП-01, предназначенные для гемодиализа. Их достоинством является наличие, как основного перфузионного насоса, так и насоса для подачи антикоагулянта, а также встроенной системы не только контроля перфузионного давления, но и аварийного выключения аппарата при превышении заданного уровня этого давления. Имеется возможность также и контроля воздушных включений на линии возврата крови. Для работы на таком аппарате выпускается специальный комплект магистралей одноразового использования (НПО «Новопласт», Санкт-Петербург).

Двухигольный мембранный плазмаферез возможен и при использовании иных аппаратов с роликовыми насосами, в том числе и импортного производства. Даже если имеется всего один роликовый насос, на котором осуществляют гемосорбцию, то и в этом случае имеется возможность провести двухигольный плазмаферез. Во всех таких случаях достигается скорость кровотока 60-80 мл/мин с удалением до 1 литра плазмы в час. Наиболее употребима такая методика в практике отделений реанимации и интенсивной терапии.

Одноигольный безаппаратный мембранный плазмаферез

Специальная аппаратура для проведения мембранного плазмафереза доступна далеко не всем лечебным учреждениям, хотя отечественные насосные системы и не столь дорогие, как зарубежные аппараты. Специальные рефрижераторные центрифуги и аппараты для гравитационного плазмафереза могут себе позволить иметь лишь достаточно крупные и специализированные центры эфферентной терапии. Тем не менее, потребности в плазмаферезе в самых разных областях медицины столь велики, что предлагаемая безаппаратная методика мембранного плазмафереза может найти себе применение даже в самых небольших больницах и их отделениях, в медсанчастях и даже в системе скорой помощи и медицины катастроф, т. е. и в военно-полевых условиях.

Для обеспечения проведения безаппаратного мембранного плазмафереза требуются элементарные условия процедурного кабинета и обычная трансфузионная прикроватная стойка, на которую фиксируется специальный кронштейн с плазмофильтром, а в инфузионные гнёзда стойки устанавливаются флаконы с растворами.

Основной принцип работы системы заключается в заборе крови от пациента и пропускании её через плазмофильтр под действием только силы тяжести.

Работа системы происходит трёхфазно.

Первоначально перемещают раствор натрия цитрата и натрия хлорида в пакет для сбора крови в дозе, необходимой для обеспечения антикоагуляции и реологии в соответствии с выбранной методикой.

При второй фазе кровь забирается в пакет для её сбора, минуя плазмофильтр.

При третьей фазе, после полного заполнения пакета кровью его перемещают в верхнюю позицию и открывают путь крови через плазмофильтр с возвратом её в ту же вену. В этот период и происходит отделение плазмы. Во время возврата сгущённой крови возможно её синхронное разбавление изотоническим раствором натрия хлорида или иным плазмозаменителем (вплоть до донорской плазмы).

При этой методике плазмаферез проходит более медленно с получением 450 – 600 мл плазмы в час, однако пациенты переносят такой режим более спокойно. За это время у них успевает полнее восстановиться объём циркулирующей плазмы за счёт резервов внесосудистых и тканевых пространств. Поэтому такой метод наиболее приемлем у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. Его вполне можно применять даже в амбулаторных условиях.

Преимуществом безаппаратного мембранного плазмафереза, по сравнению с рутинным пакетным (центрифужным) плазмаферезом, является возможность немедленного возврата крови сразу после наполнения пакета (при центрифугировании возврат возможен лишь через 15-20 минут), а также полностью замкнутый экстракорпоральный контур (без «расстыковок» его компонентов), исключающий возможность как микробной контаминации, так и «перекрёстного» возврата пациентам крови, взятой у другого больного. Это определяет и бóльшую безопасность процедуры в целом, и возможность её проведения на выезде.

Исключительная простота и безопасность метода безаппаратного мембранного плазмафереза, доступного для освоения даже процедурной сестре, а также возможность его проведения без использования какой либо специальной дорогостоящей аппаратуры, открывают пути для его применения в самой широкой сети лечебных учреждений, где подготовлены специалисты эфферентной терапии. Он нашёл применение и в системе МЧС для проведения плазмафереза

непосредственно в местах катастроф прямо в полевых условиях [Попов А.С. и др., 2007].

Одноигольный шприцевой плазмаферез у детей

Использование в интенсивной терапии новорождённых, особенно недоношенных, общепринятых методов детоксикации – гемосорбции и гравитационного (аппаратного или пакетного) плазмафереза наталкивается на целый ряд труднопреодолимых технических и методических трудностей, главными из которых являются: малая масса тела, а, соответственно, и малый объём циркулирующей крови; нестабильность гемодинамики, весьма чувствительной к дефициту ОЦК; дефицит "сосудистого капитала" младенцев, не позволяющий использовать катетеры диаметром более 0,6 - 0,8 мм, длительное же нахождение катетеров в пупочных сосудах чревато тромбозами в портальной системе, септическими осложнениями.

Практически все известные методы с использованием различных аппаратов (в том числе и для мембранного плазмафереза) зарубежных фирм, имеют весьма значительные объёмы заполнения, сопоставимые с ОЦК ребёнка, и рассчитаны на скорости перфузии, превышающие возможности мелких сосудов и катетеров.

Используемые на практике методы шприцевого забора порций крови до 20 мл с последующим центрифугированием, удалением плазмы и возвратом сгущённой или разбавленной крови весьма утомительны и продолжительны (до 4 - 6 часов).

Не меньшие трудности проведения плазмафереза и у детей первых месяцев и лет жизни с массой тела до 15 - 20 кг, когда забор порций крови допустим не более чем до 100 - 150 мл, что также не позволяет в полной мере использовать наиболее распространённые центрифужные пакетные методы.

Мембранный плазмофильтр ПФМ оказался наиболее полно отвечающим всем требованиям для проведения плазмафереза у новорождённых (в том числе и недоношенных) и детей раннего возраста, поскольку имеет минимальный объём собственного заполнения (не более 15 мл) и может быть использован без каких-либо аппаратов с помощью лишь одного шприца по одноигольной методике [Воинов В.А. и др.,1996].

Работа происходит двухфазно. В течение первой фазы шприц заполняется вначале раствором антикоагулянта или донорской плазмы, а затем кровью ребёнка из венозного катетера. При второй фазе шприц нагнетает кровь, перемешанную с антикоагулянтом, в плазмофильтр и далее возвращает её в тот же катетер. В этот период и происходит отделение плазмы.

Поскольку переменный объём крови не превышает 4-8 мл, а отделение плазмы происходит постепенно, такая методика легко переносится детьми, даже

находящимися в критическом состоянии и с нестабильной гемодинамикой, в том числе и недоношенными младенцами с массой тела от 700 г.

Одноигольный мембранный плазмаферез на портативном аппарате «ГЕМОФЕНИКС»

С самого начала работ по созданию мембранного плазмофильтра и методик его применения мы стремились максимально упростить процедуру при сохранении всех элементов её безопасности. В частности, усилия были направлены на изучение возможности проведения мембранного плазмафереза по одноигольной методике, а в условиях дефицита и даже отсутствия соответствующей аппаратуры, на создание безаппаратных методик. Так появился одноигольный безаппаратный плазмаферез, а затем была разработана и шприцевая методика.

Недостатками первой представлялась длительность процедуры, а второй - необходимость постоянной и довольно утомительной работы зажимами, требующей помощи второго ассистента.

Всё это стимулировало необходимость дальнейшего совершенствования методики мембранного плазмафереза и заставило обратиться к уже признанному в 1992 году аппарату «**Гемос»** (НПП «Биотех-М»), предназначенному для проведения гемосорбции по одноигольной методике. После введения системы контроля давления в плазмофильтре оказалось возможным использование этого аппарата и для проведения мембранного плазмафереза с плазмофильтром ПФМ-800. Поскольку этот плазмофильтр не имеет жёсткого корпуса, то доступно было измерение давления в нём, помещая его в специальное зажимное устройство с вмонтированным в одну из его створок датчиком давления. Основой аппарата является камерный насос желудочкового типа с впускным и выпускным клапанами, который в период "диастолы" насасывает кровь из вены, а в период "систолы" направляет её в плазмофильтр с последующим возвратом в ту же вену.

Мы также накопили опыт применения этого аппарата при проведении более тысячи операций мембранного плазмафереза. Тем не менее, стали выявляться и некоторые недостатки методики, которые стали особенно видимыми с появлением нового плазмофильтра ПФМ-ТТ «РОСА», заключённого в жёсткий корпус. Это сразу исключило возможность измерения давления в плазмофильтре с использованием контактного датчика давления в зажимном устройстве. Возникла необходимость в разработке нового аппарата, сохранив принцип использования желудочкового типа насоса и одноигольной схемы подключения.

При разработке аппарата «**ГЕМОФЕНИКС**» с самого начала было решено отказаться от использования пяти внутренних клапанов в магистралях, которые значительно усложняли и, что более существенно с точки зрения потребителя, удорожали систему магистралей. Для этого были созданы специальные устройства для наружного пережатия трубок, синхронизированные с фазами цикла – забором и возвратом крови. Менее достоверное измерение давления в плазмофильтре через его стенку было заменено на регистрацию давления прямо в потоке крови перед плазмофильтром с помощью датчика, отделённого от магистрали гидрофобным фильтром. Далее, учитывая современные международные требования безопасности операций, помимо ультразвукового датчика уровня крови в фильтре-капельнице после плазмофильтра был добавлен ещё один ёмкостной датчик, реагирующий на появление воздушных включений прямо в магистрали возврата крови (**Патент РФ № 2203099** от 27.04.2003 г.).

Для облегчения работы оператора аппарата на его информационном табло (индикаторе) значительно расширен объём информации:

- введена возможность визуального контроля как заданного, так и текущего давления в магистрали перед плазмофильтром;
- постоянно регистрируется время забора и возврата крови (ранее, при работе с аппаратом «Гемос-ПФ», приходилось отслеживать эти параметры с секундомером в руках);
- помимо регистрации объёма пропущенной крови, введен учёт текущего времени перфузии;
- при выходе за пределы установленных параметров и возникновении «нештатных» ситуаций аппарат останавливается с выдачей не только звукового сигнала, но и сообщением на дисплее причины аварийной остановки;
- соединения в экстракорпоральном контуре с мембранным плазмофильтром, венозным катетером и датчиком давления в аппарате производятся через более надёжные соединители типа Луер-Лок.

На корпусе аппарата расположены два гнезда для закрепления стоек-держателей, на которых установлены фильтродержатель и два держателя для флаконов с растворами. С помощью крючков на стойках можно закрепить и пакеты с растворами. Насосный отсек с целью безопасности находится под съёмной защитной крышкой.

Панель управления в аппарате состоит из алфавитно-цифрового двухстрочного табло-индикатора, на котором отображаются основные параметры работы аппарата, сообщения о его состоянии и об аварийных ситуациях, которые могут возникнуть во время работы аппарата.

Более подробные сведения об особенностях проведения мембранного плазмафереза с плазмофильтрами «РОСА», а также и гемосорбции на аппарате «Гемофеникс», приведены в специальных руководствах и инструкциях.

Преимущества метода плазмафереза на аппарате «Гемофеникс»

Описанные методики работы с этим аппаратом представляются на наш взгляд наиболее предпочтительными. Его с успехом можно использовать и в практике интенсивной терапии и реанимации, и при лечении плановых больных с хронической патологией. Его с равным успехом можно применить и в педиатрической практике. Имеют целый ряд преимуществ в ургентных условиях, поскольку **портативный** и легко транспортируемый (в специальном кейсе) аппарат может быть развёрнут в любых мало-мальски пригодных помещениях, в том числе и в системе скорой помощи и медицины катастроф. Немаловажным преимуществом является **одноигольный** тип подключения к пациенту. Это особенно ценно при "плохих" венах, дефиците венозного доступа при обширных ожогах и т.п.

Преимуществом является адаптивность аппарата к условиям венозного забора и возврата. Аппарат практически сам выбирает наиболее оптимальные для конкретных условий параметры перфузии - длительность и забора и возврата крови сообразно с заданным диапазоном максимального давления в камерах крови плазмофильтра. После установления оптимальных доз добавки антикоагулянта и, при необходимости, изотонического раствора натрия хлорида к потоку крови, аппарат далее может работать практически в **автоматическом режиме.** Лишь время от времени контролируется количество добавляемых капель, продолжительность фаз, главным образом фазы изгнания, и также периодически проводится восполнение удаляемого объёма плазмы плазмозаменителями, т. е. в процессе работы не требуется излишне напряжённого и постоянного контроля и каких либо утомительных манипуляций. Поэтому один оператор вполне может одновременно проводить по меньшей мере две операции в одном помещении.

С помощью аппарата «Гемофеникс» можно проводить забор плазмы и у доноров, тем более что в этих условиях одноигольное подключение более предпочтительно. Получение требуемого объёма плазмы производится достаточно быстро, а качество получаемой плазмы отвечает всем требованиям службы крови. Мобильность аппарата позволяет получать аутоплазму в условиях хирургических отделений или прямо по ходу операций, а также в отделениях интенсивной терапии от родственников. Кроме того, возможно получение более концентрированной плазмы с содержанием последней до 90% в фильтрате, по

сравнению с 70% в обычных условиях, что немаловажно в лечении тяжелобольных.

С помощью аппарата «Гемофеникс» можно с равным успехом проводить и одномоментную непрерывную плазмосорбцию и даже обычную гемосорбцию, т. е. этот аппарат при всей своей простоте и миниатюрности, может заменить целый комплекс сложной аппаратуры для обеспечения любых задач эфферентной терапии и детоксикации. Он с успехом позволяет проводить плазмаферез или гемосорбцию у больных, находящихся в крайне тяжёлом состоянии, даже в условиях нестабильной гемодинамики и угрозе кровотечений.

Простота и безопасность метода мембранного плазмафереза с аппаратом «Гемофеникс» открывают возможности более широкого внедрения эфферентной терапии, вплоть до амбулаторно-поликлинической практики [Теребов С.Д. и др., 2005] и медицины катастроф [Попов А.С. и др., 2007].

Перспективы развития методов каскадного мембранного плазмафереза

Развитие современной медицины предъявляет и новые требования к методам эфферентной терапии. В частности, стимулируется развитие методов более селективного плазмафереза, когда можно удалять из организма лишь наиболее патогенные компоненты плазмы, возвращая назад пациенту нормальные её фракции.

Каскадный плазмаферез впервые был внедрён в клиническую практику в 1980 году в Японии, когда T. Agishi с коллегами предложил первый фильтр для разделения уже полученной плазмы на низко- и крупномолекулярные фракции. С тех пор и начала развиваться эта новая прогрессивная медицинская технология с охватом всё расширяющегося спектра заболеваний. Главными среди них являются гиперхолестеринемии при атеросклерозе с тяжелейшими сосудистыми поражениями сердца, головного мозга, аорты и периферических артерий, вызывающие инфаркт миокарда, инсульт, аневризмы с разрывами аорты и гангрену нижних конечностей. В общей сложности, такие сосудистые расстройства являются наиболее частой причиной смерти в нашей стране (более 50% от общей смертности).

Кроме того, доказана эффективность каскадного плазмафереза и при различных формах тяжелейших и неизлечимых аутоиммунных заболеваний в самых разных областях медицины. В гематологии это миеломная болезнь, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, парапротеинемия и макроглобулинемия, гемолитико-уремический синдром, моноклональная гаммапатия и амилоидоз; в ревматологии это системная красная волчанка,

склеродермия, ревматоидный артрит, язвенный колит и болезнь Крона; в пульмонологии – фиброзирующие альвеолиты и саркоидоз; в неврологии – рассеянный склероз, злокачественная миастения, синдром Гийена-Барре и хроническая воспалительная полинейропатия; в дерматологии – пузырчатка и буллёзный пемфигоид, эпидермальный токсический некролиз (синдром Лайела); АВО и резус несовместимость в трансплантологии и акушерстве; в нефрологии – гломерулонефрит с тяжёлым нефротическим синдромом; в хирургии и реаниматологии – сепсис и полиорганная недостаточность, а также при различных отравлениях, фульминантных формах гепатита с острой печёночной недостаточностью и многих других. При всех этих упомянутых выше заболеваниях получены самые оптимистические результаты их лечения, не достижимые ранее ни с помощью стандартных методов эфферентной терапии, в том числе и массивного плазмообмена, ни с помощью самых современных медикаментов.

За эти годы появилось не мало моделей таких устройств, главным образом японских. Как правило, эти вторичные (каскадные) фильтры изготовляются на основе половолоконной технологии, как и многие устройства для гемодиализа, гемофильтрации и мембранного плазмафереза. По такой же половолоконной технологии изготовлен и вторичный каскадный фильтр Albusave фирмы Dideco (Италия).

В США в 1982 году был разработан первый вторичный фильтр на основе плоских трековых мембран из поликарбоната с порами размерами 50 нм, собранных в конструкции из параллельно расположенных слоёв [Lentz M.R., 1999].

Обычно через такие вторичные фильтры с площадью фильтрации до 2м^2 пропускается уже полученная в ходе первичного плазмафереза плазма в объёме 3-5 литров со скоростью 20-30 мл/мин и под давлением до 300-500 мм рт.ст.

Имеется немало преимуществ каскадного плазмафереза перед плазмообменом.

Прежде всего, это возможность исключить дорогостоящие альбумин и донорскую свежезамороженную плазму, что позволяет избежать и целый ряд побочных осложнений, таких как возможность занести пациенту вирусы не только гепатита и ВИЧ, но и целый ряд других опасных вирусов (Эпштейна-Барр, цитомегаловирусов), которые в плановом порядке не контролируются в донорских средах. Кроме того, всегда имеется риск тяжёлых аллергических реакций, вплоть анафилактического шока, на чужеродные белки. Отсутствие необходимости использования донорской плазмы делает ненужными и проведение тестов на АВО-совместимость с донорскими средами.

Кроме того, в процессе проведения каскадного плазмафереза с одномоментным возвратом плазмы, очищенной от крупномолекулярных фракций, меньше опасность развития дефицита циркулирующего объёма крови

(гиповолемии с падением артериального давления), по сравнению с процедурами плазмообмена (на Западе при плазмообмене удаляется 3-5 л плазмы).

При каскадном плазмаферезе также можно использовать полностью замкнутую систему с меньшей угрозой микробной контаминации.

С точки зрения лечебной эффективности также имеются немалые преимущества каскадного плазмафереза. Так, при гиперхолестеринемии с помощью обычного плазмообмена удаляются все фракции липопротеидов – и низкой плотности (наиболее опасные) и высокой плотности (антиатерогенные, которые следовало бы сохранить у пациента). При каскадном плазмаферезе имеются возможности более селективного выведения атерогенных липопротеидов низкой плотности с сохранением достаточного количества антиатерогенных липопротеидов высокой плотности.

Результаты нашего собственного первого опыта проведения каскадного плазмафереза с вторичными плазмофильтрами Evaflux 5A (пористость 40 нм) и Evaflux 2A (пористость 10 нм), производства фирмы Kawasumi (Япония), у больных с высокой гиперлипидемиепй и IgA-нефропатией весьма обнадёживающие, что отражено в таблицах 6 и 7.

Таблица 6.

Компоненты липидов плазмы крови при каскадном плазмаферезе
У больного с гиперлипидемией

Субстрат (норма)	Холест. общий ммоль/л	ЛПВП (>1,42)	ЛПНП (1,68-4,53)	Триглицериды (0,45-1,82)	Коэффициент атерогенности <3,0
Кровь исходная	**8,75**	**1,27**	**7,18**	**15,65**	**5,9**
Фильтрат	0,5	0,3	0,36	0,78	0,7
Концентрат	11,13	1,9	6,46	14,1	4,9
Кровь после КПА	**4,33**	**1,32**	**3,12**	**6,96**	**2,3**

Таблица 7.

Компоненты белков плазмы крови при каскадном плазмаферезе
у больного с IgA-нефропатией

Субстрат (норма)	О.белок (65-85)	Альбумин (35-50)	ЦИК 50-100	IgG 7,7-15,6	IgA 0,8-4,5	IgM 0,5-3,0	IgE 20-100
Исх. кровь	78	**38**	**83**	14,0	**6,3**	1,0	**286**
Исх. плазма	45	21,4	40	8,0	4,0	0,4	181
Фильтрат	27	18,8	34	3,0	0,6	0,0	17,4
Концентрат	105	31,3	70	28,2	18,5	3,0	835
Конец кровь	66	**38**	**46**	7,6	**3,7**	0,4	**170**

Следует отметить, что несмотря на массивные объёмы переработанной плазмы (2,5 и 3,3 л), в крови пациентов сохранялся достаточный уровень альбумина, что не требовало вливаний каких либо ещё растворов. У больного с

аутоиммунной нефропатией отмечен высокий уровень задержки не только IgA, IgM и ЦИК, но и IgE, что показывает перспективы в лечении и аллергических заболеваний. У больного с гиперлипидемией отмечен высокий уровень задержки атерогенных ЛПНП и триглицеридов с сохранением и даже некоторым увеличением антиатерогенных липопротеидов высокой плотности.

Всё вышеизложенное указывает на существенные преимущества метода каскадного плазмафереза, однако до сих в нашей стране даже не предпринималось и попыток разработки таких устройств и в тех немногих центрах, где применяются эти методы, каскадные фильтры приходится закупать за рубежом. Это приводит к резкому удорожанию такого лечения, доходящего до 16000 рублей за процедуру.

Поэтому представляется крайне актуальными разработки в этом направлении в нашей стране, что заставило отечественную компанию «Трекпор Технолоджи» приступить и к такой работе, поскольку здесь на самом современном уровне уже налажен весь технологический цикл создания пористых трековых мембран, самого модуля мембранного плазмофильтра и соответствующей аппаратуры. И если здесь могут производить мембраны с порами 0,4 мкм (400 нм), то принципиально доступна технология получения и меньших пор, для чего заложен новый производственный комплекс НПК «Бета» в Дубне, где планируется установка нового и более мощного циклотрона-ускорителя для производства мембран пористостью 10-50 нм. Разрабатывается и новый модуль каскадного (вторичного) плазмофильтра, а новый аппарат для каскадного плазмафереза «Гемофеникс-М» уже создан и проходит доклинические испытания.

З А К Л Ю Ч Е Н И Е

Приведенные в работе материалы, не претендуя на всесторонний анализ опыта проведения эфферентной терапии при самых разных видах острых и хронических заболеваний, вскрывают лишь роль в их патогенезе нарушений состава внутренней среды с накоплением ряда патологических продуктов как экзо- так и эндогенного происхождения. Наступающий каскад метаболических расстройств приводит к вторичным нарушениям клеточного и гуморального иммунитета с развитием замкнутых порочных кругов, разорвать которые ни сам организм, ни медикаментозная терапия не в состоянии. Именно эти расстройства и определяют масштаб проявлений и общий исход таких заболеваний.

Задачей данной работы было обоснование показаний к использованию эфферентных методов детоксикации и коррекции состава внутренней среды в комплексе лечебных мероприятий, уточнение выбора наиболее оптимальной

тактики с учётом патогенетических особенностей возникновения и течения отдельных видов заболеваний.

Среди методов эфферентной терапии самым универсальным и эффективным является плазмаферез, а мембранный плазмаферез с помощью плазмофильтров «РОСА» представляется самым простым, безопасным и доступным для применения не только в крупных специализированных центрах, но и практически в любом лечебном учреждении.

Тем не менее, при всей простоте этого метода, для его освоения требуется специальная подготовка медицинского персонала, как врачей, так и процедурных медсестёр. Кроме того, они должны владеть также и всеми остальными методами детоксикации и эфферентной терапии - методами гемосорбции, плазмосорбции, облучения крови ультрафиолетовыми и лазерными лучами, электрохимического окисления и озонирования крови, мембранной оксигенации и ультрафильтрации крови, методами магнитной обработки крови.

Для такой работы должны быть организованы общебольничные отделения или кабинеты эфферентной терапии с возможностью проведения процедур, как на месте, так и по вызову в отделения интенсивной терапии и реанимации (Воинов В.А., 2000). Поэтому мобильный характер аппаратуры и простота методик позволяет использовать мембранный плазмаферез и на догоспитальном этапе оказания экстренной поимощи пострадавшим при землетрясениях, техногенных катастрофах и других видах массовых поражений в рамках медицины катастроф [Попов А.С. и др., 2007; Божьев А.А. и др., 2008].

Обширность показаний к проведению эфферентной терапии в самых разных областях медицины - от неонатологии до геронтологии и от реаниматологии до амбулаторного проведения процедур, определяет высокие требования к профессиональной подготовке врачей, занимающихся вопросами эфферентной терапии, и даже требует выделения этой области медицины в особую специальность. Только высокий профессионализм таких врачей может обеспечить должный уровень выполнения всех требований безопасности этих операций, преемственности и ответственности.

Более широкое внедрение методов эфферентной терапии в клиническую практику несомненно повысит качество лечебно-профилактической помощи населению. При мембранном плазмаферезе с плазмофильтрами «РОСА» при минимальной травме крови можно получать самую высококачественную плазму, что открывает перспективы их использования и в службе крови для получения донорской плазмы и других препаратов крови.

ЛИТЕРАТУРА

Абакумов М.М., Александрова И.В., Рей С.И. и др. Раннее применение плазмафереза в комплексном лечении гнойного медиастинита // Хирургия. – 2008. – № 2. – С. 4-9.

Абдуллаев А.А., Кузнецов А.Н., Люсов В.А. Сочетанное использование плазмосорбции и энтеросорбции в комплексном лечении больных в остром периоде инфаркта миокарда // Тер. арх. – 1995. – Т. 67, № 6. – С. 11-14.

Абубакирова А.М., Сидельникова В.М. и др. Плазмаферез в комплексной терапии плацентарной недостаточности // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. – М., 1998, - С. 46.

Абубакирова А.М., Бурлев В.А., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А. Изменение параметров транспорта кислорода и кислотно-основного состояния крови под действием лечебного плазмафереза у беременных с антифосфолипидным синдромом // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. – М., 1999, - С. 14.

Авдеев С.Н. Острый респираторный дистесс-синдром // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 330-338.

Агаджанова А.А. Основные подходы к комплексной терапии антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 3. – С. 6-8.

Агаджанова А.А., Абубакирова А.М., Сидельникова В.М. Влияние лечебного плазмафереза на степень активности аутоиммунного процесса при антифосфолипидном синдроме у больных с привычным невынашиванием беременности // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. – М., 1999, - С. 10.

Агафонова А.В. Морфо-функциональные особенности эритроцитов и механизм развития анемии у беременных женщин с различными формами ЦМВИ: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск. – 1999. – 24с.

Азизова О.А. Роль окисленных липопротеидов в патогенезе атеросклероза // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 24-31.

Айламазян Э.К., Петрищев Н.Н., Мозговая Е.В. и др. Лечение сосудистых осложнений у больных инсулин-зависимым сахарным диабетом во время беременности // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 18-22.

Акиньшина В.С., Фотеева Т.С., Шевелева Г.А и др. Изучение адаптогенного действия плазмафереза у женщин в менопаузе // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. – М., 2003. – С. 6.

Александрова И.В., Мусселиус С.Г., Митин А.С., Рык А.А. Плазмаферез и плазмосорбция в лечении острой печёночной недостаточности // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. – М., 1999. – С. 16.

Александрова И.В., Мусселиус С.Г., Рябов Е.Б., Митин А.С. Ультрафиолетовое облучение крови и гипохлорит натрия в комплексной терапии острых эндотоксикозов // В сб.: «Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине». – М., 1999. – С. 3-4.

Александрова И.В., Мусселиус С.Г., Васина Н.В., Рябов Е.Б. Плазмаферез в лечении первичного билиарного цирроза // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. – М., 2001. – С. 6.

Александрова И.В., Мусселиус С.Г., Рей С.И., Рябов Е.Б. Экстракорпоральная детоксикация при острой почечной недостаточности (ОПН) в постнатальном периоде // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. – М., 1999. – С. 149.

Александрова В.И., Бердников Г.А. Лечебный плазмаферез при остром панкреатите // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. – М., 2003. – С. 7.

Алексеева И.Н. Противопечёночные антитела и функции печени. – Киев.: Наукова думка, 1980. – 180 с.

Алиева С.А., Федорова Т.А., Михайлова О.И., Тютюнник В.Л. Эфферентные методы и озонотерапия при планировании беременности у женщин с инфекцией // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С.67.

Алимджанов Ш.Д. Иммунологическая характеристика и иммуногенетические особенности больных неспецифическим аорто-артериитом в русской популяции: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 1999. – 23 с.

Ализаде И.Г., Караева Н.Т. Влияние плазмафереза на показатели центральной гемодинамики и мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью // Клин. мед. – 1996. – Т. 74, № 5. – С. 32-33.

Алтынова Е.В., Афанасьева О.И., Ефремов Е.Е. и др. Иммуносорбент для удаления IgE из плазмы больных с аллергическими заболеваниями // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. –С. 283.

Альба Д.Л. Патофизиологические аспекты эндогенной интоксикации детей в острую фазу при инфекционных заболеваниях: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Саранск, 1998. – 17 с.

Аметов А.С., Сокарева Е.В., Гиляровский С.Р., Дикова Т.Е. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа // Сах. Диабет. – 2008. – № 1. – С. 40-44.

Амосова Е.Н., Яременко О.Б., Снежкова Е.А., Дренник Г.В. Эффективность иммуносорбции у больных системной красной волчанкой. Двойное слепое контролируемое исследование // Тер. арх. – 1997. – № 12. – С. 18-22.

Андожская И.В., Данилова А.В., Денисова С.А. Выбор метода плазмафереза при лечении больных псориазом и нейродермитом в дневном стационаре // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. – М., 1998. – С. 63.

Андреев В.Г., Панкратов В.А. Комбинированное и самостоятельное лучевое лечение больных распространённым папилломатозом гортани с использованием

низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения // Актуальные вопросы радиологии. – Челябинск, 1997. – С. 7-8.

Андриенко А.В., Проскурин С.Н., Науменко Е.Б. и др. Исследование гемореологии при плазмаферезе у больных с ДВС-синдромом // Тезисы докл. II Всеросс. конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». – М., 2005. – С. 7.

Андрюхин В.И., Артеменко А.Г. Интенсивная терапия миелотоксического агранулоцитоза с помощью неселективного плазмафереза // Анест. и реаниматол. – 1996. – № 4. – С. 75-76.

Анкирская А.С. Проблемы хронической (персистирующей) хламидийной инфекции // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 3. – С. 8-10.

Антоненко А.В., Волкова В.Н. Роль экстракорпоральной терапии в комплексном лечении онкологических больных хирургического профиля // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. – М., 1998. – С. 21.

Антоненко А.В., Волкова В.Н. Применение методов гемафереза в предоперационной подготовке у больных с механическими желтухами // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. – М., 1998. – С. 22.

Антоненко А.В., Волкова В.Н., Антоненко Г.Б. Применение аутотрансфузий в онкологической практике // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. – М., 1998. – С. 23.

Артемьева Н.Н., Воинов В.А., Цветков С.П., Зеликсон Б.М. Лечение острой печёночной недостаточности при механической желтухе и гнойном холангите // Вестн. хир. – 1988. – № 2. – С. 119-120.

Арцимович Н.Г., Галушина Т.С., Фадеева Т.А. Нейроиммунная патология: причины и её коррекция // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С.12.

Арчуадзе Ш.З., Михайлова Е.А., Штырёва Е.М. и др. Использование плазмафереза в программе лечения апластической анемии // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 8.

Атюшев Г.П., Мотавкина Н.С. Вирусные инфекции в генезе антиспермального иммунитета и бесплодия у больных урогенитальными инфекциями, передающимися половым путём // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 391-392.

Атясов Н.И., Пиксин И.Н., Земкин А.С. и др. Гипотермическая преципитация аутоплазмы в лечении больных диффузным токсическим зобом // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 3.

Афанасьева О.И., Сусеков А.В., Кухарчук В.В. и др. ЛП(а) аферез – способ лечения больных ИБС с изолированно повышенным уровнем ЛП(а) // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 10.

Афанасьева О.И., Берестецкая Ю.В., Левашов П.А. и др. Новый сорбент с химерным синтетическим антигеном для специфичного удаления аутоантител к

β_1-адренорецептору из плазмы больных дилатационной кардиомиопатией // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – с.7.

Бадьин Г.В., Гончарова О.Б. Опыт применения мембранного плазмафереза в комплексном лечении вирусного гепатита «В» // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 21.

Байрамалибейли И.Э., Д.Б.Гаджиев, Рагимов А.А. Применение плазмафереза у больных большой β-талассемией // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 52-54.

Бакуридзе Э.М., Рогачевский О.В. и др. Влияние плазмафереза и медицинского озона на состояние системы гемостаза у женщин после эндоскопических реконструктивно-пластических операций на органах малого таза // В сб.: «Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2003. – С. 80-82.

Бакуридзе Э.М. Методы комплексного лечения пациенток с эндогенной интоксикациоей после эндоскопической коррекции трубно-перитонеального бесплодия // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 80.

Балаболкин Н.И. Состояние и перспективы изучения физиологии и патологии щитовидной железы // Тер. арх. - 1997. - Т. 10, № 5. - С. 5-11.

Балашова Л.М., Теплинская Л.Е., Зайцева Н.С. и др. Использование ингаляций гепарина в сочетании с внутривенным лазерным облучением крови у больных с диабетической ретинопатией // Вестн. офтальмол. - 1999. - № 1. - С. 16-18.

Баранова Л.В., Ефимова Л.И., Павлович Д.А. Эффективность плазмафереза в комплексном лечении больных с тяжёлыми формами вирусного гепатита // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 79.

Баранова Л.В., Ефимова Л.И., Флюгрант Т.Ф. Использование метода плазмафереза в комплексном лечении ревматических заболеваний // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 61.

Баранов И.И., Абубакирова А.М. Плазмаферез в комплексном лечении лёгких и среднетяжёлых форм ОПГ-гестоза // В сб. Методы гравитационной хирургии крови и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии. - М., 1996. - С. 57-68.

Барашнев Ю.И. Роль гестоза в возникновении патологии плода и новорожденного // Тезисы конференции «Пробл. ОПГ-гестозов». - Чебоксары, 1996. - С. 202.

Барбас И.М., Скоромец А.А. Рассеянный склероз. Опыт лечения и профилактики обострений. – СПб.: СОТИС, 2003. – 123 с.

Бардукова Е.А., Герасимова М.М. Церебральные васкулиты и H. Pylori // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 419.

Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 527 с.

Баркаган З.С., Белых В.И., Тарасова Н.И. и др. Эффективность этапного плазмоцитафереза у больных иммунными тромбофилиями // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. – М., 1998. – С. 114.

Барчук А.С. Злокачественные новообразования лёгких в пожилом и старческом возрасте // В кн.: Пневмология в пожилом и старческом возрасте / Под ред. А.Н.Кокосова. – СПб.: МедМассМедиа, 2005. – С. 675-701.

Бархатов С.Л., Шанина Н.Ю. Аутоиммунный маркер состояния здоровья тканей пародонта // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 426.

Баталова М.И., Левин Г.Я. Использование гипохлорита натрия для окислительной модификации гемосорбентов // В сб.: «Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине». – М., 1999. – С. 7.

Батман Ю.А., Бессонов Д.А., Кнуров И.Ю. Опыт использования мембранного плазмафереза в комплексном лечении тяжёлых гипербилирубинемий у новорождённых с изоиимунным конфликтом // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.1. – С. 99-102.

Бахтеева Т.Д., Шано В.П., Нестеренко А.Н. и др. Анализ осложнений квантовой гемотерапии у больных с гнойно-септическими заболеваниями // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 177.

Беленький Л.М., Серков В.Ф. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении больных с привычной невышашиваемостью беременности // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 54-55.

Белинин Г.Ю., Васильев С.А. Клиническая эффективность селективного плазмафереза при ревматоидном артрите // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 26.

Белинин Г.Ю., Васильев С.А., Васильев В.И. Клинико-лабораторная эффективность криоафереза с гепаринкриофракционированием плазменных белков при различных типах криоглобулинемий // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 59-60.

Белобородов В.Б. Современные представления о применении методов экстракорпоральной детоксикации у пациентов с бактериальными инфекциями // Клиническая антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 28-31.

Белова Е.В., Кактурский Л.В. и др. Псориатический артрит и поражение сердца // Тер. арх. - 1997. - № 12. - С. 27-29.

Бельских А.Н. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении острых инфекционных деструкций лёгких: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. - СПб., 1996. - 30 с.

Бельских А.Н., Сизов Д.Н., Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Патогенетическое обоснование дифференцированного применения экстракорпоральной

гемокоррекции в лечении острых инфекционых деструкций лёгких и плевры // Эфферентная терапия. - 1995.- Т.1, № 4.- С. 33-40.

Беляева И.Б. Дерматомиозит / В кн.: Клиническая ревматология / Ред. В.И.Мазуров. – СПб.: Фолиант. – 2001. – 412 с.

Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Шевкунов С.В. и др. Плазмаферез и энтеросорбция в комплексном лечении больных бронхиальной астмой // Эфферентная терапия. - 1995.- Т. 1, № 4.- С. 5-10.

Беляков Н.А., Мирошниченко А.Г., Малахова М.Я., Изотова О.Г. Верификация эндотоксикоза у больных с разлитым перитонитом // Эфферентная терапия. - 1995.- Т.1, № 2.- С. 14-19.

Беляков Н.А., Шевкунов С.В., Папп М.О. Влияние различных методов эфферентной терапии на уровень кортизола в сыворотке крови больных бронхиальной астмой // Эфферентная терапия. - 1995.- Т.1, № 4.- С. 41-43.

Беляков Н.А., Чубриева С.Ю. Метаболиченский синдром и атеросклероз // Мед. акад. ж. – 2007. – Т.7, № 1. – С. 45-60.

Беляков Н.А., Чубриева С.Ю. Сахарный диабет как основной компонент метаболического синдрома // Мед. акад. ж. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 116-127.

Беляков С.А., Андрюхин В.И. и др. Плазмаферез в лечении цитостатической болезни у больных лимфогранулематозом // Гематол. и трансфузиол. - 1991. - № 1. - С. 34-35.

Белянин И.И. Растворённый озон и гемокарбоперфузия в лечении больных туберкулёзом лёгких, сочетающегося с сахарным диабетом : Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - М., 1997. - 35 с.

Белянин И.И., Шмелёв Е.И. Воздействие озонирования крови на течение прогрессирующего туберкулёза лёгких у больных сахарным диабетом // Пробл. туберкулёза. - 1998. - № 1. - С. 30-33.

Бережнова И.А. Прогностические критерии оценки иммунного статуса и коррекции дифтерийного токсикоза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов. - 1997. - 25 с.

Бережнова И.А., Коршунов Г.В. Атеросклероз и аутоиммунитет в геронтологической практике // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 355.

Беременность и токсиканты / Под ред. В.Д.Новикова, Е.М.Горбачёва. - Новосибирск: Наука, 1986. – 158 с.

Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Токсемический синдром при злокачественных заболеваниях системы крови и методы борьбы с ним // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 3-15.

Бирюкова Л.С., Мосешвили Е.Г., Фетисова Е.В. и др. Плазмаферез в комплексной терапии острого отторжения трансплантата // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 2001. - С. 9-10.

Бичевская Р.Г., Фирсова Н.А., Алипова Н.Ф. Применение эфферентных методов лечения в комплексной терапии беременных с аутосенсибилизацией к хорионическому гонадотропину человека // В сб. научных работ ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Киев.: Интермед, 2006. – С. 61-64.

Блинов Н.Н., Комяков И.П., Чулкова В.А. и др. Комплексное паллиативное лечение - путь к улучшению качества жизни онкологических больных // Вопр. Онкол. - 1997. - Т. 43, № 1. - С. 67-71.

Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия злокачественных опухолей. - М.: Медицина, 1984. - 300 с.

Бобков В.А., Мясоедова С.Е., Лебедева А.В. Антитела к кардиолипину и показатели гемостаза у больных ревматизмом при формировании ревматических пороков сердца // Тер. арх. - 1997. - № 12. - С. 12-15.

Богдатьев В.Е., Щепочкин В.В., Гаврилова М.М. Крупнообъёмный плазмаферез (КОПФ) с замещением пентакрахмалом инфуколом ГЭК 10%, у больных с деструктивным панкреатитом // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 91.

Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И. Аллергические риниты и современные методы их медикаментозной терапии в детском возрасте // Росс. Вестник перинатол. и педиатрии. - 1999. - Т. 44, № 3. - С. 17-22.

Богомолов В.И. Методы экстракорпоральной гемокоррекции на этапах оказания ургентной помощи больным туберкулёзом // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 24.

Богомолова И.К., Бишарова Г.И., Маслова Н.В., Огнева Е.Ю. Оценка перекисного окисления липидов у детей с бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология. - 2006. – Т.7, № 3. – С. 311-312.

Божьев А.А., Постников А.А., Теребов С.Д., Хорошилов С.Е. Трансфузионная помощь на догоспитальном этапе и при чрезвычайных обстоятельствах. – М., 2008. – С. 39-46.

Бойд У. Основы иммунологии. - М.:Мир. - 1969. -647 с.

Бойцова М.Ю., Чечёткин А.В., Волков А.М., Важенко В.И. Применение методов эфферентной терапии для коррекции реологических свойств крови у кардиохирургических больных // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 55.

Боровкова Н.В., Александрова И.В.Э Рей С.И. и др. Погибшие лейкоциты и возможность их элиминации методами экстракорпоральной гемокоррекции у больных с острым панкреатитом // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 7.

Бочарова И.И., Аксенов А.Н., Башакин Н.Ф. и др. Становление иммунитета в раннем неонатальном периоде при смешанной урогенитальной инфекции // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 52.

Брондз Б.Д. Взаимодействие клеточных и гуморальных изоантител с клетками нормальных и опухолевых тканей // Вирусы, рак, иммунитет. – М.: Медицина, 1965. – С. 352-378.

Бугаев А.И., Давыденко Т.Е. Опыт применения плазмафереза у больных пожилого возраста // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб. - 1997. - С. 27-28.

Бугров С.Н. Нарушения некоторых нереспираторных функций лёгких в период ожогового шока и острой токсемии и разработка способов их коррекции: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Н. Новгород, 1998. - 22 с.

Букаев О.Б., Тишков Е.А., Аронов Б.З. и др. Эфферентная терапия при остром панкреатите // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 61-62.

Букин В.Е. Экстракорпоральная коррекция гомеостаза при полиорганной недостаточности в акушерстве // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 34-40.

Буров А.Н., Михайлов Ю.Д. Экстракорпоральная гемокоррекция во фтизиатрии // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 6.

Буров А.Н., Купавцева Е.А., Борисов С.Е. Гемосорбция и плазмаферез в комплексной терапии саркоидоза органов дыхания // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 150-151.

Бурухина А.Н., Останин А.А., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Активная детоксикация и иммунокоррекция в комплексном лечении реанимационных больных акушерского профиля // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 109.

Бутома Б.Г., Васильева О.А., Скорик А.И. Клинико-иммунологические корреляции у больных различными формами шизофрении // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. –С. 275.

Бухова В.П., Самсонов В.А., Резайкина А.В., Фомкина И.А. Иммуноморфологические исследования у больных очаговой алопецией // Вестн. дерматол. - 1998. - № 5. - С. - 74-75.

Бычков В.И., Образцова Е.Е., Шамарин С.В. Диагностика и лечение хронической фетоплацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 1999. - № 6. – С. 3-6.

Вановская И.В., Юркевич О.И., Воинов В.А. Мембранный плазмаферез при гестозах // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 10.

Варламова Т.Н., Карева А.Н., Абуд Н.Ю. и др. Аутоиммунный тиреоидит и беременность // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 4. – С. 22-25.

Варламова С.В., Петров М.М., Федорова Л.Н., Калинин Н.Н. Длительное применение лечебного плазмафереза у больной с атопическим синдромом // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 12.

Варламова С.В., Петров М.М., Цветаева Н.В. и др. Использование интенсивного плазма- и цитафереза в лечении синдрома Бадда-Киари // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 6.

Варламова С.В., Петров М.М., Сарычева Т.Г. и др. Заготовка больших доз компонентов крови у доноров // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. М., 2006. - С. 6-7.

Варламова С.В., Петров М.М. Лечебный плазмаферез при парапротеинемиченских гемобластозах // В кн.: «Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения». – М., 2006. – С. 41-42.

Васильев С.А., Белинин Г.Ю. Плазмаферез в терапии аллергосепсиса (субсепсиса Висслера-Фанкони) // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. М., 1998. - С. 107.

Васильев С.А., Орёл Е.Б., Борковский А.Л. и др. Показания для проведения плазмафереза у пациментов с гематогенными тромбозами // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 60.

Васильев С.А., Городецкий В.М., Калинин Н.Н. и др. Плазмаферез как эффективный метод коррекции гиперкоагуляционного синдрома // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 151.

Васильева М.Н., Мамотюк К.С., Чернова Н.Г. и др. Снижение титра аутоантител к нейтрофилам у больных с гаптеновым агранулоцитозом при проведении плазмаферезов // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 61.

Ватазин А.В., Фомин А.М., Нгуен Д.К. Патофизиологические механизмы эффективности гемофильтрации при респираторном дистресс-синдроме у больных перитонитом // Тез. докл. Всеросс. конфер. хирургов «Актуальные вопр. гнойно-септич. хирургии» - Красноярск, 2003. – С. 88-89.

Вейко Н.Н., Костюк С.В., Иванова С.М. и др. Внеклеточная ДНК периферической крови больных ревматоидным артритом является сильным стимулятором клеток иммунной системы // Аллергология и иммунология. - 2006. – Т.7, № 3. – С. 348--349.

Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Плазмаферез при тяжёлых неврологических заболеваниях // В сб.: «Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине».- М., 1999. – С. 16-17.

Верхнев В.А., Ведерникова О.Л. Плазмаферез в комплексном лечении больных с синдромом Лайелла // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М.,2002 . - С. 180.

Ветров В.В., Леванович В.В. Роль молекул средней массы в патогенезе позднего токсикоза беременных // Акуш. и гинекол. - 1990. - № 8. - С. 50-54.

Ветров В.В. Гестоз с почечной недостаточностью: вопросы патогенеза, клиники и лечения: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - СПб., 1995. - 30 с.

Ветров В.В., Воинов В.А., Леванович В.В., Заливанский Э.Б. Применение аутотрансфузии облучённой ультрафиолетом крови, гемосорбции и плазмафереза в комплексном лечении гестозов (Методические рекомендации МЗ России) // Воронеж, 1992. - 22 с.

Ветров В.В., Ли О.А., Бутаев Г.К. Эфферентная терапия в лечении послеродовых инфекций // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 8.

Ветров В.В., Лукина Е.Л., Лукин В.А. и др. Пути снижения послеродовой заболеваемости у родильниц высокого риска // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 10.

Ветров В.В. Влияние детоксикационной терапии на состояние фетоплацентарной системы при гестозе, развивающемся на фоне хронического пиелонефрита // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 4. – С. 55-57.

Ветров В.В., Воинов В.А. Роль эфферентной терапии в лечении эндогенной интоксикации матери и плода при гестозе // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000, - С. 9.

Ветров В.В., Дукина Е.Л., Суслопаров Л.А. и др. Случай успешного леченния экламптической комы с использованием эфферентной терапии // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 3. – С. 45-46.

Ветров В.В., Маслова М.Н., Дружинина И.А. Синдром эндогенной интоксикации и функция печени у беременных с гестозом // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 42-46.

Ветров В.В. Гестоз и эфферентная терапия. – СПб.: СПбМАПО, 2000. – 102 с.

Ветров В.В., Цхомария М.Г. Исходы гестации при преждевременных родах у женщин, получавших при беременности эфферентную терапию // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 18.

Ветров В.В., Джанибекова Ш.С., Цхомария М.Г. Динамика показателей лейкоцитарного индекса интоксикации и содержания общего белка крови у родильниц с системной воспалительной реакций организма // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 63-64.

Ветров В.В., Суслопаров Л.А., Лукин В.А. и др. Программы аутодонорства в акушерском стационаре // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 55-59.

Ветров В.В. Эфферентная терапия в лечении беременных с резус иммунизацией // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 52.

Ветров В.В., Худяков А.В., Дудниченко Т.А., Ходарева А.Г. Результаты аутоплазмодонорства у беременных с различными вариантами гемостаза // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.2. – С. 50-54

Ветров В.В., Дудниченко Т.А., Ходарева А.Г. Эфферентная терапия при гестозе у беременных и родильниц // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.1. – С. 35-40.

Вильшонков А.И., Орлов Е.А., Селезнёв Е.И. и др. Лечение больных псориазом внутрисосудистым лазерным облучением крови // Вестн. дерматол. - 1997. - № 1. - С. 36-37.

Виноградов Д.Л., Леках И.В., Шинкаркина А.П. и др. Естественные аутоантитела у пожилых больных с воспалительными процессами в лёгких // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 2. – С. 107-109.

Винокурова С.А., Горшкова Н.Н., Крючков М.И. Трансфузиологическое обеспечение компонентами крови операций реваскуляризации миокарда . // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 112-113.

Вишняков Н.И., Борцов А.В. Распространённость аллергических реакций. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на заболеваемость населения аллергозами / В кн.: Аллергология / Под ред. Г.Б.Федосеева. – СПб, 2001. – Т. 1. – С. 127-136.

Власенко А.В., Остапченко Д.А., Мороз В.В. и др. Эффективность сурфактанта-BL при лечении острого респираторного дистресс-синдрома // Тезисы докл. X съезда федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2006. – С. 80-81.

Власенко А.Н. Эфферентная терапия ревматических заболеваний / Эфферентная терапия / Под ред. А.Л.Костюченко. – СПб: Фолиант, 2003. – С. 106-140.

Власов С.В. Патогенетическое обоснование экстракорпоральной термической модификации аутоплазмы в лечении осложнений атеросклероза: Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. - Кемерово, 1999. - 26 с.

Воинов В.А. Постперфузионный лёгочный синдром: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. - СПб., 1985. - 31 с.

Воинов В.А., Эстрин В.В., Орлов В.И., Зеликсон Б.М. и др. Экстракорпоральная мембранная оксигенация и гемосорбция в комплексной терапии шокового лёгкого // Анест. и реаниматол. - 1985. - № 4. - С. 37-39.

Воинов В.А. Методы детоксикации и экстракорпоральной оксигенации крови / В кн.: Болезни органов дыхания / Под ред. Н.В.Путова. – М., 1989. - С. 499-507.

Воинов В.А., Вишнякова Л.А., Костянец Е.Ю., Орлов С.В., Семкичёв В.А. и др. Вопросы патогенеза и лечения респираторного дистресс-синдрома при вирусно-бактериальной пневмонии // Иммунология и патогенез гриппа и гриппоподобных заболеваний. - Л. - 1991. - С. 82-87.

Воинов В.А. Респираторный дистресс синдром // Клиника и лечение болезней органов дыхания: Сб. лекций ВНИИ пульмонологии. - СПб, 1992. - С. 122-137.

Воинов В.А. Эфферентные методы лечения больных хроническими заболеваниями лёгких // Там же.- С. 174-185.

Воинов В.А., Тышецкий В.И., Рогов И.И., Ширяева К.Ф., и др. Медико-экологические проблемы первичной профилактики болезней органов дыхания у детей // В сб. Современные аспекты медико-экологической характеристики неспецифических заболеваний лёгких. - СПб, 1993. - С. 82-85.

Воинов В.А., Костючек Д.Ф., Ветров В.В. Токсикозы беременных и методы превентивной детоксикации // Санкт-Петербургские врачебные ведомости - 1994. - № 7. - С. 67-68.

Воинов В.А., Орлов С.А., Семкичёв В.А. и др. Экстракорпоральная мембранная оксигенация и гемосорбция в лечении тяжёлых форм респираторного дистресс-синдрома // Эфферентная терапия. - 1995. - Т.1, № 1. - С. 36-39.

Воинов В.А., Илькович М.М., Новикова Л.Н., Конюхова С.Г. и др. Плазмаферез в комплексной терапии больных фиброзирующими альвеолитами // Эфферентная терапия. - 1995.- Т. 1, № 4.- С. 44-47.

Воинов В.А., Цибулькин Э.К., Поляков С.З. и др. Методы эфферентной терапии и детоксикации у новорожденных и детей раннего возраста (Методические рекомендации МЗ России) // СПб., 1996. - 18 с.

Воинов В.А. Актуальные проблемы эфферентной терапии // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб, 1997. - С. 12-14.

Воинов В.А., Саркисов И.Ю., Николаев В.Г., и др. Возможность мембранного плазмафереза с непрерывной плазмосорбцией одним насосом аппарата «Гемос-ПФ» // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб, 1997. - С. 25-26.

Воинов В.А., Айламазян Э.К., Дерябина Н.В., Аничкова С.И. и др. Мембранный плазмаферез в лечении раннего гестоза // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 33.

Воинов В.А. Место мембранного плазмафереза в наркологии // В сб. Совр. проблемы наркологии. – Астрахань, 1999. – С. 60-64.

Воинов В.А., Ковалёв М.Г., Коханенко Н.Ю. и др. Тактика эфферентной терапии при септических осложнениях в хирургии // В сб.: «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых, лёгочных и абдоминальных заболеваний». – СПб., 1999. – С. 29-30.

Воинов В.А., Коханенко Н.Ю., Игнашов А.М. и др. Плазмаферез при лучевой терапии рака поджелудочной железы // Вопр. Онкологии. – 2000. – Т. 46, № 5. – С. 611-615.

Воинов В.А. Сахарный диабет и эфферентная терапия // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 18-23.

Воинов В.А. Аутоиммунные механизмы формирования хронических гепатитов и показания к эфферентной терапии // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 36-39.

Воинов В.А. Отделение эфферентной терапии. Организация работы и планирование функциональных помещений. Пособие для врачей. – СПб, 2000. – 34 с.

Воинов В.А. Плазмаферез в профилактике аутоиммунных и метаболических расстройств пожилого возраста // Материалы I Росс. научного форума «Геронтотехнологии XXI века». – М., 2001. – С. 6.

Воинов А.В., Воинов В.А., Карчевский К.С., Либов И.В. Плазмаферез в лечении диабетических ангиопатий // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 20.

Воинов В.А., Орлов С.В., Карчевский К.С., Воинов А.В. Протоколы лечебного плазмафереза в онкологии // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 9.

Воинов В.А., Демихова О.В., Тетюхина М.В., Карчевский К.С. Мембранный плазмаферез в лечении туберкулёза // Сб. Фтизиатрическая служба Ленинградской области – состояние и перспективы. – п. Зелёный Холм Ленинградской области, 2005. – С. 185-200.

Воинов В.А., Дерябина Н.В., Поляков С.З., Вьюгов М.А. Мембранный плазмаферез в акушерстве и неонатологии // Сб. Критические состояния в акушерстве и неонатологии. – Петрозаводск, 2005. – С. 60-64.

Воинов В.А. Эфферентная терапия аутоиммунных и метаболических расстройств в пожилом возрасте // В кн.: Пневмология в пожилом и старческом возрасте / Под ред. А.Н.Кокосова. – СПб.: МедМассМедиа, 2005. – С. 300-307.

Воинов В.А. Плазмафрез и экстракорпоральная иммунофармакотерапия у онкологичеких больных // В сб.: «Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения». – М.: Типография «Новости», 2006. – С. 117-118.

Воинов В.А., Орлов С.В., Воинов А.В. и др. Плазмаферез с экстракорпоральной иммунофармакотерапией злокачественных опухолей // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 42-43

Воинов В.А., Орлов С.В., Карчевский К.С. Острый респираторный дистресс синдром // Біль, знелюбовання І інтенсивна терапия. – 2007, № 1(д). – С. 13-16.

Воинов В.А., Пугачёв А.А., Карчевский К.С. Использование аппарата Гемофеникс в интенсивной терапии у детей // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 19.

Воинов В.А., Карчевский К.С., Зуева Е.Е. Каскадный плазмаферез у больного с гиперхолестеринемией // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 18.

Воинов В.А., Карчевский К.С., Зуева Е.Е. Каскадный плахзмаферез у больного с IgA-нефропатией // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 17.

Волкова Л.М., Петров М.М., Варламова С.В. и др. Плазмаферез при ингибиторной форме гемофилии // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 24-25.

Волкова Л.М., Суханова Г.А., Варламова С.В. и др. Использование плазмафереза в комплексном лечении гепарин-резистентности у больной с острыми тромбозами // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 88.

Воробейкина Н.А., Гончар-Зайкин А.П. Ранняя коррекция эндотоксикоза при прогрессирующей псориатической болезни // Тезисы докл. XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 43.

Воробьёв А.И., Городецкий В.М., Яхнина Е.И. Нерешённые проблемы плазмафереза // Тер. арх. - 1994. - Т. 66, № 1. - С. 4-8.

Воробьёв А.И., Белинин Г.Ю., Васильев С.А. Плазмаферез в лечении неврологических заболеваний // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 104.

Воробьёв А.С. Применение плазмафереза в лечении токсических форм дифтерии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1998. - 23 с.

Воробьёв П.А., Айнабекова Б.А. Место плазмафереза в терапии начальных стадий ХПН // Тез. докл. V конф. моск. общества гемафереза. - М., 1997. - С. 57.

Вострикова И.Л., Кимова М.В., Пономаренко Н.А. и др. Специфичность антителоопосредованного протеолиза основного белка миелина при рассеянном склерозе: патогенетические и клинические аспекты // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 414.

Втюрин Б.В., Марчук А.И., Захарова О.А., Чекмарёва И.А. Ультраструктура клеток крови у больных с легочной патологией при ультрафиолетовом облучении // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 39.

Воробьёва Н.Л. Антитела изотипов IgG и IgE к основному белку миелина при демиелинизирующих заболеваниях: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М., 1998. - 28 с.

Вьюгов М.А., Воинов В.А., Майоров В.М. и др. Плазмаферез в лечении гемолитической болезни новорождённых // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 12.

Вьюгов М.А., Воинов В.А., Майоров В.М. и др. Плазмаферез в лечении атопического дерматита у детей // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 13.

Вьюгов М.А., Лаврищев М.В., Ковалёва Г.А., Кирилова В.И. Обменный плазмаферез при гемолитической болезни новорождённых // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 49-52.

Вьюгов М.А., Воинов В.А., Хохлов Е.Н., Кириллова В.И. Мембранный плазмаферез в лечении резус-конфликтной беременности // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 55.

Габинский Я.Л., Гофман Е.А., Яковлева С.В. Применение фильтрационного плазмафереза в комплексном лечении семейной гиперлипидемии // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 43.

Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Савостьянова О.А., Кижаева Е.С. Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных // Анестез. и реаниматол. - 1985. - № 1. - С. 36-38.

Гавалов С.М. У истоков сенсибилизации, бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 10.

Гаврилов А.О., Кирсанов И.С. Перспективы хирургии крови в онкотоксикологии // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 44.

Гаврилов А.О., Кирсанов И.С. Методы экстракорпорального воздействия на кровь в онкологической практике // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000, - С. 15.

Гаврилов А.О, Епифанова Н.Ю., Королёв М.Л. и др. Регуляция системных нарушений агрегатного состояния крови у больных пожилого и старческого возраста . – М., 2003. – 113 с.

Гаврилов А.О., Королёв М.Л., Кузнецов В.Н. и др. Динамика гемограмм у больных до и после различных вариантов аутодонаций с применением аппаратных систем ПФ-0,5-0,4, ЦЛП 6-02 и АМП-ТТ «Феникс» // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 10

Гаврилов А.О., Чумаева Е.А., Крутий Н.А. и др. Изменения в гемоагрегатограммах у пациентов с патолгией органа зрения при различных методах терапии // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 13.

Гаврилов О.К. Гравитационная хирургия крови. - М.: Медицина, 1984. - 304 с.

Гаврилов О.К., Гаврилов А.О. Коррекция агрегатного состояния крови методами гравитационной хирургии. - М., 1995. - 163 с.

Гаврилов О.К., Новоженова Т.В., Мягкова М.А., Федосеев А.Н. Влияние плазмафереза и плазмосорбции на уровень естественных антител к биологически активным соединениям у больных стенокардией // В сб.: «Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине».- М., 1999. – С. 23-24.

Гаврилов О.К., Залецкий Л.Л., Борзова Л.В., Лекокмахер С.С. Плазмаферез как метод полифункциональной коррекции агрегатного состояния крови // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 2001. - С. 14-15.

Гаврилов О.К., Климович Л.Г., Добашина А.Н. и др. Противотромботический эффект методов гемафереза в комплексной терапии больных ИБС и его ограничения // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 159.

Гаджиев Д.Б. Режимы проведения плазмафереза при гемолитических кризах у больных с наследственным дефицитом фермента Г-6-ФД // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 68-71.

Гайденко Г.В., Гендель Л.Л., Серков В.Ф., Эстрина М.А. Инфузионно-трансфузионное обеспечение операций экстракорпоральной гемокоррекции у больных острым деструктивным панкреатитом // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 42.

Гайнутдинова Л.Ф., Усманова Г.А., Мустафин Э.Р. и др. Оценка эффективности эфферентных методов лечения у больных со злокачественными новообразованиями // В сб.: «Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине».- М., 1999. – С. 25.

Галенок В.А., Жук Е.А. Об особенностях иммуногенеза и иммунокоррекции сахарного диабета // Тер. арх. - 1995. - Т. 67, № 10. - С. 7-12.

Гамалея Н.Ф., Стадник В.Я., Рудых З.М. и др. Экспериментальное обоснование и первый опыт применения внутривенного лазерного облучения крови в онкологии // Экспер. онкология. – 1988. – Т. 10, № 2. – С. 60-63.

Гамалея Н.Б., Чичкан Е.А., Климова С.Н. Плазмаферез в комплексном лечении опийной абстиненции: иммунологические маркеры, целесообразность их использования // Вопр. наркологии. – 1995. – Вып. 3. – С. 23-27.

Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // Анестез. реаниматол. – 2000. – № 3. – С. 29-33.

Гембицкий Е.В., Коломоец Н.М., Новоженов В.Г. Легочные осложнения при тяжёлой сочетанной черепно-мозновой травме (патогенез, клиника, диагностика, лечение) // Клин. мед. - 1996. - Т. 74, № 2. -С. 12-15.

Гендель Л.Л., Чолария Н.Х., Губанова С.И. Значение методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении больных с острым панкреатитом // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 67-68.

Гендель Л.Л., Чолярия Н.Х., Губанова С.И. и др. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении больных с синдромом позиционного сдавления // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 68-69.

Глуховец Н.Г. Патоморфология поздних самопролизвольных выкидышей при восходящем инфицировании последа: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М., 1998. - 21 с.

Гнилоскуренко А.А., Шейман Б.С. Сочетанное использование мембранного плазмафереза и озонотерапии в клинической практике // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.2. – С. 103-109.

Говоруха И.Т. Плазмаферез в комплексной терапии невынашивания беременности // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 61.

Года И.Б., Долгов Г.В., Атласов В.О. и др. Причины мертворождений плодов в сроки 22-27 недель беременности // Сб. Критические состояния в акушерстве и неонатологии. – Петрозаводск, 2005. – С. 73-74.

Гончаревская Е.П. Клинико-патогенетическая характеристика современной дифтерийной полиневропатии: Автореф дисс... канд. мед. наук. - СПб, 1999. - 20с.

Гончарова В.А., Доценко Е.К. Особенности биохимических изменений у больных пожилого возраста // В кн.: Пневмология в пожилом и старческом возрасте / Под ред. А.Н.Кокосова. – СПб.: МедМассМедиа, 2005. – С. 172-179.

Горбушин С.М. О патогенезе бесплодия при перитонеальном эндометриозе // Акушерство и гинекология. – 1999. - № 6. – С. 8-10.

Городин В.Н. Применение плазмафереза в терапии лептоспироза // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 70.

Горшкова Н.Н., Волкова В.Н. Опыт применения плазмафереза в лечении некоторых неврологических заболеваний // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 11-12.

Гофман Е.А. Применение плазмафереза после использования тромболитиков при инфаркте миокарда // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 24.

Гофман Е.А. Применение фильтрационного плазмафереза при синдроме Дресслера // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 26.

Гофман Е.А., Яковлева С.В. Применение плазмафереза при современном лечении острого инфаркта миокарда // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 28-29.

Гофман Е.А., Яковлева С.В. Метод плазмафереза в комплексной терапии ИБС // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 29-30.

Гранкин В.И., Ватазин А.В., Фомин А.М. Внепочечное очищение крови при синдроме длительного сдавления // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 26.

Гречаный М.П., Ченцова О.Б., Кильдюшевский А.В. Экстракорпоральная гемокоррекция при лечении аутоиммунных заболеваний глаз у детей // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.4, № 4. – С. 14-16.

Грищенко О.В., Бобрицкая В.В., Дудко Л.В. Патогенетическая терапия отёков при беременности // Труды Крымского ГМУ. – 2008. – Т. 144, часть IV. – С. 56-58.

Громов М.И. Возможности плазмафереза на мембранах в практике оказания экстренной медицинской помощи // Вестн. хир. - 1996. - № 2. - С. 82-85.

Громова Е.Г., Тугуз А.Р., Киселевский М.В. и др. Элиминация IL-1β, TNF, IL-6, IL-8 в процессе вено-венозной гемофильтрации в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 95.

Губин М.А., Щербаченко О.И., Лободов Б.В. Применение плазмафереза в лечении болезни (синдрома) Шегрена // Стоматология. - 1996. - Т. 75, № 3. - С. 24-26.

Гущин И.С. Немедленная аллергия клетки. – М.: Медицина, 1976. – 174 с.

Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Экстракорпоральная гемокоррекция в клинической медицине. - СПб, 1991.- 26 с.

Гуревич К.Я., Костюченко А.Л., Белоцерковский М.В. Патогенетические механизмы экстракорпоральной детоксикации // Гематол. и трансфузиол. - 1993. - № 9. - С. 42-45.

Гурманчук И.Е., Титов А.П., Харитончик Г.Д. и др. Синдром гипер-IgE-емии у детей, проживающих на контаминированных радионуклидами территориях республики Беларусь и новые возможности биоспецифической сорбции IgE // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 172.

Гюльмамедова И.Д., Лапай У.В., Яковец А.М. Роль экстракорпоральных методов детоксикации в лечении иммунологического бесплодия // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 92-97.

Давыденко Т.Е., Волкова А.В., Нейумина М.В. Опыт применения плазмафереза в лечении пациентов с посттравматической и пострадиационной энцефалопатией // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 74.

Давыдов А.Т., Нечипоренко В.В., Костюченко А.Л., Бельских А.Н. Использование методов эфферентной терапии в психиатрической практике // Эфферентная терапия. – 1996. – Т. 2, № 4. – С. 57-63.

Давыдов А.Т. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексной терапии неотложных и фармакорезистентных состояний у больных шизофренией: Автореф. дисс…. докт. мед. наук. – СПб., 2000. – 44 с.

Давыдов А.Т., Костюченко А.Л., Бельских А.Н. и др. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексной терапии органических психических расстройств радиационного генеза // Эфферентная терапия. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 36-43.

Давыдов М.И., Нормантович Р.А. Новые подходы к комбинированному лечению рака. – 2003, М., «Медицина». – 220 с.

Данилова А.В., Денисова С.А., Андожская И.В. Плазмаферез у больных с подострым тиреидитом, аутоиммунной офтальмопатией // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 157.

Данилюк П.И., Кучмистая В.С., Клименко Н.В. и др. Значение гравитационного плазмафереза в комплексной коррекции нарушений липидного обмена у больных,

оперированных по поводу ишемической болезни сердца // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. – М., 2002. – С. 181.

Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы /. – М., 1998. – 138 с.

Демидкин В.В., Петрова М.М., Марусанов В.Е., Николаев С.В. Интенсивная терапия опиатного абстинентного синдрома // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М.2002, - С. 181-182.

Демин А.А., Сентякова Т.Н., Смирнов В.В. и др. Синхронизирующая терапия плазмаферезом и циклофосфамидом быстропрогрессирующей системной красной волчанки // Тер. арх. - 1996. - Т. 68, № 5. - С. 27-30.

Демина Т.Н., Джоджуа Т.В., Чермных С.В. и др. Роль плазмафереза в комплексной интенсивной терапии преэклампсии // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 157-158.

Демина Т.Н., Чайка В.К., Чермных С.В. Применение лечебного плазмафереза у пациенток с гемостазиологическими нарушениями различного генеза // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 28.

Демина Т.Н., Джеломанова С.А. Плазмаферез в комплексном лечении беременных с антифосфолипидным синдромом // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 86-88.

Демина Т.Н., Чермных С.В., Чайка В.К. Патогенетическое обоснование применения плазмафереза с целью профилактики кровотечений у беременных с АФС // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 3-6.

Демина Т.Н., Слюсар-Оглух Т.И., Говоруха И.Т. Применение плазмафереза в комплексном лечении пациенток с привычным невынашиванием беременности на фоне аутоантител к хорионическому гонадотропину человека // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 131-135.

Демина Т.Н., Мельников А.Ю. Системная эндотоксинемия у родильниц с патологической кровопотерей в родах // Сб. Научных работ ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Киев: Интермед, 2006. – С. 194-197.

Демина Т.Н., Сухурова Л.С. Влияние эндотоксинемии на гестационный процесс у женщин с синдромом раздражённого кишечника // Труды Крымского ГМУ. – 2008. – Т. 144, часть III. – С. 97-101.

Демина Т.Н., Джоджуа Т.В., Чермных С.В. и др. Эфферентные методы – неотъемлимая часть интенсивной терапии тяжёлого сепсиса в акушерстве // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 60.

Демина Т.Н., Джоджуа Т.В., Чермных С.В., Ханча Ф.А. Аллергические реакции, как причина критических состояний в акушерстве и гинекологии // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.2. – С. 9-12

Демина Т.Н., Джоджуа Т.В., Чермных С.В., Овсяник М.А. Роль эфферентных методов в интенсивной терапии пациенток с тяжёлой преэклампсией,

протекающей с нарушениями функции печени // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.1. – С. 20-24.

Демина Т.Н., Иотенко Б.А., Чермных С.В., Межова О.К. Плазмаферез в лечении беременных с микст-инфекцией // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.1. – С. 72-76.

Демчило А.П., Жаворонок С.В. Органоспецифические и органонеспецифические аутоантитела при хронической HCV-инфекции // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т.7, № 3. – С. 397-398.

Дергунов В.А., Ворона И.Г., Быкова Е.Я. и др. Плазмаферез в лечении невынашивания беременности, обусловленного CMV и HSV инфекциями // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 137.

Дерябина Н.В., Айламазян Э.К., Воинов В.А. Холестатический гепатоз беременных: патогенез, клиника, лечение // Журналъ акушерства и женскихъ болезней. – 2003. – Т. 52, вып. 1. – С. 13-18.

Джальчинова В.Б., Чистяков Г.М. Эозинофилы и их роль в патогенезе аллергических заболеваний // Росс. Вестн. перинатол. и педиатрии. - 1999. - Т. 44, № 5. - С. 42-45.

Джасим Г.А., Салимов Э.Л., Соловьёва И.Н. Применение высокообъёмного плазмафереза у ребёнка с фокально-сегментарным гломеруло склерозом // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 12-13.

Джоджуа Т.В., Черемных С.В., Рогова О.Н., Левин А.Г. Роль плазмафереза в комплексной интенсивной терапии у больных с токсико-аллергическим дерматитом на фоне гнойно-инфекционных осложнений // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 79.

Джоджуа Т.В., Чермных С.В., Демина Т.Н. и др. Значение микст-инфекции в развитии тяжёлого сепсиса у беременных // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.2. – С. 110-114.

Долгошапко О.Н. Состояние системы ПОЛ/АОЗ у родильниц с гнойно-воспалительными заболеваниями в зависимости от типа иммунного ответа // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 37-43.

Долгошапко О.Н. Гнойно-воспалительные заболевания в акушерской практике (патогенез, клиника, система лечебных и профилактических мероприятий) : Автореф. дисс.... доктора мед. наук. - Донецк, 2006. - 39 с.

Долгошапко О.Н., Чермных С.В. Акушерский сепсис: новый взгляд на старую проблему // Труды Крымского ГМУ. – 2008. – Т. 144, часть III. – С. 113-117.

Долгошапко О.Н. От кровопускания до плазмафереза или новое в лечении акушерского сепсиса // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.2. – С. 13-20.

Дорогов Р.А., Соколова М.Ю., Фёдорова Т.А. Плазмаферез в составе комплексной терапии бронхиальной астмы во время беременности // В сб.:

«Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 60-62.

Дорофеев А.Э. Антифосфолипидный синдром в практике врача терапевта / В книге В.К.Чайки и Т.Н.Деминой Антифосфолипидный синдром. – Донецк: Норд-Пресс. – 2004. – С. 157-176.

Дорофеева Г.Д. Антифосфолипидный синдром у детей / В книге В.К.Чайки и Т.Н.Деминой Антифосфолипидный синдром. – Донецк: Норд-Пресс. – 2004. – С. 138-156.

Дрошнев А.И., Медников Р.В., Дружинин И.А., Левин О.Б. Применение гемосорбента СУМС-1 в комплексной интенсивной терапии острой ожоговой эндотоксемии // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 54

Дорощенко Н.Э., Пискунова Г.З., Коновалов Г.А. Применение методов реафереза в лечении пациентов с сенсоневральной тугоухостью // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 13-14.

Дубикайтис А.Ю. Острые и хронические эндотоксикозы у хирургических больных: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - СПб., 1993. - 60 с.

Дубина М.В. Паранеопластические изменения тромбогенных свойств и проницаемости сосудов микроциркуляторного русла: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - СПб., 1998. - 18 с.

Дубченко С.Г. Оптимизация экстракорпоральной гемокоррекции при остром панкреатите: Автореф. дисс… канд. мед. наук. – СПб., 2000. – 23 с.

Дударев И.В., Мелешкин В.Г., Клваленко Л.А., Дударева М.В. Применение лечебного плазмафереза при критических состояниях // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 55.

Дуткевич И.Г., Марченко А.В. Новые методы фотогемотерапии. - СПб., 1993. - 48 с.

Дуткевич И.Г. Актуальные проблемы лечебного плазмафереза // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 7-11.

Дюгеев А.Н., Фомин М.Д. Аутогемо- и плазмодонорство при беременности // Гематол. и трансфузиол. - 1994. - Т. 39, № 5. - С. 38-40.

Евдокимов А.В., Герасимов М.М. Клинико-иммунологические сопоставления в конце острого периода церебрального инсульта // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 419-420.

Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет. Беременные и новорождённые. – СПб.: Спец. литература, 1996. – 270 с.

Евсюкова И.И. Влияние неблагоприятных факторов в период внутриутробного развития и в раннем постнатальном онтогенезе на развитие аллергических реакций / В кн.: Аллергология / Под ред. Г.Б.Федосеева. – СПб, 2001. – Т. 1. – С. 148-168.

Евтюков Г.М., Иванов Д.О. Синдром дыхательных расстройств 1-го типа у новорожденных детей // В сб. Критические состояния в акушерстве и неонатологии. – Петрозаводск, 2005. – С. 325-331.

Ельская С.Н. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с преэклампсией на фоне повышенного уровня антител к фосфолипидам // Сб. научных работ Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Киев: Интермед, 2006. – С. 246-250.

Ельская С.Н. Оценка состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с преэклампсией аутоиммунного генеза на фоне интенсивной терапии с применением лечебного плазмафереза // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.1. – С. 56-61.

Ельчанинов А.П., Серков В.Ф., Эстрина М.А., Гендель Л.Л. Возможности эфферентной терапии в лечении антифосфолипидного синдрома // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999, - С. 56-57.

Ельчанинов А.П., Гендель Л.Л., Беленький Л.М. и др. Эфферентная терапия в комплексном лечении больных в остром периоде ишемического инсульта, ассоциированного с волчаночным антикоагулянтом (первичный антифосфолипидный синдром) // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 80-81.

Ельчанинов А.П., Гендель Л.Л., Беленький Л.М. Эфферентная терапия в комплексном лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, ассоциированной с волчаночным антикоагулянтом (первичный антифосфолипидный синдром) // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 81-82.

Епифанова Н.Ю., Гаврилов А.О., Королёв М.Л. и др. Применение методов экстракорпоральной регуляции агрегатного состояния крови на различных этапах течения травматической болезни // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 32-33.

Еремин И.И., Константинова Н.А., Скворцова В.И. и др. Криоглобулины – маркеры аутоиммунных нарушений. Использование статистических методов для оценки диагностической и прогностической значимости криоглобулинов при острой ишемии // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. –С. 255.

Еремин С.А., Середняк В.Г., Милованов А.В. и др. Терапия отравлений ядовитыми грибами у детей // Тезисы докл. X съезда федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2006. – С. 156-157.

Ершов А.Л. Лечебный плазмаферез в комплексной терапии поздних постдифтерийных осложнений // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 78.

Ершова Л.И., Лиховецкая З.М., Постников А.А., Божьев А.А. Влияние лечебного плазмафереза на вязкость крови и переносимость физической нагрузки

у больных ИБС // Тезисы докл. XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 40.00,

Ерюхин И.А., Насонкин О.С., Шашков Б.В., Лебедев В.Ф. Эндотоксикоз как проблема клинической хирургии // Вестн. хир. - 1989. - № 3. - С. 3-7.

Ерюхин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. - СПб.: Logos, 1995. - 304 с.

Ефимов А.С., Иванов А.Ю., Шаповалова Н.В. Свойства эритроцитарной мембраны при ишемии нижных конечностей и их коррекция методами квантовой терапии // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 23.

Жаворонок С.В., Демчило А.П. Закономерности выявления и прогностическое значение аутоантител при хронической HCV-инфекции на фоне интерферонотерапии // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т.7, № 3. – С. 398.

Жерносеков И.И. Социально-гигиеническая характеристика важнейших форм хронических неспецифических заболеваний лёгких у детей сельской местности Ленинградской области: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Л., 1989. - 24 с.

Жесткова Н.В. Эфферентная терапия холестатического гепатоза беременных: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - СПб., 2007. - 24 с.

Жилин Ю.Н., Титюхина М.В., Карпина Н.Л. Применение лечебного плазмафереза у больных туберкулёзом лёгких // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2005. - С. 112-113.

Заболевания органов дыхания / Под ред. М.М.Ильковича. - СПб.: Нордмед-Издат. - 1998. - 452 с.

Заболевания органов пищеварения / Под ред. Е.С.Рысса. - Ч.1. – СПб.: Мед. информ. Агентство. – 1995. – 399 с.

Заболотнов В.А., Ляшенко Е.Н., Рыбалка А.Н. и др. Перинатальные потери у женщин с преждевремнной отслойкой нормально расположенной плаценты // Труды Крымского ГМУ. – 2008. – Т. 144, часть IV. – С. 101-103.

Заварзина О.О. Гестозы беременных: патогенез, диагностика, лечение и возможности их экстракорпоральной коррекции // В сб. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии. - М.: МИА, 1998. - С. 44-60.

Заварзина О.О., Дюгеев А.Н., Абубакирова А.М. Состояние процессов перекисного окисления липидов у беременных с тяжёлыми формами гестоза на фоне применения дискретного плазмафереза // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 61.

Заварзина О.О. Современные технологии лечения тяжёлых форм гестоза / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 16-21.

Зайнутдинов Ю.Г., Черных Е.Р., Останин А.А., Зуева Д.Б. Роль и место плазмафереза в коррекции синдромов системного воспаления при сепсисе //

Тезисы докл. X съезда федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2006. – С. 172-173.

Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. - М., 1984. - 120 с.

Зарубин М.В. Термоплазмосорбция в коррекции гиперкоагуляционных нарушений гемостаза при полиорганной дисфункции // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 84.

Зауральский Р.В., Прокопчук Я.Д., Лоринец И.А. Метод лечения новорождённых с синдромом эндогенной интоксикации // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 117-121.

Зауральский Р.В., Лоринец И.А., Прокопчук Я.Д., Смирнов Л.Н. Опыт применения эфферентных методов в лечении синдрома эндогенной интоксикации у новорожденных // Информационный архив. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 18-21.

Зауральский Р.В., Долгошапко О.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике перинатальных осложнений при изоиммунизации по антигенам системы АВ0 // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.1. – С. 84-89.

Зверев Д.В., Теблоева Л.Т., Эмирова Х.М., Юркив И.Я. Лечение детей с гломерулонефритом, осложнённого острой почечной недостаточностью // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 128.

Зеликов О.В., Хоробрых В.В. и др. Результаты использования плазмафереза в лечении аутоиммунного тиреоидита // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 62.

Зеликсон Б.М., Басин Б.Я., Гуревич К.Я., Воинов В.А. и др. Мембранное устройство и способ его изготовления // Патент РФ 2021823, Бюлл. "Изобретения", 1994, № 20.

Зеликсон Б.М., Гуревич К.Я., Воинов В.А. и др. Мембранный аппарат для разделения и очистки крови // Патент РФ 2046646, Бюлл. "Изобретения" 1995, № 30.

Зеликсон Б.М., Басин Б.Я., Мчедлишвили Б.В. и др. Мембранный модуль для разделения крови и способ его изготовления // Патент РФ 2046647, Бюлл. "Изобретения", 1995, № 30.

Золотокрылина Е.С. Стадии диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови у больных с массивной кровопотерей и тяжёлой сочетанной травмой после реанимации // Анестез. и реаниматол. – 1999. - № 1. – С. 13-18.

Зражевская С.Г., Харченко М.В., Жданова Г.П. и др. Современные подходы к лечению гемолитической болезни плода и новорождённого // В сб. Критические состояния в акушерстве и неонатологии. – Петрозаводск, 2005. – С. 332-334.

Зулькарнаев А.Б., Фомин А.М., Ватазин А.В. и др. Селективная сорбция при абдосминальной сепсисе // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 33.

Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А. и др. Использование низкоэнергетического лазера на парах меди в онкологической практике // Рос. онколог. журн. - 1997. - № 3. - С. 26-29.

Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А., Кицманнюк З.Д Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии. – Томск, 1988. – 334 с.

Иванников Н.Ф., Уткин Е.В., Орлов А.Б. и др. Современные принципы интенсивной терапии гнойно-септических осложнений после операций кесарева сечения // Анестез. и реаниматол. – 2000. - № 6. – С. 28-33.

Иванов А.Г. Диагностические критерии эффективности криоафереза в комплексной терапии печёночной недостаточности // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2007. – № 6. – С. 23-26.

Иванов А.И. Туберкулёз лёгких у лиц пожилого и старческого возраста // В кн.: Пневмология в пожилом и старческом возрасте / Под ред. А.Н.Кокосова. – СПб.: МедМассМедиа, 2005. – С. 660-674.

Иванов И.И., Попова Е.В., Прочан Е.Н. Состояние гормонального статуса у детей с ревматоидным артритом // Труды Крымского ГМУ. – 2008. – Т. 144, часть III. – С. 142-144.

Иванова Г.П. Иммунологические аспекты патогенеза наружного генитального эндометриоза: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Курск, 1999. - 21 с.

Ивлева А.Я., Арутюнов А.Г. Проблемы полифармации у пожилых больных // Материалы I Росс. научного форума «Геронтотехнологии XXI века». – М., 2001. – С. 57-59.

Иконникова Т.Б., Королев М.Л., Осадчая В.Г. и др. Изучение годовой потребности в экстракорпоральной регуляции агрегатного состояния крови для больных с сахарным диабетом и диабетической ретинопатией плазмафереза // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000. – С. 130.

Илькович М.М., Воинов В.А. и др. Немедикаментозные методы лечения саркоидоза лёгких и фиброзирующих альвеолитов (Методические рекомендации). - СПб.,1993. - 19 с.

Илькович М.М. Экзогенный аллергический альвеолит / В кн.: Аллергология / Под ред. Г.Б.Федосеева. – СПб: Нордмед-издат. , 2001. – Т. 2. – С. 145-162.

Илькович М.М., Новикова Л.Н. Альвеолиты / В кн.: Интерстициальные заболевания лёгких / Под ред. М.М.Ильковича и А.Н.Кокосова. – СПб, 2005. – С. 127-182.

Инчина В.И., Зорькина А.В., Миннебаев М.М., Скипетров В.П. Аэроионотерапия эндотоксикоза при пролонгированном иммобилизационном стрессе // Эфферентная терапия. – 1995. - Т. 1, № 4. - С. 48-54.

Иорданишвили А.К. Аллергические заболевания в стоматологии / В кн.: Аллергология / Под ред. Г.Б.Федосеева. – СПб, 2001. – Т. 2. – С. 58-63.

Каабак М.М., Соловьёва И.Н., Горяйнов В.А. и др. Плазмаферез в лечении посттрансплантационного реперфузионного синдрома // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 161-162.

Каабак М.М., Садовников В.И., Андрианова М.Ю. и др. Влияние послеоперационного плазмафереза на функцию почечного аллотрансплантата // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 17-18.

Казаков Ф.И., Ровдо И.М., Кирковский В.В., Лапа В.В. Коррекция вторичной дислипидемии у больных сахарным диабетом 1 типа методом плазмафереза // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 86.

Калашникова Л.А., Саложин К.В., Насонов Е.Н. и др. Антитела к эндотелию сосудов при синдроме Снеддона // Тер. арх. - 1996. - Т. 68, № 4. - С. 54-56.

Калинин А.П., Неймарк М.И. Эфферентная терапия в комплексном лечении эндокринных заболеваний аутоиммунного генеза. - М., 1994. - 30 с.

Калинин А.П., Сазонов А.М. Интенсивный лечебный плазмаферез при диффузном токсическом зобе: Методические рекомендации. - М., 1986. - 30 с.

Калинин Н.Н., Мовшев Б.Е., Петров М.М. и др. Мониторинг белково-волемических показателей при плазмаферезе у больных парапротеинемическими гемобластозами // Тер. арх. - 1996. - Т. 68, № 7. - С. 62-65.

Калинин Н.Н., Петров М.М., Таусон И.В. и др. Опыт проведения фильтрационного плазмафереза у доноров на отечественном аппарате АМПлд-ТТ «Гемофеникс» // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 77.

Калинина И.И., Рыжко В.В., Васильев С.А. и др. Применение плазмообмена в комплексной терапии катастрофического антифосфолипидного синдрома // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 25-26.

Калинина И.И., Рыжко В.В., Васильев С.А. и др. Эффективное применение плазмаферезов в лечении хронического рецидивирующего синдрома Мошковиц (описание случая) // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 27-28.

Каншина Л.Г., Саталкин А.А. Принципы интенсивной терапии акушерского сепсиса и септического шока // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 7-11.

Карабанов Г.Н., Огий И.И., Решетова Л.А. Микроциркуляция у больных раком желудочно-кишечного тракта и некоторые возможности коррекции её нарушений // Вопр. онкологии. – 1998. – Т.44, № 6. – С. 672-675.

Караськов А.М., Мухоедова Т.В., Ломоворотов В.Н., Сенников С.В. Кинетика цитокинового профиля при лечении полиорганной недостаточности непрерывной гемофильтрацией и плазмаферезом // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 97.

Каргин В.Д., Егорова Л.В., Солдатенков В.Е. и др. Лечебный плазмаферез в процессе ведения больного с гемофилией // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 86.

Карманова И.В., Лужнова Т.М. Влияние экстракорпоральной гемокоррекции на ближайшие исходы пневмонии // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. – С. 185.

Карпина Н.Л. Фармакологичекая активация сурфактантной системы лёгких и лечебный плазмаферез у больных распространённым фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 31-32.

Карпина Н.Л. Алгоритм сочетанной патогенетической терапии в предоперационной подготовке больных осложнённым фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких . // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 137-138.

Карпов Ю.А., Насонов Е.Л., Вильчинская М.Ю. и др. Проявления ИБС и состояние коронарных сосудов у больных с антифосфолипидным синдромом // Тер. арх. - 1995. - Т. 67, № 10. - С. 27-31.

Карпова Т.В. Особенности системы HLA у женщин с привычным невынашиванием и бесплодием: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М., 1998. 25 с.

Карпова Т.В., Гвак Г.В. Плазмаферез в алгоритме интенсивной терапии геморрагического васкулита // Тезисы докл. X съезда федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2006. – С. 194.

Касько Л.П., Козлякова О.В. Применение плазмафереза при изосенсибилизации и иммуноконфликте в акушерстве и неонатологии // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 58-60.

Киввa В.Н., Ануфриенко В.Ф., Редькина Л.В., Черкашина С.Ф. Применение плазмафереза в комплексной терапии метаболического синдрома X // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 72.

Киселёв П.Н. Токсикология инфекционных процессов. - Л., 1971. - 359 с.

Кира Е.Ф., Марчак А.А. Лечебный плазмаферез в комплексной терапии при несовместимости матери и плода по резус-фактору // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб, 1997. - С. 89.

Кириллова Е.Г., Бударин А.М. и др. Использование плазмафереза в комплексном лечении больных хроническим гепатитом // Тез. докл. V конф. моск. общества гемафереза. - М., 1997. - С. 60.

Кирковский В.В. Детоксикационная терапия при перитоните. - Минск.: Полифакт-Альфа, 1997. - 190 с.

Кисина В.И. О тактике терапии урогенитального хламидиоза // Вестн. Дерматол.- 1998. - № 3. - С. - 12-16.

Климов А.Н., Белоцерковский М.В., Гуревич К.Я. и др. Курсовое применение плазмообменов экстракорпорально модифицированной аутоплазмой на основе технологии криоплазмосорбции // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1, №3. - С. 29-36.

Климов А.Н., Денисенко А.Д., Константинов В.О., Строкина Т.Ю. Экстракорпоральная гепариновая криоплазмопреципитация (ЭГКП) – метод удаления иммунных комплексов и других атерогенных субстанций у больных атеросклерозом // В сб. Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине. - М., 1999. – С. 48-49.

Климов А.В. Опыт применения лечебного плазмафереза при заболеваниях поджелудочной железы // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 38.

Климов В.А., Калеко Н.О., Дорогая Ю.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции при резус-конфликтной беременности // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 146-150.

Ковалёв В.Ф., Дюгеев А.Н., Панченков Н.Р., Абубакирова А.М. Пути профилактики и лечения полиорганной недостаточности при массивной акушерской кровопотере // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 91.

Колесниченко А.П., Грицан А.И. Основы респираторной поддержки в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. – Красноярск.: КрасГМА, 2000. – 216 с.

Комов В.В., Трескунов В.К. и др. Эфферентные методы в лечении бронхиальной астмы // Эфферентная терапия. - 1996. - Т. 2.,№ 1. - С. 20-26.

Комов В.В. Эфферентные методы лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 35.

Комов В.В. Гемосорбция при бронхиальной астме // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 27.

Комов В.В., Вавилова Ю.В., Елкитн Д.Г., Каблашова Н.А. Лазерное облучение крови в терапевтической клинике // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 41.

Комов В.В., Елкин Д.Г., Каблашова Н.А., Компанеец И.А. Неспецифическая гемосорбция в терапии // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 42.

Комягин Ю.В., Милованов Ю.С. Плазмаферез в лечении больных быстропрогрессирующим гломерулонефритом при системных заболеваниях // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000, - С.31.

Комягин Ю.В., Милованов Ю.С. и др. Плазмаферез в лечении больных гломерулонефритом при системных васкулитах // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002, - С.36.

Коновалов Г.А., Чебышев А.Н. и др. Применение методов плазмафереза при гиперхолестеринемии и ИБС // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 131.

Коновалов Г.А., Звезкин П.В., Горенкова М.Н. и др. Каскадная плазмофильтрация в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 68.

Коновалов Г.А., Тоболов И.Н., Шмырев В.И. и др. Ig-аферез в комплексном лечении больных рассеянным склерозом // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 67.

Коновалов Г.А., Чебышев А.Н., Смольников В.С. и др. Аферез липидов с использованием колонок «ЛНП ЛИПОПАК» и «ЛП(а)ЛИПОПАК» в лечении больных ИБС с нарушениями липидного обмена // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 164-165.

Коновалов Г.А. Методы реофереза при синдроме гипервязкости у больных ИБС // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 29.

Коновалов Г.А., Золотов В.П., Карнеева Н.Э. и др. Методы реофереза при острой нейросенсорной тугоухости // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 30.

Коновалов Г.А., Хаустов А.И., Покровский С.Н., Адамова И.И. Наследственная гиперхолестеринемия. 20 лет афереза ЛНП // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 7-8.

Коновалов Г.А., Хаустов А.И., Покровский С.Н., Адамова И.И. Первые отдалённые результаты IgG-афереза в лечении тяжёлых форм генерализованной миастении (Myastenia gravis) // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 13-14.

Коновалов Г.А., Хаустова А.И., Дорощенко Н.Э. и др. Методы реофереза в лечении пациентов с острой и подострой сенсоневральной тугоухостью // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 20-22.

Коновалов Г.А. Селективные методы терапевтического гемафереза. 23-летний опыт применения в клинической практике // Тезисы докл. XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 49.

Конвалов Г.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Экстракорпоральные методы лечения дислипидемий // Вестник «МЕДСИ». – 2009. – № 3. – С. 13-23.

Коновалов Г.А. Иммуносорбционные методы лечения – новая концепция в медицине // Вестник «МЕДСИ». – 2009. – № 3. – С. 56-63.

Коноплянников А,Г., Евтеев В.Б., Лукашина М.В. и др. Современные методы диагностики и лечения гемолитической болезни плода // Акушерство и гинекология. – 1999. - № 6. – С. 22-26.

Константинова Т.К., Антоненко Т.А. О потенциальной и реальной опасности эмбриотропного действия химических соединений / В кн.: Основные вопросы проблемы отдалённых последствий воздействия профессиональных ядов. - М., 1976. - С. 104-108.

Константинова Е.Э., Шестакова Л.Т., Толстая Д.И. и др. Эффективность применения плазмафереза для коррекции реологических свойств крови и состояния микроциркуляции в послеоперационном периоде аорто-коронарного шунтирования // Тезисы докл. II Всеросс. конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». - М., 2005. – С. 172-173.

Коньков Д.Г., Мазорчук Б.Ф., Процепко А.А. и др. Современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики неразвивающейся беременности // // Труды Крымского ГМУ. – 2008. – Т. 144, часть IV. – С. 134-140.

Коняев Б.В. Антифосфолипидный синдром // Клин. мед. - 1997. - № 4. - С. 52-54.

Копелец А.В., Чечёткин А.В., Вильянинов В.Н. и др. Экстракорпоральная иммунокоррекция у больных после хирургической реваскуляризации миокарда // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 92.

Кореньков Д.Г., Александров В.П., Марусанов В.Е. и др. Особенности применения эфферентных методов при коррекции иммунозависимого бесплодия у мужчин // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 43-49.

Кормакова Т.Л. Инфузионная терапия в комплексном лечении акушерской патологии беременности // В сб. Критические состояния в акушерстве и неонатологии. – Петрозаводск, 2005. – С. 111-113.

Корнев Б.М. Саркоидоз как системное заболевание: Автореф. дисс.... д-ра. мед. наук. - М., 1999. - 63 с.

Королев М.Л., Осадчих В.Г., Иконникова Т.Б. и др. Необходимость в экстракорпоральных методах хирургии крови для офтальмологического отделения городской больницы плазмафереза // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000. – С. 132.

Королёва Е.Н., Соловей С.Д., Чубов В.П. Интенсивная терапия и экстракорпоральные методы лечения впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких // Сб. Фтизиатрическая служба Ленинградской области – состояние и перспективы. – п. Зелёный Холм ленинградской области, 2005. – С. 176-184.

Корякова Н.Н., Рождественская Е.Д., Злоказов В.Б. Оценка эффективности гемосорбции и плазмафереза при ИБС, осложнённой хронической сердечной недостаточностью // Тер. арх. - 1996. - Т. 68, № 5. - С. 71-73.

Кострюков В.К., Женило В.М., Полянин К.И., Ващенко В.Г. // Тезисы докл. X съезда федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2006. – С. 220-221.

Костюченко А.Л., Гуревич К.Я. Гемаферез в терапевтической клинике // Эфферентная терапия. - 1995. - Т.1, № 2. - С. 31-37.

Костюченко А.Л. Экстракорпоральная гемокоррекция при хронических заболеваниях печени // Эфферентная терапия / Под ред. А.Л.Костюченко. – СПб: Фолиант, 2003. – С. 234-267.

Костюченко А.Л. Экстракорпоральная гемокоррекция в эндокринологии // Эфферентная терапия / Под ред. А.Л.Костюченко. – СПб: Фолиант, 2003. – С. 303-338.

Костянец Е.Ю. Роль токсемии в генезе респираторного дистресс синдрома при острой пневмонии в эксперименте: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - СПб., 1992. – 20 с.

Котлик Ю.А., Кузьмина И.Ю. Показатели иммунного статуса женщин, страдающих иммунологическим бесплодием // Сб. научных работ Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Киев:Интермед, 2006. – С. 355-358.

Кошелев Р.В., Фомин А.М., Биктимиров Р.Г. и др. Плазмообмен при гнойно-септических осложнениях в нейрохирургической практике // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 45.

Краснорогов В.Б., Мосягин В.Б., Смелянский А.И., Ростовский А.Б. Упреждающая тактика лечения тяжёлых форм острого панкреатита // Метод. рекомендации. - СПб., 1998. - 27 с.

Крейнес И.В. Криоплазмосорбция в лечении рассеянного склероза: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1999. - 24 с.

Крейнес В.М., Марголин Я.М., Ольшанский А.Г. Первый опыт использования каскадной фильтрации плазмы // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 46.

Кривозубов Е.Ф. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца у больных с постинфарктным кардиосклерозом после операции аортокоронарного шунтирования: Автореф. дисс.... д-ра. мед. наук. - М., 1997. - 43 с.

Кривозубов Е.Ф., Ардашев В.Р., Мишурин В.П. и др. Изменение реологических свойств цельной крови под воздействием гравитационного плазмафереза у больных ревматоидным артритом // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 9.

Криворучко И.А., Климова Е.М., Гусак И.В., Смачило Р.М. Применение сочетанных методов детоксикации в комплексном лечении больных с панкреонекрозом // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 70.

Кривцова И.В. Влияние малопоточной мембранной оксигенации крови на иммунную реактивность больных перитонитом: Автореф. дисс... канд. биол. наук. - М.,1999. - 25 с.

Кричмар Г.Н., Ваткович В.А., Стримбан М.Ю. и др. Использование методов эфферентной терапии при лечении сепсиса в многопрофильной больнице // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 36-39.

Круглов Е.Е., Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б. и др. Влияние сеоективной сорбции эндотоксина на концентрацию провоспалительных цитокинов при септических состояниях // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 47.

Крюкова М.Г., Куноф В.К., Куликова М.М., Вершинина О.А. Распространённость серологических маркеров аутоиммунных процессов у доноров // Препараты крови и кровезаменители. – Киров, 1995. – С. 26-28.

Кубенский Г.Е. Клиническая эффективность мембранного плазмафереза у больных нестабильной стенокардией: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М., 1998. - 24 с.

Кубенский Г.Е., Ардашев В.Н., Макаренко А.С., Кривозубов Е.Ф. Влияние лечебного плазмафереза на внутригоспитальную летальность у больных нестабильной стенокардией, рефрактерных к медикаментозной терапии // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 75.

Кудрицкий С.Ю., Левин Г.Я. Сравнительный анализ влияния медикаментозной терапии и разных видов плазмафереза на агрегацию тромбоцитов у пациентов с синдромом диабетической стопы // Тезисы докл. XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 48.

Кузнецова Ю.В., Адамова И.Ю., Афанасьева О.И. и др. Длительный эффект проведения процедур Ig-афереза при лечении больных с дилатационной кардиомиопатией // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 37-38.

Кузько Ю.Н., Хасбиулин А.И., Шишкин В.И. и др. Фильтрационный плазмаферез на амбулаторном этапе в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 20-21.

Кулаков В.И. Перспективы развития гравитационной хирургии в акушерстве и гинекологии // Методы гравитационной хирургии крови и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии. - М., 1996. - С. 3-11.

Кулаков В.И., Барашнев Ю.И., Рымарева О.Н. и др. Фетальные ткани могзга человека в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорождённых и детей раннего возраста // Бюлл. эксперим. биологии и медицины, приложение 1. – М., 1998. – С. 36-46.

Куликов Л.Б., Мчедлишвили Б.В., Барсуков И.Б., Воинов В.А. и др. Мембранный модуль для разделения жидких сред и способ его изготовления. – Патент РФ № 2156156 от 20.09.2000 г.

Кульчавеня Е.В., Кузнецов П.В. Осложнения полихимиотерапии нефротуберкулёза // Пробл. туб. - 1998. - № 1. - С. 28-30.

Кумыкова Ж.Х. Клиническое значение биохимических показателей в диагностике нефротоксичности противоопухолевой химиотерапии у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1997. - 29 с.

Куприянов В.А. Опыт использования лечебного плазмафереза при остром панкреонекрозе в условиях Озерской ЦРБ // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2005. - С. 78.

Кустов И.А., Воинов В.А., Кудрявцев Р.Н. и др. Применение эфферентных методов терапии при лечении больных с тяжёлой черепно-мозговой травмой в остром периоде // Эфферентная терапия. - 2001. - Т.7, № 4. - С. 67-70.

Кутепов Д.Е. Лечение рефрактерной сердечной недостаточности методом изолированной ультрафильтрации // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000, - С. 33.

Кутепов Д.Е., Попов А.В., Вишняков В.В. и др. Эффективность применения плазмафереза в лечении острой нейросенсорной тугоухости // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 94-95.

Кухарчук В.В., Балахонова Т.В., Погорелова О.А. и др. Влияние плазмафереза на эндотелиальную дисфункцию у больных семейной гиперхолестеринемией // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 66.

Куявская Д.В. Фенотипическая и функциональная характеристика лимфоцитов у женщин с эндометриозом: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1999. - 24 с.

Кэбот Е., Мейер М. Экспериментальная иммунология. – М.: Медицина, 1968. – 684 с.

Ланцов А.А., Самойлова И.Г., Шемякин С.О. Экстракорпоральное лечение хронической сенсоневральной тугоухости и болезни Меньера // В сб. Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине. – М., 1999. – С. 56-57.

Лапшин В.Н., Шах Б.Н. Экстракорпоральная мембранная оксигенация, ультрафильтрация и гемосорбция в комплексной терапии респираторного дистресс синдрома взрослых // Вестн. хир. - 1997. - № 6. - С. 42-44.

Ларионова В.Б., Короткова О.В., Турнянская Е.Г., Кадагидзе З.Г. Особенности иммунного статуса у больных после ВДПХТ на этапе реабилитации // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 66.

Леванович В.В., Семкичёв В.А., Воинов В.А. и др. Природа повреждений лёгких при эндогенной интоксикации // Вестн. хир. - 1989. - № 11. - С. 103-105.

Левашев Ю.Н., Воинов В.А., Медвенский Б.В. Гемосорбция в комплексной терапии тяжёлых острых пневмоний и инфекционных деструкций лёгких // Груд. хир. - 1989. - № 2. - С. 51-55.

Левин Г.Я., Егорихина М.Н., Изумрудов М.Р. Экспериментальные доказательства гемореологической эффективности эффернтной экстракорпоральной терапии при ожоговой болезни // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 67-68.

Левитан Б.Н., Сальникова Г.Г., Миах С. Механизмы лечебного действия плазмафереза при хронических гепатитах и циррозах печени // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 97-98.

Левитан Б.Н., Сальникова Г.Г., Астахин А.В. Влияние плазмафереза на фактор некроза опухолей (ФНО) при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП) // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 33.

Легеза В.И., Андрюхин В.И., Артеменко А.Г и др. Опыт использования плазмафереза в комплексной терапии миелотоксического агранулоцитоза у онкологических больных // Гематол. и трансфузиол. - 1995. - Т. 40, № 4. - С. 21-23.

Лепаев Ю.В., Ефремова Т.И. Применение мембранного плазмафереза с плазмозамещением реамберином для лечения побочных реакций, вызванных статинами // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 87.

Либман Е.С. Современные задачи социальной офтальмологии // Труды VII съезда офтальмологов России. – М. – 2000. – Ч. 2. – С. 250.

Лимарев В.И., Капунов С.В., Букаев О.Б. Экстракорпоральные методы детоксикации как средство профилактики острой почечной недостаточности при синдроме длительного позиционного сдавления мягких тканей // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 89.

Линева О.И., Осадченко Е.Ю., Нестеренко С.А. и др. Клиника и лечение холестатического гепатоза // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 2. – С. 15-17.

Линников В.И. Применение плазмафереза в комплексном лечении гестозов с патологическим уровнем антифосфолипидных антител // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 89-91.

Линников В.И. Течение и ведение беременности при антифосфолипидном синдроме и герпесвирусной инфекции // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 38-42.

Линников В.И. Диагностика, принципы лечения и профилактики тромбофилических состояний, обусловленных первичным антифосфолипидным синдромом у беременных, рожениц и родильниц: Автореф. дисс.... доктора мед. наук. - Одесса, 2006. - 36 с.

Литвинцев С.В., Костюченко А.Л., Давыдов А.Т., Софронов А.Г. Эфферентная терапия неотложных состояний в психиатрии и наркологии. – СПб., 1998. – 67 с.

Лихачёва Н.В. Синдром задержки внутриутробного развития у новорождённых // Медицина сегодня и завтра. – 2000. - № 1. – С. 76-78.

Логвинов Н.Л., Самойлова Е.В. Влияние фотомодификации крови на липидный обмен у больных ишемической болезнью сердца // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 92.

Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. - М., 1989. - 350 с.

Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1985. - 287 с.

Лопухин Ю.М. Эфферентная терапия и проблема долголетия // Эфферентная терапия. - 1996. - Т. 2, № 1. - С. 3-7.

Лосев Р.З., Царёв О.А. Гелий-неоновый лазер в лечении больных облитерирующими заболеваниями аорты и периферических артерий. - Саратов.: Изд. Саратовской гос. с/х академии, 1998. - 150 с.

Лубяная С.С., Макагонова В.В., Романенко И.Ю. и др. Некоторые иммунологические показатели у женщин семейных пар с бесплодием неясного генеза // Сб. научных работ Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Киев:Интермед, 2006. – С. 405-408.

Лужников Е.А., Ананченко В.Г. Гемосорбция в клинике внутренних болезней // Клин. мед. - 1983. - Т.61, № 2. - С. 28-34.

Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Коррекция нарушений химического гомеостаза при острых экзогенных отравлениях // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1 , № 3. - С. 3-13.

Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. К вопросу о распространённых ошибках в показаниях и тактике применения эфферентных методов детоксикации при острых отравлениях // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 73-75.

Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. - М.: Медицина, 1989. - 432 с.

Лукьянчиков В.С., Калинин А.П., Лукьянчиков В.В. Современные представления об этиологии и патогенезе аутоиммунных эндокринопатий // Тер. арх. - 1995. - Т. 67, № 10. - С. 3-6.

Лютфалиева Г.Т., Добродеева Л.К., Петреня Н.Н., Мозер А.А. К вопросу о физиологической роли аутоантителообразования // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. –С. 253-254.

Мазуров В.И., Смульская О.А. Ревматизм / В кн.: Клиническая ревматология / Под ред. В.И.Мазурова. – СПб.: Фолиант. – 2001. – 412 с.

Мазуров В.И., Смульская О.А. Болезнь (синдром) Шегрена / В кн.: Клиническая ревматология / Под ред. В.И.Мазурова. – СПб.: Фолиант. – 2001. – 412 с.

Мазуров В.И., Зоткин Е.Г. Системные васкулиты / В кн.: Клиническая ревматология / Ред. В.И.Мазуров. – СПб.: Фолиант. – 2001. – 412 с.

Мазуров В.И., Петрова М.С. Подагрический артрит / В кн.: Клиническая ревматология / Под ред. В.И.Мазурова. – СПб.: Фолиант. – 2001. – 412 с.

Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. - Пер. с немецкого / Под ред. А.А.Шептулина. - М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. - 424 с.

Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Лорткипанидзе М.М., Позднякова В.В. Поражения глаз у больных атопическим дерматитом // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 424.

Макаров О.В., Озолиня Л.А., Керчелаева С.Б. и др. Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и их связь с антифосфолипидным синдромом // Акушерство и Гинекология. - 1999. - № 6. – С. 13-15.

Мак Дермотт М.Т. Секреты эндокринологии. - М.: Бином, 1998. - 410 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом // Акушерство и гинекология. - 1999. - № 2. – С. 13-18.

Макацария А.Д., Кодзасова З.А., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Катастрофический антифосфолипидный синдром в акушерской практике // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 31-32.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике . – М.: «Триада-Х», 2003. – 904 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. Роль материнской и фетальной тромбофилии в формировании акушерской патологии / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С.524-56.

Максимов М.Б. Плазмаферез с отмыванием эритроцитов при острых отравлениях психотропными препаратами трициклического строения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Новосибирск. - 1999. - 17 с.

Максимчук Л.В., Вабишевич А.В., Гаврилина Д.Н. и др. Нейроиммунологический аспект статуса новорождённых от матерей с маркерами вирусов простого герпеса, цитомегаловирусов и энтеровирусов // Аллергология и иммунология. - 2006. – Т.7, № 3. – С. 325-326.

Максудов А.С., Беляева Н.Р., Эфендиев И.Н. Мембранный плазмаферез с применением плазмофильтров «Роса» в лечении больного с синдромом Лайела // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 62-63.

Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение второе) // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1, № 2. - С. 61-64.

Малахова М.Я., Оболенский С.В., Юркевич О.И. Эндогенная интоксикация при гестозах // Эфферентная терапия. - 1996. - Т. 2, № 1. - С. 54-58.

Малашихия В.Ю. Иммунопатология и иммуногенетика некоторых форм детской эпилепсии // Журн. невропатол. и психиатр. - 1996. - Т.96, № 2. - С. 18-20.

Малин Д.И., Костицин Н.В. Об опыте применения плазмафереза в комплексной терапии больных опийной наркоманией // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. – 124.

Малин Д.И. Эффективность применения плазмафереза в лечении побочных эффектов и осложнений нейролептической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. - М., 1993. - С. 82-84.

Малин Д.И., Костицин Н.В. Клинические и патофизиологические аспекты применения плазмафереза в лечении эндогенных депрессий // Обозрение психиатр. и мед. психол. - 1993. - № 2. - С. 74-76.

Малин Д.И. Плазмаферез в психиатрии и наркологии. – М., 1997. – 142 с.

Малышев А.Ю., Ребрикова О.М., Голикова О.Н. и др. Анализ эффективности применения высокообъёмного плазмафереза при лечении отравлений бледной поганкой // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 121.

Мальян С.Р., Гаврилов А.О., Сагатбаева Н.А. Варианты хирургии крови при синдроме эндогенной интоксикации, на послеоперационном этапе лечения у больных после проникающих ранений, осложнённых массивной кровопотерей // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 39-41.

Манасян Н.Г. Показатели функций иммунной системы и гематологические сдвиги до и после эпилептического припадка // Журн. невропатол. и психиатр. - 1996. - Т. 96, № 6. - С. 84-85.

Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. Токсоплазмоз. – Электрогорск, 2005. – 44 с.

Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. Цитомегаловирусная инфекция. – Электрогорск, 2005. – 32 с.

Маркасьян В.А., Воровьёва Н.Б. Программынй плазмаферез при АВО- и резусконфликтных беременностях // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 31.

Маркушева Л.И., Самсонов В.А., Фомина Е.Е. и др. Антитела к фибробластам кожи человека у больных различными дерматозами // Вестн. дерматол. - 1998. - № 2. - С. 31-33.

Марсагишвили М.А., Калинин Н.Н., Модел С.В., Пашинин А.Н., Петров М.М. Лечебная эффективность плазмафереза у больных геморрагическим васкулитом // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 102.

Мартынова Г.И. Клинико-иммунологические исследования при хронической недостаточности мозгового кровообращения атеросклеротического генеза: Автореф. дисс.... д-ра. мед. наук. - М., 1999. - 46 с.

Марусанов В.Е. Экстракорпоральная детоксикация больных в критических состояниях с полиорганной недостаточностью: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. - СПб., 1992. - 40 с.

Марусанов В.Е., Михайлович В.А., Доманская И.А., Гуло С.Л. Характеристика стадий эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1, № 2. - С. 26-30.

Марусанов В.Е., Демидкин *В.В., Гусев А.С. и др.* Гемосорбция и плазмаферез в интенсивной терапии опиатного абстинентного синдрома // В сб. Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине.- М., 1999. – С. 77.

Марченко А.В. Особенности проведения лечебного плазмафереза у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 100.

Марченко Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. - М., 1997. - 41 с.

Марченкова Л.В., Александрова И.В., Рей С.И., Первакова Э.И. Оценка влияния плазмафереза на клинико-биохимические показатели у больных с синдромом позиционного сдавления Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 22.

Марчук А.И., Буланова Н.М. Купирование приступов мигрени лечебным плазмаферезом // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 32.

Матвеева И.Б., Рабинович В.И., Беляков Н.А. Оптимизация тактики экстракорпоральной терапии у больных с тяжёлой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 39-43.

Махмудов Э.А., Сулейманходжаев И.Ф., Кубаев Ш.Ш. и др. Особенности церебральной гемодинамики у больных сахарным диабетом // Материалы I Росс. научного форума «Геронтотехнологии XXI века». – М., 2001. – С. 22-23.

Медвинский И.Д., Зислин Б.Д., Юрченко Л.Н. Концепция развития полиорганной недостаточности на модели гестоза // Анестез. и реаниматол. – 2000. - № 3. – С. 48-52.

Медников Р.В., Шумилова Е.А., Дрошнев А.И. Применение методов эфферентной терапии в лечебной программе у больных кожной формой простого псориаза // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 98.

Мешалкина И.В., Фёдорова Т.А., Орджоникидзе Н.В. Плазмаферез в комплексной терапии послеродовых инфекционных осложнений // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 57.

Мещерякова Г.М. Особенности иммунометаболических нарушений и методы их коррекции при сочетании некоторых аутоиммунных заболеваний: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Воронеж, 1999. - 22 с.

Милевская С.Г., Потапова Г.В. Характеристика иммунных комплексов у больных псориазом // Вестн. дерматол. - 1998. - № 5. - С. 35-37.

Милованов Ю.С., Комягин Ю.В., Николаев А.Ю. Плазмаферез в лечении быстро прогрессирующего гломерулонефрита // Тер. арх. - 1993. - № 6. - С. 80-86.

Милованов Ю.С., Комягин Ю.В., Козловская Л.В., Милованова С.Ю. Криоаферез в лечении больных криоглобулинемическим гломерулонефритом // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002, - С.36-37.

Милованов Ю.С. Плазмаферез в нефрологии // В кн.: «Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения». – М., 2006. – С. 72-75.

Мингазетдинова Л.Н., Юсупова Р.М., Сахаутдинова Г.М. и др. Артериальная гипертония и липидный синдром у лиц пожилого возраста // Материалы I Росс. научного форума «Геронтотехнологии XXI века». – М., 2001. – С. 23-24.

Мирзоян Ж.В. Состояние системы интерферона при генитальной герпетической инфекции // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 4. – С. 15-17.

Мирлас М.Ф., Прилипко Л.Н., Коленбет А.И., Прохорова Н.А. Метод мембранного плазмафереза у новорождённых // В сб. Критические состояния в акушерстве и неонатологии. – Петрозаводск, 2005. – С. 385-386.

Миронов П.И., Викторов В.В., Фархутдинов Р.Р., Гумеров А.А. Особенности иммуномодулирующего эффекта плазмафереза у детей с гнойно-септическими заболеваниями // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1, № 2. - С. 53-55.

Мирошниченко И.В., Мальцева В.В., Каренко О.М. и др. Иммунокорригирующий эффект низковолнового лазерного облучения у пациентов пожилого возраста с остеоартрозами // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 31-32.

Митря И.В., Фёдорова Т.А., Донсков С.И. Оптимизация методов диагностики, профилактики и лечения резус-сенсибилизации / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 69-73.

Митря И.В., Фёдорова Т.А., Донсков С.И. Современный метод комплексного лечения резус-сенсибилизации // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 54.

Митря И.В. Современные технологии в лечении резус-сенсибилизации // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 56.

Мифтяхова Р.И., Самерзин В.В., Сальченко В.А. Плазмаферез в лечении нестабильной стенокардии // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 101-102.

Михайлова О.И., Федорова Т.А., Тютюнник В.Л. Применение немедикаментозных методов в комплексном лечении плацентарной недостаточности инфекционного генеза // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 68.

Моисеев В.С., Огурцов П.П. Алкогольная болезнь: патогенетические, диагностические и клинические аспекты // Тер. арх. - 1997. - № 12. - С. 5-11.

Молчанова Н.В. Изменения иммунной системы у женщин с нарушением менструальной функции при патологии щитовидной железы: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - ПермьБ 1998. - 23 с.

Морозов Б.Н., Максимова Н.А., Доброхотов Д.Е. Применение плазмафереза в ранние сроки после трансплантации почки // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 95.

Морозов Б.Н., Могирева И.А., Залем И.А. и др. Применение плазмафереза у больных с коронарной ангиопластикой // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 96.

Морозов Б.Н., Казаков Э.Н., Остроумов Е.Н. и др. Опыт применения программного плазмафереза у пациента после ОТТС // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 33-34.

Морозов Б.Н., Могирева И.А., Мебония Н.З. и др. Диффузные изменения коронарных артерий и лечебный плазмаферез дифтерии // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 26.

Морозов Б.Н., Могирева И.А., Мебония Н.З. и др. Эффективность применения плазмафереза при микроваскулярной стенокардии и радиоизотопные методы исследования // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 27.

Морозов Г.В., Анохина И.П., Лужников Е.А., Чуркин Е.А. Патоморфоз психических заболеваний при лечении методом гемосорбции // Сов. медицина. – 1981. - № 1. – С. 74-79.

Морозов С.Г., Гнеделко Б.Б., Асанова Л.М., Абрамова О.С. Аутоантитела к антигенам ткани мозга у больных эпилепсией // Журн. невропатол. и психиатр. - 1996. - Т. 96, № 4. - С. 71-74.

Морозов Ю.А., Гончарова А.В., Белов Ю.В. и др. Плазмаферез в коррекции гемореологических расстройств после операций на аорте // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 37-38.

Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Чарная М.А. и др. Сравнительная оценка гемостатической активности аутологичной и донорской свежезамороженной плазмы у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 93.

Мосешвили Э.Г., Бтрюкова Л.С., Петрова В.И., Калинин Н.Н. Особенности приживления аллогенного почечного трансплантата с полным восстановлением его функции при сочетанной терапии поликлональными и моноклональными антителами в сочетании с плазмаферезом // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 48-49.

Мошарева О.Б., Попов Д.В., Рахманова А.Г., Чаленко В.В. Наш опыт применения флуокоррекции при тяжёлой токсической дифтерии // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 68.

Мусселиус С.Г., Бердников Г.А. Плазмаферез и плазмосорбция в лечении больных острым панкреатитом // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000, - С. 41.

Мусселиус С.Г. Методы детоксикации при механической желтухе, осложнённой инфекционно-холестатическим синдромом // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 27-28.

Мусселиус С.Г. Комплексная детоксикация при деструктивном панкреатите // Тезисы докл. XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 44.

Мухамадеев И.С. Влияние плазмафереза на гемостаз и реологию крови у больных с аневризмой брюшного отдела аорты и мультифокальным атеросклерозом // Тезисы докл. II Всеросс. конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». - М., 2005. – С. 210.

Мчедлишвили Б.В., Флёров Г.Н. Ядерные фильтры: новый класс микрофильтрационных мембран в прецизионном разделении коллоидных растворов // Журн. Всесоюз. хим. о-ва. им. Д.И.Менделеева. - 1987. - Т. 32, № 6. - С. 641-647.

Нагорнев В.А., Рабинович В.С. Роль иммунного воспаления в атерогенезе // Вопр. мед. химии. - 1997. - Т. 43, вып. 5. - С. 339-345.

Нагорнев В.А., Денисенко А.Д. Сахарный диабет и атеросклероз // Мед. акад. ж. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 159-167.

Назаров И.П., Винник Ю.С. Интенсивная терапия критических состояний – Омск, 2002. – 287 с.

Назаров И.П., Артемьев С.А., Мацкевич В.А. Состояние иммунитета при ожоговой травме у детей // Тез докл. Всеросс. конфер. хирургов «Актуал. вопр. гнойно-септич. хирургии». – Красноярск, 2003. – С. 249-251.

Наливкин А.Е., Цуман В.Г., Дурягин Д.С. Дискретный плазмаферез при разлитом гнойном перитоните у детей // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 36.

Наливкин А.Е., Ражева И.В., Мельникова Е.В. Использование плазмафереза при синдроме эндогенной интоксикации в неонатологии // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 169-170.

Наливкин А.Е., Ражева И.В. Дискретный плазмаферез в интенсивной терапии синдрома Лайела // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 40.

Насекин В.А. Профилактика геморрагических и легочных осложнений при экстракорпоральной детоксикации у больных в критических состояниях: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Саратов, 1999. - 25 с.

Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. и др. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. - М. - Ярославль, 1995. - 162 с.

Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и др. Артериальная гипертония и антифосфолипидный синдром // Тер. арх. - 1996. - Т. 68, № 2. - С. 37-39.

Науменко А.В., Ковалёв Г.Н., Науменко В.Ю., Снегирёва Н.С. Плазмаферез – мембранный процесс детоксикации. Контроль состояния эритроцитов. Тезисы Всеросс. науч. конфер. «Мембраны 2007». – М., 2007. – С. 130.

Невская Л.В. Цитокины и аутоантитела при вирусных гепатитах и вакцинации: Автореф. дисс... канд. биол. наук. - М., 1998. - 28 с.

Недашковский Э.В., Утробин Ю.К., Куклин В.Н., Busund R. Анализ эффективности применения плазмафереза в комплексном лечении септических больных // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 104.

Недашковский Э.В., Борисов Д.Б., Богданов С.Н., Утробин Ю.К. Аферезная программа лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 102-103.

Недоступ А.В., Панасюк В.В., Болдырев Д.А. и др. Применение экстракорпоральной очистки крови для лечения нарушений сердечного ритма // Тер. арх. - 1996. - Т. 68, № 4. - С. 9-11.

Недоступ А.В., Рагимов А.А., Соловьёва И.Н. и др. Использование плазмафереза в лечении медикаментознорезистентных нарушений ритма сердца // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 108.

Недоступ А.В., Рагимов А.А., Царегородцев Д.А. и др. Новые подходы к лечению медикаментознорезистентных нарушений ритма сердца // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000, - С. 42.

Неймарк А.И., Яковец Я.В., Астахов Ю.И. Плазмаферез в коррекции нарушений системы гемостаза у больных острым и хроническим пиелонефритом // Эфферентная терапия. – 1996. – Т. 2, № 4. – С. 45-49.

Немченко О.И., Плиева З.А., Уварова Е.В. Урогенитальный хламидиоз у девочек (обзор литературы) // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 12-14.

Немченко О.И., Уварова Е.В., Фёдорова Т.А. и др. Оценка эффективности лечения девочек с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза с использованием плазмафереза по результатам определения морфофункциональных особенностей тромбоцитов периферической крови // Тезисы докл. II Всеросс. конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». - М., 2005. – С. 248-249.

Нестеров Н.Л., Белоцерковцева Л.Д. Дискретный плазмаферез в комплексной терапии гестозов и массивной акушерской кровопотери // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 105.

Нестеров Н.Н., Рыбалко И.В., Арсениев Н.А. Применение гемосорбции для детоксикации больных с опийной наркоманией // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 170.

Нестеров Н.Н., Чаленко В.В., Акинчиц Л.Г., Бубнова Н.А. Особенности применения экстракорпоральной гемокоррекции при ангиогенном сепсисе у наркоманов // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 43.

Нестеров Н.Н., Рыбалко И.В. Применение гемосорбции для купирования первичной реакции при приёме налтрексона // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 44.

Нестерова И.В. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитов с инфекционным синдромом // Вестник «Медси». – 2009. - № 3. – С. 24-32.

Нечипоренко В.В., Божак М.П., Рудой И.С. и др. Радиационная психосоматическая болезнь у лиц, подвергшихся воздействию экстремальных факторов аварии на Чернобыльской АЭС. – СПб., 1997. – 68 с.

Николаев В.Г., Стрелко В.В. Гемосорбция на активированных углях. - Киев, 1979. - 285 с.

Николаев В.Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике. - Киев, 1984. - 360 с.

Николаев В.Г., Михаловский С.В., Гурина Н.М. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 3-17.

Николаева А.В., Мурашко Л.Е., Очан А.С. Внутрипечёночный холестаз беременных / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 73-81.

Николаева А.В. Течение и ведение беременности при внутрипечёночном холестазе // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 56.

Николаева А.В., Федорова Т.А., Бурлев В.А., Ляшко Е.С. Оптимизация комплексной терапии внутрипечёночного холестаза беременных с использованием плазмафереза // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 60.

Николаева-Балл Д.Р., Канн Н.И., Ванина Л.Н. и др. Особенности течения беременности и её исходы при гестозе у женщин с ожирением // Труды Крымского ГМУ. – 2008. – Т. 144, часть III. – С. 195-196.

Николау А.В., Гельд В.Г., Волкова Р.А. Применение плазмафереза в лечении больных хроническим деструктивным туберкулёзом лёгких // Экстракорпоральная детоксикации и гемокоррекция в клинической практике. Труды Воен.-мед.акад. – Спбю: ВмедА, 1993. – Т. 233. – С. 62-64.

Новиков В.К. Патофизиологические основы комбинированного лечения сахарного диабета: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - М., 1998. - 27 с.

Новикова О.Н., Орлов А.Б., Ушакова Г.А. и др. Эфферентные методы в терапии послеродовых и послеоперационных осложнений // Анестез. и реаниматол. – 2000. - № 3. – С. 52-54.

Новикова Р.И., Черний В.И., Логвиненко Л.В. и др. Опыт применения плазмафереза у больных с хроническим аутоиммунным тиреоидитом // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 104.

Ноздрачева Т.Н., Секеринская Е.Б. Изучение эффективности комплексной лазеротерапии и плазмафереза в лечении больных ревматоидным артритом // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000, - С. 52.

Ноздрачёва Т.Н., Толокнова Н.А. Клиническая эффективность хронического лечебного плазмафереза при болезни Рейтера // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 37.

Носикова Е.В. Неврологические осложнения дифтерии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - СПб., - 1998. - 26 с.

Ольшанников А.Г., Марголин Я.М., Крейнес В.М. Первый опыт использования криоафереза в комплексном лечении вирусного гепатита С . // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 145-146.

Онущенко И.А. Системная склеродермия / В кн.: Клиническая ревматология / Под ред. В.И.Мазурова. – СПб.: Фолиант. – 2001. – 412 с.

Орехов А.Н. Современные представления о механизмах атеросклероза // Материалы I Росс. научного форума «Геронтотехнологии XXI века». – М., 2001. – С. 68-71.

Орёл Е.Б., Рудакова В.Е., Васильев С.А. и др. Комплексная терапия (с включением лечебного плазмафереза) тяжёлого тромбофилического состояния // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 45.

Орлов С.В. Роль гемосорбции в комплексном лечении тяжёлых форм острых пневмоний и инфекционных деструкций лёгких: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - СПб., 1989. - 24 с.

Орлова О.Г., Корчагин Н.Н., Шеина М.И. и др. Экстракорпоральная поддержка в отделении реанимации и интенсивной терапии детской больницы // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000. – С. 134.

Орлова Ю.Ю. Иммунологические и биохимические параллели при различных типах течения рассеянного склероза: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1999. - 22 с.

Осипова Е.В. Клинико-иммунологическая характеристика ювенильных хронических артритов с вовлечением глаз: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - СПб., 1998. - 22 с.

Остапенко В.А. Механизмы лечебного действия гемосорбции // Эфферентная терапия. - 1995. - Т.1, № 2. - С. 20-25.

Очан А.С., Фёдорова Т.А., Кузмичёв Л.Н., Аппалуп М.В. Исследование маркеров активации внутрисосудистого свёртывания крови у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в динамике проведения ЭКО и ПЭ после подготовки с использованием плазмафереза // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 87-88.

Очан А.С. Плазмаферез в подготовке женщин с привычным невынашиванием беременности и аутосенсибилизацией к хорионическому гонадотропину человека // Труды XIV конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2006. – С. 29-30.

Очан А.С., Фёдорова Т.А. Плазмаферез в подготовке больных с трубно-перитонеальным бесплодием к программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона в полость матки (ПЭ) // Клиническое применение экстракорпоральных методов леченния – М., 2007. – С.35-36.

Очан А.С., Шубина Т.А. Использование эфферентных методов в профилактике плацентарной недостаточности у женщин с аутосенсибилизацией к хорионическому гонадотропину и привычным невынашиванием беременности // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 59.

Павлов Ф.А., Агова И.Ш., Ханкешиева Т.П. Комбинированное применение плазмафереза и биосорбции в интенсивной терапии сепсиса // Тезисы докл. X съезда анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2006. – С. 332-333.

Павлова Т.В., Малютина Е.С., Степанченко Т.А. Развитие плацентарной недостаточности при сахарном диабете у матери // Систем. анал. и упр. в био-мед. системах. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 928-930.

Палеев Н.Р., Карандашов В.И., Островский Е.И. Применение фотогемотерапии красным светом при лечении бронхиальной астмы // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 124.

Панина О.Б. Гемодинамические особенности системы мать-плацента-плод в ранние сроки беременности // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 3. – С. 17-21.

Панченкова Н.Р., Соколов В.А. Клиническая эффективность плазмафереза при токсической и гипертоксической формах дифтерии // Новое в трансфузиологии. – М., 1996. – вып. 15. – С. 15-18.

Пастухова Н.К., Чаленко В.В., Журавлёва Е.Б. Применение методов экстракорпоральной детоксикации в лечении больных диффузнотоксическим зобом // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 47-48.

Пастухова Н.Н. Применение плазмафереза в лечении острого панкреатита // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 46.

Первакова Э.И., Александрова И.В., Рей С.И., Марченкова Л.В. Плазмаферез в лечении печёночной недостаточости // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006, - С. 30-31.

Перепелица В.Н. Влияние гемосорбции на клинические проявления ишемии при мультифокальном поражении сосудов // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 68-69.

Переседова А.В. Свободнорадикальные реакции и аутоантитела к фактору роста нервов при рассеянном склерозе: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1999. - 27 с.

Петрова В.И. Плазмаферез при порфирии // В кн.: «Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения». – М., 2006. – С.43-44.

Петросян Э.А., Сухинин А.А. Технология модификации углеродистых сорбентов медицинского назначения гипохлоритом натрия // В сб. Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине.- М., 1999. – С. 90-91.

Петрухин А.С., Хондкариан Г.Ш., Ахадова П.Я. и др. Дифтерийная полиневропатия // Неврологический журнал. – 1998. - № 1. – С. 10-12.

Петухова Е.В., Коновалов Г.А. Сравнительная характеристика влияния некоторых экстракорпоральных методов лечения на вязкостные свойства крови // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 43.

Пивоварова Л.П. Нарушения функций иммунной системы при механической шокогенной травме, принципы и методы их коррекции: Автореф. дисс.... д-ра. мед. наук. - СПб, 1999.- 34 с.

Пилютик С.Ф., Кцоев Р.С., Альес В.Ф., Ермаков Д.В. Первый опыт использования вено-венозной гемофильтрации и гемодиафильтрации у детей с тяжёлой ожоговой травмой // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000, - С. 55.

Пирадов М., Хайдаров Б. И др. Плазмаферез в комплексной терапии рассеянного склероза // Тез. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 2.

Плоцкий А.Н., Бельских А.Н., Хохлов А.В. Методы эфферентной терапии в лечении цирроза печени, осложнённого диуретикорезистентным асцитом // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 109.

Подготовка и проведение эфферентных методов лечения. Методическое пособие для врачей // Эфферентная терапия. - 1996. - Т.2, № 4. - С. 3-35.

Подымова С.Д. Первичный склерозирующий холангит // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. - № 2. – С. 10-12.

Поляков А.А., Ромашкина Р.У., Гаврилов А.О. Применение методов хирургии крови в лечении больных с сочетанными повреждениями таза и мочевого пузыря // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 44.

Поляков С.З., Цыбулькин Э.К., Басин Б.Я., Воинов В.А., Зеликсон Б.М. Применение мембранного плазмафереза в реанимационной практике в неонатологии // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1, № 2. - С. 49-52.

Поляков С.З., Воинов В.А., Цибулькин Э.К. и др. Опыт применения шприцевого мембранного плазмафереза у новорожденных // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 84.

Помозгов А.И., Баран Л.А. и др. Вспомогательная терапия онкологических больных. - Киев: Здоров'я. - 1988. - 151 с.

Пономарёва И.В., Городничева Ж.А., Ванько Л.В. и др. Нарушения в системе гемостаза у беременных с патологическим уровнем антифосфолипидных антител при гестозе // Акушерство и гинекология. – 1999. - № 3. – С. 20-22.

Пономарёва И.В., Городничева Ж.А., Ванько Л.В. Антифосфолипидные антитела при осложнённом течении беременности // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 2. – С. 12-15.

Пономарёва Л.П., Ванько Л.В., Бондарь О.Е. Риск (?) для здоровья потомства при аутоиммунных состояниях у беременных женщин // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 123.

Попов А.С., Логинов С.П., Образцов Н.Л., Скоробулатов А.В. Безаппаратный мембранный плазмаферез в комплексной терапии пострадавших с Краш-синдромом на этапах эвакуации в условиях аэромобильного госпиталя МЧС России // Анестезиология и Реаниматология. – 2007, № 4ю – С. 28-30.

Попова Л.М. Амитрофический боковой склероз в условиях продлённой жизни. - М.: Медицина, 1998. - 143 с.

Порешина С.А., Рагимов А.А., Соловьёва И.Н. и др. Влияние плазмафереза на динамику цитокинов и результаты лечения пациентов после кардиохирургических операций // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2005. - С. 12-13.

Посошкова О.И. Оценка эффективности плазмафереза в комплексной терапии поражения почек у больных подагрой: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 2002. - 23 с.

Постников А.А., Модел С.В., Божьев А.А. и др. Лечебное плазмозамещение и качество жизни у больных стенокардией. // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 1.

Постников А.А., Божьев А.А., Горбунова Н.А. и др. Гемореологические, циркуляторные, диффузионные и коагулологические эффекты плазмафереза у больных ишемической болезнью сердца // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 46.

Постников А.А., Божьев А.А., Калинин Н.Н. Непосредственные и отдалённые результаты лечебного плазмафереза у больных ишемической болезнью сердца // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006, - С. 36.

Постников А.А., Божьев А.А., Теребов С.Д., Калинин Н.Н. Плазмаферез вместо прямого хирургического вмешательства на коронарных артериях при лечении ишемической болезни сердца // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 39-40.

Поташов Л.В., Перелыгин В.Г. Ультрафиолетовое облучение крови. - СПб., 1992. - 159 с.

Потекаев Н.С., Воробьёв П.А., Потекаев Н.Н. и др. Плазмаферез в дерматологии // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 112.

Потекаев Н.С., Холдин А.А., Шкребец С.В. и др. Плазмаферез в терапии склеромикседемы Арндта-Готторна // Вестн. дерматол. - 1999. - № 2. - С. 18-20.

Преображенская И.С. Изменение проницаемости гемато-энцефалического барьера при деменции альцгеймеровского типа и паркинсонизме с когнитивными нарушениями: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М, 1999. - 23 с.

Пристром М.С., Штонда М.В. Особенности липидного обмена и процесса перекисного окисления липидов у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте // Материалы I Росс. научного форума «Геронтотехнологии XXI века». – М., 2001. – С. 32.

Пронин В.Ю., Пчелинцева Т.А., Ромашкина Р.У. Опыт применения лечебного плазмафереза при гнойно-септических заболеваниях // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006, - С. 36-37.

Пузанкова Т.В., Гаврилов А.О., Калинин Н.Н. Аппаратные методы коррекции эндотоксикоза при развитии послеоперационных осложнений у онкологических больных // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006, - С. 37.

Пустовойт Я.С., Карпова И.В., Кравченко С.К. и др. Роль плазмаферезов в лечении пациентов с приступами острой перемежающей порфирии // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 48-49.

Путов Н.В., Илькович М.М. Фиброзирующие альвеолиты. - Л.: Медицина, 1986. - 166 с.

Пчелинцева Т.А., Пронин В.Ю., Ромашкина Р.У. Гемаферез при тяжёлой травме опорно-двигательного аппарата // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006, - С. 38-39.

Пырегов А.В., Дудырев А.Б. Отдалённые результаты проведения плазмафереза в послеродовом периоде родильницам с тяжёлым гестозом // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 111.

Пырегов А.В. Плазмаферез в реабилитации родильниц с тяжёлым гестозом / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 22-25.

Пястунович К.А., Зуев В.М., Харчева Ж.Э. и др. Роль плазмафереза в комплексном лечении плацентарной недостаточности – одной из причин критического состояния плода беременности // В сб. Критические состояния в акушерстве и неонатологии. – Петрозаводск, 2005. – С. 164-166.

Рабинович В.И., Щекин С.В., Исакова М.А. Клинико-морфологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 12-18.

Рабинович В.И., Беляков Н.А., Лобзин Ю.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 99-100.

Рагимов А.А., Соловьёва И.Н. и др. Плазмаферез при осложнениях у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) // Тез. докл. V конф. моск. общества гемафереза. - М., 1997. - С. 41.

Рагимов А.А., Соловьёва И.Н. и др. Перспективы применения плазмафереза после ортотопической трансплантации сердца // Тез. докл. V конф. моск. общества гемафереза. - М., 1997. - С. 44.

Рагимов А.А., Соловьёва И.Н., Алексеева Л.А. и др. Показания к плазмаферезу у больных, перенесших трансплантацию сердца // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 27.

Рагимов А.А., Велиева Н.Р. Комбинированные методы эфферентной терапии (плазмаферез и гемосорбция) у больных с синдромом Лайелла // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 123.

Рагимов А.А., Соловьёва И.Н., Алексеева Л.А. и др. Лечебный плазмаферез у больных в отдалённые сроки после трансплантации сердца и иммуносупрессия // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 39.

Рагимов А.А., Алексеева Л.А., Соловьёва И.Н., Байрамалибейли И.Э. Варианты инфузионной заместительной терапии при проведении лечебного плазмафереза у пациентов хирургического профиля // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 50-51.

Рагимов А.А., Соловьёва И.Н., Крапивкин И.А. и др. Применение трансфузиологических кровосберегающих технологий в кардиохирургии // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2005. - С. 118-119.

Рагимов А.А., Соловьёва И.Н., Дашкова Н.Г. и др. Плазмаферез в подготовке реципиентов к трансплантации родственной почки, несовместимой по системе АВО // Тезисы докл. XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 39.

Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Плацентарная недостаточность при гестозе // Акушерство и гинекология. – 1999. - № 1. – С. 11-16.

Радченко В.Г., Смирнов О.А., Соловьёв О.М., Дамбаева В.А. Клинико-морфологическая динамика течения гемосидероза при применении экстракорпоральных методов лечения // В сб. Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. – СПб., 2000. – С. 281-282.

Радченко В.Г., Ермолаев С.Ю., Ермолаева Т.В. Способ лечения хронических заболеваний печени с носительством HbsAg низкоинтенсивным гелио-неоновым

лазерным облучением крови // В сб. Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. – СПб., 2000. – С. 282

Радченко В.Г., Зиновьева Е.Н. Особенности реокоррегирующего эффекта плазмафереза и криоафереза в терапии больных хроническим гепатитом на цирротической стадии заболевания // В сб. Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. – СПб., 2000. – С. 283.

Ражева И.В., Наливкин А.Е., Мельникова Е.В. Экстракорпоральная детоксикация в интенсивной терапии гнойно-септических заболеваний у детей // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 104-105.

Ражева И.В., Наливкин А.Е. Дискретный плазмаферез в интенсивной терапии геморрагического васкулита у детей // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 47.

Ракита Д.Р., Урясьев О.М. и др. Влияние лазеротерапии на липиды и антиоксиданты в крови больных бронхиальной астмой. // Тер. арх. - 1997. - № 12. - С. 49-50.

Рахманова А.Г., Пригожина В.К., Неверов В.А. и др. Вирусные гепатиты. – СПб.: ССЗ, 1995. - 35 с.

Рахманова А.Г., Мошарева О.Б., Чаленко В.В. Применение плазмафереза при тяжёлой токсической дифтерии, миокардите и постдифтерийной полирадикулопатии // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 77.

Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л.Насонова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 264 с.

Редько И.И., Ивахненко Н.Т., Плотникова В.Н., Русакова Л.Б. Особенности течения перинатального периода при внутриутробном инфицировании плода // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 68-70.

Рей С.И., Абакумов М.М., Александрова И.В. и др. Применение плазмафереза в комплексной терапии острого гнойного медиастинита // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2005. - С. 120-121.

Рей С.И., Александрова И.В., Первакова Э.И. и др. Оптимизация применения плазмафереза у больных острым гнойным медиастинитом // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006, - С. 39.

Решетняк Т.М. Антифосфолипдный синдром: диагноз и принципы терапии // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 8. – С.408-415.

Ровдо И.М., Поплавская Н.Б., Кирковский В.В., Панкратов В.Г. Инновационные технологии в комплексном лечении IgE-опосредованного атопического дерматита // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 82.

Рогачевский О.В., Водолазская Т.И., Сидельникова В.М. и др. Плазмаферез в комплексной терапии плацентарной недостаточности // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 125.

Рогачевский О.В., Абубакирова А.М., Сидельникова В.М. и др. Обменный плазмаферез у беременных с изокоагуляцией, не характерной данному сроку беременности // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 126.

Рогачевский О.В., Фёдорова Т.А., Сидельникова В.М. Плацентарная недостаточность и возможности её коррекции экстракорпоральными методами у беременных с привычным невынашиванием / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 34-38.

Рогачевский О.В. Методы кровесбережения в акушерстве и гинекологии / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 10-15.

Роговая О.Н. Клинические эффекты применения экстракорпоральных методов в комплексном лечении гнойно-воспалительных осложнений в акушерстве // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 14-20.

Рожковская Н.Н., Волянская А.Г., Степановичус Е.Н. Факторы бесплодия при наружном генитальном эндометриозе // Труды Крымского ГМУ. – 2008. – Т. 144, часть III. – С. 219-221.

Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология – М.: Мир, 2000. – 582 с.

Ройтман Е.В., Дементьева И.И. Гемореологические изменения в ответ на проведение плазмафереза // Тезисы докл. II Всеросс. конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». - М., 2005. – С. 279.

Ромашкина Р.У., Киселёв В.М., Иванов А.Н. и др. Хирургия крови при гнойно-септических состояниях у детей // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 120.

Ромашкина Р.У., Гаврилов А.О., Логунова Е.В. и др. Методы хирургии крови в комплексном лечении детей с политравмой // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 52-53.

Романов В.В., Озерова Л.В., Степанян И.Э. Плазмаферез в комплексной терапии больных альвеолитами // Пробл. туб. - 1998. - № 3. - С. 55-57.

Романов В.В., Шмелёв Е.И., Шмелёва Н.М., Степанян И.Э. Методы гемафереза в лечении саркоидоза // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 40-41.

Романов В.В., Степанян И.Э., Шмелёва Н.М., Шмелёв Е.И. Опыт применения экстракорпоральных методов лечения интерстициальных заболеваний лёгких // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 40-41.

Рот Т.А. Изменение специфической реактивности организма под влиянием ксеносорбции у больных рассеянным склерозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1999. - 18с.

Рубцова Э.А., Скоркина С.М., Скобенников А.Ю. Гемоагрегационные нарушения, требующие экстракорпоральной поддержки у беременных с сахарным диабетом // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 54-55.

Рудакова В.Я., Орёл Е.Б., Петрова В.И. и др. Использование лечебного плазмафереза в комплексной терапии больной с гематогенной тромбофилией // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 55-56.

Рудой С.В. Методические подходы к применению детоксикации в паллиативной помощи онкологическим больным: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Уфа, 1998. - 25 с.

Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т.Старковой. - СПб.: Питер-Пресс, 1996. - 540 с.

Рыбакова М.Г., Жидков К.П. Экстракорпоральная иммунокоррекция в терапии длительно не рубцующихся язв желудка // Эфферентная терапия. - 1996. - Т. 2, № 1. - С. 31-35.

Рыжак Г.И., Вдовин О.Б., Чуб М.В. и др. Эффективность применения методов эфферентной трерапии при лечении вторичных гнойных менингитов // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 41-42.

Рык А.А., Давыдов Б.В., Мусселиус С.Г. и др. Влияние активных методов детоксикации на перекисное окисление липидов (ПОЛ) и состояние антиоксидантной системы (АОС) у больных с отравлениям ядовитыми грибами // Тез. докл. V конф. моск. общества гемафереза. - М., 1997. - С. 66.

Рябцева А.А., Фомин А.М., Савчук Г.В., Крючкова О.С. Плазмаферез при травме органа зрения // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 51.

Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. и др. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе // Анестез. и реаниматол. – 1999. - №. 6. – С. 28-33.

Савельев В.С., Гологорский В.А., Киренко А.И., Гельфанд Б.Р. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений // Анестез. и реаниматол. – 2000. - № 4. – С. 68-71.

Савельева Г.М., Шалина Р.И., Керимова З.М. и др. Внутриутробная задержка развития плода. Ведение беременности и родов // Акушерство и гинекология. - 1999. - № 3. – С. 10-15.

Сагалович Б.М., Пильгун В.Т. Болезнь Меньера. - М.: МИА, 1999. - 522 с.

Салимов Э.Л., Соловьёва И.Н., Андрианова М.Ю., Рагимов А.А. Плазмаферез как способ профилактики и ранней терапии синдрома ишемии-реперфузии после трансплантации почки // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2005. - С. 18-19.

Самотолкин А.К. Результаты клинического применения плазмафереза у больных в состоянии «предастмы» // Клин. мед. - 1996. - Т. 74, № 2. - С. 64.

Сапина Т.Е., Мищенко А.Л. Клиническое значение раннего выявления антикоагулянта волчаночного типа и противотромботической терапии у беременных с потерями плода в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 1999. - № 2. – С. 30-33.

Саталкин А.А., Каншина Л.Г. Тактика инфузионно-трансфузионной и эфферентной терапии при акушерском сепсисе / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 32-35.

Сафонов А.Д., Ботвинник Б.Н., Вербанов А.В., Ботвинник М.Н. Дискретный плазмаферез в комплексной терапии острой печёночной недостаточности // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 113-114.

Сдобникова С.В., Столяренко Г.Е. Роль задней гиалоидной мембраны в патогенезе и трансцилиарной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмол. - 1999. - № 1. - С. - 11-13.

Семёнова Н.В. Подходы к лечению больных бронхиальной астмой в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом // Пульмонология. - 1997. - № 4. - С. 19-22.

Семёнова Н.В. Клинико-патогенетические аспекты сочетания бронхиальной астмы с аутоиммунным тиреоидитом: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М., 1998. - 25 с.

Серков В.Ф., Ельчанинов А.П., Гендель Л.Л. и др. Применение криоплазмосорбции и плазмообмена аутоплазмой в лечении рассеянного склероза // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 71-72.

Серов В.Н., Цахилова С.Г. и др. Коррекция системы гемостаза у беременных женщин с ВПГ-2 и ЦМВ в условиях лечебного плазмафереза // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 37.

Серов В.Н., Абубакирова А.М., Баранов И.И. и др. Аутоплазмотрансфузия при абдоминальном родоразрешении женщин группы риска по кровотечению // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 49.

Серов В.Н., Агаджанова А.А., Абубакирова А.М. и др. Спектр аутоантител к фосфолипидам (АФА) у больных с антифосфолипидным синдромом и привычным невынашиванием в анамнезе до и после проведения сеансов лечебного плазмафереза // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 129.

Серов В.Н., Абубакирова А.М., Пырегов А.В. Плазмаферез в интенсивной терапии родильниц с тяжёлым гестозом // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000, - С. 44.

Серов В.Н., Абубакирова А.М., Ковалёв В.Ф. Показания к проведению дискретного ПА у родильниц, перенесших массивную кровопотерю // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000, - С. 45.

Серов В.Н., Фёдорова Т.А. Критические состояния в акушерстве и гинекологии: дискуссионные вопросы // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 3-5.

Серов В.Н., Фёдорова Т.А., Ковалёв В.Ф., Рогачевский О.В. Полиорганная недостаточность после массивной кровопотери: пути профилактики и лечения / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 26-33.

Серов В.Н., Рогачевский О.В., Саталкин А.А. Плазмаферез при акушерском сепсисе // В кн.: «Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения». – М., 2006. – С.37-39.

Сесь Т.П. Старость и иммунитет // В кн.: Пневмология в пожилом и старческом возрасте / Под ред. А.Н.Кокосова. – СПб.: МедМассМедиа, 2005. – С. 168-171.

Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. Руководство для врачей – М: Триада Х, 2005. – 304 с.

Сидельникова В.М. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 39-45.

Скипетров В.П., Еникеев О.А., Зорькина А.В. и др. Аэроионы и жизнь. - Саранск, 1995. - 96 с.

Скипетров В.П. Тромбогеморрагический синдром и аэроионы // Тезисы докл. II Всеросс. конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». - М., 2005. – С.301.

Скорняков С.Н. Послеоперационный синдром в хирургии рака лёгкого: Автореф. дисс... д-ра. мед. наук. - Екатеринбург, 1999. - 49 с.

Смолянская А.З., Тугаринова А.А. Распределение фторфурана в организме экспериментальных животных // Вопр. онкологии. - 1975. - Т. 22, № 2. - С. 73-77.

Соколов А.А., Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Белоцерковский М.В. Эфферентная терапия в комплексном лечении болезней накопления. – СПб., 1998. – 69 с.

Соколов А.А., Болдырев А.Г., Гуревич К.Я. и др. Анализ свойств отечественного гемосорбента для селективного удаления холестерина и атерогенных липопротеинов «Сфероцелл ЛП-М» в экспериментах ex vivo // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 174.

Соколов А.А. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении идиопатического гемохроматоза // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 117-118.

Соколов А.А. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении гепатоцеребральной дистрофии // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 118-119.

Соколов А.А., Даниличев В.Ф., Бельских А.Н., Кнорринг Г.Ю. Место экстракорпоральной иммунокоррекции и системной энзимотерапии в комплексном лечении органоспецифических аутоиммунных заболеваний глаз // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 119-120.

Соколов А.А., Бельских А.Н. Технологические основы экстракорпоральных методов гемокоррекции // Эфферентная терапия / Под ред. А.Л.Костюченко. – СПб: Фолиант, 2003. – С. 23-105.

Соколов А.А., Гуревич К.Я., Беляков Н.А. Изучение эффектов неселективного плазмафереза и плазмообмена криосорбированной аутоплазмой у больных с атерогенными гиперлипидемиями и атеросклерозом // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 40-42.

Соколов Е.И., Заботнов В.И., Трушкин А.В. и др. Применение лечебного плазмафереза у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения III-IV ФК и инсулиннезависимым сахарным диабетом // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 132.

Соколов Е.И., Давыдов А.Л., Полонский А.К. и др. Изменения реологических показателей крови в зависимости от характера лазерного воздействия // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 131.

Соколов Е.И. Диабетическое сердце. – М:Медицина. – 2002. – 415 с.

Соловьёва И.Н. Применение плазмафереза у больных алкоголизмом и наркоманией // Тез. докл. V конф. моск. общества гемафереза. - М., 1997. - С. 42.

Соловьёва И.Н., Рагимова А.А., Михайлов Ю.Е. и др. Значение плазмафереза у больных ишемической болезнью сердца. // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С.26.

Соловьёва И.Н., Андрианова М.Ю., Рагимов А.А. Динамика токсинов среднемолекулярной массы у пациентов с ишемической болезнью сердца в процессе плазмафереза // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000. - С. 83.

Соловьёва И.Н., Рагимов А.А. Плазмаферез при реперфузионном синдроме // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 2001. - С. 43.

Соловьёва И.Н., Андрианова М.Ю., Салимов Э.Л. и др. Динамика показателей токсичности плазмы и перекисного окисления липидов у реципиентов аллопочек в процессе проведения плазмафереза // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 62.

Соловьёва И.Н., Порешина С.А., Бабаев М.А. и др. Плазмаферез после осложнённых кардиохирургических операций // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2005. - С. 104-105.

Соловьёва И.Н., Рагимов А.А., Никифоров Ю.В. Плазмаферез в реконструктивной хирургии и трансплантологии // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2005. - С. 106-107.

Соловьёва И.Н., Рагимов А.А., Зелянин А.С., Алексеева Л.А. Трансфузиологические методы гемокоррекции в реконструктивной микрохирургии // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 45.

Соловьёва И.Н., Салимов Э.Л., Рагимов А.А. и др. Технологические варианты проведения высокообъёмного плазмафереза у детей // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 8-9.

Соловьёва И.Н., Алексеева Л.А., Джасим Г.А. и др. Трансфузиологическая гемокоррекция у пациентов дилятационной кардиомиопатией // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 17-18.

Соловьёва И.Н., Рагимов А.А. Плазмаферез в реконструктивной хирургии и трансплантологии // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 19-20.

Соловьёва И.Н., Рагимов А.А., Чарная М.А. и др. Протокол заготовки аутоплазмы у пациентов, оперируемых в условиях искусственнного кровообращения // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 94.

Соловьёва И.Н., Рагимов А.А., Алексеева Л.А., Байрамалибейли И.Э. Плазмаферез при механической желтухе // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 71.

Словьёва И.Н., Рагимов А.А., Чарная М.А. и др. Плазмаферез после операций на аорте и магистральных артериях // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 72.

Соринсон С.Н. Вирусные г епатиты. - СПб.: Теза, 1998. - 331 с.

Соринсон С.Н., Корочкина О.В., Фролов А.В. и др. Трансформация острого вирусного гепатита В в хронический // Клин. мед. - 1996. - Т. 74, № 2. - С. 37-40.

Старостин А.В., Кирковский В.В., Гапанович В.Н., Ровдо И.М. // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 73-74.

Стрелец Н.В., Деревлев Н.Н. Применение плазмафереза в наркологии // В сб.: Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине.- М., 1999. – С. 103.

Стрелец Н.В., Деревлев Н.Н., Уткин С.И. Комплексное применение мембранного плазмафереза и низкоинтенсивного лазерного облучения крови (НЛОК) при лечении героиновой наркомании и алкоголизма // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002 . - С. 175.

Стрепетова Н.А., Бритов А.И., Самотолкин А.К., Олферьев А.М. Эффеект плазмафереза на уровни артериального давления и липидов крови у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. - № 5. – С. 20-25.

Стрижаков А.Н., Мусаев З.М., Меликова Н.Л., Мельников В.А. Дифференцированный подход к профилактике гестоза и плацентарной недостаточности у беременных групп риска // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 3. - С. 14-17.

Стукалова Л.А., Петров Н.А., Рогозина М.А. Применение плазмафереза в комплексной терапии больных шизофренией с терапевтической резистентностью // Обозр. психиатр. и мед. психол. – 1991. – № 2. – С. 67-69.

Стуков Б.В., Портной О.А., Попов Д.В., Глущенко Г.П. и др. Применение экстракорпоральной гемокоррекции у больных с тяжёлыми формами хронического вирусного гепатита // В сб. Эфферентные и физико-химические методы терапии. – Могилёв, 1998. – С. 81-83.

Суворова К.Н., Гаджигороева А.Г. Гнёздная алопеция. Часть 1. Этиология и патогенез // Вестн. дерматол. 1998. – № 5. – С. – 67-73.

Сура В.В., Борисов И.А., Камаева О.И., Филиппова В.Г. Диабетическая и подагрическая нефропатия (некоторые аспекты) // Тер. арх. – 1995. – Т. 67, № 8. – С. 3-5.

Сыроедова О.Н., Третьяк Е.Б., Ченцова О.Н., Сучков С.В. Роль фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе диабетической ретинопатии // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 424.

Табакьян Е.А., Заруба А.Ю., Кухарчук В.В. Плазмаферез в лечении рефрактерной артериальной гипертонии // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 60.

Танько О.П., Зуб Л.И., Чадаев В.Е., Выговская Л.А. Значение иммунологического компонента в патогенезе HELLP-синдрома // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 79-82.

Таскаев И.И. Гистохимические и гистологические изменения в печени крыс при экспериментальной интоксикации и последующей беременности. // Арх. анат. - 1979. - Т. 76, № 2. - С. 49-54.

Татаринов Н.А. Оценка эффективности дискретного плазмафереза в комплексной терапии разлитого перитонита у детей // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 105-106.

Татарский А.Р., Чеглекова Т.А., Бобков Е.В. Пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с плазмаферезом в лечении больных бронхиальной астмой // Тер. арх. - 1995. - Т. 67, № 6. - С. 30-32.

Таусон И.В., Кураева Ю.И., Петров М.М., Калинин Н.Н. Роль плазмообмена в комплексном лечении больного гемофилией А, осложнённой наличием ингибитора к VIII фактору // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 66.

Теплякова Д.В., Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Остапенко В.А. Ишемическая болезнь мозга в условиях низкоуровневого радиационного воздействия:

некоторые гематологические аспекты. Сообщение 2. Особенности состояния эритрона и реологических свойств крови // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 32-35.

Теребов С.Д., Титков О.А., Соловьёв А.П. и др. Пути использования гравитационного и фильтрационного плазмафереза в амбуаторно-поликлинической практике // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2005. - С. 126-127.

Теребов С.Д., Гранкин В.И., Хорошилов С.Е. и др. Применение плазмаферехза на ранних стадиях лечения пострадавших с синдромом длительного сдавления // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 9-10.

Терещенко И.В., Каюшева Н.В. Актуальные вопросы аутоиммунного тиреоидита // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 120.

Техническое руководство американской ассоциации банков крови / Пер. с англ., Милан, Европейская школа трансфузионной медицины. – 2000. – 1056 с.

Титюхина М.В., Карпина Н.Л. Экстракорпоральные методы в комплексном лечении туберкулёзной инфекции // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 47.

Титюхина М.В., Батыров Ф.А. Комбинированная эфферентная терапия в комплексном лечении гепатита у больных туберкулёзом // Тезисы докл. XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 41.

Титюхина М.В., Батыров Ф.А., Яровая Ж.Ю., Семенцова И.Г. Плазмаферез у больных туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 78.

Тихомиров И.И., Нестеров Ю.А., Ломарева Н.И., Демина Р.Я. Опыт применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении больных с ревматолидным артритом // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 125-126.

Тонконогов А.Ф., Ноздрачёва Т.Н., Никоненко А.С., Гаврилов А.О. Опыт применения гравитационного плазмафереза в сочетании с внутривенным лазерным облучением крови у больных, перенесших АКШ // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 61.

Третьяк Е.Б., Трубилин В.Н., Сыроедова О.Н., Сучков С.В. Специфические и неспецифические аутоантитела в патогенезе локализованных форм аутоиммунного воспаления // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 425-426.

Турков О.В. Роль иммунных и гемостатических нарушений в патогенезе хронической фетоплацентарной недостаточности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Чита. - 1998. - 20с.

Турьянов А.Х., Кудинов В.И., Муфазалов А.Ф. и др. Эфферентные методы в лечении наркомании и алкогольного делирия // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 73-74.

Тхай Н.В., Калинин Н.Н., Соколова М.Ю. и др. Использование плазмафереза в комплексном лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 79.

Убайдуллаев А.М., Ташпулатова Ф.К., Казаков К.С. Частота и характер рецидивов побочных реакций у лиц с разными фенотипами гаптоглобина при химиотерапии туберкулёза лёгких // Пробл. туб. - 1998. - № 4. - С. 23-24.

Углов Ф.Г. Пути развития клинической медицины в XXI веке // Вестн. хир. - 1997. - Т.56, № 6. - С. 12-15.

Умбрумянц Д.В., Мамаева Т.М., Абрамова Е.Н. Иммуноконфликт между матерью и плодом, его профилактика и лечение // В сб. Методы гравитационной хирургии крови и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии. - М., 1996. - С. 77- 88.

Успенский В.М., Ващенков В.М., Луценко А.А., Семёнов В.В. Состояние клеточного иммунитета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с неблагоприятным течением // Тер. арх. - 1983. - № 2. - С. 18-21.

Уткин С.И., Деревлев Н.Н., Постников А.А. и др. Терапия алкогольного абстинентного синдрома // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 81.

Учайкин С.Ф., Нисневич Н.И., Чередниченко Т.Ф. Вирусные гепатиты у детей. - М., 1995. - 305 с.

Федоровский Н.М. Непрямое электрохимическое окисление крови и плазмы как временная альтернатива гемодиализу // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 176.

Фёдорова Т.А. Возможности применения методов гемафереза в профилактике и лечении гемолитической болезни плода и новорождённого // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 53-58.

Фёдорова Т.А., Рогачевский О.В., Очан А.С., Заварзина О.О. Влияние прерывистого плазмафереза в сочетании с 10% ГЭК (рефторан плюс) на показатели системы гемостаза у беременных с гиперкоагуляционным синдромом // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 21-25.

Фёдорова Т.А., Ререкин И.А., Пальчевская С.В. Применение гемафереза и фотомодификации крови в лечении больных при ургентных заболеваниях в гинекологии // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 76-77.

Фёдорова Т.А., Цахилова С.Г., Рогачевский О.В., Мамедова С.Ю. Плазмаферез и эндоваскулярное лазерное облучение крови в лечении женщин с хронической герпесвирусной инфекцией // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 74-77.

Фёдорова Т.А., Фотеева Т.С. Возможности использования плазмафереза в лечении климактерического и предменструального синдрома // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 77-82.

Фёдорова Т.А., Фотеева Т.С., Рогачевский О.В. и др. Плазмаферез в профилактике и лечении гемолитической болезни плода и новорождённого // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 70.

*Фёдорова Т.А., Кузьмичёв Л.Н., Очан А.С. и др. И*спользование плазмафереза в подготовке женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО и ПЭ // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 69.

Фёдорова Т.А., Аппалуп М.В., Митря И.В. Динамика титра Rh-антител у беременных женщин с резус-сенсибилизацией под влиянием плазмафереза // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2005. - С. 27-28.

Фёдорова Т.А., Рогачевский О.В., Аппалуп М.В., Таку Т.В. Современные технологии кровесбережения в акушерстве // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 97.

Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма // В кн.: Аллергология / Под ред. Г.Б.Федосеева. – СПб, 2001. – Т. 2. – С. 64-138.

Филоненко И.В., Коновалов Г.А. Реоферез в комплексном лечении нарушения кровообращения в диске зрительного нерва // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 63-64.

Филько В.Н., Перетягин С.В., Тваладзе И.А. Лечебный плазмаферез в сочетании с ультрафиолетовым облучением крови у больных с ИБС, гиперхолестеринемией // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 140.

Филько В.Н., Петрягин С.В., Акифьева О.А. Плазмаферез в сочетании с фотомодификацией крови у кардиологических больных // В сб. Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине.- М., 1999. – С. 106-107.

Филько В.Н., Петрягин С.В. Эфферентная и квантовая терапия в комплексном лечении хронического гепатита алкогольной этиологии // Тез. докл. VIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2000. - С. 62.

Флёров Г.Н., Мчедлишвили Б.В., Бреслер С.Е., Коликов В.М. и др. Способ фильтрации растворов или суспензий, микроорганизмов и/или белков // Авт. свид. СССР, № 520778, БИ, 1977.

Фомин А.М., Бирюшов В.И. Оптимизированный обменный плазмаферез в комплексном лечении механической желтухи // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 49-50.

Фомин А.М., Рябцева А.А., Аладдин А. Эффективность плазмафереза при остром послеоперационном увеите // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 50.

Фомин А.М., Сатюков А.Г., Брехачева Г.Е. Плазмаферез при системных воспалительных реакциях у больных с гнойно-септическими заболеваниями // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 45-46.

Фомин А.М., Кошелев Р.В., Бирбшов В.И. и др. Коррекция волемии с использованием анализатора баланса водных секторов при проведении плазмафереза у больных механической желтухой // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 47-48.

Фомин А.М., Кошелев Р.В., Биктимиров Р.Г. и др. Плазмаферез при гнойно-септических осложнениях после операции удаления опухоли головного мозга // Тезисы докл. XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 45.

Фомин А.М., Рябцева А.А. Лечебный плазмаферез при остром послеоперационном увеите // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 84.

Фомин А.М., Смыгалина Л.В., Брехачева Г.Е. Плазмаферез при системных воспалительных реакциях у больных с гнойно-септическими заболеваниями // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 85.

Фомин М.Д. Аутодонорство при беременности // В сб. Методы гравитационной хирургии крови и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии. - М., 1996. - С. 95-101.

Фомин М.Д., Соколова Ю.Ю. Оптимизация инфузионно-трансфузионной терапии при массивной акушерской кровопотере // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 42-45.

Фомина Л.А., Герасимова М.М. Клинико-иммунологический анализ при дисциркуляции в вертебро-базиллярной системе // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 420.

Фотеева Т.С., Калинина Е.А., Назаренко Т.А и др. Плазмаферез в комплексной терапии синдрома гиперстимуляции яичников // В сб. Методы гравитационной хирургии крови и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии. - М., 1996. - С. 125-134.

Фотеева Т.С., Абубакирова А.М., Прилепская В.Н. и др. Результаты лечения плазмаферезом больных с климактерическим синдромом // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 142.

Фотеева Т.С., Очан А.С., Калинина Е.А. Современные принципы интенсивной терапии тяжёлых форм синдрома гиперстимуляции яичников // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 88-90.

Фотеева Т.С., Фёдорова Т.А., Прилепская В.Н., Очан Т.Б. Динамика изменений некоторых показателей системы гемостаза у женщин с климактерическим синдромом в условиях проведения плазмафереза // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 73.

Фотеева Т.С. Современные технологии в лечении тяжёлого климактерического синдрома / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 145-153.

Фотеева Т.С. Влияние курса лечебного плазмафереза на липидный спектр крови больных с климактерическим синдромом // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 51.

Фотеева Т.С. Изменение показателей качества жизни больных с климактерическим синдромом в условиях плазмафереза // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 56-57.

Фотеева Т.С. Возрастные изменения функции эндокринных желёз и характер ответной реакции на проведение курса плазмафереза // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 77.

Фурсова З.К., Фотеева Т.С., Прилепская В.Н., Абубакирова А.М. Использование метаболической терапии у женщин в пременопаузе в условиях плазмафереза // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 63.

Хаютина Т.Л., Волкова В.Н., Коновалов Г.А. и др. Применение экстракорпоральных методов лечения у больных сахарным диабетом 2-го типа // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 69-70.

Хаютина Т.Л., Коновалов Г.А., Борисов И.А. и др. Терапевтический плазмаферез в коррекции гиперхолестеринемии при сахарном диабете 2-го типа // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 74.

Хаютина Т.Л., Коновалов Г.А., Чебышев А.Н. и др. Лечебный плазмаферез при впервые выявленном сахарном диабете II типа // Тез. докл. XIV конф. моск. общества гемафереза. - М., 2006. - С. 52.

Хаютина Т.Л., Балаболкин М.И., Коновалов Г.А. и др. Пути коррекции липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа // Вестник МЕДСИ. – 2008-2009. – № 2. – С. 38-43.

Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Кодзасова З.А., Макацария А.Д. Сомнительные формы антифосфолипидного синдрома // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 29-31.

Хоменко А.Г. Клинические и эпидемиологические аспекты контролируемой химиотерапии укороченной длительности // Пробл. туб. - 1998. - № 4. - С. 16-20.

Хохлов Е.С., Шабанов И.В., Лозовой К.Н., Еркина Г.В. Сравнительный анализ методов эфферентной терапии при лечении детей с гемолитико-уремическим синдромом // Тез. докл. X конф. моск. общества гемафереза. - М., 2002. - С. 28-29.

Хохлова О.И. Структурно-функциональное состояние эритроцитов периферической крови при использовании метода плазмообменов экстракорпорально термически модифицированной аутоплазмой у больных острым инфарктом миокарда: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Кемерово. - 1998. - 22 с.

Цахилова С.Г., Орджоникидзе Н.В. Инфекционные заболевания в акушерстве и гинекологии // В сб. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии . - М.: МИА, 1998. - С. 82-102.

Цахилова С.Г., Абубакирова А.М. и др. Состояние иммунной системы у беременных с вирусной инфекцией в условиях плазмафереза и ЭЛОК // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 154.

Цуман В.Г., Наливкин А.Е. Дискретный плазмаферез в борьбе с аутоиммунной агрессией при миастении у детей // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 46-47.

Цхомария М.Г., Ветров В.В., Бабий О.В. Эфферентная терапия у беременных с хронической урогенитальной патологией // Труды XIV конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2006. – С. 53.

Чайка А.В., Носенко Е.Н., Чека Н.Э. и др. Плазмаферез в реабилитации репродуктивного здоровья у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Информационный архив. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 58-61.

Чайка А.В., Носенко Е.Н., Чека Н.Э. и др. Эфферентные методы в реабилитации репродуктивного здоровья пациенток с синдромом поликистозных яичников // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 75.

Чайка А.В., Носенко Е.Н., Чека Н.Э., Яковец А.М. Плазмаферез в реабилитации пациенток с кломен-резистентными формами СПКЯ после эндохирургической стимуляции овуляции // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.1. – С. 109-115.

Чайка В.К., Демина Т.Н. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения. – Севастополь: «Вебер». – 2003. – 261 с.

Чайка В.К., Демина Т.Н. Антифосфолипидный синдром. – Донецк: Норд-Пресс. – 2004. – 236 с.

Чайка В.К., Чермных С.В., Демина Т.Н. Опыт организации и результаты применения экстракорпоральных методов гемокоррекции в акушерской клинике // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 9-19.

Чайка В.К., Ельская С.Н., Пилипенко О.Н., Чермных С.В. Опыт использования плазмафереза с целью коррекции нарушений системы гемостазха у беременных с преэклампсией средней степени тяжести // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 106-109.

Чайка В.К., Шемякина Н.Н. Применение дискретного плазмафереза при лечении беременных с рецидивирующим генитальным герпесом // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 33-37.

Чайка В.К., Ельская С.Н., Демина Т.Н., Роговая О.Н. Коррекция гемостазиологических нарушений у пациенток с преэклампсией аутоиммунного генеза с использованием лечебного плазмафереза // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 77.

Чайка В.К., Роговая О.Н., Чермных С.В. Цитомегаловирусная инфекция – актуальная проблема современного акушерства в связи с возможной трансмиссией вируса от матери к плоду / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 67-69.

Чайка В.К., Роговая О.Н. Особенности течения и интенсивной терапии послеродовых гнойно-воспалительных осложнений плазмафереза // Труды XIV конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2006. – С. 53-54.

Чайка В.К., Демина Т.Н., Гошкодеря И.Ю. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом и рецепторной недостаточностью // Сб. научных работ Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Киев:Интермед, 2006. – С. 695-701.

Чайка В.К., Жилка Н.Я., Сурина Н.В. и др. В кн.: Инфекции в акушерстве и гинекологии. – Донецк, 2006. – С. 124-138.

Чайка В.К., Чермных С.В., Демина Т.Н. Возможности применения эфферентной терапии: 15-летний опыт работы акушерского центра гемокоррекции в универсистетской клинике // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.1. – С. 4-14.

Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х. Эндогенная интоксикации в хирургии. // Вест. Хир. - 1990. - № 4. - С. 3-8.

Чаленко В.В., Пастухова Н.К., Андожская И.В. Стратегия плазмафереза при неотложных состояниях // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 19-20.

Чахирева Н.Е., Луканов Н.А., Осипова Л.В., Борисова М.Ф. Роль паразитарной инфекции у больных хронической рецидивирующей крапивницей // Астма. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 87.

Чебышев А.Н., Коновалов Г.А., Смольников И.С. и др. Возможность и безопасность длительного афереза липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклерозом крупных артерий и гиперхолестеринемией, резистентных к диете и медикаментозной терапии // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 78.

Чемерис А.Н., Дмитриев А.А. Применение плазмафереза в комплексном лечении бронхиальной астмы // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 89.

Ченцова О.Б., Шебалин В.Н., Гречаный М.П. Сочетанное применение обменного плазмафереза с лазерным облучением крови в комплексном дечении эндогенных и травматических увеитов (Методические рекомендации) // М., 1994. - 18 с.

Ченцова О.Б. Клинико-иммунологические критерии прогноза течения увеитов // Вестн. офтальмол. - 1999. - № 2. - С. 23-25.

Чердынцев М.Г., Румянцев Н.Н., Путцшков А.Ю., Теребов С.Д. Применение плазмафереза при лечении трофических язв голеней Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 50.

Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Гаврилова Т.В. и др. От иммунофизиологии к иммунопатофизиологии // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. –С. 242-243.

Черкашин Н.И. Применение внутрисосудистой фотомодификации крови в комплексной терапии больных хроническими дерматозами: Автореф. дисс…. канд. мед. наук. – СПб., 2000. – 25 с.

Чермных С.В., Кнуров И.Ю., Ильина И.А. Возможности гравитационного плазмафереза в комплексной терапии изоиммунизации по резус-фактору у беременных с отягощённым анамнезом // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 110-114.

Чермных С.В., Демина Т.Н., Кнуров Ю.И. Применение плазмафереза в комплексном лечении иммуноконфликтной беременности // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 79.

Чермных С.В. Опыт проведения лечебного непрерывного мембранного плазмафереза на аппарате «Гемофеникс» // Тез. докл. XIII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2005. - С. 81-82.

Чермных С.В., Демина Т.Н., Роговая О.Н. Комбинированое применение методов трансфузиологической гемокоррекции в лечении преэклампсии / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 64-65.

Чермных С.В. Влияние лечебного плазмафереза на динамику маркеров интоксикации у беременных с преэклампсией // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 100-103.

Чермных С.В. Современные методы трансфузиологической гемокоррекции в лечении инфекций. – В сб.: Инфекции в акушерстве и гинекологии. – Донецк, 2006. – С. 420-447.

Чермных С.В. Эфферентная терапия в комплексном лечении акушерских осложнений // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 63.

Черний В.И., Шраменко Е.К., Логвиненко Л.В. и др. Плазмаферез в комплексном лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 29-33.

Чижевский А.Л. Руководство по применению ионизированного воздуха в промышленности, сельском хозяйстве и медицине. - М., 1959. - 316 с.

Чирко В.В., Баринова И.Г., Чичкан А.Е. Применение плазмафереза в лечении опийной абстиненции // Вопр. наркол. - 1994. - № 2. - С. 45-46.

Чумаева Е.А., Осадчих В.Г., Гаврилов А.О. Коррекция нарушений липидного обмена и гемоциркуляции при помощи методов хирургии крови у больных диабетической ретинопатией // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003. - С. 66-67.

Чумаева Е.А., Осадчих В.Г. Необходимость комплексного лечения пожилых пациентов офтальмологического профиля // Тез. докл. XII конф. моск. общества гемафереза. - М., 2004. - С. 81.

Шабалин В.Н., Королёв В.М., Муромова С.И. Плазмаферез у лиц пожилого возраста с ишемической болезнью сердца. // Тез. докл. VI конф. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 14.

Шабров А.В., Радченко В.Г., Ермолов С.Ю. и др. Сочетанное использование плазмафереза, низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии больных хроническими неспецифическими заболеваниями печени // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1977. - С. 54-55.

Шаламов В.Ю., Веселова Н.Б., Миленин О.Б. и др. Эффективность применения отечественного сурфактанта из амниотической жидкости человека «Сурфактант HL» в комплексе интенсивной терапии новорождённых с респираторным дистресс синдромом // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. - 1999. - Т. 44. № 4. - С. 29-34.

Шанина Н.Ю., Шапкин Ю.Г., Кондратьев П.М. Аутоиммунный фактор в патогенезе язвенной болезни, осложнённой кровотечением // Аллергия и иммунология. - 2001. – Т. 2, № 2. – С. 140.

Шано В.П., Нестеренко А.Н., Джошуа Т.В. Методы активной детоксикации в лечении нарушений функции печени у наркоманов // Тез. докл. VI конфр. моск. общества гемафереза. - М., 1998. - С. 96.

Шано В.П., Нестеренко А.Н., Джоджуа Т.В. Плазмаферез в лечении аутоиммунного тиреоидита - зоба Хашимото // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 150.

Шано В.П., Саламатина М.В., Жук А.Е. Опыт применения внутривенного лазерного освячения крови у больных с сочетанием гипертонической и ишемической болезни сердца // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 152.

Шано В.П., Саламатина М.В., Жук А.Е. Опыт применения прерывистого плазмафереза в комплексном лечении хронического гепатита алкогольного генеза // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 153.

Шано В.П., Демчук О.В., Гладкая С.В. и др. Технология плазмафереза в предоперационном периоде больных с атеросклерозом аорты // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 85.

Шаповал А.Н. Клещевой энцефалит. – Медицина, 1980. - 252 с.

Шведов А.К., Гуревич К.Я. Эффективность экстракорпоральной гемокоррекции при инфекционных заболеваниях // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1, № 2. - С. 42-45.

Шевелева Г.А., Акиньшина В.С., Федорова Т.А., Бакуридзе Э.М. Особенности реактивности организма женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия при лечебном применении плазмафереза в сочетании с озонотерапией // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 78.

Шевкунов С.В., Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Абдурахимов С.М. Эфферентные методы в лечении бронхиальной астмы (обзор литературы) // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1, № 4. - С. 19-28.

Шевченко И.А., Кельман Е.В. Применение плазмафереза в кардиологической клинике // В сб. Лечебный плазмаферез. - СПб., 1997. - С. 53.

Шевцова О.М., Шаповалова Н.В., Белошевская Т.В., Коробчевский В.В. Методы детоксикации в интенсивной терапии деструктивного панкреатита // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 90-91.

Шевцова О.М., Шаповалова Н.В., Белобородова Л.Л. Эффективность плазмафереза в профилактике и терапии синдрома полиорганной недостаточности при абдоминальном сепсисе // Тезисы докл. XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 42.

Шегай М.М., Кешилева З.Б., Акышбаева Г.А. Роль некоторых цитокинов в развитии псориаза // Вестн. дерматол. - 1998. - № 5. - С. 7-11.

Шейнкман В.Л. Лимфоциты и их субпопуляции в крови больных распространённым псориазом // Вестн. новых мед. технологий. - 1998. - Т. V, № 3-4. - С. - 51-52.

Шелухин В.А., Костюченко А.Л. Эфферентная терапия при заболеваниях и поражениях почек // Эфферентная терапия / Под ред. А.Л.Костюченко. – СПб: Фолиант, 2003. – С. 268-302.

Шелягина Е.Д. Плазмаферез в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. Прогностические критерии эффективности: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 1999. - 28 с.

Шемякина Н.Н. Опыт использования плазмафереза в комплексном лечении беременных с рецидивирующим генитальным герпесом // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.1. – С. 67-71.

Шестенко О.П., Никонов С.Д., Мертвецов Н.П. Прокальцитонин. Диагностиченский и прогностический параметр инфекции и воспаления. – Новосибирск: Наука, 2005. – 93 с.

Шехтман М.М. Острые вирусные гепатиты: перинатальные исходы // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 4. – С. 3-6.

Шилов В.Н., Сергиенко В.И. Новые подходы к изучению патогенеза и лечению псориаза // Вестн. дерматол. - 1998. - № 3. - С. 49-52.

Шихрагимов В.А. Патогенетическое обоснование озонотерапии нейроциркуляторной дистонии: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2009. – 29 с.

Шишагина С.В., Баюклин А.В. Плазмаферез в предоперационной подготовке больных с тиреотоксикозом // Тез. докл. IX конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 49-50.

Шмелёв Е.И. Экстракорпоральные методы лечения в пульмонологии // Пульмонология. - 1991. - № 2. - С. 34-38.

Шмелёв Е.И. Бронхообструктивный синдром и его коррекция у больных туберкулёзом лёгких // Consilium Medicum. – 2004. – Т.6, №4. – С.254-256.

Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Рощев И.П. Комплексное лечение инфекционных деструктивных заболеваний лёгких с применением криоплазменно-антиферментной терапии // Грудная хирургия. – 1988. - № 5. – С. 44-46.

Шпиленя Л.С., Рукавишников В.М., Пертнев С.В. Перспективы использования методов экстракорпоральной гемокоррекции в психиатрической практике // Эфферентная терапия. - 1995. - Т. 1, № 2. - С. 68-70.

Шрамко О.Ю. Экстракорпоральный и комбинированный тромболизис в комплексном лечении инфаркта у пожилых больных // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 83.

Штырёва Е.М. Плазмаферез у больных апластической анемией // В кн.: «Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения». – М., 2006. – С. 42-43.

Шубина Т.И., Очан А.С., Рогачевский О.В., Фёдорова Т.А. Плазмаферез в комплексном лечении плацентарной недостаточности в клинике привычной потери беременности // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 53.

Шувалова Е.П., Антонова Т.В. Биохимические аспекты патогенеза вирусных гепатитов. // Тер. арх. - 1996. - № 2. - С. 8-10.

Шумаков В.И., Морозов Б.Н. и др. Первый опыт применения плазмафереза в интраоперационном периоде при повторной пересадке почечного трансплантата // Тез. докл. V конф. моск. общества гемафереза. - М., 1997. - С. 63.

Щербак В.А., Цапп А.В., Цапп Е.Г. Результаты лечения детей с гастродуоденитом с использованием плазмафереза // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 84.

Щербакова И.В., Ермакова С.А., Сиряченко Т.М. и др. Дегрануляционная активность нейтрофилов и аутоантитела к фактору роста нервов у больных шизофренией // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 134.

Щукина Н.Н. Лечебный плазмаферез как метод детоксикации и иммунокоррекции в клинической практике // В сб.: «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии», матер. конференции. – М. – 2007. – С. 43-45.

Щукина Н.Н. Применение плазмафереза у больного с печёночной энцефалопатией на фоне хронического гепатита С // Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа. – М., 2009. – С. – 94.

Эндер Л.А., Лобаков А.И., Лехтман А.М. Экстракорпоральная детоксикация в абдоминальной хирургии. - М., 1992. - 224 с.

Энтеросорбция / Под ред. Н.А. Белякова. - Л.: ЦСТ. - 1991. - 329 с.

Эфендиев И.Н., Максудов А.С. Лечебный плазмаферез в комплексной терапии укусов ядовитых змей // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 57-58.

Эфендиева Н.Э., Наврузов И.У., Сафаралиева Э.С. Плазмаферез и экстракорпоральная иммунофармакотерапия у больных рецидивирующей крапивницей // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 86.

Яковлева И.И., Тимохов В.С., Пестряков Е.В. и др. Кинетика лактата при постоянной гемодиафильтрации у критически тяжёлых больных с синдромом системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточностью // Анестез. и реаниматол. – 2000. - № 3, С. 34-38.

Ярустовский М.Б. Современные подходы экстракорпоральной терапии в комплексном лечении сепсиса // Тезисы докл. X съезда анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2006. - С. 496-497.

Abele M., Weller M., Mescheriakov S. et al. Cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase autoantibodies // Neurology. - 1999. - Vol. 52, № 4. - P. 857-859.

Aboutwerat A., Pemberton P., Smith A. et al. Evidence of oxidative stress in early atage primare biliary cirrhosis // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 1. – P. A60.

Abramov Y., Elchalal U., Schenker J.G. Obstetric outcome of in vitro fertilixed pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study // Fertil. Steril. - 1998. - Vol. 70, № 6. - P. 1070-1076.

Agishi T., Kaneko I., Hasuo Y. et al. // Double filtration plasmapheresis. – Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. – 1980. – Vol. 26. – P. 406-411.

Agishi T., Kaneko I., Hasuo Y. et al. Double Filtration plasmapheresis // Ther. Apher. – 2000. – Vol. 4, № 1. – P.29-33.

Agnello-Dimitrijevic W., Moore P.M. Plasmapheresis in CNS-SLE // Neurology. - 1994. - Vol. 44, № 4. - Suppl.2. - P. A276-277.

Ahmad I., Owens D., Ahmed W. et al. To assess the quality of life and symptoms in chronic hepatitis C virus (HCV) infection in the absence of cirrhosis // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 1. – P. A54.

Ahsan N. Acute renal failure following immunoglobulin therapy // Am. J. Nephrol. - 1996. - Vol. 16, № 6. - P. 532-536.

Aithal P.G., Day C.P. The natural history of histologically proved drug induced liver disease // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 5. – P. 731-735.

Aizawa Y., Fukatsu R., Takamaru Y. et al. Amino-terminus truncated apolipoprotein E in the major species in amyloid deposits in Alzheimer's disease // Brain Res. - 1997. - Vol. 768, № 1-2. - P. 208-214.

Akalin E., Dinavahi R., Friedlander R. et al. Addition of plasmapheresis decreases the incidence of acute antibody-mediated rejection in sensitized patients with strong donor-specific antibodies // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 1160-1167.

Akanli L.F., Trasi S.S., Thuraisamy K. et al. Neonatal middle cerebral artery infarction: association with elevated maternal anticardiolipin antibodies // Am. J. Perinatol. - 1998. - Vol. 15, № 6. - P. 399-402.

Alexander F.E. Blood transfusion and risk of non-Hodgkin lymphoma // Lancet. – 1997. – Vol. 350, № 9089. – P. 1414-1415.

Al-Hamoud H., Alhumoud E., Al-Hilali N. Therapeutic plasma exchange for acute hyperlipidemic pancreatitis: a case series // Ther. Apher. Dial. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 202-204.

Allain J.-P. Emerging viruses in blood transfusion // Vox Sang. - 1998. - Vol. 74, Suppl. 2. - P. 125-129.

Allalam A., Barth D., Heathcote E.J. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrosis: case reports // Can. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 505-507.

Amri K., Freund N., Vilar J. et al. Adverse effects of hyperglycemia on kidney development in rats // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 11. – P. 2240-2245.

Anan I., El-Salhy M., Ando Y. et al. Colonic endocrine cells in patients with familial amyloidotic polyneuropathy // J. Intern. Med. – 1999. – Vol. 245, № 5. – P. 469-473.

Andrews P.I., Dicter M.A., Bercovic S.F. et al. Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis // Neurology. – 1995. – Vol. 46, № 1. - P. 242-246.

Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Clermont G. et al. ARDS: where do all the dollars go? // Chest. - 1996. - Vol. 110, № 4. - Suppl. - P. 58S.

Anlar B., Yimaz V., Saruhan-Direskeneli G. Long remission in muscle-specific kinase antibody-positive juvenile myasthenia // Pediatr. Neurol. – 2009. – Vol. 40, № 6. – P. 455-456.

Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K. et al. Aerosolized surfactant in adults wiyh sepsis-induced acute respiratory distress syndrome // N. England J Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1417-1421.

Aoyama Y., Nagasawa C., Nagai M., Kitajima Y. Severe pemphigus vulgaris: successful combination therapy of plasmapheresis followed by intravenous high-dose immunoglobulin to prevent rebound increase in pathogenic IgG // Eur. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 557-560.

Appenzeller U., Meyer C., Menz G. et al. IgE-mediated reactions to autoantigens in allergic diseases // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 193-196.

Arakawa M., Takamura K., Honda K. et al. Supressive effect of anticardiolipin antibody on the proliferation of human umbilical vein endothelial cells // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71, № 6. – P. 1103-1107.

Arbustini E., Grasso M., Porcu E. et al. Enteroviral RNA and virus-like particles in the skeletal muscle of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. - 1997. - Vol. 80, № 9. - P. 1188-1193.

Arieff A.I. Fatal postoperative pulmonary edema. Pathogenesis and literature review // Chest. – 1999. – Vol. 115, № 5. – P. 1371-1377.

Arioshi K., Shinohara K., Ruirong X. Thrombotic thrombocytopenic purpura caused by ticlopidine, successfully treated by plasmapheresis // Am. J. Hematol. - 1997. - Vol. 54, № 2. - P. 175-176.

Artero M.L., Sharma R. et al. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis // Am. J. Kid. Dis. - 1994. - № 23. - P. 574-581.

Asanura Y., Sato T., Kotanagi H. et al. Tretment of multiple organ failure through sepsis by surgery and blood purification // Ther. Apher. Dial. 2004. – Vol. 8, № 3. – P. 185-189.

Asawanonda P., Khoo S.W., Fitzpatrick T.B., Taylor C.R. UV-A1 for keloid // Arch. Dermatol. - 1999. - Vol. 135, № 3. - P. 348-349.

Ashizawa T., Matsuno N., Yokoyama T. et al. The role of plasmapheresis therapy for perioperative management in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation // Transplant. Proc. – 2006. – Vol. 38, № 10. – P. 3629-3632.

Assessment of plasmapheresis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the AMERICAN Academy of neurology // Neurology. - 1996. - Vol. 47, № 3. - P. 840-843.

Avendano G.F., Agrawal R.K., Bashey R.I. et al. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 7. – P. 1443-1447.

Baharav E., Merimski O., Shoenfeld Y. et al. Thyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo // Clin. Exp. Immunol. - 1996. - Vol. 105, № 1. - P. 84-88.

Baisch J.M., Weeks T., Giles R. et al. Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Eng. J. Med. - 1990. - Vol. 322, № 24. - P. 1836-1841.

Balasch J., Creus M., Fabregues F. et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study // Hum. Reprod. – 1996. – Vol. 11, № 3. – P. 387-391.

Baltazares M., Mendoza F., Dábaque J., Reyes P.A. Antiaorta antibodies and Takayasu arteritis // Int. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 66, Suppl. 1. - P. 183-187.

Bambauer R., Schiel R., Latza R. Low density lipoprotein apheresis in treatment of hyperlipidemia: experience with four different technologies // Ther. Apher. – 2000. – Vol. 4, № 3. – P. 213-217.

Bamichas G., Natse T., Christidou F. et al. Pkfsma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis // Ther. Apher. Dial. – 2002. – Vol. 6, № 3. – P. 225-228.

Barcat D., Constans J., Guérin V. Antiprothrombin autoantibodies and portal vein thrombosis without antiphospholipid antibodies // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 27, № 5. – P. 941-945.

Barnabe V., Sinigaglia F. Molecular mimicry and T cell-mediated autoimmune disease // J. Exp. Med. - 1997. - Vol. 185, № 9. - P. 1529-1531.

Barr M.L., Meiser B.M., Eisen H.J. et al. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, № 24. – P. 1744-1751.

Barsness G.W., Peterson E.D., Ohman E.M. et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angiplasty // Circulation. - 1997. - Vol. 96, № 8. - P. 2551-2556.

Bartlett R.H., Schreiner R.J., Lewis D.A. et al. Extracorporeal life support (ESLS) for ARDS // Chest. - 1996. - Vol. 110, № 4. - Suppl. - P. 59S.

Batocchi A.P., Evoli A., Di Schino C., Tonali P. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis // Ther. Apher. – 2000. – Vol. 4, № 4. – P. 275-279.

Batstra M.R., Bruining G.J., Aanstoot H-J. Antibody screening in a population of children // Ann. Med. - 1997. - Vol. 29, № 5. - P. 453-460.

Baty V., Blain H., Saadi L. et al. Fatal myocardial infarction in an elderly woman with the severe ulcerative colitis: What is the role of steroids? // Am. J. Gastroenterol. - 1998. - Vol. 93, № 10. - P. 2000-2001.

Baur L.A., O'Connor J., Pan D.A., Storlien L.H. Relationship between maternal risk of insulin resistance and the child's muscle membrane fatty acid composition // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 1. – P. 112-116.

Bavdekar A., Yajnik C.S., Fall C.H.D. et al. Insulin resistance syndrome in 8-year-old indian children. Small at birth, big at 8 years, or both? // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 12. – P. 2422-2429.

Baynes J.W., Thorpe S.R. Role of oxidative stress in diebetic complications. A new perspective on an old paradigm // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 1. – P. 1-9.

Beeck H., Hellstern P. In vitro characterization of solvent / detergent-treated human plasma and a quarantine fresh frozen plasma // Vox Sang. - 1998. - Vol. 74, Suppl. 1. - P. 219-223.

Bell D.M. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview // Am. J. Med. - 1998. - Vol. 102, № 5B. - P. 9 - 15.

Bellentani S., Pozzato G., Saccoccio G. et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus relevated liver disease in the general population: report from the Dionysos study // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 6. – P. 874-880.

Belperio J.A., Weigt S.S., Fishbein M.C., Lynch J.P. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 108-121.

Ben David Y., Warner E., Levitan M. et al. Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma patients treated with plasmapheresis // Cancer. - 1996. - Vol. 78, № 10. - P. 2153-2156.

Bennett W.G., Inoue Y., Beck J.R. et al. Estimated of the cost-effectiveness of a single course of interferon-α2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C // Ann. Intern. Med. - 1997. - Vol. 127, № 10. - P. - 855-865.

Benson M.D. Aging, amyloid, and cardiomyopathy // New Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336, № 7. - P. 502-504.

Bergasa N.V. Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy // Clin. Liver. Dis. – 2008. – Vol. 12, № 2. – P. 385-406.

Berger A., Schrarer I., Doerr H.W. et al. Infection with hepatitis G virus in immunoglobulin recepients // Lancet. - 1997. - Vol. 349, № 9046. - P. 207.

Bernard C.C.A., Johns T.G., Slavin A. et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: a novel candidate autoantigen in multiple sclerosis // J. Mol. Med. - 1997. - Vol. 75, № 2. - P. 77-88.

Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J. et al. The American-European consensus conference on ARDS: definition, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1994. - Vol. 149, № 9. - P. 818-824.

Berube C., Mitchell L., Silverman E. et al. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic events in pediatric patients with systemic lupus

erythematosus: a cross-sectional studt // Pediatr. Res. – 1988. – Vol. 44, № 3. – P. 351-356.

Betteridge D.J. LDL heterogenety: implications for atherogenicity in insulin resistence and NIDDM // Diabetologia. - 1997. - Vol. 40, Suppl. 2. - P. 149-151.

Beyreuther K., Masters C.L. The ins and outs of amyloid-β // Nature. - 1997. - Vol. 389, № 6652. - P. - 677-678/

Bianco A., Spiten M.A. Peripheral anergy and local immune hyperactivation in sarcoidosis: a paradox of birds of a feaver // Clin. Exp. Immunol. - 1997. - Vol. 110, № 1. - P. - 1-3.

Biasucci L.M., Liuzzo G., Fantuzzi G. et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalisation in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 16. – P. 2079-2084.

Biesenbach G., Grefinger P., Janko O., Zazgornik J. Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients // Clin. Nephrol. – 1997. – Vol. 48, № 3. – P. 146-150.

Billheden J., Boman J., Stegmayr B. et al. Glomerular basement membrane antibodies in hantavirus disease (hemorrhagic fever with renal syndrome) // Clin. Nephrol. – 1997. – Vol. 48, № 3. – P. 137-140.

Bingley P.J., Christie M.R., Bonifacio E et al. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives // Diabetes. - 1994. - Vol. 43, № 11. - P. 1304-1310.

Bingley P.J., Bonifacio E., Williams A.J.K. et al. Prediction of IDDM in the general population. Strategies based on combinations of autoantibody markers // Diabetes. - 1997. - Vol. 46, № 11. - P. - 1701-1711.

Birkenfeld A., Mukaida T. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles // Am. J. Reprod. Immunol. - 1994. - Vol. 31, № 1. - P. 65-68.

Bishoff S.C., Lorentz A., Schwengberg S. et al. Mast cells are an important cellular sourse of tumor necrosis factor α in human intestinal tissue // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 5. – P. 643-652.

Bistrian B.R. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response // Crit. Care Med. - 1999. - Vol. 27, № 3. - P. 452-453.

Bizollon T., Ducerf C., Trepo C. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 4. – P. 575-578.

Bjoro K., Haaland T., Skaug K., Froland S.S. The spectrum of hepatobiliary disease in primary hypogammaglobulinaemia // J. Intern. Med. – 1999. – Vol. 245, № 5. – P. 517-524.

Black A.J., McLeod H.L., Capell H.A. et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azayhioprine // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 129, № 9. - p. 716-718.

Bláha M. Extracorporeal LDL-cholesterol elimination in the treatment of severe familial hypercholesterolemia // Acta Medica (Hradec Kralove). – 2003. – Vol. 46, № 1. – P. 3-7.

Blanas E., Carbone F.R., Allison J. et al. Induction of autoimmune diabetes by oral administration of autoantigen // Science. - 1966. - Vol. 274, № 5293. - P. 1707-1709.

Boers M., Verhoeven A., Markusse H.M. et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis // Lancet. - 1997. - Vol. 350, № 9074.- P. - 309-311.

Boker K.H.W., Manns M.P. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis // Med. Klin. - 1995. - Vol. 90, № 7. - P. 411-423.

Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // Crit. Care Med. - 1996. - Vol. 24, № 7. - P. 1125-1128.

Bonnet D., de Lonlay P., Gautier I. Efficiency of metabolic screening in childhood cardiomyopathies // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19, № 5. – P. 790-793.

Bosch T., Schmidt B., Blumenstein M., Gurland H.J. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new lowdensity lipoproteins; adsorber compatible with human whole blood // Artif. Organs. – 1993. – Vol. 17. – P. 640-652.

Bosh T., Wendler T. State of the art of low-density lipoprotein apheresis in year 2003 // Ther. Apher. Dial. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 76-79.

Bosch T. Therapeutic apheresis – state of the art in the year 2005 // Ther. Apher. Dial. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 459-468.

Boumendil E.F. Mortality from non-cardiovascular disease and diabetes mellitus // Lancet. – 1998. – Vol. 351, № 9102. – P. 598-599.

Bouten M.J., Froon A.H., Gaillard C.A. et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 156, № 4 Pt 1. - P. - 1105-1113.

Bowman J.M. RhD hemolytic disease of the newborn // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, № 24. – P. 1775-1777.

Brashear H.R., Phillips L.H. Autoantibodies to GABAergic neurons and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome // Neurology. - 1991. - Vol. 41, № 10. - P. 1588-1592.

Brannagan Th.H., Nagle K.L., Lange D.J., Rowland L.P. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease // Neurology. - 1996. - Vol. 47, № 3. - P. 674-677.

Brannagan T.H. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies // Muscle Nerve. – 2009. – Vol. 39, № 5. – P. 563-578.

Brener Z., Gazzinelli R.T. Immunological control of Trypanosoma cruzi infection and pathogenesis of Chagas' disease // Int. Arch. Allergy Immunol. - 1997. - Vol. 114, № 2 . - P . 103-110.

Brimnes J., Halberg P., Jacobsen S. et al. Specificities of anti-neutrophil autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis (RA) // Clin. Exp. Immunol. - 1997. - Vol. 110, № 2. - P. 250-256.

Brito E.M., Barbosa A.J. Symptomatic eosinophilic esophagitis and esophageal candidiasis // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93, № 10. – P. 2003-2004.

Brooks-Worrell B.M., Starkebaum G.A., Greenbaum C. et al. Peripheral blood mononuclear cells of insulin-dependent diabetic patients respond to multiple islet cell proteins // J. Immunol. - 1996. - Vol. 157, № 12. - P. 5668-5674.

Brooks-Worrell B.M., Juneja R., Minokadeh A. et al. Cellular immune responses to human islet proteins in antibody-positive type 2 diabetic patients // Diabetes. - 1999. - Vol. 48, № 5. - P. 983-988.

Bruckert E., Baccara-Dinet M., Aschwege E. Low HDL-cholesterol is common in European Type 2 diabetic patients receiving treatment for dyslipidemia // Diabet. Med. – 2007. – V. 4, № 3. – P. 388-391.

Bruni R., Giannini G., Lercari G. et al. Cascade filtration for TTP: an effective alternative to plasma exchange with cryodepleted plasma // Transfus. Sci. – 1999. – Vol. 21, № 3. – P. 193-199.

Buchanan T.A., Xiang A.H., Kjos S.L. et al. Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11-26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 12. – P. 2430-2436.

Buckley C.D. Treatment of rheumatoid arthritis // B. M. J. - 1997. - Vol. 315, № 7102. - P. 236-238.

Burnouf T. New trends in plasma fractionation and plasma products trends in plasma fractionation // Vox Sang. – 1994. – Vol. 67, S. 3. – P. 251-253.

Busund R., Koukline V., Utrobin U., Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial // Int. Care Med. – 2002. – V. 28, № 10. – P. 1434-1439.

Caballero A.E., Arora S., Saouaf R. et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes //Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 9 .- P. 1856-1862.

Caforio A.L.P., Goldman J.H.,Haven A.J. et al. Evidence for autoimmunity to myosin and other heart-specific autoantigens in patients with dilated cardiomyopathy and their relatives // Int. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 54, № 2. - P. 157-163.

Caldini P., Leith D., Brennan M.J. Effect of continuous positive-pressure ventilation (CPPV) on edema formation in dog lung // J. Appl. Physiol. - 1975. - Vol. 39, № 4. - P. 672-679.

Campion E.W. Desperate diseases and plasmapheresis // New Engl. J. Med. - 1992. - Vol. 326, № 6. - P. 1425-1427.

Campo N., Sinelli N., Brizzolara R. et al. Hepatitis G virus infection in haemodialysis and in peritoneal dialysis patients // Nephron. – 1999. – Vol. 82, № 1. – P. 17-21.

Cardella C. Plasma exachange and renal transplantation // J. Clin. Apheresis. – 1985. – Vol. 2, № 4. – P. 405-409.

Cardoso F. Sydenham"s Chorea // Curr. Treat. Options. Neurol. – 2008. – Vol. 10, № 3. – P. 230-235.

Carreras L.O., Forastiero R.R. Pathogenic role of antiprotein-phospholipid antibodies // Haemostasis. - 1996. - Vol. 26, Suppl. 4. - P. 340-357.

Castillo G., Ngo C., Cummings J. et al. Perlecan binds to the β-amyloid proteins (Aβ) of Alzheimer's disease, accelerates Aβ fibril formation, and maintains Aβ fibril stability // J. Neurochem. – 1997. – Vol. 69, № 6. – P. 2452-2465.

Cattral M.S., Hemming A.W., Wanless I.R. et al. Outcome of long-term ribavirin therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation // Transplantation. – 1999. – Vol. 67, № 9. – P. 1277-1280.

Caudai C., Maimone D., Almi P. et al. The potential role of hepatitis C virus in the pathogenesis of the neurological syndrome in chronic hepatitis C // Gut. - 1997. - Vol. 41, № 3. - P. - 411-412.

Celsi G., Kistner A., Aizman R. et al. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in offspring // Pediatr. Res. – 1998. – Vol. 44, № 3. – P. 317-322.

Chamarthi B., Dubrey S.W., Cha K. et al. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis // Am. J. Cardiol. - 1997. - Vol. 80, № 9. - P. 1242-1245.

Chan L.S., Lapiere J.-Ch., Chen M. et al. Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing multiple skin basement membrane components, bullous pemphigoid antigen 1, laminin-5, laminin-6, and type VII collagen // Arch. Dermatol. – 1999. – Vol. 135, № 5. – P. 569-673.

Chanana B., Gupta N., Azad R.V. Case report: bilateral simultaneous central retinal vein occlusion in Waldenström's macroglobulinemia // Optometry. – 2009. – Vol. 80, № 7. – P. 350-353.

Chen K.R., Carlson J.A. Clinical approach to cutaneous vasculitis // Am. J. Clin. Dermatol. – 2008. – Vol. 9., № 2. – P. 71-92.

Chen W.H., Chen C.J. Antiphospholipid antibody, head-shaking and ataxia: an evidence of non-vascular neurotoxicity and successful treatment by plasmapheresis // Rheumatol. Int. – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 827-829.

Cheng H.-M. Antiphospholipid antibodies, annexin V, and pregnancy loss // N. Eng. J. Med. - 1997. - Vol. 337, № 22. - P. 1630-1631.

Cherin P., Auperin I., Bussel A. et al. Plasma exchange in polymyositis and dermatomyositis: a multicenter study of 57 cases // Clin. Exp. Rheumatol. - 1995. - Vol. 13, № 2. - P. 270-271.

Chiang L.M., Darras B.T., Kang P.B. Juvenile myasthenia gravis // Muscle. Nerve. – 2009. – Vol. 39, № 4. – P. 423-431.

Chiu B., Viira E., Tucker W., Fong I.W. Chlamidia pneumoniae, Cytomegalovirus and Herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery // Circulation. - 1997. - Vol. 96, № 7. - P. - 2144-2148.

Christie J.M.L., Healey C.J., Watson J. et al. Clinical outcome of hypogammaglobulinaemic patients following outbreak of acute hepatitis C: 2 year follow up // Clin. Exp. Immunol. - 1997. - Vol. 110, № 1. - P. 0- 4-8.

Cianfarani S., Germani D., Rossi P. et al. Intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insulin-like growth factor (IGF) – related growth-promoting machinery and the presence of a cation-independent IGF binding protein-3 proteolytic activity by two months of life // Pediatr. Res. – 1998. – Vol. 44, № 3. – P. 374-380.

Clear D. Anaphylactoid reaction to metylprednisolone developing after treatment with interferon β-1b // J. Neurol. Neurosurd. Psychiatry. – 1999. - Vol. 166, № 5. - P. 690.

Cochat P., Kassir A., Colon S. et al. Recurrent nephrotic syndrome after transplantation: early treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide // Pediat. Nephrol. - 1993, № 7. - P. 50-54.

Coker M., Ucar S.K., Simsek D.G. et al. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia // Ther. Apher. Dial. – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 121-128.

Cole E., Cattran D., Magil A. et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescendic glomerulonephritis // Am. J. Kidney Dis. – 1992. – Vol. 20. – P. 261-268.

Coman T., Dalloz M.A., Coolen N. et al. Plasmapheresis for the treatment of acute pancreatitis induced by hemophagocytic syndrome related to hypertriglyceridemia // J. Clin. Apher. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 129-131.

Comoy E., Pestel J., Stewart G.A. et al. Do allergens induce type-2 immune responses? // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 399-402.

Compston J.E. Management of bone disease in patients on long term glucocorticoig therapy // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 6. – P. 770-772.

Connaughton M., Webber J. Diabetes and coronary artery disease: time to stop taking tablets // Heart. - 1998. - Vol. 80, № 2. - P. 108-109.

Cooper M.E., Vranes D., Youssef S. et al. Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 11. – P. 2229-2239.

Coroneos E. et al. Fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C viral infection // Amer. J. Kidney Dis. - 1997. - Vol. 29, № 1. - P. 132-135.

Couper J.J., Steele C., Beresford S. et al. Lack of association between duration of breast-feeding on introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 11. – P. 2145-2149.

Covinsky K.E., Wu A.W., Landefeld C.S. et al. Health status versus quality of life in older patients: does the distinction matter? // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 106, № 4. – P. 435-440.

Cox P.N., Frndova H., Tan P.S.K. et al. Concealed air leak associated with large tidal volumes in partial liquid ventilation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 156, № 3. - P. - 992-997.

Cowchock S. Autoantibodies and pregnancy loss // New. Eng. J. Med. - 1997. - Vol. 337, № 3. - P. 197-198.

Crieber B., Samain F., Vetter D. et al. Systematic cutaneous examination in hepatitis C virus infected patients // Acta Derm. Venerol. - 1998. - Vol. 78, № 5. - P. 355-357.

Crovato F., Rebora A. Chagas' disease: a potential plaque for Europe? // Dermatology. - 1997. - Vol. 195, № 2. - P. - 184-185.

Cruzado J.M., de Córdoba S.R., Melilli E. et al. Successful renal transplantation in a patient with atypical hemolytic syndrome carrying mutations in both factor I and MCP // Am. J. Transplant. – 2009. – Vol. 9, № 6.

Curb J.D., Rodriguez B.L., Abbott R.D. et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance // Neurology. - 1999. - Vol. 52, 5. - P. - 971-975.

Churg A., Churg J. Steroids and Churg-Strauss syndrome // Lancet. - 1998. - Vol. 352, № 121. - P. 32-33.

Dada M.A., Kaplan A.A. Plasmapheres treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement // Ther. Apher. Dial. – 2004. – Vol. 8, № 5. – P.409-412.

Dahlquist G. Hypothesis. Etiological aspects of insulin-dependent diabetes - an epidemiological perspective // Autoimmunity. - 1993. - Vol. 15, № 1. - P. 61-65.

Dahlquist G.G. Viruses and other perinatal exposures as initiating events for β-cell destruction // Ann. Med. - 1997. - Vol. 29, № 5. - P. 413-417.

Dalakas M.C. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events // Neurology. - 1994. - Vol. 44, № 2. - P. 223-226.

Dalakas M.C. Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunotherapeutic targets: present and future prospects // Ann. Neurol. - 1995. - Vol. 37, Suppl. 1. - P. S2-S13.

Dalakas M.C. Immunopathogenesis of inflammatory myopathies // Ann. Neurol. - 1995. - Vol. 37, Suppl. 1. - P. S74-86.

Datz C., Cramp M., Haas T. et al. The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis centre // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 4. – P. 563-567.

Dau P.C., Denis E.H. Plasmapheresis and immunosupressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome // Ann. Neurol. - 1982. - Vol. 11, № 6. - P. 570-575.

Daus H., Özbek C., Saage D. et al. Lack of evidence for a pathogenic role of *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus infection in coronary atheroma formation // Cardiology. – 1999. – Vol. 90, № 2. – P. 83-88.

Davis R.M., Wagner E.H., Groves T. Managing chronic disease // B. M. J. – 1999. – Vol. 318, № 7191. – P. 1090-1091.

Dechmann-Sultemeyer T., Linkeschova R., Lenztn K. et al. Tandem plasmapheresis and haemodialisis as a safe procedure in 82 patients with immune-mediated disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 252-257.

De Filippi F., Colombo M., Grazia Rumi M. et al. High rates of hepatitis G virus infection in multitransfused patients with hemophilia // Blood. - 1997. - Vol. 90, № 11. - P. 4634-4637.

Delaunay F., Khan A., Cintra A. et al. Pancreatic β cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids // J. Clin. Invest. - 1997. - Vol. 100, 8. - P. - 2094-2098.

Delclaux C., Roupie E., Blot F. et al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe adult respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 156, № 4 Pt 1. - P. - 1092-1098.

De Leve L.D., Kaplowitz N. Prevention and therapy of drug-induced hepatic injury. – in: Therapy of digestive disorders . – W.B.Saunders Co, Philadelphia, 2000. – P. 334-348.

Del Rosario M.L., Zucali J.R., Kao K.J. Prevention of graft-versus-host disease by induction of immune tolerance with ultraviolet B-irradiated leukocytes in H-2 disparate bone marrow donor // Blood. – 1999. – Vol. 93, № 10. – P. 3558-3564.

Demling R.H., Staub N.C., Edmunds L.H., Jr. Effect of end-expiratory airway pressure on accumulation of extravascular lung water // J. Appl. Physiol. - 1975. - Vol. 38, № 5. - P. 907-912.

Desai S.M., Muerhoff A.S., Leary T.P. et al. Prevalence of TT virus infection in US blood donors and population at risk for acquired parenterally transmitted viruses // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 179, № 5. – P. 1242-1244.

Dick P.J., Low P.A., Windebank A.J. et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated worth monoclonal gammapathy of undetermined significance // N. Eng. J. Med. - 1991. - Vol. 325, № 21. - P. 1482-1486.

Dick P.J., Litchy W.J., Kratz K.M. et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // Ann. Neurol. - 1994. - Vol. 36, № 6. - P. 838-845.

Ding X., Aoki V, Mascaro J.M. et al. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles // J. Invest. Dermatol. - 1997. - Vol., 109, № 4. - P. 592-596.

D'Olhaberriaque L., Levine S.R., Salowich-Palm L. et al. Specificity, isotype, and titer distribution of anticardiolipin antibodies in CNS disseases // Neurology. – 1998. – Vol. 51, № 5. – P. 1376-1380.

Dondhi D., Schanz U., Sahrbacher U. et al. Life-threatening or organ-impairing Henoch-Schönlein purpura: plasmapheresis may save lives and limit organ damage // Dermatology. – 2009. - № 6.

Dörfel W.V., Felix S.B., Wallucat G. Et al. Short-term hemodinamic affects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy // Circulation. - 1997. - Vol. 95, № 8. - P. 1994-1997.

Dörfel W.V., Wallikat G., Baumann G., Felix S.B. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy // Ther. Apher. – 2000. – Vol. 4, № 3. – P. – 235-238.

Dormann D., Montermann E., Klimek L. et al. Heterogeneity in the polyclonal T cell response to birch pollen allergens // Int. Arch. Allergy Immunol. - 1997. - Vol. 114, № 3. - p. - 272-277.

Dornhoffer L.L., Warner M., Arenberg I.K., Montegue D. Immunoperoxidase study of the endolymphatic sac in Ménièr's disease // Laryngoscope. - 1993. - Vol. 103. - P. 1027-1034.

Dropcho E.J. Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: mechanisms, diagnosis, and therapeutic options // Ann. Neurol. - 1995. - Vol. 37, Suppl. 1. - P. S102-S113.

D'Sousa R.J., Kwan J.T.C. et al. Successful outcome of treating hemolitic uremic syndrome associated with cancer chemotherapy with immunoadsorption // Clin. Nephrol. - 1997. - Vol. 47, № 1. - P. 58-59.

Duh E., Aiello L.P. Vascular endothelial grows factor and diabetes. The agonist versus antagonist paradox // Diabetes. – 1999. Vol. 48, № 10. – P. 1899-1906.

Duhaut P., Berruyer M., Pinede L. et al. Anticardiolipin antibodies and giant cell arteritis. A prospective, multicenter case-control study // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P. 701-709.

Durusoy Ç., Alpsoy E., Yilmaz E. Pitupiasis rosea in patient with Bechçet's disease treated with interferon alpha 2A // J. Dermatol. – 1999. – Vol. 26, № 4. – P. 225-228.

Ebner C. Immunological mechanisms operative in allergen-specific immunotherapy // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 119, № 1. – P. 1-5.

Elies R., Ferrari I., Wallukat G. et al. Structural and functional analysis of the B cell epitopes recognized by anti-receptor autoantibodies in patients with Chagas' disease // J. Immunol. – 1996. – Vol. 157, № 9. – P. 4203-4211.

El-Bawab H., Hajjar W., Rafay M. et al. Plasmapheresis before thymectomy in myasthenia gravis: routine versus selective protocols // Eur. J. Cardiovasc. Surg. – 2—9. – Vol. 35, № 3. – P. 392-397.

Emery P. Rheumatoid arthritis: not yet curable with early intensive therapy // Lancet. – 1997. – Vol. 350, № 9074. – P. 304-305.

Emet M., Aslan S., Cakir Z.G. et al. Plasmapheresis is useful in phenprobamate overdose // Am. J. Emerg. Med. – 2009. – Vol. 27, № 5. – P. 626.

Erkelens D.W. Diabetic dyslipidemia // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19, Suppl. H. – P. 27-30.

Ertorer M.E., Guvenc B., Haydardedeoglu B., Tekinturhan F. A case report of the cascade filtration system: a safe and effective method for low-density lipoprotein apheresis during pregnancy // Ther. Apher. Dial. – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 396-400.

Espaňa A., Diaz L.A., Mascaró J.M. et al. Mechanisms of acantholisis in pemphigus foliaceus // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1997. – Vol. 85, № 1. – P. – 83-89.

Everhart J.E., Hoofnagle J.H. Hepatitis B related end-stage liver disease. - Gastroenterology. – 1992. – Vol. 103, № 5. – P. 1692-1706.

Eymin G., Andrade M., Andresen M., Pereira J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: experience in 18 cases and literature review // Rev. Med. Chil. – 2008. – Vol. 136, № 12. – P. 1518-1527.

Ezer A., Caliskan K., Parlakgumus A. et al. Preoperative therapeutic plasma exchange in patients with thyrotoxicosis // J. Clin. Apher. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 111-114.

Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy // Haemostasis. – 1998. – Vol. 28, Suppl. 3. – P. 50-60.

Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M. Medical progress: the systemic amyloidosis // New. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 337, № 13. - P. 898-909.

Falke K.J. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO_2 removal for adult respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 156, № 3. - P. - 1016-1017.

Fan L.L., Kozinetz C.A. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 156, № 3 Pt 1. - P. - 939-942.

Fausto N. Atherosclerosis in young people. The value of the autopsy for studies of the epidemiology and pathobiology of disease // Am. J. Pathol. - 1998. - Vol. 153, № 4. - P. 1021-1022.

Feldman E., Levin S.R. Cerebrovascular disease with antiphospholipid antibodies: immune mechanisms, significance, and therapeutic options // Ann. Neurol. - 1995. - Vol. 37, Suppl. 1. - P. S114-S130.

Fernandez-Miranda C., Castellano G., Guijarro C. et al. Lipoprotein changes in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-α // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93, № 10. – P. 1901-1904.

Fernandez-Real J.-M., Broch M., Ricart W. et al. Plasma level of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance // Diabetes. – 1998. – Vol. 47, № 11. – P. 1757-1762.

Fernyhough P., Gallgher A., Averill S.A. et al. Aberrant neurofilament phosphorylation in sensory neurons of rats with diabetic neuropathy // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 4. – P. 881-889.

Ferrone S., Finerty J.F., Jaffee E.M., Nabel G.J. How much longer will tumour cells fool the immune system? // Immunol.Today. – 2000. – V. 21, № 2. – P.70-72.

Fidler M.E., Gloor J.M., Lager D.J. et al. Histologic findings of antibody mediated rejection in ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation // Am. J. Transplant. – 2003. – Vol. 3, №1. – P. 1-7.

Fine E.L., Horel M., Chang T.I. et al. Evidence that elevated glucose causes altered gene expression, apoptosis, and neural tube defects in a mouse model of diabetic pregnancy // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 12. – P. 2454-2462.

Finken wirth P., Schick D., Horger M.S. Thrombotic microangiopathy under an effective treatment with gemcitabile // Z. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 47, № 3. – S. 288-291.

Fishman P., Merimski O., Baharav E., Shoenfeld Y. Autoantibodies to tyrosinase: the bridge between melanoma and vitiligo // Cancer. - 1997. - Vol. 79, № 8. - P. 1461-1464.

Fleury M.C., Tranchant C. Myasthenia gravis // Rev. Prat. – 2008. – Vol. 58, № 20. – P. 2217-2224.

Fogan L. Progressive encephalomyelitis with rigidity responsive to plasmapheresis and immunosupression // Ann. Neurol. - 1996. - Vol. 40, № 4, -- P. 451-453.

Fossum E., Hoieggen A., Moan A. et al. Relationship between insulin sensitivity and maximal forearm blood flow in young men // Hypertension. - 1998. - Vol. 32, № 5. - P. 838-843.

Frampton G., Cameron J.S., Thom M. et al. Successful removal of anti-phospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low-dose prednisolon // Lancet. - 1987. - Vol. 2, № 8566. - P. 1023-1024.

Friedman J.E., Ishizuka T., Shao J. et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 9. – P. 1807-1814.

Friedman T., Smith R.N., Colvin R.B., Iacomini J. A critical role of human CD4+ T-cells in rejection of porcine islet cell xenografts // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 12. – P. 2340-2348.

Fu M.L.X. Anti-M2 muscarinic receptor autoantibodies and idiopatic dilated cardiomyopathy // Int. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 54, № 2. - P. 127-135.

Füchtenbusch M., Ferber K., Standl E. et al. Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening. A prospective multicenter study // Diabetes. - 1997. - Vol. 46, № 9. - P. 1459-1467.

Fudenberg H.H. Genetically determined immune deficiency as the predisposing cause of “auto-immunity” and lymphoid neoplasma // J. Immunol. – 1971. – Vol. 107, № 3. – P. 937-938.

Fujiwara T., Iwata A., Iisuka H. et al. Transfusion transmitted virus // Lancet. - 1998. - Vol. 352, № 9136. - P. 1300-1301.

Fukazawa T., Kikuchi S., Sasaki H. et al. Antinuclear antibodies and the optic-spinal form of multiple sclerosis // J. Neurol. - 1997. - Vol. 244, № 8. - P. 483-488.

Fulcher D., Stewart G., Exner T. et al. Plasma exchange and the anticardiolipin syndrome in pregnancy // Lancet. - 1989. - Vol. 2, № 8655. - P. 171.

Gaidos P., Chevret S., Clair B. et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia Gravis // Ann. Neurol. - 1997. - Vol. 41, № 6. - P. 789-796.

Galli S.J. The mast cell: a versatile effector cell for a challenging world // Int. Arch. Allergy Immunol. - 1997. - Vol. 113, № 1-3. - P. 14-22.

Gambetti P., Parch P. Insomnia in prion diseases: sporadic and familial // New Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340, № 21. - P. 1675-1677.

Garcia-Bully L., Garcia-Monzon C., Rodrigues S. Latent autoimmune hepatitis triggerd during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology. - 1995. - Vol. 108, № 6. - P. 1770-1778.

García-Velasco J.A., Arici A. Chemokines and human reoreduction // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71, № 6. – P. 983-993.

Garguilo P., Goldberg J., Romani B. et al. Qualitative and quantitative studies of autoantibodies to phospholipids in diabetes mellitus // Clin. Exp. Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 1. – P. 30-34.

Gartenschläger M., Lenci G., Schinzel H. et al. Goodpasture - Syndrom (GPS) Behandlungs beginn mit Plasmapherese vor histologischer Diagnose sicherung // Pneumologie. - 1996. - Vol. 50, № 11. - S. 764-768.

Geissler M., Gesien A., Wands J.R. Inhibitiry effects of chronic ethanol consumption on cellular immune responses to hepatitis C virus core protein are reversed by genetic immunizations augmented with cytokine-expressing plasmids // J. Immunol. - 1997. - Vol. 57, № 20. - P. - 5107-5113.

George J.N., El-Harake M. Thrombocytopenia due to enchaced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms / In: Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S., Kipps T.S. (eds). Williams’ hematology, 5th ed. New York: McCraw-Hill, 1995. – P. – 1290-1315.

George L.N., El-Harake M., Aster R.H. Thrombocytopenia due to enchaced platelet destruction by immunologic mechanisms / In: Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S., Kipps T.S. (eds). Williams' hematology, 5th ed. New York: McCraw-Hill, 1995. – P. – 1315-1355.

Gerrity R.G., Antonov A.S. The pathogenesis of atherosclerosis // Diabetologia. - 1997. - Vol. 40, Suppl. 2. - P. 108-110.

Gerth J., Schleussner E., Kentouche K. et al. Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura // Thromb. Haemost. – 2009. – Vol. 101, № 2. – P. 248-251.

Geva E., Amit A., Lerner-Geva L., Lessing J.B. Autoimmunity and reproduction // Fertil. Steril. - 1997. - Vol. 67, № 4. - P. 599-611.

Ghezzi A., Folippi M., Falini A., Zaffaroni M. Cerebral involvent in celiac disease: a serial MRI study in a patient with brainstem and cerebellar symptoms // Neurology. - 1997. - Vol. 49, № 5. - P. 1447-1450.

Ghiasi H., Cai S., Slanina S.M. et al. The role of interleukin (IL)-2 and IL-4 in herpes simplex virus type 1 ocular replication and eye disease // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 179, № 5. – P. 1086-1093.

Giannini G., Valbonesi M., Morelli F. et al. Hypertriglyceridemia: apheretic treatment // Int. J. Artif. Organs. – 2005. – Vol. 28, № 10. – P. 1018-1024.

Gianviti A., Trompeter R.S., Barret T.B. et al. Retrospective study of plasmaexchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis // Arch. Dis. Child. - 1996. - Vol. 75, № 3. - P. 186-190.

Gibbons M.J., Lynch P.L.M., Loughrey C. et al. A case-control study of free radical and antioxidant activity in primary biliary cirrhosis // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 1. – P. A60.

Gibson J.M., Westwood M., Lauszus F.F. et al. Phosphorilated insulin-like growth factor binding protein 1 is increased in pregnant diabetic subjects // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 2. – P. 321-326.

Gigase P., De Clerck L.S., Van Cotthem K.A. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease with special attention for IgA-class antibodies // Digest. Dis. Sci. - 1997. - Vol. 42, № 10. - P. 2171-2174.

Gillespie A.M., Lorigan P.C., Padstone C.R. et al. Pulmonary function in patients with trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate // Brit. J. Cancer. - 1997. - Vol. 76, № 10. - P. 1382-1386.

Ginsburg D.S., Dau P. Plasmapheresis in treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis // Clinical Nephrology. -1997. -Vol. 48, № 5. - P. 282-287.

Gleicher N., Liu H.C., Dudkiewich A. et al. Autoantibody profiles and immunoglobulin levels as predictors of in vivo fertilization success // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1994. - Vol. 170, № 4. - P. 1145-1149.

Glinoer D., Soto M.F. et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1991. - Vol. 73, № 2. - P. 421-427.

Glueck C.J., Lang J.E., Tracy T. et al. Evidence that anticardiolipin antibodies are independent risk factors for atherosclerosic vascular disease // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83, № 10. – P. 1490-1494.

Goicoechea M., de Sequera P., Ochando A. et al. Uremic pruritus: an unresolved problem in hemodialysis patients // Nephron. – 1999. – Vol. 82, № 1. – P. 73-74.

Goland S., Shimoni S., Kracoff O. Dilated cardiomyopathy in thyrotoxicosis // Heart. – 1999. – Vol. 81, № 4. – P. 444-449.

Gomes A.M., Ventura A., Almeida C. Hemolytic uremic syndrome as a primary manifestation of acute human immunodeficiency virus infection // Clin. Nephrol. – 2009. – Vol. 71, № 5. – P. 563-566.

Gómez-Isla T., Wasco W., Pettingell W.P. A novel Presenilin-1 mutation: increase β-amyloid and neurofibrillary changes // Ann. Neurol. - 1997. - Vol. 41, № 6. - P. 809-813.

Gómez-Pacheco L., Villa A.R., Drenkard C. et al. Serum anti-β_2-glycoprotein-1 and anticardiolipin antibodies during trombosis in systemic lupus-erythematosus patients // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 106, № 4. – P. 417-423.

Gonzalez-Gronow M., Cuchacovich M., Grigg D.M., Pizzo S.V. Analysis of autoantibodies to plasminogen in the serum of patients with rheumatoid arthritis // J. Mol. Med. - 1996. - Vol. 74, № 8. - P. 463-469.

Goodfellow J. Microvascular heart disease in diabetes mellitus // Diabetologia. - 1997. - Vol. 40, Suppl. 2. - P. 130-133.

Gotloib L. Hemofiltration in multiorgan failure syndrome secondary to sepsis: a critical analysis of heterogeneitry // Nephron. - 1996. - Vol. 73, № 2. - P. 125-130.

Gottlieb B.S., Keenan G.F., Lu T., Ilowite N.T. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoig arthritis // Pediatrics. - 1997. - Vol. 100, № 6. - P. 994-997.

Graeff H., Kuhn W., Bleyl U. Coagulation disorders in obstetrics. Pathobiochemistry, pathophysiology, diagnosis, treatment. – Stuttgart – New York, 1980. – 162 p.

Graf W.D., Katz J.S., Eder D.N. et al. Outcome in severe pediatric Guillain-Barré syndrome after immunotherapy or supportive care // Neurology. - 1994. - Vol, № 7. - P. 1494-1497.

Graus F., Vega F., Delatre J.Y. et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment CNS paraneoplastic syndrome with antineuronal autoantibodies // Neurology. - 1992. - Vol. 42, № 3. - P. 536-540.

Graves D.T. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 28, № 3. – P. 482-490.

Greaves M.W., O'Donnell J. Chronic urticaria // Br. J. Dermatol. - 1995. - Vol. 132, № 6. - P. 1023.

Greaves M., Letsky E.A. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune trombocytopenia // Brit. J. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 104, № 10. - P. - 1108.

Green S.T. Medical student electives and infectious disease. Risk of hepatitis C greater than HIV // B. M. J. – 1999. – Vol. 318, № 7191. – P. 1146.

Greenbaum C.J., Sears K.L., Kahn S.E., Palmer J.P. Relationship of β-cell function and autoantibodies to progression and nonprogression of subclinical type 1 diabetes // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 1. – P. 170-175.

Greenberg S.M., Hyman B.T. Cerebral amyloid angiopathy and apolipoptotein E: bad news to the good allele? // Ann. Neurol. - 1997. - Vol. 41, № 6. - P. 701-702.

Greene M.F. Screening for gestational diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 337, № 22. - P. 1625-1626.

Greenlund K.J., Srinivasan S.R., Xu J.-H. et al. Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 16. – P. 2144-2149.

Groothuis P., Koks C.A.M., de Goeij A.F. et al. Adhesion of human endometrial fragments to peritoneum in vitro // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71, № 6. – P. 1119-1124.

Grundy S.M. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83, № 9B. – P. 25-29.

Grundy S.M. Age as a risk factor: you are as old as your arteries // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83, № 10. – P. 1490-1494.

Guillevin L., Lhote F., Leon A. et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with shot-term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges: a prospective trial in 33 patients // J. Clin. Apheresis. – 1993. – № 8. – P. – 39.

Guillevin L., Cevallos R., Durand-Gasseiln B. et al. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome // Ann. Med. Interne. – 1997. – Vol. 148. – P.198-204.

Guillon B., de Ferron E., Feve J.-R. et al. Simple partial status epilepticus and antiglycolipid IgM antibodies: possible epilepsy of autoimmune origin // Arch. Neurol. - 1997. - Vol. 54, № 10. - P. - 1194-1196.

Günter C., Laske J., Frind A. et al. Succesful therapy of pemphigus vulgaris with immunoadsorption using the TheraSorb adsorber // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2008. – Vol. 6, № 8. – P. 661-663.

Güngör E., Cirit A., Alli N. et al., Prevalence of hepatitis C virus antibodies and cryoglobulinemia in patienrs with leucocytoclastic vasculitis // Dermatology. - 1999. - Vol. 198, № 1. - P. 26-28.

Guo Z., Viitanen M. et al. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project // Brit. Med. J. - 1996. - Vol. 312, № 7034. - P. 805-808.

Habib N., Bystryn J.C. An alternate explanation for the decrease in pemphigus antibodies with combination treatment of double-filtration plasmapheresis and IVIg // Eur. J. Dermatol. – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 190-191.

Haffner S. Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83, № 9B. – P. 17-21.

Hagiwara H., Sakamoto S., Katsumata T., Katayama Y. Acute disseminated encephalomyelitis developed after Mycoplasma pneumoniae infection complicating subclinical measles infection // Intern. Med. – 2009. – Vol. 48, № 6. – P. 479-483.

Hamburger M.I., Bennett R.S., Kael A. Apheresis in the treatment of rheumatoid arthritis // In: Therapeutic Hemapheresis: Wichtig Editore, 1986. - P. 77-82.

Hamelmann E., Wahn U., Gelfand E.W. Role of the Th2 cytokines in the development of allergen-induced airway inflammational hyperresponsiveness // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 90-94.

Hamidi Asl K., Liepnieks J.J., Nakamura M., Benson M.D. Organ-specific (localized) synthesis of Ig light chain amyloid // J. Immunol. - 1999. - Vol. 162, № 9. - P. 5556-5560.

Hanafusa N., Noiri E., Yamashita T. et al. Successful tratment by double failtrate plasmapheresis in a pregnant woman with the rare P blood group and a history of multiple early mascarriages // Ther. Apher. Dial. – 2006. – Vol.10, № 6. – P. 498-503.

Hanafusa N., Kondo Y., Suzuki M. et al. Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII activity // Ther. Apher. Dial. – 2007. – Vol.11, № 3. – P. 165-170.

Hao Q., Saida T., Yoshino H. et al. Anti-GalNAc-GD1a antibody-associated Guillain-Barré syndrome with a predominantly distal weakness without cranial nerve impairment and sensory disturbance // Ann. Neurol. – 1999. – Vol. 45, № 6. – P. 758-768.

Harada T., Yoshioka H., Yoshida S. et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 176, № 3. - P. 593-597.

Hardin D.S., Le Blanc A., Para L., Seilheimer D.K. Hepatic insulin resistence and defects in substrate utilisation in cystic fibrosis // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 5. – P. 1082-1087.

Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 106, № 5. – P. 506-512.

Harrison L., McGinnis J., Crowther M. et al. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158, № 18. – P. 2001-2006.

Harvey R.S.J., Rankin M., Cairns S.R. Tratment of hepatitis C in district general hospital // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 1. – P. A11.

Hashkes P.J., Lovel D.J. Vasculitis in systemic lupus erythematosus following intravenous immunoglobulin therapy // Clin. Exp. Rheumatol. - 1996. - Vol. 14. - 673-675.

Hasegava I., Takakuna K., Adachi S., Kanasawa K. Cytotoxic antibody against trophoblast and lymphocytes present in pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and its relation with antiphospholipid antibody // J. Reprod. Immunol. – 1990. – Vol. 17, № 1. – P. 127-129.

Hasper D., Hummel M., Kleber F.X. et al. Systemic inflammation in patients with heart failure // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19, № 5. – P. 761-765.

Hastings D., Patel B., Torloni A.S. et al. Plasmapheresis therapy for rare but potentially fatal reaction to retuximab // J. Clin Apher. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 28-31.

Hastryp Svendsen I., Steensgaard-Hansen F., Nordvag B.-Y. A clinical, echocardiographic and genetic characterisation of a Danish kindred with familial amyloid transthyretin metionine 111 linked cardiomyopathy // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19, № 5. – P. 782-789.

Hasunuda Y., Matsuura E., Makita Z. et al. Involvement of β_2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages // Clin. Exp. Immunol. - 1997. - Vol. 107, № 3. - P. 569-573.

Haupt W., Hohenberger W., Mueller R. et al. Association between preoperative acute phase response and postoperative complications // Eur. J. Surg. - 1997. - Vol. 163, № 1. - P. 39-44.

Haupt W.F. Recent advances of therapeutic apheresis in Guillain-Barré syndrome // Ther. Apher. – 2000. – Vol. 4, № 4. – P. 271-274.

Heathcoto E.J. Autoimmune hepatitis and chronic hepatitis C. Latent or initiated by interferon therapy? // Gastroenterology. - 1995. - Vol. 108, № 6. - P. 1942-1945.

Henvels J., Maximus A., Bosmans J.L. et al. Renal abnormalities in psoriatic patients; a review // Nephron. – 1999. – Vol. 82, № 1. – P. 1-6.

Hertz U., Bunikowski R., Mielke M., Renz H. Contribution of bacterial superantigens to atopic dermatitis // Int. Arch. Allergy. Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 240-241.

Hess A.D., Gaul J.A., Dawson J.R. Partial purification and characterization of lymphocyte inhibitory factor (S) in ascitic fluids from ovarian cancer patients // Cancer Res. – 1980. – Vol. 40. – P. 1842-51.

Hickson L.J., Gera M., Amer H. et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence // Transplantation. – 2009. – Vol. 87, № 8. – P. 1232-1239.

Higgins R.M., Bevan D.J., Vaughan R.W. 5-year follow-up of patients successfully transplanted after immunoadsorption to remove anti-HLA antibodies // Nephron. - 1996. - Vol. 74, № 1. - P. 53-57.

Hiltunen M., Hyöty H., Knip M. et al. Islet cell antibody seroconversion in children is temporally associated with enterovirus infection // J. Infect. Dis. - 1997. - Vol. 175, № 3. - P. 554-560.

Hirano M., Kamada M., Maegawa M. et al. Binding of human secretory leucocyte protease inhibitor in uterine cervical mucus to immunoglobulins: pathophysiology in immunologic infertility and local immune defence // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71, № 6. – P. 1108-1114.

Hirasawa H. Crical care apheresis // Ther. Apher. Dial. – 2002. – Vol. 6, № 3. – P. 179.

Hirsch J., Elssner A., Mazur G. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after (heart-) lung transplantation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160, № 5. – P. 1640-1646.

Hjorth V., Stenlund G. Plasmapheresis as part of treatment for septic shock // Scand. J. Infect. Dis. – 2000. – V. 32, № 5. – P. 511-514.

Ho Y.-L., Chen M.-F., Wu Ch.-Ch. et al. Successful treatment of acute myocardial infarction by thrombolytic therapy in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome // Cardiology. - 1996. - Vol. 87, № 4. - P. 354-357.

Hoey S., Grabowski P.S., Ralston S.H.et al. Nitric oxide accelerates the onset and increases the severity of experimental autoimmune uveoretinitis through an IFN-γ-dependent mechanism // J. Immunol. - 1997. - Vol. 159, № 10. - P. - 5132-5142.

Höhler T., Kruger A., Schneider P.M. et al. A TNF-α promoter polymorphism in associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis // J. Invest. Dermatol. - 1997. - Vol. 109, № 4. - P. 562-565.

Hoogwerf B.J., Waness A., Cressman M. et al. Effects of aggressive cholesterol lowering and low-dose anticoagulation on clinical and angiographic outcomes in patients with diabetes // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 6. – P. 1289-1294.

House A.A., Ronco C. Extracorporeal blood purification in sepsis and sepsis-related acute kidney injury // Blood Purif. – 2008. – Vol. 26, № 5. – P. 30-35.

Howse M., Bindoff L., Carmichael A. Facial vasculitis rash associated with intravenous immunoglobulin // Brit. Med. J. - 1998. - Vol. 317, № 7168. - P. 1291.

Hsu Ch.-Ch., Yang B.-Ch., Wu M.-N., Huang K.-E. Enchanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis // Fertil. Steril. - 1997. - Vol. 67, № 6. - P. 1059-1064.

Hubbard R., Venn A., Lewis S et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161, № 1. – P. 646-664.

Hugel B., Socié G., Vu T. et al. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia // Blood. – 1999. – Vol. 93, № 10. P. 3451-3456.

Ibdah J.A., Bennett M.J., Rinaldo P. et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, № 22. – P. 1723-1732.

Ichimaru N., Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers // Nat. Clin. Pract. Nephrol. – 2008. – Vol. 4, № 12. – P. 682-692.

Irace C., Carello C., Crescenzo A. et al. NIDDM is associated with lower wall shear stress of the common carotid artery // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 1. – P. 193-197.

Irwin M.W., Mak S., Mann D.L. et al. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor-α in postinfarction dysfunctional myocardium // Circulation. - 1999. - Vol. 99, № 11. - P. 1492-1498.

Ioachimescu A.G., Brennan D.M., Hoar B.M. et al. Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus // Diabet. Med. – 2007. – Vol. 24, № 12. – P. 1369-1374.

Ioannides D., Lazaridou E., Rigopoulos D. Pemphigus // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2008. – Vol. 22, № 12. – P. 1478-1496.

Irani F., Elkambergy H., Naraharisetty K., Jamal R. Propylthiouracil-induced leucocytoclastic vasculitis with pulmonary hemorrhage treated with plasmapheresis // Am. J. Med. Sci. – 2009. – Vol. 337, № 6. – P. 470-472.

Ishibashi T., Murata T., Kohno T. et al. Periferal choriovitreal neovascularization in proliferative diabetic retinopaty: histopathologic and ultrastructural study // Ophthalmologica. – 1999. – Vol. 213, № 3. – P. 154-158.

Iskandar S.B., Olive K.E. Plasmapheresis as an adjuvant therapy for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis // Am. J. Med. Sci. – 2004. – Vol. 328, № 5. – P. 290-294.

Iwai Y., Parodo J., Kajikwa O. et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome // JAMA. – 2003. – Vol 289, № 16. – P. 2104-2112.

Iwai T. Buerger's disease with intestinal involvment // Int. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 66, Suppl. 1. - P. 257-263.

Jaeger C., Brendel M.D., Hering B.J. et al. Progressive islet graft failure occurs significantly earlier in autoantibody-positive then in autoantibody-negative IDDM recipients of intrahepatic islet allograft // Diabetes. - 1997. - Vol. 46, 11. - P. 1907-1910.

Jain S.K., McVie R. Hyperketonemia can increase lipid peroxidation and lower glutatione levels in human erytrocytes in vitro and in type 1 diabetic patients // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 9. – P. 1850-1855.

Jamada M., Sodeyama N., Itoh Y. et al. Association of presenilin-1 polymorphism with cerebral amyloid angiopaty in the elderly // Stroke. - 1997. - Vol. 28, № 11. - P. 2219-2221.

James O.F.W. Parenchymal liver disease in the elderly // Gut. - 1997. - Vol. 41, № 4. - P. 430-432.

Jander S., Bischoff J. Treatment of Amanita Phalloides poisoning: I. Retrospective evaluation of plasmapheresis in 21 patients // Ther. Apher. – 2000. – Vol. 4, № 4. – P. 303-307.

Jaramillo A., Smith M.A., Phelan D. et al. Development of ELISA-detected anti-HLA antibodies precedes the development of bronchiolitis obliterans syndrome and correlates with progressive decline in pulmonary function after lung transplantation // Transplantation. – 1999. – Vol. 67, № 8. – P. 1155-1161.

Jaramillo A., Fernandez F.G., Kuo E.Y. et al. Immune mechanisms in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation // Pediatr. Transplant. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 84-93.

Jensen M., Schröder J., Blomberg M. et al. Cerebrospinal fluid Aβ42 is increased early in sporadic Alzheimer's disease and declines with disease progression // Ann. Neurol. - 1999. - Vol. 45, № 4. - P. 504-511.

Jiang X., Lu M., Ying Y et al. A case report of double-filtration plasmapheresis for the resolution of refractory chronic urticaria // Ther. Apher. Dial. – 2008. – Vol. 12, № 6. – P. 505-508.

Jobe A.H., Newnham J., Willet K. et al. Fetal versus maternal and gestational age effects of repititive antenatal glucocorticoids // Pediatrics. – 1998. – Vol. 102, № 5. – P. 1116-1125.

Jones J. Apheresis in the treatment of SLE // In: Therapeutic Hemapheresis: Wichtig Editore, 1986. - P. 83-88.

Joseph T., Fajadet J., Laurent J.-P. et al. Implantation d'endoprothéses coronaires chez les patients diabétiques // Arch. Mal. Coeur Vaissen. – 1998. – T. 91, № 6. – P. 715-720.

Juhlin P., Boström P.-Å., Torp A., Bredberg A. Streptokinase antibodies inhibit reperfusion during thrombolytic therapy with streptokinase in acute myocardial infarction // J. Intern. Med. – 1999. – Vol. 245, № 5. – P. 483-488.

*Junker C., Hönig M., Hörmann K. G*igantischer Tumor der äusseren Nase // HNO. - 1997. - Vol. 45, № 8. - P. 636-637.

Jurado A., Cardaba B., Jara P. et al. Autoimmune hepatitis type 2 and hepatitis C virus infection: study of HLA antigens // J. Hepatol. - 1997. - Vol. 26, № 5. - P. 983-992.

Kahaly G., Pitz S., Műller-Forell W., Hommel G. et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Grave' ophthalmopathy // Clin. Exp. Immunol. - 1996. - Vol. 106, № 2. - P. 197-202.

Kahn S.E., Andrikopoulos S., Verchere C.B. Islet amyloid. A long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes // Diabetes. - 1999. – Vol. 48, № 2. – P. 241-253.

Kakker A.K., Williamson R.C.N. Thromboprophylaxis in the cancer patient // Haemostasis. – 1998. – Vol. 28, Suppl. 3. – P. 61-65.

Kamei A., Ichiuche S., Onuma R. et al. Acute disseminated demyelination due to primary human herpesvirus-6 infection // Eur. J. Pediatr. - 1997. - Vol. 156, № 9. - P. - 709-712.

Kamimura M., Matsuo M., Miyahara T et al. Improvements in artery occlusion by low-density lipoprotein apheresis in a patient with peripheral arterial disease // Ther. Apher. Dial. – 2002. – Vol. 2, № 6. – P. 467-470.

Kaminuma O., Mori A., Ogawa K. et al. Cloned Th cells confer eosinophilic infiltration and bronchial hyperresponsiveness // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 136-139.

Kamiyama T., Nouchi T., Koijma S. et al. Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine // Am. J. Gastroenterol. - 1997. - Vol. 92, № 4. - P. 703-705.

Kandiah D.A., Sali A., Sheng Y. et al. Current insight into the “antiphospholipid” syndrome: clinical, immunological, and molecular aspects // Adv. Immunol. – 1998. – Vol. 70. – P. 507-563.

Kaneto H., Kajimoto Y., Miyagava J. et al. Beneficial effects of antioxidants in diabetes. Possible protection of pancreatic β-cells against glucose toxicity // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 12. – P. 2398-2406.

Karges W., Hammond-McKibben D., Gaedigk R. et al. Loss of self-tolerance to ICA69 in nonobese diabetic mice // Diabetes. - 1997. - Vol. 46, № 10. - P. - 1548-1556.

Kariakidis A.V., Karydakis P., Neofytou N. et al. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: report of 5 cases // Pancteatology. – 2005. – Vol. 5, № 2-3. – P. 201-204.

Karmochkine M., Kazatchkine M.D. Intravenous immune globulin in autoimmune uveitis // Ann. Intern. Med. - 1998. - Vol. 129, № 12. - P. 1078-1079.

Karp C.L. Interleukin-12: amiss in MS // Ann. Neurol. – 1999. – Vol. 45, № 6. – P. 689-692.

Kashimoto C., Kitazawa M., Hiraoka Y., Takada H. Extracellular matrix remodeling in coxsackievirus B3 myocarditis // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1997. - Vol. 85, № 1. - P. - 47-55.

Kawamura A. Therapeutic apheresis in Japan // Ther. Apher. Dial. – 2003. – Vol. 7, № 6. – P. 497.

Kawasaki S., Nishida K., Quantock A.J. et al. Amyloid and pro 501thr-mutated βig-h3 gene product colocakize in lattice corneal dystrophy type IIIA // Am. J. Ophthalmol. - 1999. - Vol. 127, № 4. - P. 456-458.

Kaynar L., Altuntas F., Aydoglu I. et al. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study // Transfus. Apher. Sci. – 2008. – Vol. 38, № 2. – P. 109-115.

Kazatchkine M.D. Delineating physiological (natural) autoreactivity from pathological autoimmunity // Vox Sang. - 1996. - Vol. 70 Suppl. 1. - P. 24-29.

Keren A., Hayes H.M., O'Driscoll G. Late humoral rejection in a cardiac transplant recipient treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab // Transplant. Proc. – 2006 . – Vol. 38, № 5. – P. 1520-1522.

Kevy S.V., Fosburg M., Woffe L. Intensive plasma exchange in pediatrics // Plasma therapy. Transfustechnick. - 1984. - Vol. 5, № 2. - P. 199-205.

Kfoury-Baz E.M., Nassar R.A., Tanios R.F. et al. Plasmapheresis in asparaginase-induced hypertriglyceridemia // Transfusion. – 2008. – Vol. 48, № 6. – P. 1227-1230.

Khatri B.O., McQuillen M.P., Hoffman R.G. Plasma exchange in chronic progressive multiple sclerosis. A long term study // Neurology. - 1991. - Vol. 41, № 4. - P. 409-414.

Khuroo M.S., Khuroo M.S., Farahat L.C. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis // Liver Transplant. – 2004. – Vol. 10. – P. 1099-1106.

Kiefersauer S., Reiter Ch., Diepolder H.M. et al. Depletion of $CD8^+$ T lymphocytes by murine monoclonal CD8 antibodies and restored specific T cell proliferation in vivo in patient with chronic hepatitis C // J. Immunol. - 1997. - Vol. 159, № 8. - P. - 4064-4071.

Kikuchi H., Marujama H., Omori S. et al. The sequential organ failure assessment score as a useful predictor for estimating the prognosis of systemic inflammatory response syndrome patients being treated with extracorporeal blood purification // Ther. Apher. Dial. – 2003. – Vol. 7, № 4. – P. 456-460.

Kim W.R., Poterucha J.J., Hermans J.E. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-α therapy for chronic hepatitis C // Ann. Intern. Med. - 1977. - Vol. 127, № 10. - Зю - 866-874.

Kincaid J.C. Apheresis in treatment of the inflammatory demyelinating peripheral neuropathies // Ther. Apher. Dial. – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 53-56.

Kirchner T., Steiniger H., Faller G. Immunopathology of Helicobacter pilory gastritis // Digestion. - 1997. - Vol. 58, Suppl. 1. - P. 14-16.

Klebanov S., Herlihy J.T., Freeman G.L. Effect of long-term food restriction on cardiac mechanics // Am. J. Physiol. - 1997. - Vol. 273, № 5 Pt 2. - P. H2333-H2342.

Klein H.G. Principles of apheresis / In: Anderson K.C., Ness P.M. (eds). Scientific basis of transfusion medicine. Philadelphia: W.B.Saunders. – 1994. – P. – 781-796.

Klingel R., Fassbender T., Fassbender C., Göhlen B. From membrane differential filtration to lipidfiltration: technological progress in low-density lipoprotein apheresis // Ther. Apher. Dial. – 2003. – Vol. 7, № 3. – P. 350-358.

Klingel R., Mumme Ch., Fassbender T. et al. Rheoferesis in patients with ischemic diabetic foot syndrome: results of an open label prospective pilot trial // Ther. Apher. Dial. – 2003. – Vol. 7, № 4. – P. 444-455.

Klingel R., Mausfeld P., Fassbender C., Goehlen B. Lipidfiltration – safe and effective methodology to perform lipid-apheresis // Transfus. Apher. Sci. – 2004. – Vol. 30. – P. 245-254.

Klingel R., Erdtracht B., Gauss V. et al. Rheopheresis in patients with critical limb ischemia – results of an open label prospective pilot trial // Ther. Apher. Dial. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 473-481.

Knip M. Disease-associated autoimmunity and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus // Ann. Med. - 1997. - Vol. 29, № 5. -P. 447-451.

Kobayashi A., Nakatani M., Furuyoshi S., Nani M. In vitro evaluation of dextran sulphate cellulose beads for whole blood infusion low-density lipoproteinhemoperfusion // Ther. Apher. – 2002. – V. 6, № 6. – P. 365-371.

Kodama M., Tani T., Nakane Y. [Plasmapheresis in the patients with malignant tumor] // Gan To Kagaku Ryoho. – 1984. – Vol. 11, № 7. – P. 1349-1355.

Koehler P.J., Kondstaal J. Lethal hypersensitivity myocarditis associated with the use of intravenous gammaglobulin for Guillain-Barré syndrome, in combination with phenitoin // Neurology. - 1996. - Vol. 243, № 4. - P. 366-367.

Kojima S. Low-density lipoprotein apheresis and changes in plasma components // Ther. Apher. – 2001. – Vol. 5, № 4. – P. 232-238.

Koga N. The role of low-density lipoprotein apheresis in the treatment of hypercholesterolemia and aterosclerosis // Ther. Apher. – 2001. – V. 5, № 4. – P. 219.

Kolla S., Awad S.S., Rich P.B. et al. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure // Thorax. - 1997. - Vol. 226, № 4. - P. - 544-564.

Kolsal E., Tekin I.O., Piskin E. et al. Treatment of severe amitriptyline intoxication with plasmapheresis // J. Clin. Apher. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 21-24.

Kon O.M., Kay A.B. T cells and chronic asthma // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 133-135.

Konishi T. [Plasmapheresis in patients with myasthenia gravis] // Nippon Rinsho. – 2008. – Vol. 66, № 6. – P. 1165-1171.

Konstantinov K., von Mikaez A., Buchwald D. et al. Autoantibodies to nuclear envelope antigens in chronic fatigue syndrome // J. Clin. Invest. - 1996. - Vol. 98, № 8. - P. – 1888-1889.

Korach J-M., Guillevin L., Petitpas D. et al. Apheresis registry in France: indications, techniques, and complications // Ther. Apher. – 2000. – Vol. 4, № 3. – P. 207-210.

Kornberg A.J., Pertronk A. Chronic motor neuropathies: diagnosis, therapy, and pathogenesis // Ann. Neurol. - 1995. - Vol. 37, Suppl. 1. -S43-50.

Körner H., Riminton D.S., Stickland D.H. et al. Critical points of tumor necrosis factor action in central nervous system autoimmune inflammation defined by gene targeting // J. Exp. Med. - 1997. - Vol. 186, № 9. - P. - 1585-1590.

Kornfeld D., Cnattingius S., Ekbom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease - A population-based cohort study // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 177, № 4. - P. 942-946.

Korpilahti K., Syvänne M., Engblom E. et al. Components of the insulin resistance syndrome are associated with progression of atherosclerosis in non-grafted arteries 5 years after coronary artery bypass surgery // Eur. Heart J. - 1998. - Vol. 19, № 5. - P. 711-719.

Kozaki K., Egawa H., Ueda M. et al. The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation: the Kyoto University experience // Ther. Apher. Dial. – 2006. – Vol. 10, № 5. – P. 441-448.

Kramer R., Oberg-Higgins P., Russo L., Braxton J.H. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis syndrome managed with plasmapheresis // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 439-441.

Krawitt E.L., Porta G. Autoimmine hepatitis. - in: Therapy of digestive disorders . – W.B.Saunders Co, Philadelphia, 2000. – P. 307-314.

Krebs A., Krebs K., Keller F. Retrospective comparison of 5 different methods for long-term LDL-apheresis in 20 patients between 1986 and 2002 // Int. J. Artif. Organs. – 2004. – Vol. 27. – P. 137-148.

Krishna M.T., Mudway I., Kelly F.J. et al. Ozone, airways and allergic airways disease // Clin. Exp. Allergy. - 1995. - Vol. 25, № 12. - P. 1150-1158.

Krishna M.T., Springall D., Meng Q.-H. et al. Effects of ozone on epithelium and sensory nerves in the bronchial mucosa of healthy humans // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 156, № 3. - P. - 943-950.

Krnie-Barrie S., O'Connor C.R., Looney S.W. et al. A retrospective review of 61 patient with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis // Arch. Intern. Med. - 1997. - Vol. 157, № 18. - P. - 2101-2108.

Krumpaszky H.G., Lüdtke R., Mickler A. et al. Blindness incidence in Germany. A population-based study from Würtemberg-Hohenzollern // Ophthalmologica. – 1999. – Vol. 213, № 3. – P. 176-182.

Kuang W., Tan J., Yuan X. et al. Plasma exchange therapy holds promise in the management of advanced cancer // Med. Hypotheses. – 2009. – Vol. 72, № 5. – P. 533-534.

Kutteh W.H., Yetman D.L., Carr A.C. et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction // Fertil. Steril. - 1999. - Vol. 71, № 5. - P. 843-848.

Kutteh W.H., Park V.M., Deicher S.R. Hypercoagulable state mutation and lysis in white patients with early first-trimestr recurrent pregnancy loss // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71, № 6. – P. 1048-1053.

Kuusisto J., Koivisto K., Mykkänen L. et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein

E4 phenotipe: cross sectional population based study // Brit. Med. J. - 1997. - Vol. 315, № 7115. - P. 1045-1049.

Kyndt X., Reumaux D., Bridoux F. et al. Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 106, № 5. – P. 527-533.

Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes // Diabetes. - 1999. - Vol. 48, № 5. - P. 937-942.

Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers // Am. J. Surg. - 1998. - Vol. 176, № 2A Suppl. - P. 11-19.

Lalmuanluii J., Yalamanchii K., Fircanis S., Nelson J.C. Hypersensitivity to plasma exchange in patient with thrombotic thrombocytopenic purpura // J. Clin. Apher. 2009. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 18-20.

Lammie G.A., Brannan F., Slattery J., Warlow Ch. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study // Stroke. - 1997. - Vol. 28, № 11. - P. 2222-2229.

Landini S. Plasma exchange in severe leptospirosis. - Plasmapheresis: Therapeutic Applications and New Techniques. - N.-Y., 1983. - 488 p.

Landtblom A.M., Lindval B., Ledin T., Berlin G. A case report of plasmapheresis treatment in a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration and high anti-yo antibody titres // Ther. Apher. Dial. – 2008. – Vol. 12, № 1. – P. 82-85.

Laskin C.A., Bombardier C., Hannan M.E. et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss // New. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 337, № 3. - P. 148-153.

Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammapathy // Ann. Neurol. - 1995. - Vol. 37, Suppl. 1. - P. S32-42.

Latremouille Ch., Genevaz D., Hu M.C. et al. Normal Human immunoglobulins for intravenous use (IVIg) delay hyperacute xenograft rejection thrugh $F(ab')_2$-mediated anti-complement activity // Clin. Exp. Immunol. - 1997. - Vol. 110, № 1. - P. - 122-126.

Lee J.C., Cevallos A.M., Naeem A. et al. Detection of anti-colon antibodies in inflammatory bowel disease using human cultured colonic cells // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 2. – P. 196-202.

Lee M. The aging stomach: implications for NSAID gastropathy // Gut. - 1997. - Vol. 41, № 4. - P. 425-426.

Lee A.T., Reis D., Eriksson U.J. et al. Hyperglycemia-induced embrionic dysmorphogenesis correlates with genomic DNA mutation frequency in vitro and in vivo // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 2. – P. 371-376.

Lee Y.-M., Kaplan M.M. Management of primary biliary cyrrhosis. - in: Therapy of digestive disorders . – W.B.Saunders Co, Philadelphia, 2000. – P. 349-354.

Lefaucheur C., Nochy D., Andrade J. et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/antiCD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection // Am. J. Transplant. – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 1099-1107.

Lefrére J.J., Ravera N., Corbi C. et al. Infection with hepatitis G virus in immunoglobulin recepients // Lancet. - 1997. - Vol. 349, № 9046. - P. 206.

Lehto S., Niskanen L., Ronnemaa T., Laakso M. Serum uric acid is strong predictor of syroke in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus // Stroke. – 1998. – № 29. – 3. 635-639.

Le Maoult J., Delassus S., Dyall R. et al. Clonal expansion of B lymphocytes in old mice // J. Immunology. - 1997. - Vol. 159, № 8. - P. - 3866-3874.

Lentz M.R., Gatanaga T., Wang C. Purification and characterization of inhibitor (soluble tumor necrosis factor receptor) for tumor necrosis factor and lymphotoxin obtained from the serum ultrafiltrates of human cancer patients // Proc Natl Acad Sci USA . – 1990. – Vol. 87. – P. 8781-8784.

Lentz M.R., Hubbard W., Fischer C. Low molecular weight protein apheresis and regression of brest cancer // Jpn J Apheresis. – 1997. – Vol. 16, № 1. – P. 107-114.

Lentz M.R. The role of therapeutic apheresis in the treatment of cancer: a review // Therapeutic apheresis. – 1999. - Vol. 3, № 1. - P. 40-49.

Lenz W. Epidemiology of congenital malformations // Ann. N.Y., Acad. Sci. - 1965. - Vol. 123. - P. 228-236.

Lesko S.M., Mitchell A.A. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children // Pediatrics. - 1997. - Vol. 100, № 6. - P. 954-957.

Leslie R.D.G., Pyke D.A. Insulin dependent diabetes is probably due to environmental effect during childhood // B. M. J. – 1997. – Vol. 315, № 7114. – P. 1017.

Leung D.Y.M. Atopic dermatitis: immunobiology and treatment with immune modulators // Clin. Exp. Immunol. - 1997. - Vol. 107, Suppl. 1. - P. 25-30.

Levey A.I., Heilman C.J., Lah J.J.. Nash N.R. et al. Presenilin-1 protein expression in familial and sporadic Alzheimer's disease // Ann. Neurol. - 1977. - Vol. 41, № 6. - P. 742-753.

Lewis E.J., Hunsicker L.G., LAN S.-P. et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis // New Engl. J. Med. - 1992. - Vol. 326, № 21. - P. 1373-1379.

Levis R.A., Selwa J.F., Lisak R.P. Myasthenia gravis: immunological mechanisms and immunotherapy // Ann. Neurol. - 1995. - Vol. 37, Suppl. 1. - P. S51-S62.

Leys K., Lang B., Johnston I., Newsom-Davis J. Calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome // Ann. Neurol. - 1991. - Vol. 29, № 3. - P. 307-314.

Li H., Matheny M., Nicolson M. et al. Leptin gene expression increases with age independent of increasing adiposity in rats // Diabetes. - 1977. - Vol. 46, № 12. - P. 2035-2039.

Li L.J., Liu X.L., Xu X.W. et al. Comparison of plasma exchange with different membrane pore sizes in the treatment of severe viral hepatitis // Ther. Apher. Dial. – 2005. – Vol. 9, № 5. – P.396-401.

Liao Y.H. Functional analysis of autoantibodies against ADP/ATP carrier from dilated cardiomyopathy // Int. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 54, № 2. - P. 165-169.

Libshitz H.I. Effects of treatment on normal tissues // Abstr. 10th European Congress of Radiology. - Amsterdam, 1997. - P. 559.

Lick S.D., Vaidya S., Kollar A.C. et al. Peri-operative alemtuzumab (Campath-1H) and plasmapheresis for high-PRA positive lymphocyte crossmatch heart transplant: a strategy to shorten left ventricular assist device support // J. Heart Lung Transplant. – 2008. – Vol. 27, № 9. – P. 1036-1039.

Liebowitz R.S. Deep venous thrombosis. Thinking inside out // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158, № 18. – P. 1964-1966.

Limas C.J. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy. A pathogenetic role? // Circulation. - 1997. - Vol. 95, № 8. - P. 1979-1980.

Lindstrom J.M., Seybold M.E., Lenon V.A. et al. Antibody to acetylcholine receptor in myastenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value // Neurology. - 1998. - Vol. 51, № 4. - P. 933.

Little M.P., de Vathaire F., Shamsaldin A. et al. Risks of brain tumour following treatment for cancer in childhood: modification by genetic factors, radiotherapy and chemotherapy // Int. J. Cancer. – 1998. – Vol. 78, № 3. – P. 269-275.

Liu B-F., Miyata S., Kojima H. et al. Low phagocytic activity of resident peritoneal macrophages in diabetic mice. Relevance to the formation of advanced glycation end products // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 10. – P. 2074-2082.

Livasy C.A., Kaplan A.M. Ciprofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis: a case report // Dermatology. - 1997. - Vol. 195, № 2. - P. 173-175.

Lopate G., Parks B.J., Goldstein J.M. et al. Polyneuropathies associated with high titre antisulphatide antibodies: characteristics of patients with and without serum monoclonal proteins // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1997. - Vol. 62, № 6. - P. 581-585.

Lockwood C.J., Romero R. et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1989. - Vol. 161, № 2. - P. 369-373.

Lopes-Virella M.F., Virella G. Atherosclerosis and autoimmunity // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1994, Vol. 73, № 2. - P. - 155-167.

Ludwig B., Ochsebein A.F., Odermatt B. et al. Immunotherapy with dendritic cells directed against tumorantigens shared with normal host cells results in severe autoimmune disease // Allergologie. – 2000. – V. 23, № 3. – P. 131.

Luft F.C. Are plasminogen antibodies in rheumatoid arthritis of pathogenic significance? // J. Mol. Med. - 1996. - Vol. 74, № 8. - P. 413-414.

Lundin K.E. Cross-reacting antibodies in coeliac disease // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 2. – P. 151-152.

Luther H-P., Homuth V., Wallukat G. α_1-adrenergetic receptor antibodies in patients with primary hypertension // Hypertension. - 1997. - Vol. 29, № 2. - P. 678-682.

Lyi R.-K., Chen W.-H., Hsieh S.-T. Plasma exchange versus double filtration plasmapheresis in the treatment of Guillain-Barré syndrome // Ther. Apher. – 2002. – Vol. 6, № 2. – P. 163-166.

Mackay I.R. The problem of persisting destructive disease of the liver // Gastroenterology. – 1961. – Vol. 40, № 5. – P. 617-626.

Madrid A., Gil-Peralta A., Gil-Nécig E. et al. Morvan' s fibrillary chorea: remission after plasmapheresis // J. Neurol. - 1996. - Vol. 243, № 4. - P. 350-353.

Majorga C., Luque G., Romero F. et al. Antibodies to commercially available interferon-beta molecules in multiple sclerosis patients treated with natural interferon-beta // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 368-371.

Mäki M. Tissue transglutaminasae as the autoantigen of coeliac disease // Gut. - 1997. - Vol. 41, № 4. - P. 565-566.

Malfertheiner P., Mielke S. Helicobacter pilory infection in ulcer pathogenesis // Digestion. - 1997. - Vol. 58, Suppl. 1. - P. 17-20.

Mafenson H.L., Grunster J., Horowitz Q. Hasards of maternally administred drugs // Clin. Toxicol. - 1974. - Vol. 7, № 1. - P. 59-68.

Malozowski S., Purucker M., Worobec A. Cushing's syndrome induced by betametasone nose drops. Children taking intranasal corticosteroids should be monitored for growth retardation // B. M. J. – 1999. – Vol. 318, № 7194. – P. 1355.

Mandenhall C.L. Treatment of alcoholic liver disease . - in: Therapy of digestive disorders . – W.B.Saunders Co, Philadelphia, 2000. – P. 323-333.

Mann D.M.A. Molecular biology's impact on our understanding of aging // Brit. Med. J. - 1997. - Vol. 315, № 7115. - P. 1078-1081.

Mantov S., Raev D. Additive effect of diabetes and systemic hypertension on the immune mechanisms of atherosclerosis // Int. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 56, № 2. - P. 145-148.

Manns M.P. Autoantibodies in chronic hepatitis: Diagnostic reagents and scientific tools to study etiology, pathogenesis and cell biology // Progr. Liver. Dis. - 1994. - Vol. 12. - P. 137-156.

Marcelin A.-G., Dupin N., Bouscary D. et al. HHV-8 and multiple myeloma in France // Lancet. - 1997. - Vol. 350, № 9085. - P. -1144.

Marin D.B., Breuer B., Marin M.L. et al. The relationship between apolipoprotein E, dementia, and vascular ilness // Atherosclerosis. - 1998. - Vol. 140, № 1. - P. 173-180.

Marthur S.K., Bhargava P. Insulin resistans and skin tags // Dermatology. - 1997. - Vol. 195, № 2. - P. - 184.

Martinu T., Chen D.F., Palmer S.M. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 54-65.

Marwick C. Hepatitis C is focus of NIH consensus panel // JAMA. - 1997. - Vol. 277, № 16. - P. 1268-1269.

Marzo M.E., Tintoré M., Fabregues O. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during treatment with interferon-α // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 1998. - Vol. 65, № 4. - P. 604.

Mascaró J.M., Espaňa A., Liu Z. et al. Mechanisms of acantholysis in pemphigus foliaceus // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1997. - Vol. 85, № 1. - P. - 90—96.

Mastriani J.A., Nixon R., Layzer R. et al. Prion protein conformation in patients with sporadic fatal insomnia // New Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340, № 21. - P. 1630-1638.

Mathias A., Wax J.R., Pinette M.G. et al. Progressive familial cholestasis complicating pregnancy // Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2009. – № 1. – P. 1-3.

Matsubara E., Ghiso J., Frangione B. et al. Lipoprotein-free amyloidogenic peptides in plasma are elevated in patients with sporadic Alzheimer's disease and Down's syndrome // Ann. Neurol. - 1999. - Vol. 45, № 5. - P. 537-541.

Matsuda Y., Tsuda H., Takasaki Y., Hashimoto H. Double filtration plasmapheresis for the treatment of a rheumatoid arthritis patient with extremely high level of C-reactive protein // Ther. Apher. Dial. – 2004. – Vol. 8, № 5. – P. 404-408.

Matsumori A., Ohashi N., Sasayma S. et al. Hepatitis C virus and hypertrophic cardiomyopathy // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 129, № 9. – P. 749-750.

Matsuno N., Iwamoto H., Nakamura Y. et al. ABO-incompatible adult living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma // Transplant. Proc. – 2008. – Vol. 40, № 8. – P. 2497-2500.

Mattock M.B., Barness D.J., Viberti GC. et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM. An incidence study // Diabetes. – 1998. – Vol. 47, № 11. – P. 1786-1792.

Mattson M.P. Cellular actions of β-amyloid precrusor protein and its soluble and fibrillogenic derivates // Physiol. Rev. - 1997. - Vol. 77, № 4. - P. 1081-1132.

Mayer M.M. The cytolytic attack mechanism of complement // Allergy. – 1977. – Vol. 32, № 12. – P. 1-12.

Mayr M., Metzler B., Kiechl S. et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Esherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae.* Immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 12. – P. 1560-1566.

Mazzanti L., Robini R.A., Fumelli P. et al. Altered platelet membrane dynamic properties in type 1 diabetes // Diabetes. - 1997. - Vol. 46, № 12. - P. 2069-2074.

McFarlane I.G. ANCAs away // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 6. – P. 776-777.

McElhaney R.D., Ringer M., DeHart D.J., Vasilenko P. Rubella immunity in cohort of pregnant women // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. - 1999. - Vol. 20, № 1. - P. 66.

Mecocci P., Polidori M.C., Ingegni T. et al. Oxidative damage to DNA in lymphocytes from AD patients // Neurology. – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 1014-1017.

Mellwig K.P., Baller D., Gleichmann U. et al. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis // Atherosclerosis. – 1998. – Vol. 139. – P. 173-178.

Melna A., Campbell N., McCluskey D., MacGowan S.W. Aorto-atrial fistila without aneurysm formation in Behçet's disease // Heart. - 1998. - Vol. 80, № 2. - P. 200-201.

Melguizo C., Prados J., Velez C. et al. Clinical significance of antiheart antibodies after myocardial infarction // Jpn. Heart J. - 1997. - Vol. 38, № 6. - P. 779-786.

Menke M.N., Feke G.T., McMeel J.W., Treon S.P. Effect of plasmapheresis on hyperviscosity-related retinopaty and retinal hemodinamics in patients with Waldenstrom"s macroglobulinemia // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – Vol. 49, № 3. – P. 1157-1160.

Messner H., Gordenhardt E., Kobberling J., Hein D. Membrane differential in extracorporeal LDL-cholesterol elimination // In: Gotto A.M., Mancini M., Richter W.O., Schwandt P. Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease, Basel, Karger. – 1993. – P. 204-207.

Mikulska M. Retrospective analysis of perinatal mortality in a polluted area // Am. J. Perinatol. – 1998. – Vol. 15, № 6. – P. 357-361.

Millward B.A., Alvigg L., Hoskins P.J. et al. Immune changes associated with insulin-dependent diabetes: a study in identical twins // Brit. Med. J. - 1986. - Vol. 292. -P. 793-796.

Milman N., Kirchhoff M. Relationship between serum ferritin and risk factors for ischaemic heart disease in 2235 Danes aged 30-60 years // J. Intern. Med. – 1999. – Vol. 245, № 5. – P. 423-433.

Minami J., Ishibashi-Ueda H., Okano Y. et al. Crescentic glomerulonephritis and elevated antimyeloperoxidase antibody in a patient with Churg-Strauss syndrome // Nephron. - 1997. - Vol. 77, № 1. - P. - 105-108.

Minelli R., Braverman L.E., Valli M.A. et al. Recombinant interferon α (rIFN α) does not potentiate the effect of iodine excess on the development of thyroid abnormalities in patients with HCV chronic active hepatitis // Clin. Endocrinol. – 1999. – Vol. 50, № 1. – P. 95-100.

Mironova M., Virella G., Virella-Lowell I., Lopes-Virella M.F. Anti-modified LDL antibodies and LDL-containing immune complexes in IDDM patients and healthy controls // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1997. - Vol. 85, № 1. - P. - 73-82.

Mitomi H., Tanabe S., Igarashi M. et al. Autoimmune enteropaty with severe atrophic gastritis and colitis in an adult: proposal of a generalized autoimmune disorder of the alimentary tract // Scand. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33 № 7. – P. 716-720.

Mizener J.B., Kimura A.E., Adamus G. et al. Autoimmune retinoparty in the absence of cancer // Am. J. Ophthalmol. - 1997. - Vol. 123, № 5. - P. 607-618.

Mirakian P., Collins P., Bottazzo G.F. Autoimmune enteropathy in adults // Lancet. - 1997. - Vol. 350, № 9082. - P. 959-960.

Mirkin G.A., Celentano A.M., Malchiodi E.L. et al. Different *Tripanosoma cruzi*: strains promote neuromyopathic damage mediated by distinct T lymphocyte subsets // Clin. Exp. Immunol. - 1997. - Vol. 107, № 2. - P. 328-334.

Misiani R., Mantero G., Bellavita P. et al. Gbvirus C infection in patients with type II mixed cryoglobulinamia // Ann. Intern. Med. - 1997. - Vol. 127, № 10. - P. 891-894.

Mohr H. Virus inactivation of fresh plasma // Vox Sang. - 1998. - Vol. 74, Suppl. 2. - P. 171-172.

Moll J.W.B., Hooijkaas H., van Goorbergh B.C.M. et al. Systemic and antineuronal autoantibodies in patients with paraneoplastic neurological disease // J. Neurol. - 1996. - Vol. 243, № 1. P. 51-56.

Morange P.-E., Aubert J., Peiretti F. et al. Glucocorticoids and insulin promote plasminogen activator inhibitor 1 production by human adipose tissue // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 4. – P. 890-895.

Moreno-Ancillo A., Vicente J., Gomez L. et al. Hypersensitivity pneumonitis related to a covered and heated swimming pool enviroment // Internat. Arch. Allergy Immunol. - 1997. - Vol. 114, 2. - P. - 205-206.

Morris A., Wallace C., Menlove R. et al. A randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO_2 removal for ARDS // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1994. - Vol. 149, № 2. - P. - 295-305.

Moss A.J., Goldstein R.E., Marden V. et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 19. – P. 2517-2522.

Mountz J.D. et al. The role of programmed cell death as an emerging new concept for the pathogenesis of autoimmune disease // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1996. - Vol. 80, № 3. - P. 2-14.

Mühlendahl K.E. Ozone toxicity - an environmental dilemma // Eur. J. Pediatr. - 1997. - Vol. 156, № 9. - P. - 734-735.

Mundhenke M., Schwartzkopff B., Köstering M. et al. Endogenous plasma endothelin concentrations and coronary circulation in patients with mild dilated cardiomyopathy // Heart. – 1999. – Vol. 81, № 3. – P. 278-284.

Murphy G.M., Jr, Forno L.S., Ellis W.G. et al. Antibodies to presenilin proteins detect neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease // Am. J. Pathol. - 1996. - Vol. 149, № 6. - P. 1839-1846.

Murray L.J., O'Reilly D.P.J., Ong G.M.L. et al. Chlamydia pneumoniae antibodies are associated with an atherogenic lipid profile // Heart. – 1999. – Vol. 81, № 3. – P. 239-244.

Myasthenia Gravis Clinical Group, Gajdos Ph., Chevret S. et al., Clinical trial of plasma exchenge and high-dose intravenous immunoglobulin im myasthenia gravis. – Ann. Neurol. – 1997. – Vol. 35, № 41. – P. 789-796.

Nachamkin I., Ung H., Moran A.P. et al. Ganglioside GM1 mimicry in *Campilobacter* strains from sporadic infections in the United States // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 179, № 5. – P. 1183-1189.

Nagasaka T., Fujii Y., Ishida A. et al. Evaluation efficacy of plasmapheresis for patients with pemphigus using desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay // Br. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 158, № 4. – P. 685-690.

Nakae H. Acute blood purification in critical care // Ther. Apher. Dial. – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 1.

Nalesso F. Plasma filtation adsorption dialysis (PFAD): a new technology for blood purification // Int. J. Artif. Organs. – 2005. – Vol. 28,№ 7. – P. 731-738.

*Navarro J.F., Gallego E., Avil*és J. Recurrent severe acute hepatitis and omeprazole // Ann. Int. Med. – 1997. – Vol. 127, № 12. – P. 1135-1136.

Ndukve G., Thornton S., Fisel S. et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: is it really prelevance by prophylactic intravenous albumin? // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 68, № 5. – P. 851-854.

Negrini R., Savio A., Poiesi C. et al. Antigenic mimicry between *Helicobacter pilory* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis // Gastroenterology. - 1996. - Vol. 111, № 3. - P. 655-665.

Nejdfors P., Wang Q., Ekelund M. et al. Increased colonic permeability in patients with ulcerative colitis: an in vitro study // Scand. J. Gastroenyerol. – 1998. – Vol. 33, № 7. – P. 749-753.

Nenov V.D., Marinov P., Sabera J., Nenov D.S. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18, Sappl. 5. – P. v56-58.

Neubert D., Barrach H.J. Effect of environmental agents on embryonic development and the applicability of in vitro techniques for teratological testing / In: Vitro Toxicity Test. Environ. Agents, Curr. and Future Possibil. Pt. B. Proc. NATO, Adv. Res. Inst. Monte Carlo. - N.Y. - L., 1983. - P. 147-172.

Newby D.E., Wright R.A., Labinjoh C. et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking. A mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction // Circulation. - 1999. - Vol. 99, № 11. - P. 1411-1415.

Niemi M., Kervinen K., Rantala A. et al. The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 4. – P. 557-562.

Nihoyannopoulos P., Hawkins P. Hereditary cardiac amyloidosis // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19, № 5. – P. 686-688.

Nilsson Ekdahl K., Lööf L., Ahrenstedt Ö. et al. Defective elimination of C3b/iC3b-coated autologous erythrocytes in patients with primary biliary cirrhosis, alcoholic cirrhosis, and ulcerative colitis // J. Lab. Clin. Med. - 1997. - Vol. 130, № 3. - P. - 285-292.

Nisbeth U., Lindh E., Ljunghall S. et al. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation // Transplantation. – 1999. – Vol. 67, № 9. – P. 1218-1222.

Nogushi S., Numano F., Grawanis M.B., Wilcox J.N. Increased level of soluble forms of adgesion molecules in Takayasu arteritis // Int. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 66, Suppl. 1. - P. 23-33.

Noutsias M., Seeberg B., Schultheiss H.-P., Kuhl U. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy. Evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 16. – P. 2124-2131.

Novak D.J., Tyler L.N., Reddy R.L., Barsoom M.J. Plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of D alloimmunization in pregnancy // J. Clin. Apher. – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 183-185.

Numano F. Takayasu arteritis, Buerger disease and inflammatory abdominal aortic aneurisms. Is there a common pathway in their pathogenesis? // Int. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 66, Suppl. 1. - P. 5-10.

Numazaki K., Chiba S., Aoki K. et al. Detection of serum antibodies to *Chlamydia pneumoniae* in patients with endogenous uveitis and acute conjunctivitis // Clin. Infect. Dis. - 1997. - Vol. 25, № 4. - P. 928-929.

Nusbacher J. Therapeutic hemapheresis // Mychre B.A. (ed.) Clinics in laboratory medicine. - Philadelphia: Saunders Co, 1992. - P. 87-106.

O'Bryan M.K., Xini A., Cheng C.Y., Schlegel P.N. Human sperm endothelial nitric oxide synthase expression // Fertil. Steril. - 1998. - Vol. 70, № 6. - P. 1143-1147.

Ockenfels H.M., Seemann U., Goos M. Contact allergy in patients with periorbital eczema: an analysis of allergens // Dermatology. - 1997. - Vol. 195, 2. - P. - 119-124.

Odukoya O., Bansal A., Cooke I. Serum endometrial IgG antibodies and soluble CD23 concentrations in patients with endometriosis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 1996. - Vol. 75, № 9. - P. 927-931.

Offen D., Halevi S., Mosberg R. et al. Antibodies from ALS patients inhibit dopamine release mediated by L-type calcium channels // Neurology. - 1998. - Vol. 51, № 4. - P. 1100-1103.

Offenbacher S., Selvi G.E. Induction of prostaglandin release from macrophages by bacterial endotoxin // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 28, № 3. – P. 505-513.

O'Hagon A.R., Koo A.P.,Stillwell P.C. et al. Photopheresis (PP) for refractory bronchiolitis obliterans (OB) in lung transplantation // Chest. - 1996. - Vol. 110, № 4, Suppl. - P. 37S.

O'Hagon A.R., Stillwell P.C., Arroliga A., Koo A. Photopheresis in the treatment of refractory bronchiolitis oblitarans complicating lung transplantation // Chest. - 1999. - Vol. 115, № 5. – P. 1459-1462.

Ohji S., Nomura K. [The indication of steroid therapy and apheresis therapy for multiple sclerosis] // Nippon. Rinsho. – 2008. – Vol. 66, № 6. – P. 1127-1132.

Ohnishi H., Nagaki N. Immunological mechanisms of impared liver regeneration in fulminant hepatitis failure (FHF) // Gastroenterol. Jpn. - 1993. - Vol. 28, № 6. - P. 819.

O'Hollaren M.T. Update in allergy and immunology // Ann. Intern. Med. - 1998. - Vol. 129, № 12. - P. 1036-1037.

Okashe K., Saxena A., El Bedowey M.M., Shoker A.S. Immunoglobulin G subclasses and susceptibility to allosensitization in humans // Clin. Nephrol. – 1997. – Vol. 48, № 3. – P. 165-172.

Olcina G.M., Simonart T. Severe vasculitis after therapy with diazepam // Am. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 156, № 6. – P. 972-973.

Olynyk J.K., Bacon B.R. Hepatitis C: Recent advances in understanding and management. – Postgrad Med. - 1995. - Vol. 98, № 1. - P. 79-92.

Omagari K. Autoimmune cholangitis: Is it an antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis // Acta Med. Nagasak. – 1999. – Vol. 44, № 1-2. – P. 11-14.

Omoto S., Nomura S., Shouzu A., Significance of platelet-derived microparticles and activated platelets in diabetic nepropathy // Nephron. – 1999. – Vol. 81, № 3. – P. 271-277.

Orchard T.J., Virella G., Forrest K. Y.-Z. et al. Antibodies to oxidized LDL predict coronary artery disease in type 1 diabetes // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 7. – P. 1454-1458.

O'Sullivan J.B., Mahan C.M. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy // Diabetes. - 1964. - Vol. 13, № 3. - P. 278-285.

Oud L., Haupt M.T. Persistent gastric intramucosal ischemia in patients with sepsis following resuscitation from shock // Chest. – 1999. – Vol. 115, № 5. – P. 1390-1396.

Pahor M., Applgate W.B. Geriatric medicine // Brit. Med. J. - 1997. - Vol. 315, № 7115. - P. 1071-1074.

Pak C.Y., Enn H.M. et al. Association of infection with autoimmune type 1 diabetes // Lancet. - 1988. - Vol. 2. - P. 1-4.

Palfi M., Hilden J.O., Matthiesen L. et al. A case of severe Rh (D) alloimmunization treated by intensive plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin // Transfus. Apher. Sci. – 2006. – Vol. 35, № 2. – P. 131-136.

Palombo J.D., Bistrian B.R. Early diagnosis of septic shock: A simple test for a complex condition // Crit. Care Med. - 1999. - Vol. 27, № 3. - P. 465-467.

Panicot L., Mas E., Thivolet C., Lombardo D. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 12. – P. 2316-2323.

Paolisso G., Gualdiero P., Manzella D. et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients // Am. J. Cardiol. - 1997. - Vol. 80, № 7. - P. - 932-937.

Papadopoulos K.I., Sjöberg K., Lindgren S., Hallengren B. Evidence of gastrointestinal immune reactivity in patients with sarcoidosis // J. Intern. Med. – 1999. – Vol. 245, № 5. – P. 525-531.

Papazian O., Alfonso I. Juvenile myasthenia gravis // Medicina (B Aires). – 2009. – Vol. 69, № 1. – P. 71-83.

Park J.-W., Merz M., Braun P. Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia // Atherosclerosis. – 1998. – Vol. 139, № 2. – P. 401-409.

Parravicini C., Olsen S.J., Capra M. et al. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients // Blood. - 1997. - Vol. 90, № 7. - P. - 2826-2829.

Pascual M., Thandani R., Chung R.T. et al. Nephrotic syndrome after liver transplantation in patient with hepatitis C virus-associated glomerulohephritis // Transplantation. - 1997. - Vol. 64, № . - P. - 1073-1706.

Patch D., Burroughs A. Budd-Chiari syndrome: blocked veins, open mind // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 4. – P. 452-453.

Peek G.J., Moore H.M., Moore N. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure // Chest. - 1997. - Vol. 112, № 3. - P. 759-764.

Persson B., Edwall L., Hanson U. et al. Insulin sensitivity and insulin response in women with gestational diabetes mellitus // Horm. Metab. Res. - 1977. - Vol. 29, № 8. - P. 393-397.

Pestronk A., Choki R. Multifocal motor neuropathy. Serum IgM anti-GM1 ganglioside antibodies in most patients detected using covalent lincage of Gm1 to ELISA plates // Neurology. - 1997. - Vol. 49, № 5. - P. 1289-1291.

Peters E., Crater S., Phillips C.D. et al. Sinusitis and acute asthma in adults // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 372-374.

Pierangeli S.S., Colden-Stanfield M., Liu X. et al. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and vivo // Circulation. - 1999. - Vol. 99, № 5. - P. 1997-2002.

Piolot A., Nadler F., Covallere E. et al. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis // Pancreas. – 1996. – Vol. 13, № 1. – P. 96-99.

Pinna G.S., Kafetzis D.A., Tselkas O.I., Skevaki C.L. Kawasaki disease: an overview // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 21, № 3. – P. 263-270.

Pinsard D., Chadenas D., Pierre De et al. Epurations plasmatiques et hyperthyroidies. Indications actuelles // Ann. Endocr. - 1985. - Vol. 46, № 2. - P. 89-98.

Plasma Exchange / Sandoglobulin Gillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatment in Guillain-Barré syndrome // Lancet. - 1997. - Vol. 349, № 9047. - P. 225-230.

Pokrovsky V.I. Infectious diseases: the world community under the threat and the problems of the military medicine // Abstracts of XXXVI World congress on military medicine. – St. Petersburg, 2005. – P. 10-11.

Pollard V., Prough D.S., Deyo D.J. et al. Cerebral blood flow during experimental endotoxemia in voluteers // Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 25, № 10. - P. - 1700-1706.

Pontisso P., Belluco C., Bertorelle R. et al. Hepatitis C virus infection associated with human hepatocellular carcinoma // Cancer. - 1998. - Vol. 83, № 8. - P. 1489-1494.

Poon M., Zhang X., Dunsky K.G. et al. Apolipoprotein (a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells // Circulation. - 1997. - Vol. 96, № 8. - P. 2514-2519.

Porges Y., Blumen S., Fireman Z. et al. Ciclosporin-induced optic neuropaty, ophthalmoplegia, and nystagmus in a patient with Crohn disease // Am. J. Ophthalmol. - 1998. - Vol. 126, № 4. - P. 607-609.

Portero-Otin M., Pamplona R., Ruiz M.C. et al. Diabetes induces an impairment in the proteolytic activity against oxidized proteins and a heterogenous effect in nonenzymatic protein modifications in the cytosol of rat liver and kidney // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 11. – P. 2215-2220.

Portig I., Pankuweit S., Maisch B. Antibodies against stress proteins in sera of patients with dilated cardiomyopathy // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1997. - Vol. 29, № 8. - P. - 2245-2251.

Poston L. Endothelial control of vascular tone in diabetes mellitus // Diabetologia. - 1997. - Vol. 40, Suppl. 2. - P. 113-114.

Pradhan M., Raffaelli R.M., Lind C. et al. Successful deceased donor renal transplant in a sensitized pediatric recipient with the use of plasmapheresis // Pediatr. Transplant. – 2008. – Vol. 12, № 6. – P. 711-716.

Praticò D., Ferro D., Iuliano L. et al. Ongoing prothrombotic state in patients with antiphospholipid antibodies: a role for increased lipid peroxidation // Blood. – 1999. – Vol. 93, № 10. – P. 3401-3407.

Presta L.G., Chen H., O'Connor S.J. et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders // Cancer Res. - 1997. - Vol. 57, 20, P. 4593-4599.

Prins J.B., Niesler C.U., Winterford C.M. et al. Tumor necrosis factor-α induces apoptosis of human adipose cells // Diabetes. - 1997. - Vol. 46, № 12. - P. 1939-1940.

Pulido J., Sanders D., Winters D., Klingel R. Clinical outcomes and mechanism of action for rheopheresis treatment of age-related macular degeneration // J. Clin. Apher. – 2005. – Vol. 20. – P.185-194.

Pulido J.S., Sanders D., Klingel R. Rheopheresis for age-related macular degeneration: clinical results and putative mechanism of action // Can. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 40, № 3. – P. 332-340.

Puncher K.P., Berg T. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // Z. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 47, № 5. – P. 446-456.

Prummel M.F., Van Pareren Y., Bakker O., Wiersinga W.M. Anti-heat shock protein (hsp) 72 antibodies are present in patients with Graves' disease (GD) and in smoking control subiects // Clin. Exp. Immunol. - 1997. - Vol. 110, № 2. - P. 292-295.

Rabie M., Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 209-218.

Rafael G.C., Chevret S. Rational therapy of Guillain-Barré syndrome // Lancet. - 1998. - Vol. 351, № 9104. -P. 753.

Ramunni A., De Robertis F., Brescia P. et al. A case report of double filtration plasmapheresis in an acute episode of multiple sclerosis // Ther. Apher. Dial. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 250-254.

Ramunni A., Lauletta G., Brascia P. et al. Double-filtration plasmapheresis in the treatment of leg ulcers in cryoglobulinemia // J. Clin. Apher. – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 118-122.

Rand J.H., Wu X.-X., Guller S. et al. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin-V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in cultura media of placental villi // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 177, № 4. - P. 918-923.

Ranieri V.M., Suter P.M., Tortorella C. et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome // JAMF. – 1999. – Vol. 281, № 1. – P. 54-61.

Rao J.M., Arulappu R. Drug use in pregnancy: How to avoid problems // Drugs. - 1981. - Vol. 22. - P. 409-414.

Raskob G.E., George J.N. Thrombotic complications of antithrombotic therapy: a paradox with implications for clinical practice // Ann. Intern. Med. - 1997. - Vol. 127, № 9. - P. 839-841.

Ray J.G., Lonn E., Yi Q. et al. Venous thromboembolism in assotiation with features of the metabolic syndrome // Quart. J. Med. – 2007. – V. 100, № 11. – P. 679-684.

Raymond R.S., Fallon M.B., Abrams G.A. Oral thymic extract for chronic hepatitis C in patients previously treated with interferon // Ann. Intern. Med. - 1998. - Vol. 129, № 10. - P. 797-800.

Reiber D.E., Lipsky B.A., Gibbons G.W. The burden of diabetic foot ulcers // Am. J. Surg. - 1998. - Vol. 176, № 2A Suppl. - P. 5-10.

Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives // WHO, Expert committee on biological standartisation. - Geneva. - 13 - 20 October 1992. - P. 4 - 28.

Reichman T.W., Marino S.R., Milner J. et al. Acute humoral rejection in an ABO compatible combinet liver-kidney transplant – the kidney is not always protected // Am. J. Transplant. – 2009. – Vol. 9, № 5.

Ribau J.C., Hatton M.W.C., Rachardson M. Changes in the aortic endothelium and plasma von Willebrand factor levels during the onset and progression of insulin-dependent diabetes in BB rats // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 139, № 2. – P. 291-299.

Ric G.P.A., Paszner B., Oger J. et al. The evolution of neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with interferon β-1b // Neurology. – 1999. – Vol. 52, № 6. – P. 1277-1279.

Richter O., Mallmann P., van der Ven H., Krebs D. Die TNF-α-sekretion von Peritonealmakrophagen bei Endometriose // Zbl. Gynekol. – 1998. – Vol. 12, № 7. – S. 332-336.

Richter W.O., Schneidewind J.M., Ramlow W. et al. Extracorporeal fibrinogen adsorption-efficacy, selectivity and safety in healthy subjects and patients with foot ulcers // Transfusion Apheresis Sci. – 2002. – Vol. 26, № 1. – P. 15-27.

Riemens S., van Tol A., Sluiter W., Dullaar R. Elevated plasma cholesteryl ester transfer in NIDDM: relationship with apolipoprotein B-containing lipoproteins and phospholipid transfer protein // Atherosclerosis. - 1998. – Vol. 140, № 1. - P. 71-79.

Roberts T.E. Economic evaluation and randomised controlled trial of extracorporeal membrane oxygenation: UK colloborative trial // B.M.J. – 1998. – Vol. 317, № 7163. – P. 911-914.

Robinson D.S., North J., Zeibecoglou K. et al. Eosinophil development and bone marrow and tissue eosinophils in atopic astma // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 98-100.

Roccatello D., Morsica G., Picciotto G. et al. Impared hepatosplenic elimination of circulating cryoglobulins in patients with essential mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C virus infection // Clin. Exp. Immunol. - 1997. - Vol. 110, № 1. - P. - 9-14.

Romano G., Grenese E. Il trattamento della sindrome da anticorpi antifosfolipidi nella prevenzione della pre-eclampsia severa // G. ital. nefrol. – 2007. – V. 24, № 3. – P/ - 195-201.

Rossi U., Biagliotti S., Chianese R. Therapeutic haemapheresis. Current problems of Transfusion Medicine in clinical practice / Eds.: A.A.M. Todd, U. Rossi .- St.Petersburg, 1993.-P. 67-84.

Rostaing L., Modesto A., Baron E. et al. Acute renal failure in kidney transplant with interferon alpha 2b for chronic hepatitis C // Nephron. - 1996. - Vol. 74, № 3. - P. 512-516.

Rote N.S. Antiphospholipid antibodies, annexin V, and pregnancy loss // N. Eng. J. Med. - 1997. - Vol. 337, № 22. - P. 1630.

Routy J.P., Smith G.H. Blank D.W., Gilfix B.M. Plasmapheresis in the treatment of acute pancreatitis due to protease inhibitor-induced hypertriglyceridemia // J. Clin. Apher. – 2001. – Vol. 16, № 3. – P. 157-159.

Rowland N.E., Morien A., Garcea M., Fredly M.J. Aging and fluid homeostasis in rats // Am. J. Physiol. - 1997. - Vol. 273, № 4 Pt 2. - P. R1441-R1450.

Ruiz-Laiglesia F.J., Pérez-Calvo J.I., Turrubia-Pérez C.B. et al. Liver failure and peripheral facial paralysis in a case of primary amyloidosis // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158, № 18. – P. 2066-2067.

Ruiz-Moreno M., Carreno V., Rua M.J. et al. Increase in triglyceridis during α-intreferon treatment of chronic viral hepatitis // J. Hepatol. – 1992. – Vol. 16, № 1. – P. 384.

Russo G.E., Bonello M., Bauco B. et al. Nephrotic syndrome and plasmapheresis // Int. J. Artif. Organs/ - 2000. – Vol. 23, № 2. – P. 111-113.

Ryder S.W. Innovation and improvement in the treatment of obesity and diabetes // Clin. Pharmacol. and Ther. – 2007. – V.81, № 5. – P. 615-619.

Sagnelli E., Fellaco F.M., Filippini P. et al. Multiple hepatitis virus infections in chronic HBsAg carriers in Naples // Arch. Virol. - 1997. - Vol. 142, № 3. - P. - 445-451.

Said G., Elgrebly F., Lacroix C. et al. Painful proximal diabetic neuropaty: inflammatory nerve lesions and spontaneously favorable outcome // Ann. Neurol. - 1997. - Vol. 41, № 6. - P. 762-770.

Saif M.W., Xyla V., Makrilia N. et al. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine: rare but real // Expert. Opin. Drug. Saf. – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 257-260.

Saiz A., Arpa J., Sagasta A. et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in three patients with cerebellar ataxia, late-onset insulin-dependent diabetes mellitus, and polyendocrine autoimmunity // Neurology. - 1997. - Vol. 49, № 4. - P. - 1026-1030.

Sakamaki H., Akazava S., Ishibashi M. et al. Significance of glutatione-dependent antioxidant system in diabetes-induced embryonic malformation // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 5. – P. 1138-1144.

Salafia C.M., Cowchock F.S. Placental patology and antiphospholipid antibodies: a descriptive study // Am. J. Perinatol. - 1997. - Vol. 14, № 8. - P. - 435-441.

Salerno C.T., Park S.J., Kreykes N.S. et al. Adjuvant treatment of refractory lung transplant rejection with extracorporeal photopheresis // J. Thor. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 117, № 6. – P. 1063-1069.

Salkind A.R., Hewitt C.C. Coma from long-term overingestion of isoniazid // Arch. Internal Med. - 1997. - Vol. 157, № 21. - P. 2518-2520.

Sallah S. Ingibitors to clotting factors // Ann. Hematol. - 1997. - Vol. 75, № 1-2. - P. 1-7.

Salonen J., Tuomainen T.-P., Nyysönen K. et al. Relation between iron stores and noninsulin dependent diabet in men: case-control study // B. M. J. – 1999. – Vol. 317, № 7160. – P. 727.

Sanders D.B. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diagnosis, immune-mediates mechanisms, and update on therapies // Ann. Neurol. - 1995. - Vol. 37, Suppl. 1. - P. S63-S73.

Sansonno D. et al. Immunochemical and biochemical studies of circulating immune complexes isolated from patients with acute and chronic hepatitis C virus infection // Eur. J. Clin. Invest. - 1996. - Vol. 26, № 2. - P. 443-447.

Sarode R., Gottschall J.L., Aster R.H., McFarland J.G. Thrombotic Thrombocytopenic purpura: early and late responders // Am. J. Hematol. - 1997. - Vol. 54, № 2. - P. 102-107.

Sawicki P.T., Heise T., Berger M. Antihypertensive treatment and mortality in diabetic patients. What is the evidence? // Diabetologia. – 1997. – Vol. 40, Suppl. 2. – P. 134-137.

Schierhorn K., Zhang M., Matthics C., Kunkel G. Ozone-induced release of histamine in human nasal mucosa of smokers and nonsmokers in organ culture // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 333-334.

Schmidt J., Mann S., Mohr V.D. et al. Plasmapheresis combinated with continuous venovenous hemofiltration on surgical patients with sepsis // Int. Care Med. – 2000. – V. 26, P. 532-537.

Schnell O., Muhr D., Dresel S. et al. Autoantibodies against sympathetic ganglia and evidence of cardiac sympathetic dysinnervation in newly diagnosed and long-term IDDM patients // Diabetologia. - 1996. - Vol. 39, № 8. - P. 970-975.

Schuff-Werner P., Schütz E., Seyde W.C. et al. Improved haemorheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (H.E.L.P.) // Eur. J. Clin. Invest. - 1989. - Vol. 19, № 1. - P. 30.

Schuff-Werner P., Gohlke H., Bartmann U. The HEIP-LDL-apheresis multicenter angiographically assessed trial on the role of LDL study, an apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart desease. The HELP-Study Group. Heparin-induced extra-corporeal LDL-precipitation // Eur. J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 24. – P. 724-732.

Schütte H., Rosseau S., Czymek R. et al. Synergism between endotoxin priming and exotoxin challenge in provoking severe vascular leakage in rabbit lungs // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 156, № 3 Pt 1. - P. - 819-824.

Seery J.P., Carroll J.M., Cattell V., Watt F.M. Antinuclear autoantibodies and lupus nephritis in transgenic mice expressing interferon γ in the epidermis // J. Exp. Med. - 1997. - Vol. 186, № 9. - P. - 1451-1459.

Seishima M., Shibuya Y., Kato G., Aoki T. Decreased factor XIII activity in a patient with subcutaneous bleeding after double filtration plasmapheresis // Ther. Apher. Dial. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 229-31.

Sergi C., Stein K.M., Beeden B. et al. Meconium aspiration syndrome complicated by massive intravascular thrombosis // Am. J. Perinatol. – 1998. – Vol. 15, № 6. – P. 375-379.

Serrick C., Giaid A., Reis A., Shennib H. Prolonged ischemia is associated with more pronounced rejection in lung allograft // Ann. Thor. Surg. - 1997. - Vol. 63, № 1. - P. 202-208.

Shantaram V. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes and hypertension // Clin. Exp. Hypertension. - 1999. - Vol. 21, № 1-2. - P. 69-77.

Shanti A., Santaram N., Morales A.J. et al. Autoantibodies to markers of oxidative stress are elevated in women with endometriosis // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71, № 6. – P. 1115-1118.

Shariatmadar S., Noto T.A. Plasma exchange in stiff-man syndrome // Ther. Apher. – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 74-67.

Shinozaki K., Oda S., Sadahiro T. et al. A case report of plasmapheresis in the treatment of acute disseminated encephalomyelitis // Ther. Apher. Dial. – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 401-405.

Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. - London: Blackwell Science Ltd, 1997.

Sheth J.J. Diabetes, microalbuminuria and hypertension // Clin. Exp. Hypertension. - 1999. - Vol. 21, № 1-2. - P. 61-68.

Shoemaker W.C., Wo C.C.J. Circulatory effects of whole blood, packed red cells, albumin, starch, and crystalloids in resuscitation of shock and acute critical illness // Vox Sanguinis. - 1998. - Vol. 74, Suppl. 2. - P. 69-74.

Shreeniwas R., Schulman L.L., Narasimhan M. et al. Adhesion molecules (E-selectin and ICAM-1) in pulmonary allograft rejection // Chest. - 1996. - Vol. 110, № 5. - P. 1143-1149.

Shulman S. Sperm antigens and autoantibodies: effect on fertility // Am. J. Reprod. Immunol. - 1986. - Vol. 10, № 1. - P. 82-89.

Shütz A., Beuer M., Kemkes B.M. Antimyosin antibodies in cardiac rejection // Ann. Thorac. Surg. - 1997. - Vol. 63, № 2. - P. 578-581.

Siame G.A., Siame F.S. Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years // Ther. Apher. – 2001. – Vol. 5, № 4. – P. 15-20.

Silbert P.L., Knezevic W.V., Bridge D.T. Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy for polyneuritis cranialis // Neurology. - 1992. - Vol.42, № 1. - P. 257-258.

Simmonds P., Davidson F., Lycett C. et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products // Lancet. - 1998. - Vol. 352, № 9123. - P. 191-195.

Simons L.A., von Konigsmark M., Simons J. et al. Vitamin E ingestion does not improve arterial endothelial dysfunction in older adults // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 143, № 1. – P. 193-199.

Singer L., Yamashita T., Lilien L. et al. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weigt // Pediatrics. - 1997. - Vol. 100, № 6. - P. 987-993.

Singh V.K., Lin S.X., Yang V.C. Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1998. - Vol. 89, № 1. - P. 105-108.

Sinha S., Newsom-Devis J., Mills K. et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome) // Lancet. - 1991. - Vol. 338, № 8758. - P. 75-77.

Smith D.H., Malone D.C., Lawson K.A. et al. A national estimate of the economic costs of astma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 156, № 3. - P. - 787-793.

Smith K.M., Bing D.R., Meyers P.A. et al. Partial liquid ventilation: a comparison using conventional and high-frequency techniques in an animal model of acute respiratory failure // Crit. Care Med. - 1997. - Vol 25, № 7. - P. 1179-1186.

Smith M.A., Sundaresan S., Mohanakumar T. et al. Effect of development of antibodies to HLA and cytomegalovirus mismatch on lung transplantation survival and development of bronchiolitis obliterans syndrome // J. Thor. Cardiovasc. Surg. - 1998. - Vol. 116, № 5. - P. 812-820.

Smith R.G., Siklos L., Alexianu M.E. et al. Autoimmunity and ALS // Neurology. - 1996. - Vol. 47, № 4, Suppl. 2. - P. S40-S46.

Sniderman A.D., Cianflone K., Frayn K. The pathogenic role of impared fatty acid trapping by adipocytes in generating the pleiotropic features of hyper apo B // Diabetologia. – 1997. – Vol. 40, Suppl.2. – P. 152-154.

Sobajima J., Ozaki S., Uesugi H. et al. High mobility group (HMG) non-histone chromosomal proteins HMG1 and HMG2 are significant target antigens of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune hepatitis // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 6. – P. 867-873.

Solerte S.B., Piovella F., Viola C. et al. Plasma fibronectin, von Willebrand factor antigen, and blood rheology. Association with diabetic microvascular disease // Acta Diabetol Lat. - 1985. – Vol. 22. – P. 239-246.

Sriram S., Rodrigues M. Indictment of the microglia as the villain in multiple sclerosis // Neurology. - 1997. - Vol. 48, № 2. - P. 464-470.

Stassi G., De Maria R., Trucco G. et al. Nitric oxide primes pancreatic β cells for Fas-mediated destruction in insulin-dependent diabetes mellitus // J. Exp. Med. - 1997. - Vol. 186, № 8. - P. - 1193-1200.

Statinska J., Honsova E., Burgelova M. et al. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience // Ther. Apher. Dial. – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 108-112.

Steel D.L. Foundation of good ulcer care // Am. J. Surg. - 1998. - Vol. 176, № 2A Suppl. - P. 20-25.

Stéphan F., Hallande J., Richard O. et al. Thrombocytopenia in a surgical ICU // Chest. – 1999. – Vol. 115, № 5. – P. 1363-1370.

Steinberg D. Pathogenesis of autoimmunity in New Zealand mice. V. Loss of thymic supressor function // Arthritis and Rheum. – 1974. – Vol. 17, № 1. – 11-14.

Steiner G. Diabetes mellitus, dyslipoproteinaemias and atherosclerosis // Diabetologia. - 1997. - Vol. 40, Suppl. 2. - P. 147-148.

Stegmayr B. Apheresis of plasma compounds as a therapeutic principle in severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome // Clin. Chem. Lab. Med. – 1999. – Vol. 37, № 3. – P. 327-332.

Stegmayr B.G. Is there a future for adsorption techniques in sepsis // Blood Purif.. – 2000. – Vol. 18, № 2. – P. 148.

Stegmayr B.G. Apheresis as therapy for patients with severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome // Ther. Apher. Dial. – 2001. – Vol. 5, № 2. – P. 123-127.

Stegmayr B.G. A survey of blood purification techniques . – Transfus. Apher. Sci. – 2005. – Vol. 32, № 2. – P. 209-220.

Stern T.S. Psoriasis // Lancet. - 1997. - Vol. 350, № 9074. - P. - 349-353.

Strasser S.I., Sullivan K.M., Myerson D. et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors // Blood. – 1999. – Vol. 93, № 10. – P. 3259-3266.

Straub J., Chofflon M., Delavelle J. Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: A successful recovery // Neurology. - 1997. - Vol. 49, № 4. - P. 1145-1147.

Stricker R.B., Kwiatkowska B.J., Habis J.A., Kiprov D.D. Myasthenic crisis: response to plasmapheresis following failure of intravenous γ-globulin // Arch. Neurol. - 1993. - Vol. 50, № 8. - P. 837-840.

Struk J., Taborski U., Neeck G. Essential cryoglobulinemic vasculitis with severe peripheral neuropathy and neurogenic muscular atrophy – inducing remission by cascade filtration // Z. Rheumatol. – 2002. – Vol 61, № 6. – P. 733-739.

Stussi G., Halter J., Buchelli E. et al. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins // Haematologica. – 2009. – Vol. 94, № 2. – P. 239-248.

Suciu-Foca N., Buda J., McManus J. et al. Impaired responsiveness of lymphocytes and serum inhibitory factors in patients with cancer // Cancer Res. – 1973. – Vol. 33. – P. 2373-2377.

Sugi T., Katsunuma J., Izumi S. et al. Prevalence and heterogeneity of antiphosphatidylethanolamine antibodies in patients with recurrent early pregnancy losses // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71, № 6. – P. 1060-1065.

Sugiwara K., Muro Y. Anti-annexin V antibodies and digital ischemia in patients with scleroderma // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 26, № 10. – P. 2168-2172.

Sung B.H., Wilson M.F., Izzo J.L. et al. Moderately obese, insulin-resistance women exhibit abnormal vascular reactivity to stress // Hypertension. - 1997. - Vol. 30, № 4. - P. - 848-853.

Suzuki T., Chiba A., Kusunoki S. et al. Anti-CQ1b ganglioside antibody and ophthalmoplegia of undeterminal cause // Brit. J. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 82, № 8. – P. 916-918.

Swan G.E., De Carli C., Miller B.L. et al. Association of middlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology // Neurology. – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 986-993.

Szczeporkowsci Z.M., Bandarenko M., Kim H.C. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis // J. Clin. Aph. – 2007. – Vol. 22. – P 106-175.

Szekanecz Z., Aleksa M., Antal-Szalmas P. et al. Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in systemic sclerosis for 12 months: follw-up of immunopathologic and clinical effects // Clin. Rheumatol. – 2009. – Vol. 28, № 3. – P. 347-350.

Taaning E., Tonnesen F. Pan-reactive platelet antibodies in post-transfusion purpura // Vox. Sang. - 1999. - Vol. 76, № 2. - P. 120-123.

Takakuwa K., Azakawa M., Honda K. et al. Alterations of lymphocyte subsets in patients with recurrent fetal wastage positive for antiphospholipid antibodies treated with chinese herbal medicine // J. Perinat. Med. - 1997. - Vol. 25, № 4. - P. 385-387.

Takazoe K., Shimada T., Nakano H. et al. Massive uncomplicated vascular immune complex deposits in the kidney of a patient with systemic lupus erythematosus // Clin. Nephrol. - 1997. - Vol. 48, № 3. - P. 195-198.

Tanabe K. Double-filtration plasmapheresis // Transplantation. – 2007. – Vol. 84, № 12 Suppl. – P. S30-32.

Tanaka K. Pathology and pathogenesis of Buerger's disease // Int. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 66, Suppl. 1. - P. 237-242.

Tanew A., Radakovic-Fijan S., Schemper M., Höningsmann H. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis // Arch. Dermatol. – 1999. – Vol. 135, № 5. – P. 519-524.

Taniguchi M., Furukawa H., Shimamura T. et al. Impact of double-filtration plasmapheresis in combination with interferon and ribavirin in living donor liver transplant recipients with hepatitis C // Transplantation. – 2006. – Vol. 81, № 12. – P. 1747-1749.

Tanne D., D'Olhaberriague L., Schultz L.R. et al. Anticardiolipin antibodies and their associations with cerebrovascular risk factors // Neurology. – 1999. – Vol. 52, № 7. – P. 1368-1373.

Taylor P.V., Campbell J.M., Scott J.S. Presence of autoantibodies in women with unexplained infertility // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1989. - Vol. 161, № 2. - P. 377-379.

Tharaux P.-L., Chatziantoiou C., Casellas D. et al. Vascular endothelin-1 gene expression and synthesis and effect on renal type I collagen syntesis and nephroangiosclerosis during nitric oxide synthase inhibition in rats // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 16. – P. 2185-2191.

The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré Syndrome // Ann. Neurol. - 1997. - Vol. 41, № 3. - P. 299-306.

Thome U., Götze-Speer B., Speer C.P., Pohandt F. Comparison of pulmonary inflammatory mediaters in preterm infants treated with intermittent positive pressure ventilation or high frequency oscillatory ventilation // Pediatr. Res. – 1998. – Vol. 44, № 3. – P. 330-337.

Thompson N.P., Bartram S.A., Lendrum R. et al. Osteoporosis in Crohn's disease: a systematic study of patients in the North of England // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 1. – P. A40.

Terai K., Walker D.G., McGeer E.G., McGeer P.L. Neurons express proteins of the classical complement pathway in Alzheimer disease // Brain Res. - 1997. - Vol. 769, № 2. - P. 385-390.

Tietjen G.E., Day M., Norris L. et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events // Neurology. - 1998. - Vol. 50, № 5. - P. 1433-1440.

Tindall R.S.A., Rollins J. Apheresis in the treatment of myasthenia gravis / In: Therapeutic Hemapheresis: Wichtig Editore, 1986. - P. 43-52.

Thornton Ch.A., Griggs R.C. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin treatment of neuromuscular disease // Ann. Neurol. - 1994. - Vol. 35, № 3. - P. 260-268.

Tobian A.A., Shirey R.S., Montgomery R.A. et al. The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation // Transfusion. – 2008. – Vol. 48, № 11. – P. 2453-2460.

Tobin D.J., Hann S., Song M., Bystryn J. Hair follicule structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata // Arch. Dermatol. - 1997. - Vol. 133, № 1. - P. 57 - 61.

Toft P., Schmidt R., Broechner A.C. et al. Effect of plasmapheresis on the immune system in endotoxin-induced sepsis // Blood Purif. – 2008. – Vol. 26, № 2. – P. 145-150.

Tominaga N., Takahira S., Taguchi T. et al. Acute pancreatitis associated with systemic lupus erythematosus: Successful treatment with plasmapheresis followed by aggressive immunosuppressive therapy // Pediatr. Int. – 2008. – Vol. 50, № 1. – P. 109-111.

Torres A., Utell M.J., Morow P.E. et al. Airway inflammation in smokers and nonsmokers with varying responsiveness to ozone // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - Vol. 156, № 3. - P. 728-736.

Tryphonas L., Khera K. Postnatal CNS to ethylenethiourea in rats // Toxicol. and Appl. Pharmacol. - 1977. - Vol. 41. № 1. - P. 143-144.

Tun R.Y.M., Peakman M., Alviggi L. et al. The importance of persistent cellular and humoral immune changes in the pre-diabetic period: a prospective identical twin study // Brit. Med. J. - 1994. - Vol. 308. - P. 1063-1068.

Tuomi T., Björses P., Falorni A. et al. Antibodies to glutamic acid decarboxilase and insulin-dependent diabetes in patients with autoimmune polyendocrine syndrome typ I // J. Clin. Endocrin. Metab. - 1999. - Vol. 81, № 4. - P. 1488-1494.

Tuomi T., Carlson A-L., Li H. et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 1. – P. 150-157.

Turner R., Stratton I., Horton V. et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxilase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes // Lancet. – 1997. – Vol. 350, № 9087. – P. 1288-1293.

Twiddle D.A., Windebank K.P., Hewson Q.C., Yule S.M. Cyclosporin neurotoxicity after chemotherapy // B. M. J. – 1999. – Vol. 318, № 7191. – P. 1113.

Tzioufas A.G., Moutsopoulos H.M. Autoimmunity: pathogenetic aspects // Ann. Med. Interne. - 1996. - Vol. 147, № 6. - P. 446-449.

Uchihara T., Akiyama H., Kondo H., Ikeda K. Activated microglial cells are colocalized with perivascular deposits of amyloid-β protein in Alzheimer's disease brain // Stroke. 1997. - Vol. 28, № 10. - P. - 1948-1950.

Ueda T., Ohta K., Suzuki N et al. Idiopatic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus // Amer. Rev. Respir. Dis. - 1992. - Vol. 146. - P. 266-268.

Ueda T., Kanda F., Kobessho H. et al. "Drooed head syndrome" caused by Lambert-Eaton myasthenic syndrome // Muscle Nerve. – 2009. – Vol. 40, № 1. – P. 134-136.

UK prospective diabetes study group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes // B. M. J. – 1998. – Vol. 317, № 7160. – P. 703-713.

Vaarala O. Atherosclerosis in SLE and Hughes syndrome // Lupus. – 1997. – Vol. 6. – P. 489-490.

Vaquero J., Butterworth R.F. Mechanism of brain edema in acute liver failure and impact of novel therapeutic interventions // Neurol. Res. – 2007. – Vol. 29, № 7. – P. 683-690.

Vakhrameeva S.N., Shrigin V.K., Rezaikin V.I. Antenatal and postnatal factors triggering asthma development in children // Int. J. Tuberc. Lung Disease. – 1999. – Vol. 3, № 9 Suppl. 1. – P. 73.

Valbonesi M. Apheresis in acute liver failure / In: Therapeutic Hemapheresis: Wichtig Editore, 1986. - P. – 119-126.

Valbonesi M., Bo A., De Luidgi M.C. et al. Cascade filtration (CF) with the Haemonetics MCS+: a new technical adaptation // Int. J. Artif. Organs. – 2001. – Vol. 24, № 3. – P. 164-166.

Valbonesi M., Giannini G. Nine years of cascade filtration for thrombotic thrombocytopenic purpura // Ther. Apher. Dial. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 87-92.

Valenta R., Natter S. et al. Isolation of DNAs cooling for IgE autoantigens: a link between atopy and autoimmunity // Int. Arch. Allergy Immunol. - 1997. - Vol. 113, № 1-3. - P. – 209-212.

Vallisa D., Bertè R., Rocca A. et al. Association between hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma, and effects of viral infection on histologic subtype and clinical course // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 106, № 5. – P. 556-560.

Valsecchi R., Reseghetti A., Pansera B., Di Landro A. Autoimmune C1 inhibitor deficiency and angioedema // Dermatology. - 1997. - Vol. 195, № 2. - P. 169-172.

Van Boxel-Dezaire A.H.H., Hoff S.C.J., van Oosten B.W. et al. Decreased interleukin-10 and increased interleukin-12p40 mPNA are associated with disease activity and characterize different discase stages in miltiple sclerosis // Ann. Neurol. – 1999. – Vol. 45, № 6. – P. 695-703.

Van de Vijver L.P.L., Steyger R., van Poppel G. et al. Autoantibodies against MDA-LDL in subjects with severe and minor atherosclerosis and healthy population controls // Atherosclerosis. - 1996. - V. 122, № 2. - P. 245-253.

Van der Heijden I.M., Res P.C.M., Wilbrink B. et al. Yersinia enterocolitics: A cause of chronic polyartritis // Clin. Infect. Dis. - 1997. - Vol. 25, № 4. - P. 831-837.

Vannucci R.C., Perlman J.M. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy // Pediatrics. - 1997. - Vol. 100, № 6. - P. 1004-1014.

Van Rijnsoever E.W., Kwee-Zuiderwijk W.J.M., Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158, № 18. – P. 2063-2065.

Van Rosendaal G.M.A., Anderson M.A., Diamant N.E. et al. Eosinophilic esophagitis: case report and clinical perspectives // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92, № 5. – P. 1054-1056.

Van Thiel D.H., Fagioli S., Carceni P. et al. Cryoglobulinemia: A cause for false negative polymerase chain reaction results in patients with hepatitis C virus positive chronic liver disease // J. Hepatol. - 1995. - Vol. 22, № 4. -P. 464-468.

Vasilyev S., Schaap R.N., Mortensen J.D. Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modern respiratory intensive care units. An international, multicenter, prospective survey // Chest. - 1995. - Vol. 107, № 4. - P. 1083-1088.

Vazquez-Levin M.N., Notrica J.A., de Fried E.P. Male immunologic infertility: sperm performance on in vitro fertilisation // Fertil. Steril. - 1997. - Vol. 68, № 4. - P. 675-681.

Vento S., Renzini C., Casali F. et al. Infection with hepatitis G virus in immunoglobulin recepients // Lancet. - 1997. -Vol. 349, № 9046. - P. 206.

Verrot D., San-Marco M., Dravet Ch. et al. Prevalence and significance of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy // Am. J. Med. - 1997. - Vol. 103, № 1. - P. 33-37.

Vilbergsson S., Sigurdsson G., Sigvaldason H., Sigfusson N. Coronary heart disease mortality amongst non-insulin dependent diabetic subjects in Iceland: the independent effect of diabetes. The Reykjavik study 17-year follow up // J. Intern. Med. – 1998. – Vol. 244, № 4. – P. 309-316.

Vogt E., Ng A.-K., Rote N.S. Antiphosphatidilserine antibody removes annexin-V and facilitates the binding of prothrombin at the surface of a choriocarcinoma model of trofoblast differentiation // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 177, № 4. - P. 964-972.

Wagner U.G., Kurtin P.J., Wahner A. et al. The role of $CD8^+$ $CD40L^+$ T cells in the formation of germinal centers in rheumatoid synovitis // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161, № 11. – P. 6390-6397.

Wakkas D.J. Apheresis for rheumatic and other autoimmune conditions: where do we stand // Ther. Apher. Dial. – 2003. – Vol. 7, № 2. – P. 143-144.

Walzl M., Schied G., Walzl B. Effects of ameliorated haemorheology on clinical symptoms in cerebrovascular disease // Atherosclerosis. - 1998. - Vol. 139, № 2. - P. 385-389.

Wang Y., Walli A.K., Schulze A. et al. Heparin-mediated extracorporeal low density lipoproteins precipitation as a possible therapeutic approach in preeclampsia // Transfus. Apher. Sci. – 2007. – Vol. 33. – P.

Wardle P.G., McLaughlin E.A. et al. Endometriosis and ovulatory disorder: reduced fertilization in vitro compared with tubal and unexplained infertility // Lancet. - 1985. - № 2. - P. 236-239.

Warkentin T.E., Elavathil L.J., Hayward C.P. et al. The pathogenesis of venous gangrene associated woth heparin-induced thrombocytopenia // Ann. Intern. Med. - 1997. - Vol. 127, № 9. - P. 804-812.

Watanabe T., Haraoka S., Shimokama T. Inflammatory and immunological nature of atherosclerosis // Int. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 54, Suppl. - P. S25-S34.

Watanabe T., Fau J. Atherosclerosis and inflammation. Mononuclear cell recruitment and adhesion molecules with reference to the implication of ICAM-1/LFA-1 pathway in atherogenesis // Int. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 66, Suppl. 1. - P. 45-53.

Weinshenker B.G. Plasma exchange for acute attacks of demyelinating disease: detecting a Lazarus effect // Ther. Apher. – 2000. – Vol 4, № 3. – P. 187-189.

Weiss M., Moldawer L.L., Schneider E.M. Granulocyte colony-stimulating factor to present the progression of systemic nonresponiveness in systemic inflammatory response syndrome and sepsis // Blood. - 1999. - Vol. 93, № 2. - P. 425-439.

Werfel T., Reekers R., Busche M. et al. Evidence for a Birch pollen-specific cutaneous T-cell response in food-responsive atopic dermatitis // Int. Arch. Allergy. Immunol. – 1999. – Vol. 118, № 2-4. – P. 230-231.

Wissler R.W. Atheroarteritis: a combined immunological and lipid imbalance // Int. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 54, Suppl. - P. S11-S23.

Wissler R.W., Strong J.P., PDAY Research Group. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth // Am. J. Pathol. - 1998. - Vol. 153, № 4. - P. 1023-1033.

Willson R.A. Extrahepatic manifestation of chronic viral hepatitis // Amer. J. Gastroenterol. - 1997. - Vol. 92, № 1. - P. 4-17.

Wilson W.A., Gharavi A.E. Hypercoagulable states // Ann. Intern. Med. - 1997. - Vol. 127, № 12. - P. 1128.

Winters J.L., Gloor J.M., Pineda A.A. et al. Plasma exchange conditioning for ABO-incompatible renal transplantation // J. Clin. Apher. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 79-85.

Witztum J.L. Role of modified lipoproteins in diabetic macroangiopathy // Diabetes. - 1997. - Vol. 46, Suppl. 2. - P. S112-114.

Wollina U., Lange D., Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the tratment of drug-resistant autoimmune bullous diseases // Dermatology. – 1999. – Vol. 198, № 2. – P. 140-144.

Wong Y.-K., Gallagher P.J., Ward M.E. Chlamidia pneumoniae and atherosclerosis // Heart. – 1999. – Vol. 81, № 3. – P. 232-238.

Yaar M., Zhai S., Pilch P.F. et al. Binding of β-amyloid to the p75 neurotropin receptor induces apoptosis. A possible mechanism for Alzheimer's disease // J. Clin. Invest. - 1997. - Vol. 100, № 9. - P. 2330-2340.

Yamada H., Takamori K. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrilysis in Japan // Ther. Apher. Dial. – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 355-359.

Yamaji K., Kim Y.J., 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. – Vol. 12, № 4. – P. 298-305.

Yamagushi S., Abe T., Sawada T. Human recombinant interferon α-2a (r ITF α-2a) therapy supresses hepatic triglyceride lipase, leading to severe hypertriglyceridemia in a diabetic patient // Am. J. Gastroenterol. – 1994, Vol. 94, № 12. – P. 2280.

Yamaguchi-Kohno R., Miyauchi T., Hoshino T. et al. Role of endothelin in deterioration of heart failure due to cardiomyopathy in hamstens // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 16. – P. 2171-2176.

Yamamoto T., Allan R.N., Keighley M.R.B. An audit of single-stage proctocolectomy for Crohn's disease: postoperative complications and recurrence // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 1. – P. A37.

Yamamoto A., Harada-Shiba M., Kawaguchi A., Tsushima M. Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis // Ther. Apher. – 2001. Vol. 5, № 4. – P. 221-225.

Yan S.D., Fu J., Chen X. et al. An intracellular protein that binds amyloid-β peptide and mediates neurotoxicity in Alzheimer's disease // Nature. - 1997. - Vol. 389, № 6652. - P. - 689-695.

Yeh J.H., Chiu H.C. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis // J. Neurol. – 2000. – Vol. 247, № 7. – P. 510-513.

Yeh J.H., Chen W.H., Chiu H.C. Double filtration plasmapheresis in the treatment of myasthenic crisis – analysis of prognostic factors and efficacy // Acta Neurol. Scand. – 2001. – Vol. 104, № 2. – P. 78-82.

Yeh J.H., Chen W.H., Huang K.M., Chiu H.C. Prethymectomy plasmapheresis in myasthenia gravis // J. Clin. Apher. – 2005. - Vol. 20, № 4. – P. 217-221.

Yeh J.H., Cheng C.K., Chiu H.C. A case report of doble-filtration plasmapheresis for the treatment of age-related macular degeneration // Ther. Apher. Dial. – 2008. – Vol. 12, № 6. – P. 500-504.

Yokoyama S., Hayashi R., Satani M., Yamamoto A. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia // Aterosclerosis. – 1985. – Vol. 5. – P. 613-622.

Yoon B.H., Romero R., Jun J.K. et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-α, interleukin-1β, and interleukin-8) and the risk for development of bronchopulmonary dysplasia // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 177, № 4. - P. 825-830.

Yorioka N., Tanigichi Y., Okushin S. et al. Classic polyarteritis nodosa associated with renal amyloidosis // Nephron. – 1999. – Vol. 82, № 1. – P. 93-94.

Yoxall C.W., Subhedar N.V., Shaw N.J. Liquid ventilation in the preterm neonate // Thorax. - 1997. - Vol. 52, Suppl. 3. - P. - S3- S8.

Yu L., Rewers M., Gianani R. et al. Antiislet autoantibodies usually develop sequentially rather then simultaneously // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1996. - Vol. 81. - P. 4264-4267.

Yu X., Ma J., Tian J. et al. A controlled study of double filtration plasmapheresis in the treatment of active rheumatoid arthritis // J. Clin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 193-198.

Yucesan C., Arslan O., Arat M. et al. Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases // Transfus. Apher. Sci. – 2008. Vol. 36, № 1. – P. 103-107.

Yudkin J.S. Is insulin vasculotoxic? Diabetologia. – 1997. – Vol. 40, Suppl. 2. – P. 145-146.

Yuki N., Tagawa Y., Handa S. Autoantibodies to peripheral nerve glycosphingolipids SPG, SLPG, and SGPG in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // J. Neuroimmunol. - 1996. - V. 70, № 1. - P. 1-6.

Yuki N., Koda M., Hirata K. Isolated internal ophthalmoplegia associated with immunoglobulin G anti-GQ1b antibody // Neurology. – 1998. – Vol. 51, № 5. – P. 1515-1516.

Yule S.M., Bodoly A.V. et al. Cyclophosphamide pharmakokinetics in children // Brit. J. Clin. Pharmacol. - 1996. - Vol. 41, № 1. - P. 13-19.

Zaharko O.S., Fung W.P., Yang K.H. Relative biochemical aspects of low and high doses of methotrexate in mice // Cancer Res. - 1977. - Vol. 37, № 6. - P. 1602-1604.

Ziegler A.G., Hillebrand B., Rabl W. et al. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth // Diabetologia. - 1993. - Vol. 36. - P. 402-408.

Zieman S.J., Fortuin N.J. Hypertrophic and restrictive cardiomyopathies in elderly // Cardiol. Clin. – 1999. – Vol. 17, № 1. – P. 159-172.

Zignego A.L., Ferri C., Giannini C. et al. Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a pathogenetic role // Arch. Virol. - 1997. - Vol. 142, № 3. - P. - 545-555.

Zignego A.L., Fontana R., Puliti S. et al. Impared response to alpha interferon in patients with an inapparent hepatitis B and hepatitis C virus coinfection // Arch. Virol. - 1997. - Vol. 142, № 3. - P. - 535-544.

Zillikens D., Rose P.A., Balding S.D. et al. Tight clustering of extracellular BP_{180} epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies // J. Invest. Dermatol. - 1997. - Vol. 109, № 4. - P. 573-579.

Zisimopoulou P., Lagoumintzis G., Kostelidou K. et al. Towards antigen-specific apheresis of pathogenic autoantibodies as a further step in the treatment of myasthenia gravis by plasmapheresis // J. Neuroimmunol. – 2008. – Vol. 15, 201-202. – P. 95-103.

Zhang H., Peterson J.W., Niesel D.W., Klimpel G.R. Bacterial lipoprotein and lipopolysaccharide act synergistically to induce lethal shock and proinflammatory cytokine production // J. Immunol. - 1997. - Vol. 159, № 10. - P. - 4868-4878.

Zhang G., Feng J., Xu Q.P., Huang H.Y. [Double filtration plasmapheresis in treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis] // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2008. – Vol. 37,№ 1. – P. 93-96.

Zolk O., Quattek J., Sitzler G. et al. Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme, and endothelin receptors in chronic heart failure // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 16. – P. 2118-2123.

Zuckerman A.J. More than third of world's population has been infected with hepatitis B virus // B. M. J. – 1999. – Vol. 318, № 7192. – P. 1213.

ИНФОРМАЦИЯ

ЗАО Холдинговая компания «ТРЕКПОР ТЕХНОЛОДЖИ»

Разработчик и производитель мембранных плазмофильтров «РОСА» и аппарата для мембранного плазмафереза «ГЕМОФЕНИКС».

125424 Москва, Волоколамское шоссе, 73.

тел. [495] 649-31-69. http://www.trackpore.ru e-mail: trackpore@trackpore.ru

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова.

Отделение эфферентной терапии

Медицинский соисполнитель по разработке мембранных плазмофильтров. Проводит консультации и обучение методам мембранного плазмафереза и других видов эфферентной терапии, оказывает методическую помощь по их внедрению. Осуществляет лечебно-профилактические процедуры эфферентной терапии и детоксикации на базе отделения и на выезде в других лечебных учреждениях.

В отделении эфферентной терапии клиники пульмонологии факультета последипломного образования СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова проводится курс тематического усовершенствования «Эфферентная терапия в реаниматологии и клинике внутренних болезней» (144 часа) с выдачей соответствующего удостоверения.

Обращаться по адресу:

198087, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12.

Тел. [812] 499-68-07. E-mail – voinof@mail.ru

Руководитель отделения - профессор **Воинов Валерий Александрович.**

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие---------- 6
Условные обозначения---------- 6
Введение---------- 7
Внутренняя среда человека и механизмы её регуляции---------- 8
Экология и гомеостаз ----------10
Механизмы нарушений гомеостаза ----------14
Методы эфферентной терапии----------16
Частные вопросы эфферентной терапии ---------- 26
Неотложные состояния---------- 26
Респираторный дистресс-синдром ---------- 26
Патогенез респираторного дистресс-синдрома---------- 27
Клиника и диагностика респираторного дистресс-синдрома---------33
Лечение респираторного дистресс-синдрома---------- 35
Методы детоксикации при респираторном дистресс-синдроме-----41
Острый холецистит ----------45
Панкреатит ----------45
Перитонит ----------47
Травматическая болезнь----------49
Ожоговая болезнь ---------- 52
Отморожения---------- 53
Сепсис---------- 53
Хрониоинфекции…… 58
ДВС-синдром и желудочные кровотечения……..59
Острые отравления---------- 62
Инфекционные болезни---------- 64
Хронические заболевания---------- 70
Аллергии---------- 71
Аутоиммунные заболевания----------81
Фиброзирующие альвеолиты ----------91
Экзогенный аллергический и токсический альвеолиты ----------92
Васкулиты---------- 93
Саркоидоз----------97
Ревматоидный артрит и другие заболевания суставов----------98
Системная красная волчанка ----------101
Болезни крови ---------- 102
Антифосфолипидный синдром----------107
Кожные болезни----------112
Ревматизм и болезни сердца----------116
Гломерулонефрит и другие болезни почек ----------123
Трансплантология----------126
Хронический гепатит----------132
Аутоиммунные заболевания кишечника----------141
Аутоиммунный тиреоидит----------143
Сахарный диабет----------146
Нервные болезни ----------164
Психические болезни---------- 177
Токсикомании ----------181
ЛОР-болезни ----------184
Глазные болезни ----------185

Болезни зубов и полости рта----------189
Урология……..190
Атеросклероз---------- 191
Амилоидоз---------- 202
Опухолевые заболевания---------- 205
Туберкулёз---------- 215
Лучевая болезнь---------- 217
Экзогенные хрониоинтоксикации ----------219
Геронтология---------- 220
Акушерство и гинекология---------- 229
Токсикозы беременных ---------- --230
Синдром “скрытых” урогенитальных инфекций ---------- 238
Экология и беременность ----------243
Резус-конфликты----------248
Невынашивание беременности и бесплодие ----------251
Осложнения беременности, опасные для матери ----------264
Неонатология ----------271
Детские болезни ----------277
Донорский плазмаферез ----------278
Мембранный плазмаферез ----------284
Методы мембранного плазмафереза----------288
Двухигольный мембранный плазмаферез на аппарате БП-05----------289
Одноигольный безаппаратный мембранный плазмаферез----------289
Одноигольный шприцевой плазмаферез у детей----------291
Одноигольный мембранный плазмаферез на портативном аппарате «Гемофеникс»---------- 292
Заключение---------- 295
Литература---------- 296

В. А. Воинов
ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ
МЕМБРАННЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ
Эскулап