Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени акад. И.П.Павлова

**В.А.Воинов**

# Эфферентная терапия в акушерстве и неонатологии

**Санкт-Петербург**
**2013**

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

Рецензенты:

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

Н.А.Беляков, д-р мед. наук, академик РАМН, ЗДН РФ, руководитель СПб ГБУЗ Центра СПИД, главный научный сотрудник НИИ экспериментальной медицины и СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе.

В.В.Ветров, д-р мед. наук, старший научный сотрудник института Перинатологии и педиатрии Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени А.А.Алмазова.

Одобрено в качестве учебно-методического пособия Цикловой методической комиссией СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова № 92 от 01.04.2013г.

В.А.Воинов.
В 65 Эфферентная терапия в акушерстве и неонатологии.
Санкт-Петербург, - 2013. – 75 с., илл.
ISBN 5-9900263-4-X

В книге приводятся патогенетические обоснования эфферентной терапии в акушерстве и неонатологии. Показаны преимущества мембранного плазмафереза.

Книга предназначена для специалистов по эфферентной терапии, акушеров-гинекологов и неонатологов.

ISBN 5-99-00-263-4-X ББК 53.53

© В.А.Воинов, 2013 г.

***Воинов Валерий Александрович**, д-р мед. наук, профессор, Лауреат премии Правительства России, заведующий отделением эфферентной терапии клиники пульмонологии СПбГМУ имени акад. И.П.Павлова. Автор более 320 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 преэклампсии,, скрытых генитальных инфекциях, резус-конфликтах 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 и за рубежом.*

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Здоровье человека закладывается ещё в периоде его внутриутробного развития. Многие исследователи в своих работах указывают на связь различных заболеваний у детей, особенно таких как *аллергии* (в том числе нейродермит, бронхиальная астма), хронический *бронхит*, болезни *почек*, с нарушениями течения беременности их матерей. В акушерстве имеет значение не только обеспечение оптимальных условий и безопасности самих родов, но и создание благоприятных условий развития плода на всём протяжении беременности. Несмотря на все достижения современного здравоохранения, до сих пор сохраняется достаточно высокий уровень угрозы прерывания беременности и преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смертности. Всё это и явилось основанием для проведенного исследования причин и патогенеза основных осложнений беременности, разработки мер их профилактики и лечения.

# Преэклампсия

**Преэклампсия** является тяжёлым осложнением беременности, одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В большинстве случаев она носит *вторичный* или *сочетанный* характер, развиваясь на фоне других видов экстрагенитальной патологии – заболеваний *почек* (пиелонефрит, гломерулонефрит), ожирения, гипертонической болезни, сахарного диабета.

Прошлое название этого осложнения **– токсикоз беременных –** более полно отражало суть этой патологии. Тем не менее, среди множества гипотез об этиологии и патогенезе преэклампсии, 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 преэклампсии, 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 (1990; 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 регистрируется 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, и генерализованный спазм сосудов.

У женщин с метаболическим синдромом, ожирением и гестационным диабетом преэклампсия развивается значительно чаще и сопровождается асфиксией плода и нарушениями мозгового кровообращения новорождённых [Николаева-Балл Д.Р. и др., 2008].

Не исключается и аутоиммунный компонент преэклампсии, когда аутоантитела активируют ангиотензиновые рецепторы, что подтверждают специальные исследования в экспериментах на животных [Xia Y., Kellems R.E., 2009].

Прослеживается роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PIGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1, обнаружение которых возможно даже ещё до появления клинических признаков преэклампсии [Andraweera P.H. et al., 2012] и удаление которых из материнской циркуляции может помочь предупредить развитие преэклампсии [Alasztics B. et al., 2014].

Преэклампсия 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 с 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 преэклампсии [Ветров В.В., 2000].

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 [Чайка В.К. и др., 2004]. Развивается коагулопатия потребления, что является причиной тяжёлых *кровотечений* в родах.

В развитии преэклампсии можно проследить и иммунные механизмы конфликта между матерью и плодом. Выявлено участие фетальных антител и аутоантител в патогенезе преэклампсии. 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 и запускает каскад ДВС-синдрома.

Специальные электрофизиологические исследования показывают, что при самых первых клинических проявлениях преэклампсии 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 преэклампсии полностью совпадал с их концентрацией в плацентарной крови, т. е. в крови плода.

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-$\alpha$. 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 являются нормальным состоянием.

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 44-47% [Савельева Г.М. и др., 1999; Crane J.M. et al., 2015]. 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 преэклампсию в течение беременности, вдвое превышает таковую у детей, родившихся при нормально протекавшей беременности [Mahon B.E. et al., 2007]. 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 преэклампсии 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.

Преэклампсия или токсикоз беременных – это можно сказать единственное заболевание, в название которого включалось 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].

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 преэклампсии стал использовать **гемосорбцию**. Однако, несмотря на полученные положительные результаты по купированию проявлений преэклампсии, 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 преэклампсии, 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 [Энтеросорбция, 1991].

Метод энтеросорбции в лечении преэклампсии был нами использован в ходе медико-экологических исследований в городе Волжском (под Волгоградом), 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. и др., 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 подгрупы.

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 преэклампсии. 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. 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 преэклампсия [Панина О.Б., 2000].

В роддоме им. В.Ф.Снегирёва (Санкт-Петербург) у 123 беременных с преэклампсией также был использован мембранный плазмаферез. 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.

При сравнении сопоставимых групп женщин с преэклампсией 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;]. При тяжёлых нарушениях функционального состояния печени эфферентную терапию начинали с гемосорбции и последующим проведением мембранного плазмафереза. За 10 лет было находилось на лечении 1049 беременных с преэклампсией при полном отсутствии перинатальной смертности в этой группе [Ветров В.В. и др., 2009; Серов В.Н. и др., 2011].

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., 2006].

Большой опыт применения плазмафереза в акушерстве и в лечении преэклампсии, в частности, накоплен в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии в Москве [Кулаков В.И., 1998; Серов В.Н., Фёдорова Т.А., 2003; Серов В.Н. и др., 2011]. В результате проведения плазмафереза отмечалось отчётливое снижение уровня протеинурии и улучшение функционального состояния почек с увеличением скорости клубочковой фильтрации, минутного диуреза и клиренсовых показателей. Улучшались и показатели фето-плацентарного кровообращения и состояния плода по данным кардиотокографии, нормализовалась система

перекисного окисления липидов со снижением концентрации в крови токсичных продуктов ПОЛ. Отмечался более быстрый регресс отёчного синдрома, снижение частоты гнойно-септических осложнений с 70 до 16%, сохранялась лактация в 53% (против 30% при общепринятой терапии), в 2,7 раза снизилась материнская смертность, снижалось 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].

## 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) подчёркивали, 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, амнионита и многоводия с нарушениями маточно-плацентарного кровообращения и внутриутробной гипоксией плода. Обострение пиелонефрита вызывает развитие сопутствующей *преэклампсии,* 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., 2004].

Практически у всех женщин во время беременности развивается анемия, при ЦМВ инфекции анемия более выражена. При этом отмечается возрастание степени агрегации эритроцитов, ухудшаются гемоглобинсинтезирующие процессы, измененяются структуры и функции мембран эритроцитов. Ускоряется старение эритроцитов и развивается их качественная неполноценность.

Практически у всех женщин отмечались те или иные осложнения беременности. У 48,1% диагностирована угроза прерывания беременности, у 7,6% установлена неразвивающаяся беременность при 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 2-го типа (ВПГ), которым страдают до 30 млн взрослых в США, а в Москве частота инфицирования им составляет 19,7%. Он 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. 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], 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*** *(Mikoplasma 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 новорождённых они вызывают пневмонии, менингит, конъюнктивит, подкожные абсцессы.

***Хламидии*** *(Chlamydia 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 [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 беременной 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].

**Уреаплазмоз** также вызывается простейшими и является причиной самопроизвольных выкидышей у 29% беременных.

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 приводит 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. О положительных результатах использования плазмафереза в сочетании с лазерным облучением крови в лечении генитального герпеса и цитомегаловирусной инфекции сообщали и другие авторы [Чайка В.К., Шемякина Н.Н., 2004; Шемякина Н.Н., 2009]. В частности, при использовании в рандомизированом исследовании сочетаний курсов плазмафереза с озонирование крови они сообщали о снижении частоты осложнений в периоде 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 таких 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. 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.

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.

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 новорождённого 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.

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%. 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 $\alpha$ и (или) $\beta$ 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].

Даже внедрение в клиническую практику RhD-аллоиммунизации, полностью не снимает эту проблему [Lubusky M., 2010].

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 [Вьюгов М.А. и др., 2003, 2012; Фёдорова Т.А., 2003]. 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. 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; Isojima S. et al., 2011].

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-й неделе беременности рождение здоровой девочки с массой тела 2496 г.

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., 2011]. Гибели новорождённых в раннем неонатальном 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 крови 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-й 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 преэклампсия может способствовать как возникновению, так и тяжести такой потенциально конфликтной ситуации. Эфферентная терапия преэклампсии 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. 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 преэклампсии, 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.

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 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].

**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. АФА наиболее часто включают два вида аутоантител – **антикардиолипиновые** и **волчаночный антикоагулянт**. Их обнаруживают и у около 2% женщин с нормально протекающей беременностью [Lockwood C.J. et al., 1989]. В то же время, у беременных с преэклампсией 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. (1994) также исследовали связь между необъяснимым 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 чаще обнаруживалась в группе ранних выкидышей у 43,1% пациенток и даже в группе ранних преэмбрионических 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., 2003].

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. 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.

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].

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]. Антифосфолипидный синдром предрасполагает и к тяжёлой преэклампсии [Romano G. et al., 2007].

Неудачи с имплантацией экстракорпорально оплодотворённых эмбрионов объяснялись возможным эффектом гиперстимуляции яичников – стимулирующим влиянием высоких доз эстрогенов на процесс развития аутоантител.

Кроме того, возможно развитие и так называемого **катастрофического антифосфолипидного синдрома** с тяжёлой прогрессирующей полиорганной недостаточностью [Макацария А.Д., и др., 2003]. При развитии такого осложнения целесообразна эфферентная терапия, включая плазмаферез [Schlembach D. et al., 2012].

Поскольку в патогенезе осложнений беременности при антифосфолипидном синдроме ведущую роль играет гиперкоагуляция, то активно используются антикоагулянты и дезагреганты на фоне кортикостероидов. 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].

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 преднизолона 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 [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 E, M, G (на 16-21%), нормализацией гемостазиограммы, КОС, парамецийного времени, исчезновением маркеров ДВС-синдрома. Нормализовались показатели транспорта кислорода, $P_aO_2$ и насыщения гемоглобина кислородом. 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. 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. 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 Украины 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 лишь 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; El-Haieg L.O. et al., 2007; Ельская С.Н., 2009], а также и на нашем собственном опыте. K. Abou-Nassar и соавт. (2010) у больной с системной красной волчанкой использовали плазмаферез профилактически в течение всей беременности ежемесячно с рождением здорового ребёнка.

Многие исследователи считают ведущими антитела к **β2-гликопротеину I** в генезе тромбофилии. При этом наиболее часто и более тяжело протекает и преэклампсия [Сидельникова В.М., 2005].

**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. (1994) 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, страдающих 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, преэклампсии, 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. Обнаруживалась и 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 бóльшая 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 множественные 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., Фёдорова Т.А., 2007]. Развитие плацентарной недостаточности наблюдалось лишь у 4-х из 18 пациенток. При этом, попытки ограничить лечение введением иммуноглобулинов или гормонов (дуфастона) давали худшие результаты, чем при использовании плазмафереза [Бичевская Р.Г. и др., 2006].

Повышение уровня **антител к белку S100**, регулирующему процессы апоптоза и миграции нейробластов головного и спинного мозга и их функциональную дифференцировку, нередко сопровождается внутриутробной гибелью плода, а при пролонгации беременности может быть причиной дефектов развития нервной трубки плода и рождением детей с *церебральным параличом* [Полетаев А.Б., 2010]. Папилломавирусная инфекция индуцирует повышенный синтез таких антител по механизму молекулярной мимикрии.

**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-$\alpha$), 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-$\alpha$, 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., 2009].

**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 восстановление 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., 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 [Бакуридзе Э.М., 2003]. После реконструктивно-пластических 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].

Следует отметить, что и после таких операций, как миомэктомии, проведение профилактических курсов плазмафереза нормализует компенсаторно-защитные реакции и способствует реализации функциональных резервов организма у большинства таких больных (86,7%) вследствие детоксикационного, реокорригирующего и противовоспалительного эффектов, в то время, как терапия

только антибиотиками оказалась малоэффективной (28,6%) [Шевелева Г.А. и др., 2011].

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.

Невынашивания беременности у 21-32% женщин обусловлены гиперандрогенией. При явлениях 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.

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. И совершенно очевидно, что вывести такие HLA-антитела также можно только с помощью плазмафереза.

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 (Isojima) в слизи цервикального канала оказался положительным практически у всех женщин с иммунным бесплодием.

Тем не менее, изосенсибилизация к собственным сперматозоидам наблюдается и у мужчин, что также является одной из причин **«мужского» бесплодия**. 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 бактериями (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.

**Ожирение.** Ещё Гиппократ в IV веке до нашей эры отметил: «И ожирпение и худобу следует осуждать. Матка не в состоянии принять семя и менструирует нерегулярно». И действительно, в настоящее время доказано, что у женщин с ожирением значительно чаще развивается ановуляция, синдром поликистозных яичников, аменорея и бесплодие [Боровкова Е.И., 2010]. При беременности у таких женщин чаще возникает и гестационный диабет, что таит угрозу появлений врождённых дефектов развития плода [Lee A.T. et al., 1999]. Чаще развивается и более тяжело протекает и преэклампсия с преобладанием гипертензивных форм [Айламазян Э.К. и др., 2000]. Всё это делает оправданными и курсы плазмафереза у таких больных.

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 и 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% – преэклампсия, 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. 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., 2007].

**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; 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 приводят к развитию ДВС и профузным кровотечениям. Этому способствует и преэклампсия 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 преэклампсия (51,9%), а перинатальная 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 являются накопление мембранотропных веществ с возбуждением тромбоцитарной агрегации, а также расстройства

плацентарного кровообращения. Поэтому все перечисленные выше методы эфферентной терапии преэклампсии 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. (2005) 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 антифосфолипидным 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.

Однако и на фоне уже наступившего осложнения, проведение лечебного плазмафереза предотвращало наступление более тяжёлых постгеморрагических полиорганных расстройств [Демина Т.Н. и др., 2004]. При этом плазмаферез должен начинаться как можно раньше, так как продолжение циркуляции тромбопластических факторов в кровотоке может вызвать повторные нарушения гемостаза. 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. При этом следует иметь в виду, что на фоне гипокоагуляции мембранный плазмаферез может быть проведен совершенно без гепарина, с использованием лишь растворов натрия цитрата.

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)** способствует развитию тяжёлой полиорганной недостаточности на фоне ДВС-синдрома. В таких случаях только плазмообмен способен купировать такое осложнение [Jagia M., 2013]. ТТП может возникнуть даже в первом триместре беременности и плазмаферез здесь также помогает [Jamshed S. et al., 2007; Sikka P. et al., 2013]. При плазмаферезе могут быть использованы и введения криопреципитата и взвеси тромбоцитов [Fyfe-Brown A. et al., 2013]. L. Myers (2010) подчёркивал, что без плазмафереза исход ТТП почти всегда фатальный.

**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 максимальная фаза преэклампсии, 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. 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. Объём и сочетанность этих процедур зависят от вида и степени расстройств гомеостаза, полиорганной недостаточности. Плазмаферез, проведенный на фоне последствий преэклампсии 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., 2011; 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 (2,5 л) 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.

Следует отметить, что мы использовали аппарат для мембранного плазмафереза «Гемофеникс» с плазмофильтрами «Роса» производства Российской компании «Трекпор Технолоджи». Малый объём заполнения аппарата (65-70 мл) позволял применять его даже при нестабильной гемодинамике, когда артериальное давление поддерживалось лишь постоянной инфузией симпатомиметиков [Воинов В.А., 2010].

Его было можно использовать и при наличии ДВС-синдрома и повышенной кровоточивости. Раствор натрия цитрата (отечественный антикоагулянт ЦФГ – цитрат-фосфат-глюкоза) предотвращал тромбообразование внутри экстракорпорального контура, но не влиял на систему гемостаза внутри организма, поскольку он не накапливался и быстро утилизировался в тканях.

Портативный характер аппарата, автоматический режим его работы обеспечивал безопасность проведения мембранного плазмафереза и на выезде в другие лечебные учреждения. Его с успехом можно использовать и при проведении плазмафереза в амбулаторных условиях. Дополнительным его преимуществом является возможность проведения гемосорбции с тем же комплектом магистралей (КМАП-1), что и для мембранного плазмафереза.

**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 преэклампсия (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].

Эти расстройства практически не поддаются обычным лечебным мероприятиям и нередко вынуждают досрочно прерывать беременность [Ghosh S., Chaughuri S., 2013]. Обычно рекомендуется принимать урсодеоксихолевую кислоту [Grand'Maison S. et al., 2014), однако это помогает далеко не всегда. В связи с этим возникают показания и к выведению токсичных веществ с помощью эфферентной терапии.

Н.В.Дерябина и соавт. (2003, 2007) 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 (44), несмотря на использование гепатопротекторов (включая деоксихолевую кислоту), 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 преждевременным 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). 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. С несколько лучшим прогнозом протекает также нередкое

осложнение поздних сроков беременности **HELLP**-синдром (**h**emolysis, **e**levated **l**iver enzymes, **l**ow **p**latelet syndrome). 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 [Padden M.O., 1999; Förster J.G. et al., 2002; Eser B. et al. 2005; Malvino E. et al., 2005; Bayraktaroglu Z. et al., 2006; Iannuzzi M. et al., 2006; Nasa P. et al., 2011; Haggermont W.A. et al., 2012; Tang W. et al., 2012; Vafaemanesh J. et al., 2014]. При этом подчёркивается, что исходы тромботической тромбоцитопенической пурпуры без проведения плазмообмена почти всегда фатальные [Myers L., 2010].

**Гемолитико-уремический синдром** в послеродовом периоде нередко сопровождает HELLP-синдром и также приводит к высокой смертности. Экстренный плазмообмен, выполненный в первые 24-49 часов после его выявления, может предотвратить неблагоприятный исход [Jannuzzi M. et al., 2006; Dixit S. et al., 2012].

**Гнойно-септические осложнения.** Частота послеродовых инфекционных осложнений достигает 26%. Среди причин значительное место занимает амниотическая инфекция (или хориоамнионит) 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. 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 преэклампсии 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 [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 [Долгошапко О.Н., Чермных С.В., 2008]. Многие авторы подчёркивают, что эфферентную терапию следует начинать уже в первые часы развития септического шока

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. 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].

В.В.Ветров и соавт. (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 <u>всех</u> 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; Мешалкина И.В., 2011].

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. Кроме того, плазмаферез позволял купировать нарушения менструального цикла и маточные кровотечения на фоне

хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у девочек [Немченко О.И. и др., 2004].

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.

## Неонатология

Как уже отмечалось выше, к тяжёлым осложнениям пре-, интра- и постнатального периодов приводят *преэклампсия*, сопровождающаяся 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. Частота расстройств нервной системы новорождённых при преэклампсии их матерей достигает 15%. Чаще всего это гипоксические и ишемические повреждения с последующей инвалидизацией детей. 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].

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.

Нередко развиваются и септические осложнения у новорождённых. Каждый год они возникают у 30 млн новорождённых и 1-2 млн из них погибают [Afroso S., 2006; Zaidi A.K.M. et al., 2011]. Даже в развитых странах их число достигает 520.000 и ни ужесточение правил гигиены, ни антибиотики не всегда в состоянии с ними справиться и смертность при этом достигает 40% [Blencowe H. et al., 2011].

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 повреждениям от высоких концентраций кислорода при ИВЛ 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 $80x10^9$/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.

Одним из самых тяжёлых осложнений у новорождённых, особенно недоношенных, являются острые поражения лёгких – респираторный дистресс синдром, развивающийся вследствие незрелости сурфактантной системы лёгких.

Однако проблемы нарушений активности сурфактанта существуют и при респираторном дистресс синдроме у взрослых при острых пневмониях, «шоковых лёгких», развивающихся после тяжёлых травм, ожогов, септических осложнений.

**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. 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 [Günter A. et al., 2001; Zasadzinski J.A. et al., 2010; Lu K.W. et al., 2011]. Гистохимические исследования показали, что уже через 2 часа после начала геморрагического шока наступают изменения

поверхностно-активной плёнки альвеол, её фрагментация. В экспериментах на животных также было показано подавление активности сурфактанта после введения бактериального эндотоксина [Davidson K.G. et al., 2002].

Нами было проведено собственное исследование нарушений активности сурфактанта, взяв за основу методику J.A.Clements (1957). Для этого 3 г лёгочной ткани измельчали ножницами и сурфактант экстрагировали в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида. После 30 минут экспозиции с постоянным взбалтыванием экстракт помещали в специальную кювету с укреплённым подвижным барьером. При этом площадь кюветы плавно или ступенеобразно могла уменьшаться со 100 до 20%, что давало возможность записать петлю гистерезиса поверхностного натяжения, которое измерялось по силе втягивания кварцевой пластинки на весах Вильгельми-Лонгмюра. Наибольшую информативность имело поверхностное натяжение при сокращении площади кюветы до 20% (соответствующую выдоху лёгких), что отражало максимально возможную активность сурфактанта в данном экстракте или «минимальное поверхностное натяжение». При описании результатов исследований под термином «поверхностное натяжение» имеется в виду именно «минимальное поверхностное натяжение», выраженное в дин/см (mN/m).

Активность сурфактанта определялась по измерению поверхностного натяжения экстрактов лёгких, полученных у взрослых больных, погибших при явлениях РДС на почве острых пневмоний и инфекционных деструкций лёгких.

За норму активности сурфактанта брали поверхностное натяжение в аналогичных кусочках ткани лёгких 20 здоровых собак, которым под интратрахеальным наркозом производилась торакотомия и последующие эксперименты, не связанные с текущими задачами, с дальнейшим выведением их из опыта.

Для выяснения причин нарушения активности сурфактанта, чтобы было исключено влияние целостного организма, были поставлены специальные опыты in vitro, когда к экстрактам лёгких собак добавлялось по 10 мл крови здоровых собак (5), здоровых людей (5) и 10 пациенотов, страдавших РДС, пневмонией, абсцессами или гангреной лёгких.

Поверхностное натяжение экстрактов лёгких здоровых собак было в среднем 5,2±0,7 дин/см, в то время как у больных это составляло 20,29±1,6 дин/см. В опытах in vitro первоначально было установлено отсутствие какого-либо ингибирующего действия на активность сурфактанта крови здоровых животных и людей (доноров крови). В то же время, добавление крови больных людей существенно подавляло активность сурфактанта (табл. 1).

Таблица 1.

**Активность сурфактанта после добавления к экстракту здорового лёгкого крови здоровых животных, здоровых доноров и больных**

| Объект исследования | Исходный уровень | После добавления крови |
|---|---|---|
| Здоровые собаки | 5, 2±0,7 | 5,7±1,1 |
| Здоровые люди | 5, 2±0,7 | 5,4±0,9 |
| Пациенты с острыми поражениями лёгких | **5, 2±0,7** | **25,08±3,76*** |

Примечание: значком * отмечена достоверность отличий от исходного уровня (P<0,05).

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 альвеоло-капиллярной мембраной. Однако при развитии острых поражений лёгких 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.

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.

В связи с разработкой методов получения синтетических или полусинтетических **сурфактантов** усилился интерес к возможности их использования в терапии РДС [Яковлев В.Н. и др., 2011]. Тем не менгее, A.Anzueto и соавт. (1996) при анализе результатов крупного рандомизированного исследования эффективности сурфактантной терапии у 700 больных не выявили какого либо влияния на частоту выживания, длительность ИВЛ и нахождения в отделении интенсивной терапии, или состояние физиологических функций лёгких. Во многих более поздних исследованиях также отмечается лишь кратковременный эффект введения экзогенного сурфактанта [Spragg R.G. et al., 2004; Davidson W.J. et al, 2006; Bream-Rouwenhorst H.R. et al., 2008; Kesecioglu J., Briel M. et al., 2010; Matthay M.A., Zemans R.L., 2011]. В частности, А.В.Власенко и соавт. (2006) отмечали, что использование 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). И у новорождённых использование сурфактанта 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 наши 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.

Таким образом, не вполне удовлетворительные результаты использования сурфактанта, с одной стороны, и достижение гораздо лучших результатов при применении методов детоксикации при РДС, с другой стороны, позволяет предположить, что истинной причиной падения активности сурфактанта является его ингибиция токсическими субстанциями, проникающими в альвеолу при токсическом нарушении проницаемости сосудов. При этом вводимый экзогенный сурфактант, также, как и естественный, подпадает под воздействие этих токсических субстанций и прекращает свою активность.

Использование детоксикации, способствующей ликвидации порозности сосудов, является патогенетически более оправданным методом лечения ОПЛ, поскольку после прекращения поступления в альвеолу токсичных веществ уже в ближайшие часы восстанавливается воспроизводство естественного сурфактанта, что исключает необходимость в введении его экзогенных препаратов.

Это относится и к случаям РДС у недоношенных новорождённых, у которых действительно имеется дефицит сурфактанта, но чаще всего РДС развивается по «взрослому» типу – как токсический отёк лёгких в результате поступления в кровоток плода эндотоксинов матери при нарушениях течения беременности, которые и вызвали преждевременные роды. Это происходит вследствие тяжёлого эндотоксикоза новорождённых при целом ряде осложнений течения беременности их матерей – преэклампсии, 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].

При этом следует учитывать ограниченные возможности использования экзогенных сурфактантов, поскольку 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, происходила нормализация и газообменной их функции. Поэтому таким новорождённым более оправданно применение детоксикации – специально разработанного метода шприцевого мембранного плазмафереза с плазмофильтрами ПФМ [Воинов В.А. и др., 1996], после которого отпадает необходимость и в дополнительных введениях экзогенного сурфактанта.

Самым удивительным было восстановление воздушности лёгочных полей при рентгенологическом исследовании уже на следующий день после шприцевого плазмафереза, чего трудно было бы ожидать при обеспечении лишь ИВЛ и традиционной медикаментозной терапии.

Все вышеприведенные факты указывают на жизненную необходимость проведения экстренной нормализации состава внутренней среды новорождённых.

При этом метод шприцевого мембранного плазмафереза 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]. Такие же результаты в лечении гипербилирубинемии у новорождённых с помощью мембранного плазмафереза были достигнуты Ю.А.Батманом и соавт. (2009) в Донецке (Украина).

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., 1995]. Положительные результаты при использовании плазмафереза при гнойно-септических заболеваниях новорождённых были получены и другими авторами [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 преэклампсии 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 и жизни.

Но ещё более оправданным является своевременное проведение плазмафереза при возникновении описанных выше осложнений беременности и тогда снимутся все вопросы обеспечения интенсивной терапии новорожденных. Они будут рождаться в срок и заведомо здоровыми.

## Заключение

Таким образом, приведенные данные показывают существенную роль расстройств состава внутренней среды в генезе многих осложнений беременности, приводящих к нарушениям развития плода, преждевременным родам и выкидышам, перинатальной и материнской смертности. При этом удаление таких токсичных метаболитов и аутоантител с помощью эфферентной терапии оказывается гораздо более эффективным, нежели медикаментозная терапия [Voinov V.A., 2012]. Самым доступным и безопасным методом эфферентной терапии, как для беременных, так и новорождённых, является мембранный плазмаферез.

**Литература**

*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.

*Анкирская А.С.* Проблемы хронической (персистирующей) хламидийной инфекции // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 3. – С. 8-10.

*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.

*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.

*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.

*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.

*Беременность и токсиканты /* Под ред. В.Д.Новикова, Е.М.Горбачёва. - Новосибирск: Наука, 1986. – 158 с.

*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.

*Боровкова Е.И.* Ожирение // Вестник «МЕДСИ». – 2010. – № 8. – С. 49-55.

*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.

*Букин В.Е.* Экстракорпоральная коррекция гомеостаза при полиорганной недостаточности в акушерстве // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 34-40.

*Бычков В.И., Образцова Е.Е., Шамарин С.В.* Диагностика и лечение хронической фетоплацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 1999. - № 6. – С. 3-6.

*Варламова Т.Н., Карева А.Н., Абуд Н.Ю. и др.* Аутоиммунный тиреоидит и беременность // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 4. – С. 22-25.

*Ветров В.В., Леванович В.В.* Роль молекул средней массы в патогенезе позднего токсикоза беременных // Акушерство и гинекология. – 1990. – №. – С. 50-54.

*Ветров В.В., Лукина Е.Л., Суслопаров Л.А. и др.* Случай успешного леченния эклампти́ческой 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., 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., 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.

*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.

*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., Цибулькин Э.К., Поляков С.З. и др.* Методы эфферентной терапии и детоксикации у новорожденных и детей раннего возраста (Методические рекомендации Минздрава России) // СПб., 1996. - 18 с.

*Воинов В.А.,* Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. Издание 5-е / М.. – 2010. – 400 с.

*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., Майоров В.М., Пирогова О.П.* Эфферентная терапия резус-конфликтной беременности и гемолитической болезни плода и новорождённого // Эфферентная и физико-химическая медицина. – 2012. – № 3. – С. 38-41.

*Гавалов С.М.* У истоков сенсибилизации, бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний // Аллергия и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 10.

*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.

*Горбушин С.М.* О патогенезе бесплодия при перитонеальном эндометриозе // Акушерство и гинекология. – 1999. - № 6. – С. 8-10.

*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.

*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.

*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., 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., 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.

*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.

*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., Чермных С.В.* Акушерский сепсис: новый взгляд на старую проблему // Труды Крымского ГМУ. – 2008. – Т. 144, часть III. – С. 113-117.

*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.* 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.

*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.

*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., 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.

*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 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.

*Кисина В.И.* О тактике терапии урогенитального хламидиоза // Вестн. Дерматол.- 1998. - № 3. - С. - 12-16.

*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.

*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.

*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.

*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.

*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.

*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.

*Куявская Д.В.* Фенотипическая и функциональная характеристика лимфоцитов у женщин с эндометриозом: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1999. - 24 с.

*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.* Течение и ведение беременности при антифосфолипидном синдроме и герпесвирусной инфекции // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 38-42.

*Лихачёва Н.В.* Синдром задержки внутриутробного развития у новорождённых // Медицина сегодня и завтра. – 2000. - № 1. – С. 76-78.

*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.

*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.

*Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике . – М.: «Триада-Х», 2003. – 904 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.

*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.

*Медвинский И.Д., Зислин Б.Д., Юрченко Л.Н.* Концепция развития полиорганной недостаточности на модели гестоза // Анестез. и реаниматол. – 2000. - № 3. – С. 48-52.

*Мешалкина И.В.* Плазмаферез в комплексной терапии послеродового эндометрита // Эфферентная и физико-химическая медицина. – 2011, № 4. – С. 58-67.

*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.

*Митря И.В., Фёдорова Т.А.* Плазмаферез и имуноглобулинотерапия при резус-сенсибилизации // Труды XIX конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2011. – С. 63-64.

*Немченко О.И., Плиева З.А., Уварова Е.В.* Урогенитальный хламидиоз у девочек (обзор литературы) // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 12-14.

*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-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.

*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.

*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 лечения – М., 2007. – С.35-36.

*Панина О.Б.* Гемодинамические особенности системы мать-плацента-плод в ранние сроки беременности // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 3. – С. 17-21.

*Полетаев А.Б., Алиева Ф., Мальцева Л.И.* Иммунопатология беременности и здоровье ребёнка // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 162-167.

*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.

*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.

*Пырегов А.В.* Плазмаферез в реабилитации родильниц с тяжёлым гестозом / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 22-25.

*Радзинский В.Е., Ордиянц И.М.* Плацентарная недостаточность при гестозе // Акушерство и гинекология. – 1999. - № 1. – С. 11-16.

*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.

*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.

*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.

*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.

*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., Ветров В.В., Воинов В.А.* Преэклампсия. – СПб, ООО «Фирма "Алина"». – 2011. – 300 с.

*Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. Руководство для врачей – М: Триада Х, 2005. – 304 с.

*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.

*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.

*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., 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.

*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., 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., 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., 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.

*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.

*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.

*Шевелева Г.А., Фёдорова Т.А., Данилов А.Ю. и др.* Особенности вегетативной регуляции организма женщин после миомэктомии и курса плазмафереза // Эфферентная и физико-химическая медицина. – 2011, № 4. – С. 46-50.

*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.

*Энтеросорбция* / Под ред. Н.А. Белякова. - Л.: ЦСТ. - 1991. - 329 с.

*Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Мороз В.В. и др.* Острый респираторный дистресс синдром: определение, современные подходы к диагностике и лечению // Вестник МЕДСИ. – 2011, № 13. – С. 7-16.

*Abou-Nassar K., Karsh J., Giulivi A., Allan D.* Successful prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) relapse using monthly prophylactic plasma exchanges throughout pregnancy in patient with systemic lupus erythematosus and prior history of refractory TTP and recurrent fetal loss // Transfus. Apher. Sci. – 2010. – Vol. 43, № 1. – 29-31.

*Abramov Y., Elchalal U., Schenker J.G.* Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study // Fertil. Steril. - 1998. - Vol. 70, № 6. - P. 1070-1076.

*Afroso S.* Neonatal sepsis – a global problem: an overview // Mymensingh Med. J. – 2006. – Vol. 15, № 1. – P. 108-114.

*Alasztics B., Gullai N., Molvarec A., Rigó J. Jr.* [The role of angiogenic factors in preeclampsia] // Orv. Hetil. (Hungarian). – 2014. – Vol. 155, № 47. – P. 1860-1866.

*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.

*Andraweera P.H., Dekker G.A., Roberts C.T.* The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes // Hum. Reprod. Update. – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 436-457.

*Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K. et al.* Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome // N. England J Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1417-1421.

*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.

*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.

*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.

*Bayraktaroglu Z., Demirci F., Balat O. et al.* Plasma exchange therapy in HELLP syndrome: a single-center experience // Turk. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 17, № 2. – P. 99-102.

*Briel M., Meade M., Mercat A. et al.* Higher vs lower positive and-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis // JAMA. – 2010. – Vol. 303, № 9. – P. 865-873.

*Birkenfeld A., Mukaida T.* Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles // Am. J. Reprod. Immunol. - 1994. - Vol. 31, № 1. - P. 65-68.

*Blencowe H., Cousens S., Mullany L.C. et al.* Clean birth and postnatal care practices to reduce neonatal death from sepsis and tetanus: a systematic review and Dilphi estimation of mortality effect // BMC Public Health. – 2011. – Vol. 11, Suppl. 3. – P S11.

*Bream-Rouwenhorst H.R., Beltz E.A., Ross M.B., Moores K.G.* Recent developments in the management of acute respiratory distress syndrome in adults // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2008. – Vol. 65, № 1. – P. 29-36.

*Bowman J.M.* RhD hemolytic disease of the newborn // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, № 24. – P. 1775-1777.

*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.

*Cheng H.-M.* Antiphospholipid antibodies, annexin V, and pregnancy loss // N. Eng. J. Med. - 1997. - Vol. 337, № 22. - P. 1630-1631.

*Chortatos A., Haugen M., Iversen P.O. et al.* Pregnancy complications and birth outcomes among women experiencing nausea only or and vomiting during pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study // BMC Pregnancy Childbirth. – 2015. – Vol. 23, № 15. – P. 138.

*Chu Y.F., Meng M., Zhou H.Y. et al.* Effectiveness of combining plasma exchange with continuous hemodiafiltration on acute Fatty liver of pregnancy complicated by multiple organ dysfunction //Artif. Organs. – 2012. – Vol. 36, № 6. – P. 530-534.

*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.

*Clements J.A.* Surface tension of lung extracts // Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.). – 1957. Vol. 95, № 1. – P. 170-172.

*Cowchock S.* Autoantibodies and pregnancy loss // New. Eng. J. Med. - 1997. - Vol. 337, № 3. - P. 197-198.

*Crane J.M., Magee L.A., Lee T. et al.* Maternal and perinatal outcomes of pregnancies delivered at 23 weeks' gestation // J. Obstet. Gynecol. Can. – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 214-224.

*Davidson K.G., Bersten A.D., Barr H.A. et al.* Endotoxin induced failure and increases surfactant turnover and respiration independent of alveolocapillary injury in rats // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165, № 11. – P. 1516-1525.

*Davidson W.J., Dorscheid D., Spragg R. et al.* Exogenous pulmonary surfactant for treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. R41.

*Dixit S., Timari A.K., Pandey P.K., Raina V.* Successful outcome of therapeutic plasma exchange in post-partum haemolytic-uraemic syndrome: a case report // Blood Transfus. – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 533-535.

*Dochez V., Ducarme G.* [Acute herpesviridae hepatitis during pregnancy : A review] // Presse Med. (French). – 2015. – Vol. 44, № 6, Pt 1. – P. 660-666.

*El-Haieg D.O., Zanati M.F., El-Foual F.M.* Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2007. – Vol. 99, № 3. – P. 236-241.

*Eser B., Guven M., Unal A. et al.* The role of plasma exchange in HELLP syndrome // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 211-217.

*Festary A., Kouri V., Correa C.B. et al.* Cytomegalovirus and herpes simplex infections in mothers and newborns in Havana maternity hospital // MEDICC Rev. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 29-34.

*Förster J.G., Peltonen S., Kaaja R. et al.* Plasma exchange in severe postpartum HELLP syndrome // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2002. – Vol. 46, № 8. – P. 955-958.

*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.

*Fulcher D., Stewart G., Exner T. et al.* Plasma exchange and the anticardiolipin syndrome in pregnancy // Lancet. - 1989. - Vol. 2, № 8655. - P. 171.

*Fife-Brown A., Clarke G., Nerenberg K. et al.* Management of pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenia purpura // AJP Rev. – 2013. – Vol. 3,№ 1. – P. 45-50.

*García-Velasco J.A., Arici A.* Chemokines and human reoreduction // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71, № 6. – P. 983-993.

*Geva E., Amit A., Lerner-Geva L., Lessing J.B.* Autoimmunity and reproduction // Fertil. Steril. - 1997. - Vol. 67, № 4. - P. 599-611.

*Ghosh S., Chaudhuri S.* Intra-hepatic cholestasis of pregnancy: a comprehensive review // Indian J. Dermatol. – 2013. – Vol. 58, № 4. – P. 327.

*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.

*Graeff H., Kuhn W., Bleyl U.* Coagulation disorders in obstetrics. Pathobiochemistry, pathophysiology, diagnosis, treatment. – Stuttgart – New York, 1980. – 162 p.

*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.

*Grand'Maison S., Durand M., Mahone M.* The effect of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomixed studies // J. Obstet. Gynecol. Can. – 2014. – Vol.36, № 7. – P. 632-641.

*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.

*Günter A., Ruppert C., Schmidt R. et al*. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome // Respir. Res. – 2001. – Vol. 2, № 6. – P. 353-364.

*Hanafusa N., Noiri E., Yamashita T. et al.* Successful treatment by double filtrate plasmapheresis in a pregnant woman with the rare P blood group and a history of multiple early miscarriages // 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.

*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.

*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.

*Heggermont W.A., Verhelst C., De Wilde K. et al.* A case of HELLP syndrome: an immuno-"logocal" approach // Acta Clin. Belg. – 2012. – Vol. 67, № 5. – P. 375-377.

*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.

*Hsu Ch.-Ch., Yang B.-Ch., Wu M.-N., Huang K.-E.* Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis // Fertil. Steril. - 1997. - Vol. 67, № 6. - P. 1059-1064.

*Iannuzzi M., Siconolfi P., D'Angelillo A. et al.* A post-partum hemolytic-uremic-like-syndrome in a patient with pre-eclampsia: description of a clinical case //Transfus. Apher. Sci. – 2006. – Vol. 34, № 1. – P. 11-14.

*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.

*Isojima S., Hisano M., Suxuki T. et al.* Early plasmapheresis followed by high-dose γ-globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy // J. Clin. Apher. – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 216-218.

*Jamshed S., Louides P., Sham R., Cramer S.* Pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura in the placenta, with emphasis on the snowman sign // Pediatr. Dev. Pathol. – 2007. – Vol. 10, № 6. – P. 455-462.

*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.

*Kesecioglu J., Beale R., Stewart T.E. et al.* Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180, № 10. – P. 989-994.

*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.

*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.

*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.

*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.

*Lenz W.* Epidemiology of congenital malformations // Ann. N.Y., Acad. Sci. - 1965. - Vol. 123. - P. 228-236.

*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.

*Lopez-Medina E., Cantey J.B., Sánchez P.J.* The mortality of neonatal herpes simplex infection // J. Pediatr. – 2015. – Vol. 166, № 6. – P. 1529-1532.

*Lu K.W., Pérez-Gil J., Echaide M., Taeusch H.W.* Pulmonary surfactant proteins and combinations reduce surfactant inhibition by serum // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1808, № 10. – P. 2366-2373.

*Lubusky M.* Prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Chech Repub. – 2010. – Vol. 154, № 1. – P. 3-7.

*Mafenson H.L., Grunster J., Horowitz Q.* Hasards of maternally administred drugs // Clin. Toxicol. – 1974. – Vol. 7, № 1. – P. 59-68.

*Mahon B.E., Ehrenstein V., Norgaard M. et al.* Perinatal risk factors for hospitalization for pneumococcal disease in childhood: a population-based cohort study // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119, № 4. – P. e804-812.

*Malvino E., Moñoz M., Ceccotti C. et al.* [Maternal morbidity and perinatal mortality in HELLP syndrome. Multicentric studies in intensive care units in Buenos Aires area] // Medicina (B. Aires). – 2005. – Vol. 65, № 1. – P. 17-23.

*Mathias A., Wax J.R., Pinette M.G. et al.* Progressive familial cholestasis complicating pregnancy // Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2009. – Vol. 22, № 9. – P. 816-818.

*Matthay M.A., Zemans R.L.* The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment // Annu. Rev. Pathol. – 2011. – № 6. – P. 147-163.

*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.

*Myers L.* Postpartum plasma exchange in a woman with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) vs. hemolisis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome (HELLP): a case study // Nephrol. Nurs. J. – 2010. – Vol. 37, № 4. – P. 399-402.

*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.

*Nasa P., Dua J.M., Kansal S. et al.* Life-threatening postpartum hemolysis, elevated liver functions tests, low platelets syndrome versus thrombocytopenic purpura – therapeutic plasma exchange is answer // Indian J. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 126-129.

*Ndukve G., Thornton S., Fisel S. et al.* Severe ovarian hyperstimulation syndrome: is it really relevance by prophylactic intravenous albumin? // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 68, № 5. – P. 851-854.

*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.

*Padden M.O.* HELLP syndrome: recognition and perinatal management // Am. Fam. Physician. – 1999. – Vol. 60, № 3. – P. 829-839.

*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.

*Rand J.H., Wu X.-X., Guller S. et al.* Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin-V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 177, № 4. - P. 918-923.

*Rao J.M., Arulappu R.* Drug use in pregnancy: How to avoid problems // Drugs. - 1981. - Vol. 22. - P. 409-414.

*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.

*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.

*Rote N.S.* Antiphospholipid antibodies, annexin V, and pregnancy loss // N. Eng. J. Med. - 1997. - Vol. 337, № 22. - P. 1630.

*Salafia C.M., Cowchock F.S.* Placental pathology and antiphospholipid antibodies: a descriptive study // Am. J. Perinatol. - 1997. - Vol. 14, № 8. - P. - 435-441.

*Schlembach D.,Mayer-Pickel K.I., Cervar-Zivkovic M. et al.* PPO68. Catastrophic antiphospholipid-syndrome (CAPS) – a severe pregnancy complication // Pregnancy Hypertens. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 278.

*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.

*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.

*Shulman S.* Sperm antigens and autoantibodies: effect on fertility // Am. J. Reprod. Immunol. - 1986. - Vol. 10, № 1. - P. 82-89.

*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.

*Spragg R.G., Lewis J.F., Walmrath H.D. et al.* Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. med. – 2004. – Vol. 351, № 9. – P. 884-892.

*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.

*Tabata T., Petitt M., Zydek M. et al.* Human cytomegalovirus infection interferes with the maintenance and differentiation of trophoblast progenitor cells of the human placenta // J. Virol. – 2015. – Vol. 89, № 9. – P. 5134-5147.

*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.

*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.

*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.

*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.

*Vannucci R.C., Perlman J.M.* Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy // Pediatrics. - 1997. - Vol. 100, № 6. - P. 1004-1014.

*Vazquez-Levin M.N., Notrica J.A., de Fried E.P.* Male immunologic infertility: sperm performance on in vitro fertilization // Fertil. Steril. - 1997. - Vol. 68, № 4. - P. 675-681.

*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.

*Voinov V.A.* Clinical usage of extracorporeal methods of treatment: efferent therapy. Plasmapheresis in a wide range of diseases / Third international medical congress of southeast European medical forum. – Belgrade, Serbia. – 2012. – P. 80-84.

*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.

*Xia Y., Kellems R.E.* Is preeclampsia an autoimmune disease? // Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 133, № 1. – P. 1-12.

*Yoon B.H., Romero R., Jun J.K. et al.* Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-$\alpha$, interleukin-1$\beta$, and interleukin-8) and the risk for development of bronchopulmonary dysplasia // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 177, № 4. - P. 825-830.

*Zaidi A.K.M., Ganatra H.A., Syed S. et al.* Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia // BMC Public Health. – 2011. – Vol. 11, Suppl. 3. – P. S13.

*Zasadzinski J.A., Stenger P.C., Shien I., Dhar P.* Overcoming rapid inactivation of lung surfactant: analogies between competitive adsorption and colloid stability // Biochim. Biophys. Acta. – 2010. – Vol. 1798, № 4. – P. 801-828.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Перечень заболеваний, в стандарт оказания медицинской помощи при которых входит плазмаферез

| № п/п | Нормативный документ | Заболевания | Код стандарта лечения |
|---|---|---|---|
| 1 | Утверждено Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13 марта 2006 г. № 144 | Гемолитическая болезнь плода; водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью | А 18.05.001 Плазмаферез |
| 2 | Утверждено Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 апреля 2006 г. № 256 | Медицинская помощь женщине с привычным невынашиванием беременности | А 18.05.001 Плазмаферез |
| 3 | Утверждено Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 10 апреля 2006 г. № 267 | Гипертензия со значительной протеинурией, вызванной беременностью | А 18.05.001 Плазмаферез |