

УДК: 616.37-002

Гулиева М.Г.

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ - ПЛАЗМАФЕРЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Национальный Центр Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой, Баку, Азербайджан, AZ1114, ул. Джавадхана 32/15

РЕЗЮМЕ

Плазмаферез – это современный вид эфферентной терапии, как кровопускание, но более безопасный метод удаления не цельной крови, а её жидкой части - плазмы, компоненты которой и являются основными носителями патологических продуктов организма. Этот метод лечения широко используется в различных областях медицины от кардиологии, акушерства и гинекологии, инфекционных болезней до офтальмологии. В настоящее время используется наиболее эффективное комплексное сочетание плазмафереза с озонотерапией, который оказывая дополнительное терапевтическое воздействие усиливает лечебный эффект плазмафереза.

Ключевые слова: *эфферентная терапия, плазмаферез*

Quliyeva M.H.

EFFERENT TERAPİYA – PLAZMAFEREZ (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

XÜLASƏ

Plazmaferез – qanalma kimi müasir bir efferent terapiya növüdür, lakin bütöv qanı deyil, onun maye hissəsini - komponentləri olan plazmanı ayırmaq üçün daha etibarlı bir üsuldür. Plazma orqanizmin patoloji məhsullarının əsas daşıyıcısıdır, onun orqanizmdə bərpası qan hüceyrələrindən daha sürətli baş verir. Bu müalicə üsulu kardiologiya, mamalıq və ginekologiya, yoluxucu xəstəliklərdən oftalmologiyaya qədər tibbin müxtəlif sahələrində geniş istifadə olunur. Hal-hazırda, plazmaferезin ozon terapiyası ilə ən təsirli kompleks birləşməsindən istifadə olunur ki, bu da əlavə terapevtik təsir göstərərək plazmaferезin terapevtik təsirini artırır.

Açar sözlər: *efferent terapiya, plazmaferез*

Gulieva M.G.

EFFERENT THERAPY – PLASMAFERESIS (LITERATURE REVIEW)

SUMMARY

Plasmapheresis is a modern type of efferent therapy, like bloodletting, but a safer method of removing not whole blood, but its liquid part – plasma, the components of which are the main carriers of pathological products of the body, and its recovery in the body occurs much faster than the blood cells. This method of treatment is widely used in various fields of medicine from cardiology, obstetrics and

gynecology, infectious diseases to ophthalmology. Currently, the most effective and complex combination of plasmapheresis with ozone therapy is used, which with an additional therapeutic effect, enhances the effect of plasmapheresis.

Key words: *efferent therapy, plasmapheresis*

По мнению экспертов ВОЗ, наступившее столетие может стать веком оппортунистических инфекций вследствие возрастающего влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на организм и прежде всего на иммунную систему. Продолжается рост числа заболеваний, приводящих к вторичным иммунодефицитным (ВИД) состояниям, различным по степени тяжести, продолжительности и характеру вовлечения звеньев иммунной системы. Экспертная комиссия ВОЗ по странам Европы констатировала факт, что в последнее десятилетие эпидемиологическая ситуация с вирусными заболеваниями принимает угрожающий характер, а заболеваемость по ряду нозологий близка к эпидемической. Академик Краснов М.М. отмечал: «Мы живем в век вирусов, а не микробов», вирусы более опасны и коварны, чем бактерии, что объясняется тем фактом, что бактерии имеют две ДНК, а вирусы только одну, вторую они заимствуют из клетки хозяина, плотно сливаясь с тем организмом, на котором паразитируют. Это обстоятельство затрудняет лечение в связи с тем, что невозможно воздействовать на вирус, не навредив организму человека, то, что мы назначаем против вируса, оказывается одновременно и против организма хозяина, это называется феноменом молекулярной мимикрии вирусов [1, 2].

Среди многочисленных факторов, оказывающих непосредственное влияние на иммунную систему, особого внимания заслуживают вирусы семейства герпеса. Ежегодно на территории России и стран СНГ с учетом рецидивов общее число страдающих различными формами герпетической инфекции глаз, обращающихся в лечебные учреждения составляет около 20 млн. человек [3,4]. Герпесвирусами хронически инфицированы 85-96% обследованных [5]. В мире число больных офтальмогерпесом достигает до 10 млн. в год. Герпесвирусы вызывают в основном скрытые формы болезни (латентные или персистирующие), что сформировало неверное представление о невысоком уровне заболеваемости герпетической инфекцией. Вирусы группы герпеса признаны как важнейший этиологический и отягощающий фактор офтальмопатологии, поражающий как передние, так и задние отделы глаза. Среди герпетических поражений глаз преобладают герпетические кератиты и кератоувеиты ведущие к помутнению роговицы и роговичной слепоте [2, 3, 4]. ГИ — персистирующая инфекция, характеризующаяся периодической манифестацией клинических проявлений заболевания (рецидивами). Определяющим фактором активации персистирующего вируса является снижение резистентности макроорганизма [2]. Рецидивирующая ГИ любой локализации должна рассматриваться как маркер иммунодефицитного состояния, что влечет за собой соответствующее обследование и увеличение объема проводимой терапии, включающей фазу иммунореабилитации и наблюдение за больным. Рецидивирующей офтальмогерпес - наиболее частая форма глазных поражений при ВПГ, развивающаяся в условиях циркулирующих в организме антител. Гуморальные антитела против ВПГ, которые обнаруживаются у 90% населения старше 15 лет, не предохраняют от реактивации инфекции. Реактивация ВПГ происходит при неблагоприятных обстоятельствах и при снижении иммунологической реактивности организма (заставить активизироваться ВПГ способны любые неблагоприятные условия: переохлаждение или перегревание, стресс или инфекция, беременность, кормление грудью, высокая доза алкоголя, а иногда и не поддающиеся вычислению сугубо индивидуальные для человека факторы) [1,2,5,6]. Высокая частота встречаемости, склонность к рецидивам, значительная инвалидизация по зрению обращает внимание на поиск

дополнительных методов лечения офтальмогерпеса Развитие герпесвирусной инфекции роговицы патогенетически сопряжено с иммунодефицитным состоянием, обусловленным недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма, в связи с чем важной задачей комплексной терапии офтальмогерпеса является выбор адекватных способов иммунной коррекции. На сегодняшний день все многообразие методов лечения ОГ сводится к следующим подходам: химиотерапии, иммунотерапии, комбинации этих способов и микрохирургии. Но ни один из существующих методов лечения острого периода ОГ не оказывает существенного влияния на частоту рецидивов [1,3,4, 5,6].

В мире отмечается все возрастающий интерес современной медицины к альтернативным немедикаментозным методам лечения, что связано с целым рядом факторов: большой частотой аллергических реакций на лекарственные препараты; большим количеством противопоказаний и побочных эффектов при назначении сильнодействующих лекарственных препаратов; увеличением количества сочетанных и сопутствующих заболеваний, что, с одной стороны, требует комплексного лечения, а с другой – увеличивает количество противопоказаний для назначения различных видов лечения; ростом числа резистентных штаммов микроорганизмов к уже существующим антибиотикам; высокими ценами на лекарственные препараты.

В последние годы внимание клиницистов привлекают эфферентные методы воздействия, в частности, плазмаферез (ПА), а также озонотерапия (ОТ), в качестве неспецифических лечебных факторов, обладающих дезинтоксикационным, реокорректирующим, иммуномоделирующим, противовирусным, бактерицидным и противовоспалительным действием [7,8, 9, 10, 11].

Плазмаферез это современная инновационная методика очищения организма на клеточном уровне путем фильтрации крови при помощи специальных аппаратов. Это эффективный метод эфферентной терапии, основанный на удалении жидкой части крови – плазмы с патологическими элементами, токсинами, антигенами, антителами, иммунными комплексами и другими вредными веществами. Эффект заключается не только в удалении токсинов и иммунных комплексов, но в общем стимулирующем действии на обмен веществ. Метод плазмафереза (от греч. «apheresis» - удаление) уходит корнями во времена использования кровопускания, как лечения любых болезней. В 70-80 годах плазмаферез начал активно использоваться в США, Европе и других странах. На сегодняшний день удаление «загрязненной» плазмы считается очень эффективным методом при многих патологических состояниях, которые сопровождаются различными интоксикациями организма и является единственным спасением при некоторых очень редких заболеваниях. Метод мембранного плазмафереза заключается в пропускании крови пациента через мембранный плазмодифильтр для разделения плазмы и эритроцитарной массы, после чего плазма с патологическими и метаболическими компонентами, накапливающимися в организме, удаляется и замещается стерильным раствором, а клеточные элементы возвращаются пациенту. Цель этих мероприятий состоит в направленном повышении неспецифической резистентности организма, нормализации системы гемостаза, центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции, тканевого дыхания, деятельности эндокринной, центральной и вегетативной нервной системы [7,8, 9].

Развитие 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 организм человека с пищей, водой, воздухом постоянно попадают десятки различных микробов, тысяч ядовитых или, по меньшей мере, ненужных веществ. 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. Депрессия иммунитета снижает сопротивление микробно-вирусной инфекции с возрастом частоты респираторно-вирусных

заболеваний и формированием хронического бронхита, различных хроникоинфекций. 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 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. 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 [7,8, 9, 12, 13].

Плазмаферез носит 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 или в пакетах (флаконах) в центрифугах. Второй метод основан на фильтрации крови в специальных плазмофильтрах. За рубежом выпускаются плазмофильтры из полых пористых волокон. При любом из методов после удаления плазмы сгущённая клеточная масса крови («эритромаасса») 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 (объём циркулирующей плазмы). ОЦП взрослого человека со средней массой тела составляет 2,0-2,5 л. Это даёт возможность проведения последующих сеансов уже через день, что сокращает курс лечения до периода, не превышающего двух недель, поэтому эта 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 более длительно сохраняют присущие им естественные функции и свойства. В таблице 1 представлена динамика уровней циркулирующих иммунных комплексов в течение принятого курса плазмафереза [14, 15,16].

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 таблицы 1 видно, что опасения «ребаунд-эффекта» или немедленного возобновления и даже усиления продукции антител в ответ на удаление их при плазмаферезе безосновательны. 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 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 качества жизни и трудоспособности пациента, своевременно предупреждая обострения и осложнения заболеваний (таб. 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

Следует отметить, что 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 [7]. 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 [17, 13, 15]. Впервые каскадную плазмофильтрацию провели Т.Аgishi и соавт. в 1980 году [16].

Эфферентная терапия может сочетаться также и с методами "окислительной детоксикации" - малопоточной мембранной оксигенацией и непрямым электрохимическим окислением и озонированием крови. Озонирование крови осуществляется 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 [18]. Кроме того, обнаружен и чёткий эффект улучшения микроциркуляции при введении озонированных растворов [19].

Плазмаферез с озоном активно используется против хламидиоза, микоплазмоза, уреоплазмоза, токсоплазмоза, гарднереллёза, поражений вирусами герпеса и цитомегаловируса. 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%. 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 [20, 21]. Вирус Эпштейна-Барр (EBV), относящийся к семейству герпесвирусов (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 хронический сепсис (13%), гепатопатию и синдром дыхательных расстройств [20, 21]. Не меньшие опасности представляет генитальный герпес или вирус простого герпеса (ВПГ-2), которым страдают до 30 млн взрослых в США, а в Москве частота инфицирования им составляет 19,7%. ВПГ-инфекция в 30-50% случаев определяет частоту самопроизвольных 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 в сроки 37-39 недель. О положительных результатах использования плазмафереза в сочетании с озонированием крови в лечении генитального герпеса и цитомегаловирусной инфекции сообщали и другие авторы [10,11,7,9]. В частности, О.И. Михайлова и соавт. (2008) при использовании в рандомизированном исследовании сочетаний курсов плазмафереза с озонированием 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, тяжелых форм неонатальной инфекции и гипотрофии новорожденных в 2,3 раза. [20, 21]. Основной причиной развития и хронизации этих инфекций, в какой-то мере даже условно-патогенных, считают ослабление защитных сил организма женщины 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, продигозан) стимулирует В-лимфоциты с повышенной продукцией иммуноглобулинов и антител, что может стимулировать аутоиммунные процессы [7, 9]. Поэтому наиболее патогенетически обоснованным подходом к лечению этих хронических инфекций является эфферентная терапия, направленная на выведение тех патологических продуктов, которые способствовали вторичной иммунодепрессии.

Терапевтический плазмаферез применяется при трудноизлечимых заболеваниях, которые не поддаются лечению обычной медикаментозной терапией. В настоящее время использование терапевтического плазмафереза было одобрено национальной системой медицинского страхования Японии для лечения 27 заболеваний и в основном подразделяется на три метода: плазмообмен (ПО), плазмаферез с двойной фильтрацией (ДФПП) и адсорбция плазмы (ПА). Плазменные сепараторы и/или фракционирующие устройства необходимы для терапии. ПЭ проводится с двумя целями: удаление патогенных антигенов или веществ из плазменной фракции и добавление эссенциальных факторов, таких как альбумин и факторы свертывания крови. ПЭ можно применять при тромботической микроангиопатии и острой печеночной недостаточности. DFPP может быть выполнен для селективного удаления макромолекул, избегая при этом использования замещающей жидкости (например, альбумина или свежезамороженной плазмы). В настоящее

время DFPP используется для лечения состояний, связанных с относительно большими молекулами плазмы, включая синдром гипервязкости и ABO-несовместимую трансплантацию почки. ПА может специфически удалять патогенные агенты, такие как липопротеины низкой плотности или аутоантитела, во фракциях IgG с помощью адсорбционной колонки и не требует замены жидкостями. В настоящее время ПА используется для лечения широкого спектра неврологических заболеваний, включая хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию [22]. Плазмаферез, это поддерживающая мера, используемая одновременно с лечением, но при некоторых заболеваниях, например при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), это лечение первого выбора. Плазмаферезы нашли широкое применение в различных отраслях медицины: гематологии, неврологии, нефрологии, ревматологии. Плазмаферез-инвазивная процедура, но при выполнении квалифицированным персоналом она достаточно безопасна и серьезные осложнения встречаются очень редко. Наиболее частыми осложнениями плазмафереза являются легкие, обычно вызванные электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипокальциемия) или антикоагулянтами. Более серьезное осложнение может быть связано с переливанием ФФП, экстракорпоральным кровообращением или наличием внутривенного катетера. В гематологии наиболее распространенным показанием к плазмаферезу является поддерживающее лечение множественной миеломы. Процедура проводится пациентам с высоким уровнем белка, находящимся под угрозой развития синдрома гипервязкости. Менее частыми показаниями к плазмаферезу в гематологии являются: макроглобулинемия Вальденстрема, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), чисто эритроцитарная аплазия (прка), полиневропатии, связанные с гематологическими нарушениями. Поддерживающее лечение гемофагоцитарного синдрома (ГЛГ-гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) является одним из новых показаний. Плазмаферезы используются в лечении около 150 различных заболеваний, и выявляются все новые и новые потребности в этом методе [23]. Воинов и соавт. (2010) сообщили об эффективности использования плазмафереза в лечении таких заболеваний, как острый холецистит, панкреатит, перитонит, травматическая болезнь, ожоговая болезнь, отморожения, сепсис, хронииинфекции, ДВС-синдром и желудочные кровотечения, острые отравления, инфекционные болезни, хронические заболевания, аллергии, аутоиммунные заболевания, фиброзирующие альвеолиты, экзогенный аллергический и токсический альвеолиты, васкулиты, саркоидоз, ревматоидный артрит и другие заболевания суставов, системная красная волчанка, болезни крови, антифосфолипидный синдром, кожные болезни, ревматизм и болезни сердца гломерулонефрит и другие болезни почек, трансплантология, хронический гепатит, аутоиммунные заболевания кишечника, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, нервные болезни, психические болезни, токсикомании, ЛОР-болезни, болезни зубов и полости рта, урология, атеросклероз, амилоидоз, опухолевые заболевания, туберкулёз, лучевая болезнь, экзогенные хронииинтоксикации, геронтология, акушерство и гинекология, токсикозы беременных синдром “скрытых” урогенитальных инфекций, резус-конфликты, невынашивание беременности и бесплодие, осложнения беременности опасные для матери, неонатология, детские болезни и глазные болезни [7-48].

Инфекционные болезни

По данным ВОЗ в мире от инфекционных заболеваний ежедневно погибают до 16 миллионов человек. Из них 10-12% нуждаются в интенсивной терапии в результате развития инфекционного токсического шока, токсической энцефалопатии и поражений других жизненно важных 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 сопровождалась 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 [7, 8, 9]. 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 [24]. 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 + С3 компонент комплемента) также вызывают неблагоприятные иммунопатологические реакции. Особую опасность представляет фульминантная форма гепатита с массивным некрозом печени, которую ранее называли «острой жёлтой атрофией печени» [24, 25]. Цитотоксические агенты при этом поддерживают активный аутолиз гепатоцитов с подавлением всех процессов регенерации [26, 27, 28]. 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 [9, 25]. 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 [27]. 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 [28], что определяет необходимость проведения детоксикации и эфферентной терапии на высоте проявлений эндогенной интоксикации [24-28], наряду с мерами по иммуностимуляции

методами квантовой терапии, использованием непрямого электрохимического окисления крови, обладающего помимо детоксикационного ещё и бактерицидным действием. 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 [28]. 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. 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 уже после первого плазмафереза наступало улучшение коагулограммы, особенно при ДВС-синдроме в стадии гипокоагуляции. Плазмаферез предотвращал развитие и полиорганной недостаточности [9, 28]. 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 [30-32]. При использовании плазмафереза в объёме 0,9 ОЦП с частичным замещением свежезамороженной донорской плазмой достигаются лучшие результаты, чем при изолированной диализной терапии [7,9,25]. Положительные результаты обеспечивает и проведение плазмафереза перед гемодиализом [9]. 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 органические расстройства [22, 23]. 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 [29]. 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 [7, 9, 22].

При кишечных инфекциях определённое значение имеет и энтеросорбция, предотвращающая всасывание из просвета кишечника энтерогенных и бактериальных токсинов. На современном этапе применение методов экстракорпоральной детоксикации, эфферентной терапии и иммунокоррекции в практику инфекционных лечебных заведений не вызывают значительных разногласий и дискуссий и только недостаточность материальной базы и отсутствие подготовленных специалистов сдерживает их более широкое внедрение. Здесь важно обратить внимание на недостаточно 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, но 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* с тяжёлыми пессимистичными исходами. Схожая картина наблюдается при дифтерии, когда 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 [7, 9, 22,]. Кроме того, после ряда инфекций формируется практически настоящий «*синдром приобретённого иммунодефицита*» токсического генеза с не менее тяжёлыми последствиями, 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 надо отметить *корь* и *скарлатину*, формирующие антитела, тропные к миокарду и нефрону, а также паротит с гонадотропными последствиями. Краснуха, перенесенная женщинами перед гестацией или в течение первого триместра беременности грозит дефектами развития плода, но проведение детоксикации с выведением эндотоксинов и других патологических продуктов позволяет добиться перелома в течении заболевания, 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. Проведены исследования эффективности плазмафереза *in vitro* при коронавирусной инфекции MERS-CoV (pseudovirus) и MARV (марбургский вирус и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома.) было установлено, что учитывая высокую летальность и отсутствие

установленных вариантов лечения, лектиноаффинный плазмаферез следует оценивать *in vivo*, особенно раннее начало, непрерывная терапия и своевременный обмен картриджей могут иметь важное значение [33].

Глазные болезни и плазмаферез

Диабетическая ретинопатия – основными методами лечения пролиферативной диабетической ретинопатии остаются панретинальная лазерокоагуляция сетчатки и трансцилиарная витректомия. Однако частота неблагоприятных исходов остаётся довольно высокой. 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 [37]. Помимо этого, описаны и идиопатические аутоиммунные ретинопатии, когда прогрессирующая дегенерация сетчатки возникла в ответ на воздействие антиретинальных аутоантител, которые обнаруживались в сыворотке крови таких больных [38]. 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 синдромы (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% [39,40]. 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 $0,10 \pm 0,03$ до $0,35 \pm 0,05$, сократить центральные скотомы, увеличить границы периферических полей зрения на фоне двукратного снижения уровня холестерина, триглицеридов, фибриногена плазмы крови [41]. 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. 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. 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 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 [42,43]. 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 [42,43].

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 [44], который приводит к инвалидности 30% больных, вплоть до слепоты (10%) [45]. 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 [46]. Развивается клеточная инфильтрация стекловидного тела с образованием в нём циклических мембран, осложнённая катаракта, экссудативно-геморрагические формы воспаления хориоидеи и сетчатки [45]. Эксперименты на животных показали также и важную роль оксида азота (NO) в патогенезе аутоиммунного увеоретинита [46,47]. Ретинохориоидопатия 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 [48]. В лечении острого послеоперационного увеита курсы плазмафереза снижают частоту воспалительных осложнений, сокращают сроки и улучшают общие результаты лечения [49,50]. Чаще всего используется длительная стероидотерапия и циклоспорин, побочными эффектами которых являются катаракта, остеопороз, диабет и артериальная гипертензия [49]. Обычная иммуносупрессивная терапия и цитостатики не предотвращают рецидивирующие обострения и введение в комплекс лечебных мероприятий плазмафереза обеспечивает более стабильные результаты. 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. Курсы плазмафереза с экстракорпоральным лазерным облучением крови показаны при аутоиммунных заболеваниях глаз даже у детей [45, 46, 47]. 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 [51]. Близким к такой офтальмопатии является и экзофтальм, нередко сопутствующий поражениям щитовидной железы, при котором также эффективен плазмаферез. Упорные вирусные конъюнктивиты нередко являются следствием ослабления иммунных защитных механизмов. Обнаружение антител к *Chlamydia pneumoniae* у некоторых таких больных указывает и на такую возможную связь. Поскольку иммунодепрессии, как правило, возникают на фоне биохимических сдвигов и 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 atopическими дерматитами. Для них характерны микроэрозии эпителия, стойкие эпителиальные дефекты, выраженная роговичная васкуляризация и помутнения [52]. 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 [53, 54]. Решетчатая дистрофия роговицы типа IIIA сопровождается рецидивирующими эрозиями роговицы. Это заболевание является аутосомальным видом генетической патологии, при которой генный продукт big-h3 является секреторным белком (68kD кератоэпителин), обнаруживаемым в роговице. При этом появляются аутоантитела к big-h3, что и приводит к дистрофии роговицы и отложению в её строме амилоида субэпителиально и интрастромально [55]. В этих случаях удаление аутоантител также может оказывать лечебный эффект.

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. В НЦО имени З. Алиевой проведены исследования эффективности применения метода плазмафереза в комбинации с озонотерапией в лечении и профилактике рецидивов офтальмогерпеса, было установлено, что курс лечения (N4-5) мембранного плазмафереза с лечебным озоном достоверно сокращает частоту рецидивов глазного герпеса и улучшает клинические показатели [56].

Обширность показаний к проведению эфферентной терапии в самых разных областях медицины - от неонатологии до геронтологии и от реаниматологии до амбулаторного проведения процедур, определяет ее высокую значимость и даже требует выделения этой области медицины в особую специальность. Более широкое внедрение методов эфферентной терапии в комплексе с озонотерапией в клиническую практику несомненно повысит качество лечебно-профилактической помощи населению.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Kaufman H.E. et al. Persistent impairment of quality of life in patients with herpes simplex keratitis // *Ophthalmology*, 2017, v.124, p.160-169.
2. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Л.К. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей, СПб., М., 2004, 168с.
3. Pan D., Kaye S.B., Hopkins M. et al. Common and new acyclovir resistant herpes simplex virus-1 mutants causing bilateral recurrent herpetic keratitis in an immunocompetent patient // *J. Infect. Dis.*, 2014, v.209(3), p.345-9. doi: 10.1093/infdis/jit437. Epub 2013 Aug 14.
4. Глинских Н.П., Исаков В.А., Борисова В.В. и др. Неизвестная эпидемия: Герпес. Смоленск: 1997, 162 с.
5. Wang X., Wang L., Wu N. et al. Clinical efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis and treatment of recurrent herpes simplex keratitis // *Chin. Med. J. (Engl)*, 2015, v.128(1), p.46-50.
6. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция - Москва: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2001, 88 с.
7. Комов В.В., Добровольская Е.И. Эфферентные методы удаления циркулирующих иммунных комплексов // *Эфферентная терапия*, СПб, 2013, т.19, №1, с.69-70.
8. Bruni R., Giannini G., Lercari G. et al. Cascade filtration for TTP: an effective alternative to plasma exchange with cryodepleted plasma // *Transfus. Sci.*, 1999, v. 21(3), p.193-199.
9. Воинов В.А. Плазмаферез при широком круге заболеваний // *Эфферентная терапия*, 2013, т.19, №1, с 37-38.

10. Mallok A., Vaillant J.D., Soto M.T. et al. Ozone protective effects against PTZ-induced generalized seizures are mediated by reestablishment of cellular redox balance and A1 adenosine receptors // *Neurol. Res.*, 2015, v.37(3), p.204-10. doi: 10.1179/1743132814Y.0000000445. Epub 2014 Sep 25
11. Vaillant J.D., Fraga A., Díaz M.T. et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats // *Eur. J. Pharmacol.*, 2013, v.714(1-3), p.318-24. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.07.034. Epub 2013 Jul 31.
12. 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, v.24(3), p.164-166.
13. Matsuda Y., Tsuda H., Takasaki Y. et al. Double filtration plasmapheresis for the treatment of a rheumatoid arthritis patient with extremely high level of C-reactive protein // *Ther. Apher. Dial.*, 2004, v.8(5), p.404-408.
14. Stegmayr B.G. A survey of blood purification techniques // *Transfus. Apher. Sci.*, 2005, v.32(2), p.209-220.
15. Hanafusa N., Noiri E., Yamashita T. et al. Successful treatment by double filtration plasmapheresis in a pregnant woman with the rare P blood group and a history of multiple early miscarriages // *Ther. Apher. Dial.*, 2006, v.10(6), p.498-503.
16. Agishi T., Kaneko I., Hasuo Y. et al. Double Filtration plasmapheresis // *Ther. Apher.*, 2000, v.4(1), p.29-33.
17. Петухова Е.В., Васильева Е.Г. Потребление плазменных факторов в процессе агрегации тромбоцитов у больных атеросклерозом, получающих лечение экстракорпоральными методами // *Альманах современной науки и образования*. Тамбов: Грамота, 2013, №1, с.112-116.
18. Соколов А.А., Захаров М.В., Бельских А.Н. возможности селективной плазмофильтрации при заболеваниях печени // *Эфферентная терапия*, СПб, 2013, т.19, №1, с.103-104.
19. Шихрагимов В.А. Патогенетическое обоснование озонотерапии нейроциркуляторной дистонии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Саранск, 2009, 10 с.
20. Чайка В.К., Демина Т.Н. Антифосфолипидный синдром: Моногр., Донецк: Норд-пресс, 2004, 236 с.
21. Чайка В.К., Шемякина Н.Н. Применение дискретного плазмафереза при лечении беременных с рецидивирующим генитальным герпесом // *Медико-социальные проблемы*, 2004, №2, с.33-37.
22. Nakanishi T., Suzuki N., Kuragano T. et al. Current topics in therapeutic plasmapheresis. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Feb;18(1):41-9. doi: 10.1007/s10157-013-0838-0. Epub 2013 Jul 26.
23. Woźniak K., Urbanowska E., Snarski E. Plasmapheresis in haematology [Article in Polish] // *Wiad Lek.*, 2015, v.68(2), p.173-8.
24. 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, v.9(5), p.396-401.
25. Шувалова Е.П., Антонова Т.В. Биохимические аспекты патогенеза вирусных гепатитов // *Тер. арх.*, 1996, №2, с.8-10.
26. Ohnishi H., Nagaki N. Immunological mechanisms of impaired liver regeneration in fulminant hepatitis failure (FHF) // *Gastroenterol. Jpn.*, 1993, v.28(6), p.819.
27. 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, v.41(3), p.411-412.
28. Valbonesi M. Apheresis in acute liver failure / In: *Therapeutic Hemapheresis: Wichtig Editore*, 1986, p.119-126.

29. Walters G. Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis // *Pediatr. Nephrol.*, 2016, v.31(2), p.217-25. doi: 10.1007/s00467-014-3038-6. Epub 2015 May 19.
30. 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.
31. 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, v.24(3), p.164-166.
32. Valbonesi M., Giannini G. Nine years of cascade filtration for thrombotic thrombocytopenic purpura // *Ther. Apher. Dial.*, 2004, v.8(2), p.87-92.
33. Koch B., Schult-Dietrich P., Büttner S. et al. Lectin Affinity Plasmapheresis for Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus and Marburg Virus Glycoprotein Elimination // *Blood Purif.*, 2018, v.46(2), p.126-133. doi: 10.1159/000487224. Epub 2018 Apr 26.
34. Miyamoto Y., Hamasaki Y., Matsumoto A. et al. Prediction of immunoglobulin M reduction via therapeutic dose of simple plasma exchange and double filtration plasmapheresis using membrane separation in patients with hyperviscosity syndrome caused by Waldenstrom macroglobulinemia // *J. Clin. Apher.*, 2018, v.33(5), p.611-615. doi: 10.1002/jca.21655. Epub 2018 Sep 6.
35. Ohkubo A., Okado T. Selective plasma exchange // *Trans. Apher. Sci.*, 2017, v.56(5), p.657-660. doi: 10.1016/j.transci.2017.08.010. Epub 2017 Aug 30.
36. Evers J., Taborski U. Anticoagulation, bleeding, and clotting at donor plasmapheresis // *J. Clin. Apher.*, 2018, v.33(4), p.538-540. doi: 10.1002/jca.21626. Epub 2018 Mar 25.
37. Балашова Л.М., Нестеров А.П., Новодережкин В.В., Борзун Н.С. Неинвазивный метод лазерного лечения, приводящий к задней отслойке стекловидного тела, рассасыванию гемофтальма и улучшению // *Клин. Офтальмол.*, 2003, №3, с.93
38. Mizener J.B., Kimura A.E., Adamus G. et al. Autoimmune retinopathy in the absence of cancer // *Am. J. Ophthalmol.*, 1997, v.123(5), p.607-618.
39. Menke M.N., Fekke G.T., McMeel J.W. et al. Effect of plasmapheresis on hyperviscosity-related retinopathy and retinal hemodynamics in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2008, v.49(3), p.1157-1160.
40. Chanana B., Gupta N., Azad R.V. Case report: bilateral simultaneous central retinal vein occlusion in Waldenstrom's macroglobulinemia // *Optometry.*, 2009, v.80(7), p.350-353.
41. Коновалов Г. А., Звездкин П. В., Хаютина Т. Л. и др. Гиполипидемическая терапия и реоферез при дислипидемиях // *Concilium Medicum.*, 2003, т.5, №11, с.609-614.
42. Pulido J., Sanders D., Winters D. et al. Clinical outcomes and mechanism of action for rheopheresis treatment of age-related macular degeneration // *J. Clin. Apher.*, 2005, v.20, p.185-194.
43. Pulido J.S., Sanders D., Klingel R. Rheopheresis for age-related macular degeneration: clinical results and putative mechanism of action // *Can. J. Ophthalmol.*, 2005, v.40(3), p.332-340.
44. Yeh J.H., Cheng C.K., Chiu H.C. A case report of double-filtration plasmapheresis for the treatment of age-related macular degeneration // *Ther. Apher. Dial.*, 2008, v.12(6), p.500-504.
45. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. 1984, М.: Медицина, 318 с.
46. Третьяк Е.Б. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности при аутоиммунных увеитах патогенетические и клинические аспекты: Автореф. дисс. ... к.м.н., М., 2009, 15 с.
47. 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-gamma-dependent mechanism // *J. Immunol.*, 1997, v.159(10), p.5132-5142.

48. Numazaki K., Chiba S. Current aspects of diagnosis and treatment of cytomegalovirus infections in infants // *Clin. Diag. Virol.*, 1997, v.8, p.169-181.
49. Karmochkine M., Kazatchkine M.D. Intravenous immune globulin in autoimmune uveitis // *Ann. Intern. Med.*, 1998, v.129(12), p.1078-1079.
50. Гречаный М.П. , Ченцова О.Б. , Кильдюшевский А.В. Экстракорпоральная гемокоррекция при лечении аутоиммунных заболеваний глаз у детей // *РМЖ Клин. Офтальмол.*, 2003, №4, с.170-174.
51. Kahaly G., Pitz S., Müller-Forell W. et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy Clinical Trial // *Clin. Exp. Immunol.*, 1996, v.106(2), p.197-202. doi: 10.1046/j.1365-2249.
52. Postema E.J., Remeijer L., Meijden W.I. Epidemiology of genital chlamydial infections in patients with chlamydial conjunctivitis; a retrospective study // *Genitourin. Med.*, 1996, v.72(3), p.203-5. doi: 10.1136/sti.72.3.203.
53. Suzuki T., Chiba A., Kusunoki S. et al. Anti-CQ1b ganglioside antibody and ophthalmoplegia of undetermined cause // *Brit. J. Ophthalmol.*, 1998, v.82(8), p.916-918.
54. Yuki N., Koda M., Hirata K. Isolated internal ophthalmoplegia associated with immunoglobulin G anti-GQ1b antibody // *Neurology*, 1998, v.51(5), p.1515-1516.
55. Kawasaki S., Nishida K., Quantock A.J. et al. Amyloid and pro 501thr-mutated biglycan gene product colocalize in lattice corneal dystrophy type IIIA // *Am. J. Ophthalmol.*, 1999, v.127(4), p.456-458.
56. Гулиева М.Г. Сравнительные клинические исследования эффективности применения плазмафереза в сочетании с озонотерапией в профилактике рецидивов офтальмогерпеса // *Офтальмология*, М., 2019, №1, с.76-80.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции:

Гулиева Минара Гамид кызы, доктор философии по медицине, зав. отделом инфекционных болезней глаза Национального Центра Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой

E-mail: minaragamid@gmail.com