

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, БЕСПЛОДИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

В.А.Воинов

Проблема невынашивания беременности является одной из самых актуальных проблем акушерства. Частота его составляет 15-20% всех случаев беременности, а частота бесплодия – в 5-11% браков [Коньков Д.Г. и др., 2008]. У 30-40% из них выкидыши остаются «необъяснимыми» [Kutteh W.H. et al., 1999].

Среди этиологических факторов отмечаются анатомические аномалии женской половой сферы, хромосомная патология, инфекционные заболевания, нейроэндокринная патология, антифосфолипидный синдром. Мы коснёмся лишь тех, в ликвидации которых может быть использована эфферентная терапия.

Практически все вышеописанные осложнения беременности в какой-то мере также создают угрозу прерывания беременности или преждевременных родов. Это характерно и для гестозов, и активизации скрытых генитальных инфекций, и резус-конфликтов. Во всех этих случаях патогенез расстройств сводится к накоплению в организме беременной патологических продуктов и эфферентная терапия, способствующая их выведению, обеспечивает и лучшие условия для продолжения беременности.

Нередко угроза прерывания беременности возникает в результате неадекватной терапии, как в случае синдрома гиперстимуляции яичников, и эта ситуация также может быть купирована с помощью плазмафереза.

Причиной поздних самопроизвольных выкидышей может быть и внутриутробное «восходящее» инфицирование плодных оболочек с развитием хориоамнионита и экссудативного выпота в плаценте и пуповине, а затем и самого плода. В плаценте возникают кровоизлияния с краевой отслойкой плаценты с острыми расстройствами маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровообращения. Инфицирование околоплодных вод

приводит к восходящему микробному обсеменению дыхательных путей и лёгких с развитием десквамационного бронхоолита и перифокальной интерстициальной пневмонии. Среди возбудителей отмечают золотистый стафилококк, энтеробактер, дрожжевые грибки рода *Кандида*, клебсиеллы, синегнойные палочки и коринебактерии [Глуховец Н.Г., 1998].

Однако причинами невынашивания беременности могут быть и **аутоиммунные** механизмы. Половые гормоны играют различную роль в патогенезе аутоиммунных болезней. В эксперименте на животных установлено, что эстрогены провоцируют некоторые аутоиммунные процессы, воздействуя на специфичные стероидные рецепторы в CD8⁺ Т-лимфоцитах и CD5⁺ В-лимфоцитах. Однако аутоантитела могут присутствовать в сыворотке крови больных и без клинически выраженных аутоиммунных болезней. Ненормальный уровень аутоантител может сопровождать не только явные, но и субклинические или преклинические аутоиммунные расстройства. Такая концепция была поддержана в последнее время обнаружением ненормального уровня аутоантител в группе клинически здоровых женщин, у которых были, тем не менее, различные формы нарушений репродуктивной функции. У этих женщин наличие большого числа различных аутоантител сопровождали повторные «привычные» выкидыши, эндометриоз, ранние расстройства функций яичников, необъяснимое бесплодие, неудачи экстракорпорального оплодотворения и имплантации эмбрионов [Geva E., et al., 1997].

Разберём наиболее значимые аутоиммунные процессы, способствующие невынашиванию плода и бесплодию.

Антифосфолипидные аутоантитела (АФА). Известна их связь не только с рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами (эмболии лёгочной артерии, синдром Бадда-Киари, тромбоз почечных вен), но и с привычными спонтанными выкидышами, внутриматочной остановкой роста плода, «замершей беременностью», преэклампсией, тромбоцитопенией

[Хизроева Д.Х. и др., 2003]. АФА наиболее часто включают два вида аутоантител - **антикардиолипиновые** и **волчаночный антикоагулянт**. Их обнаруживают у около 2% женщин и с нормально протекающей беременностью [Lockwood C.J. et al., 1989]. В то же время, у беременных с гестозом частота антифосфолипидных антител достигает 63,5% [Пономарева И.В. и др., 2000], а при сочетании задержки внутриутробного развития плода с гипертензивными нарушениями у беременных эта частота достигает 90% [Чайка В.К., Демина Т.Н., 2004].

Неорганоспецифичные аутоантитела и, особенно, АФА, являются одной из причин привычных выкидышей. Иммунопатогенетический механизм, который приводит к раннему выкидышу у больных с АФА, может определяться маточно-плацентарным тромбозом и вазоконстрикцией вследствие связи антител с фосфолипидной мембраной, как эндотелиальных клеток, так и тромбоцитов. При этом снижается продукция простациклина клетками эндотелия, возрастает продукция тромбоксана тромбоцитами, снижается активность С-протеина, который является физиологическим антикоагулянтом, инактивирующим прокоагулянты – фактор Va и VIIIa [Kutteh W.H. et al., 1999]. Это приводит к нестабильности мембран и повышению агрегационной способности тромбоцитов и ингибиции синтеза эндотелиального простациклина. Вдобавок, процесс может вызвать ингибицию прекалликреина и освобождение эндотелиального плазминогена. Это может влиять и на процессы имплантации эмбрионов на эндометрии.

N. Gleicher и соавт. (1989, 1994) исследовали связь между необъяснимыми бесплодием и выкидышами с аутоиммунными расстройствами. Были обнаружены такие аутоантитела, как волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, **фосфатидилсерину**, **фосфатидилэтаноламину**, гистонам, к ДНК, полиинозиновой и полидиокситимидиловой кислотам – у 88% больных с бесплодием и у 70,8% с выкидышами. Они сообщали и о необычной частоте гаммапатий (типа IgM) у 38,5% и 45,8% этих больных соответственно. Они пришли к выводу, что некоторые больные с

необъяснимыми бесплодием и выкидышами страдают поликлональной активацией В-лимфоцитов и, таким образом, подтвердили причинную связь аутоиммунных расстройств с этой акушерской патологией. Даже в тех случаях, когда аутоантитела по каким-то причинам определить невозможно, повышенный в 1,5-2 раза уровень ЦИК косвенно также может свидетельствовать об аутоиммунной природе «необъяснимого» бесплодия [Лубяная С.С. и др., 2006].

Обычно считается, что спонтанные выкидыши в первом триместре беременности являются результатом хромосомных аномалий. Однако повреждение антифосфолипидными антителами фосфолипидов мембран клеток ворсинок трофобласта «открывает» их для воздействия цитотоксических иммунных клеток матери уже в первом триместре, к 8-й неделе беременности [Hasegava I. et al., 1990]. Циркуляция антифосфолипидных антител даже чаще обнаруживалась в группе ранних выкидышей у 43,1% пациенток и даже в группе ранних 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., 2005].

Клинические исследования показали, что при ранних выкидышах причинами являлись не антикардиолипиновые и антифосфатидилсериновые, а **антифосфатидилэтаноламиновые** антитела. Фосфатидилэтаноламин является одним из главных компонентов как периферического, так и внутреннего слоёв клеточных мембран. Однако эти специфические антитела способствуют не столько прямому повреждению фосфатидилэтаноламина, сколько повреждают высокомолекулярный кининоген, фактор XI или прекалликреин. При этом кининоген-зависимые антифосфатидилэтаноламиновые антитела стимулируют тромбининдуцируемую агрегацию тромбоцитов [Sugi T. et al., 1999].

Гистологически выявляются выраженные признаки периворсинчатых тромбозов, запустевание сосудов терминальных ворсинок, их хроническое воспаление [Salafia C.M. et al., 1997]. Помимо тромбозов выявляются и кровоизлияния в межворсинчатых пространствах, ретроплацентарные гематомы, обширные инфаркты и некрозы плаценты [Чайка В.К., Демина Т.Н., 2004]. Это приводит к раннему тромбозу маточно-плацентарных сосудов с расстройствами питания и гибелью эмбриона. Кроме того оказывают влияние нарушения рецепторов клеток эндотелия и функции трофобласта, а также и воздействие внутриматочных аутоантител, влияющих на эмбриональное развитие плода и являющихся причиной повторных неудачных имплантаций, которые не вполне обоснованно трактуются как бесплодие [Taylor P.V. et al,1989; Birkenfeld A., Mukaida T. et al., 1994]. Помимо нарушений кровоснабжения и питания плода, в нём могут происходить и прямые воздействия антифосфолипидных аутоантител. Так, L.F.Akanli и др. (1998) описали 5 случаев мозговых инфарктов у новорождённых, у матерей которых обнаруживалась повышенная концентрация антикардиолипидных 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 сенсibilизации матери с выработкой фетальных

антител, что ещё больше усугубляет развитие плода. [Чайка В.К., Демина Т.Н., 2004].

Поверхность апикальной мембраны плацентарных ворсинок, обращённая к маточному межворсинчатому кровообращению, в норме покрыта особым антикоагулянтным протеином - *аннексином-V*. При изучении этих ворсинок в плаценте, извлечённой при кесаревом сечении, J.H.Rand и соавт. (1997) обнаружили, что у больных с антифосфолипидным синдромом содержание аннексина-V значительно меньше, чем у здоровых женщин. При инкубации тканевой культуры плацентарных ворсинок нормальных плацент с антифосфолипидным IgG в течение 24 часов обнаружено значительное снижение уровня этого апикального аннексина-V. Кроме того, обнаружено подавление пролиферации клеток эндотелия пупочной вены человека в клеточной культуре, содержащей антикардиолипиновые антитела [Arakawa M. et al., 1999].

Возможна блокада аннексина V специфическими анти-аннексин-V антителами, которые описаны в связи с привычными выкидышами и при системной красной волчанке. Эти антитела могут способствовать переходу анионных фосфолипидов с внутренней на наружную оболочку мембран и способствовать апоптозу клеток эндотелия вен пуповины. При этом происходит и выход на поверхность мембран прокоагулянтного фосфолипида – фосфатидилсерина [Cheng H.-M., 1997]. Такая «экстернализация» фосфатидилсерина при активации тромбоцитов и макрофагов приводит к активации на их поверхности факторов коагуляции X и V, а также протромбина [Vogt E. et al., 1997]. Удаление аннексина V под воздействием антифосфолипидных антител с поверхности трофобласта делает её прокоагулянтной. Кроме того, они угнетают формирование синцития, продукцию гормонов и инвазию децидуальной оболочки. В результате формируется плацентарная недостаточность, приводящая к остановке развития плода, преэклампсии и прерыванию беременности [Rote N.S., 1997; Рогачевский О.В. и др., 2005]. При антифосфолипидном

синдроме преждевременные роды наблюдаются в 2,5 раз чаще, в 3 раза чаще наблюдается гипотрофия новорождённых и все случаи гипотрофии III степени [Пономарёва И.В. и др., 2000].

Антифосфолипидный синдром предрасполагает и к тяжёлой преэклампсии [Romano G. et al., 2007]. Кроме того, возможно развитие и так называемого катастрофического антифосфолипидного синдрома с тяжёлой прогрессирующей полиорганной недостаточностью [Макацария А.Д., и др., 2003]. При преэклампсии на фоне антифосфолипидного синдрома в 71,5% случаев наблюдались признаки фетоплацентарной недостаточности с задержкой внутриутробного развития плода [Ельская С.Н., 2009].

Неудачи с имплантацией экстракорпорально оплодотворённых эмбрионов В. Fisch и соавт. (1991) объясняли возможным эффектом гиперстимуляции яичников – стимулирующим влиянием высоких доз эстрогенов на процесс развития аутоантител. Они определили уровень АФА в течение ранней фолликулярной фазы, во время ожидаемого пика уровня E_2 и 14 дней спустя после извлечения яйцеклетки. Но эти находки показывают и высокий исходный уровень АФА ещё до лечения.

Поскольку в патогенезе осложнений беременности при антифосфолипидном синдроме ведущую роль играет гиперкоагуляция, то активно используются антикоагулянты и дезагреганты на фоне кортикостероидов [Сапина Т.Е., Мищенко А.Л., 1999]. Тем не менее, общепринятая терапия подавления иммунологической реактивности кортикостероидами и коррекции нарушений гемостаза антикоагулянтами и антиагрегантами далеко не всегда эффективна и чревата обострением хронического эндометрита с риском внутриутробного инфицирования плода. Более того, имеются свидетельства, что глюкокортикоиды, вводимые беременной женщине, могут способствовать задержке роста и развития плода, что подтверждено и в специальных экспериментах на животных [Jobe A.H. et al., 1998].

Антифосфолипидный синдром, помимо опасности привычных выкидышей, может сопровождаться и тромбозами лёгочных сосудов при развитии тромбозов 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].

С.А. 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, призывает с осторожностью подходить к назначению преднизона и иммуносупрессивной терапии (включая иммуноглобулины) при беременности. Предпринимались даже попытки использовать традиционную китайскую терапию, что способствовало некоторому снижению уровня антифосфолипидных антител [Takakuwa K. et al., 1997].

Следует особо отметить опасности гормональной терапии беременных. Так, G. Celsi и соавт. (1998) показали, что проникновение глюкокортикоидов через плаценту способствует замедлению роста плода и появлению гипертензии у них уже во взрослом возрасте. Описаны дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей, матери которых получали во время беременности гормональную терапию. Это было подтверждено и в экспериментах, когда использование дексаметазона у беременных животных приводило к снижению у новорождённых массы тела, гипотрофии почек и уменьшению числа гломерул по сравнению с контролем. Считается, что снижение количества нефронов уменьшает площадь клубочковой фильтрации, что и способствует развитию эссенциальной

артериальной гипертензии. Очевидно этим и объяснялся более высокий уровень артериального давления (130 ± 4 против 107 ± 1 мм рт.ст. в контроле) у подопытных родившихся животных.

G. Framton и соавторы в 1987 году описали случай, когда после 10 безуспешных попыток сохранить беременность только после введения *плазмафереза* в комплекс лечебных мероприятий удалось пролонгировать беременность до 34 недель с благополучным родоразрешением. Позднее D. Fulcher и соавторы (1989), также после неоднократных неудачных попыток сохранения беременности и жизни плода с помощью преднизолона и ацетилсалициловой кислоты, добились успеха только с помощью шести сеансов плазмообмена, что привело к существенному снижению антикардиолипиновых антител и стабилизировало уровень плацентарного кровотока с последующим рождением живого ребёнка.

Опыт Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН [Серов В.Н. и др., 1999; Агаджанова А.А., Абубакирова А.М., 2000; Рогачевский О.В. и др., 2005] в лечении 147 таких больных с помощью сеансов плазмафереза показал возможность добиться уменьшения активности аутоиммунного процесса со значительным снижением, вплоть до полного исчезновения волчаночного антикоагулянта, уровней ЦИК (на 26%) и иммуноглобулинов класса E, M, G (на 16-21%), нормализацией гемостазиограммы, КОС, параметрийного времени, исчезновением маркеров ДВС-синдрома. Нормализовались показатели транспорта кислорода, P_aO_2 и насыщения гемоглобина кислородом [Абубакирова А.М., и др., 1999]. У 76% этих больных состоялись своевременные роды, а у 6% при сроке 32-34 недели с массой тела новорожденных 2,6-3,9 кг, и все дети были живы [Агаджанова А.А., 1999]. Кроме того, оказалось полезным введение курса плазмафереза (трёхкратно через день) и в схему *подготовки* к экстракорпоральному оплодотворению и переносу эмбрионов у 62 женщин с *трубно-перитонеальным* бесплодием. Процент наступления беременности из расчёта на один перенос эмбрионов при этом составил 51,6%, в то время как

в группе сравнения (50 женщин, у которых проводилась лишь медикаментозная терапия) – 42% ($p < 0,05$). Из наступивших беременностей родами закончились 84,4% (при 71,4% в группе сравнения, $p < 0,05$), с рождением жизнеспособных детей у 100% пациенток [Шубина Т.И. и др., 2008; Фёдорова Т.А. и др., 2009, 2011]. После проведения подготовки к ЭКО с использованием плазмафереза частота возникновения синдрома гиперстимуляции яичников составила 8%, в то время как в группе сравнения он развивался в три раза чаще (28%) [Фёдорова Т.А. и др., 2004].

В Донецком региональном центре охраны материнства и детства курсы плазмафереза проводились у 80 беременных с антифосфолипидным синдромом, у которых удалось получить 78 (97,5%) жизнеспособных детей, в то время как в группе сравнения (60) прервалось 14 беременностей (23,3%) в I триместре, 10 (16,67%) – во II триместре, 5 новорождённых умерли от синдрома дыхательных расстройств и нарушения мозгового кровообращения [Демина Т.Н. и др., 2004]. Более того, курсы плазмафереза у 33 женщин с преэклампсией на фоне антифосфолипидного синдрома способствовали купированию синдрома гиперкоагуляции со снижением уровня фибриногена на 17%, нормализацией протромбинового индекса, активированного тромбинового времени, снижением степени агрегации тромбоцитов на 18%, уменьшением 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, 2006; Черных С.В., 2005; El-Haieg L.O. et al., 2007; Ахмед-заде В.А., 2008; Ельская С.Н., 2009], а также и на нашем собственном опыте. К. Abou-Nassar (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 β 2-гликопротеину I в генезе тромбофилии [Сидельникова В.М., 2005]. При этом наиболее часто и более тяжело протекает и преэклампсия [Ельская С.Н., 2006]. R.Roubey (2006) считал обнаружение антител к β 2-гликопротеину I наиболее надёжным и ранним признаком наличия антифосфолипидного синдрома.

Антинуклеарные аутоантитела (АНА). Частота АНА у женщин с повторными спонтанными выкидышами колеблется от 8 до 50%. Аборт может наступить в течение I триместра или позднее. АНА могут быть и только маркерами наличия и других аутоантител.

Анти-ДНК антитела. Их обнаруживают у 5% женщин с необъяснимыми абортами, по сравнению с полным отсутствием при объяснимом аборте. N. Gleicher и соавт. (1989) находили эти антитела у 18,4% женщин с необъяснимым бесплодием и у 29,2% женщин при необъяснимых абортах.

Ревматоидный фактор. Ревматоидным артритом женщины страдают чаще, чем мужчины, и это, очевидно, также влияет на течение беременности. Так, по данным S. Shulman (1986) из 54 женщин, у которых ревматоидный артрит развился после замужества, имели в среднем 1,4 рождений живого ребёнка, по сравнению с 2,3 в контрольной группе. По некоторым сведениям у 70% женщин, 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. Glinoe и соавт. (1991) выявили специфическую связь между наличием АТА и спонтанными абортами (13,3% против 3,3% в контрольной группе), а по данным W.H.Kutteh и соавт. (1999), это соотношение составляло 22% и 14% соответственно. Неадекватное лечение гипотиреоза, приводя к анемии, гестозу, отслойке плаценты, может способствовать задержке развития плода,

самопроизвольным выкидышам и преждевременным родам, послеродовым кровотечениям [Варламова Т.Н. и др., 2000].

Эти данные показывают возможную роль и этих аутоантител в генезе привычных выкидышей.

Антиовариальные антитела (АОА). Они могут повреждать различные структуры яичников, включая клетки поверхностной оболочки, жёлтого тела, ооциты (яйцеклетки) и отдельные клетки в интерстиции яичников. Описаны аутоиммунные оофориты с лимфоцитарными инфильтратами, кистозом и атрезией фолликулов. АОА обнаруживают у 22,7% женщин с первичным бесплодием и у 37,5% - с вторичным бесплодием, включённых в программы экстракорпорального оплодотворения. У. Монсауо и соавт. (1989) указывали на связь АОА с эндометриозом и последующими неудачами с имплантацией эмбрионов. АОА могут возникать и в ходе программ экстракорпорального оплодотворения в результате как повторных гормональных стимуляций, так и микротравм яичников при извлечении яйцеклеток. Иммуносупрессивная терапия в некоторых случаях позволяла нормализовать менструальный цикл и даже обеспечить в последующем развитие беременности.

Антитела к гладким мышцам (АГМ). При наличии их у здоровых лиц в популяции от 2 до 20%, обнаружена и их связь со спонтанными абортами и бесплодием. Персистирующая вирусная инфекция считается одной из причин продукции этих аутоантител. У женщин с бесплодием АГМ обнаруживали у 49% женщин, по сравнению с 17% в контрольной группе. АГМ могут вызывать и нарушения проходимости труб.

В генезе невынашивания беременности могут играть роль и антитела, определяющие течение таких аутоиммунных болезней кишечника, как болезнь Крона и язвенный колит, встречающиеся у лиц 20-35 лет, т.е. фертильного возраста. Обнаружено, что при этих болезнях наблюдаются более высокий риск преждевременных родов при сроке беременности до 33 недель, малая масса тела новорожденных (менее 1500 г) и большая частота кесарева сечения [Kornfeld D. et al., 1997].

Антитела к хорионическому гонадотропину (АХГ). Известно, что начиная с 8-10 недель беременности её развитие зависит уже от гормональной активности плаценты. Именно хорионический гонадотропин снижает иммунную активность материнского организма, предотвращая отторжение плода как гомотрансплантата. АХГ блокируют его активность со снижением выработки гормонов фетоплацентарного комплекса – плацентарного лактогена, эстрадиола, прогестерона, что и создаёт угрозу самопроизвольного прерывания беременности [Сидельникова В.М., 2005]. Возможно развитие и хронического ДВС-синдрома с склонностью 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]. Кроме того, избыток АХГ может вести к нарушениям имплантации яйцеклетки в стенку матки, затруднениям в развитии хориона и формировании плаценты [Полетаев А.Б., 2010].

Имеются данные, свидетельствующие о возможности антителообразования при использовании гонадотропинов, применяемых с терапевтической целью, в частности в программе вспомогательных репродуктивных технологий. И действительно, избыток АХГ встречается у 15% женщин, подвергавшихся ЭКО против 0,1-0,5% женщин, не имевших ЭКО в анамнезе [Полетаев А.Б., 2010]. 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 слабopоложительных реакций, что указывает на существенное снижение активности аутоиммунного процесса и риска потери плода [Очан А.С., 2006]. Развитие плацентарной недостаточности наблюдалось лишь у 4-х из 18 пациенток [Очан А.С., Шубина Т.А., 2008]. При этом, попытки ограничить лечение введением иммуноглобулинов или гормонов (дуфастона) давали худшие результаты, чем при использовании плазмафереза [Бичевская Р.Г. и др., 2006].

Повышение **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., 2008; 2010]. *Папилломавирусная* инфекция индуцирует повышенный синтез таких антител по механизму молекулярной мимикрии.

Однако следует отметить, что не только избыток, но и снижение содержания естественных аутоантител может сопровождаться эмбриотоксическими эффектами. Именно **поликлональная иммуносупрессия** является одной и наиболее частых причин остановок развития беременности и привычных самопроизвольных выкидышей (как и 80-85% случаев развития гестозов). Отчасти это обусловлено снижением клиренса продуктов катаболизма организма беременной и плода. Снижение содержания таких антител-«мусорщиков» сопровождается избыточным накоплением токсичных метаболитов с нарастающей интоксикацией и замедлением развития плода. Чаще всего такая поликлональная

иммуносупрессия обусловлена наличием так называемых скрытых урогенитальных вирусно-бактериальных инфекций [Полетаев А.Б., 2010].

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 нормальный 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 липопroteиды становятся антигенными и также способны вызвать появление аутоантител. Подобные аутоантитела к окисленным белкам обнаруживают и у больных с преэклампсией и даже при коронарной болезни. У женщин с эндометриозом также обнаруживают аутоантитела к таким маркерам окислительного стресса [Shanti A. et al., 1999]..

Аутоантитела к фосфолипидам (кардиолипину), гистонам и полинуклеотидам также обнаруживались примерно у 60% женщин с эндометриозом [Wardle P.G. et al., 1985]. При эндоскопических исследованиях в жидкости из брюшной полости обнаруживают значительно повышенный уровень цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), что указывает на их определённую роль в патогенезе как эндометриоза, так и бесплодия в целом [Harada T., et al., 1997; Hsu Ch.-Ch. et al., 1997; García-Velasco J.A. et al., 1999]. O. Richter и соавт. (1998) наибольшую роль отводят TNF- α , концентрация которого в перитонеальной жидкости у больных эндометриозом возрастала в 20-50 раз по сравнению с контрольным уровнем у здоровых женщин. По-видимому цитокины и активизируют В-клетки с выделением специфических иммуноглобулинов [Odukoya O. et al, 1996].

При эндометриозе перитонеальная жидкость, содержащая повышенные концентрации цитокинов и даже лизосомальные ферменты, оказывает

повреждающее воздействие на сперматозоиды, уменьшая их подвижность – число подвижных клеток снижается до 15%, а скорость их движения снижается до 8 мкм/с (в контрольной группе эти показатели составляли 87,7% и 28,3 мкм/с) [Горбушин С.М., 1999].

Таким образом, при эндометриозе, сопровождающемся бесплодием, плазмаферез может быть полезным, поскольку можно ожидать снижения содержания патологических цитокинов и аутоантител не только в плазме, но и в перитонеальной жидкости.

Одной из причин «необъяснимого» бесплодия может быть и **хронический эндометрит**, развивающийся после длительного (более 5 лет) использования внутриматочной контрацепции. Как правило, это сопровождается значительным возрастанием количества ЦИК на фоне иммуносупрессии. Использование курсов плазмафереза способствовало нормализации иммунного статуса и наступлению беременности с рождением жизнеспособных детей [Чайка В.К. и др., 2006].

Синдром поликистозных яичников также является одной из причин осложнений беременности, преждевременных родов, а новорожденные имеют значительно меньшую массу тела и чаще требуют интенсивной терапии [Palomba S. et al., 2013; Qin J.Z. et al., 2015]. Часто сопровождается и ановуляторным бесплодием, требующего как гормональной терапии, так и методов эндохирургической стимуляции овуляции, после которых целесообразно проведение и курса плазмафереза в комплексе послеоперационной реабилитации. Это позволило повысить восстановление овуляторной функции на 11,4%, репродуктивной функции на 20,6% и количество родов на 25,3% (по сравнению с группой пациенток, которым плазмаферез не проводился) [Чайка А.В. и др., 2008, 2009].

Но и при чисто «механических» причинах бесплодия – трубно-перитонеальных его формах, после лапароскопических операций восстановления проходимости этих путей использование плазмафереза оказалось также целесообразно как эффективное лечебное воздействие в

составе такой комплексной терапии [Шевелева Г.А. и др., 2008; Бакуридзе Э.М., 2008]. После реконструктивно-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, 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.

21-32% невынашивания беременности обусловлены гиперандрогенией. У женщин с явлениями гирсутизма в 6 раз чаще наблюдаются ранние самопроизвольные выкидыши и в 10 раз чаще неразвивающаяся беременность [Коньков Д.Г. и др., 2008]. В таких случаях эфферентная терапия также должна обеспечить более благоприятное течение беременности.

Но есть и ещё одна причина *бесплодия*, которая может быть купирована с помощью эфферентной терапии. Речь идёт о спонтанной **изоиммунизации** женщин **сперматозоидами** с формированием антител против их антигенов [Shulman S., 1986]. В этих случаях активность сперматозоидов подавляется ещё до момента оплодотворения ими яйцеклетки. Антиспермальные антитела находятся как в крови, так и во внутриматочной жидкости. Они приводят к

бесплодию путём нарушения подвижности сперматозоидов и блокады их транспорта по цервикальному каналу. Они влияют даже на процессы имплантации и роста эмбрионов [Hirano M. et al., 1999]. Ю.А.Котлик и И.Ю.Кузьмина (2006) отмечали, что спермиоиммобилизационный тест Изоджима в слизи цервикального канала оказался положительным практически у всех женщин с иммунным бесплодием.

Нельзя исключить и роль **системы HLA** в генезе невынашивания беременности. Эта система ответственна за реакции трансплантационного иммунитета. При HLA-несовместимости женщины и мужчины, а стало быть, и матери и плода, в организме женщин формируются HLA-антитела в результате аллосенсибилизации. Особенно это вероятно при вторичном невынашивании и бесплодии. Наряду с аллосенсибилизацией к HLA у женщин развивается и аутоенсибилизация в форме выработки антилимфоцитарных аутоантител, принадлежащих к одному и тому же HLA-локусу идентичных антигенов жены и мужа. При этом HLA-антитела у женщин приводят к привычному невынашиванию беременности и бесплодию [Карпова Т.В., 1998]. И совершенно очевидно, что вывести такие HLA-антитела также можно только с помощью плазмафереза.

Следует отметить, что наличие аутоиммунной патологии у матерей может сопровождаться расстройствами иммунной и эндокринной систем у новорождённых. Так, в периоде ранней неонатальной адаптации у них часто встречается гипокортизолемиа (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 лишней раз показывают необходимость эфферентной терапии у беременных при наличии практически любой аутоиммунной патологии.

Ожирение. Ещё Гиппократ в IV веке до нашей эры отметил: «И ожирение 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 гестоз с преобладанием гипертензивных форм [Айламазян Э.К. и др., 2000]. Всё это делает оправданными и курсы плазмафереза у таких больных [Рубцова Э.А., 2003].

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.

В заключение хочется подчеркнуть, что с помощью плазмафереза мы сможем предотвратить многие осложнения беременности и даже зачатия, обеспечив рождение в срок живого и здорового ребёнка.

Литература.

Абубакирова А.М., Бурлев В.А., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А. Изменение параметров транспорта кислорода и кислотно-основного состояния крови под действием лечебного плазмафереза у беременных с антифосфолипидным синдромом // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. – М., 1999, - С. 14.

Агаджанова А.А. Основные подходы к комплексной терапии антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 3. – С. 6-8.

Агаджанова А.А., Абубакирова А.М., Сидельникова В.М. Влияние лечебного плазмафереза на степень активности аутоиммунного процесса при антифосфолипидном синдроме у больных с привычным невынашиванием беременности // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. – М., 1999, - С. 10.

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.

Ахмед-заде В.А. Коррекция антифосфолипидного синдрома у беременных и женщин после родов комбинированными методами лечения // Грузинские медицинские вести. – 2008. – Мшд. 164, - 3. 27-33.

Бакуридзе Э.М., Рогачевский О.В. и др. Влияние плазмафереза и медицинского озона на состояние системы гемостаза у женщин после эндоскопических реконструктивно-пластических операций на органах малого таза // В сб.: «Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2003. – С. 80-82.

Бакуридзе Э.М. Методы комплексного лечения пациенток с эндогенной интоксикацией после эндоскопической коррекции трубно-перитонеального бесплодия // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 80.

Бакуридзе Э.М. Медицинский озон и лечебный плазмаферез в лечении пациенток после эндоскопических операций на органах малого таза с трубно-перитонеальным бесплодием // Тез. докл. XIX конф. моск. общества гемафереза. - М., 2011. - С. 5-7.

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

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

Бичевская Р.Г., Фирсова Н.А., Алипова Н.Ф. Применение эфферентных методов лечения в комплексной терапии беременных с аутосенсбилизацией к хорионическому гонадотропину человека // В сб. научных работ ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Киев.: Интермед, 2006. – С. 61-64.

Глуховец Н.Г. Патоморфология поздних самопроизвольных выкидышей при восходящем инфицировании последа: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М., 1998. - 21 с.

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

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., 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., Джеломанова С.А. Плазмаферез в комплексном лечении беременных с антифосфолипидным синдромом // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 86-88.

Ельская С.Н. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с преэклампсией на фоне повышенного уровня антител к фосфолипидам // Сб. научных работ Ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Киев: Интермед, 2006. – С. 246-250.

Ельская С.Н. Оценка состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с преэклампсией аутоиммунного генеза на фоне интенсивной терапии с применением лечебного плазмафереза // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, ч.1. – С. 56-61.

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.

Карпова Т.В. Особенности системы HLA у женщин с привычным невынашиванием и бесплодием: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М., 1998. 25 с.

Коньков Д.Г., Мазорчук Б.Ф., Проценко А.А. и др. Современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики неразвивающейся беременности // Труды Крымского ГМУ. – 2008. – Т. 144, часть IV. – С. 134-140.

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.

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

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

Линников В.И. Диагностика, принципы лечения и профилактики тромбофилических состояний, обусловленных первичным антифосфолипидным синдромом у беременных, рожениц и родильниц: Автореф. дисс.... доктора мед. наук. - Одесса, 2006. - 36 с.

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., Озолия 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., Кодзасова З.А., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Катастрофический антифосфолипидный синдром в акушерской практике // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 31-32.

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

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. Роль материнской и фетальной тромбофилии в формировании акушерской патологии / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С.524-56.

Очан А.С., Фёдорова Т.А., Кузмичёв Л.Н., Аппалуп М.В. Исследование маркеров активации внутрисосудистого свёртывания крови у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в динамике проведения ЭКО и ПЭ после подготовки с использованием плазмафереза // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 87-88.

Очан А.С. Плазмаферез в подготовке женщин с привычным невынашиванием беременности и аутосенсбилизацией к хорионическому гонадотропину человека // Труды XIV конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2006. – С. 29-30.

Очан А.С., Фёдорова Т.А. Плазмаферез в подготовке больных с трубно-перитонеальным бесплодием к программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона в полость матки (ПЭ) // Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения – М., 2007. – С.35-36.

Очан А.С., Шубина Т.А. Использование эфферентных методов в профилактике плацентарной недостаточности у женщин с аутосенсбилизацией к хорионическому гонадотропину и привычным невынашиванием беременности // Тез. докл. XVI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2008. - С. 59.

Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. – Мед. Информ. Агентство, М. – 2008. – 205 с.

Полетаев А.Б. Иммунология беременности и эмбриотропные аутоантитела // Вестник «МЕДСИ». – 2010. - № 8. – С. 38-44.

Пономарёва И.В., Городничева Ж.А., Ванько Л.В. Антифосфолипидные антитела при осложнённом течении беременности // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 2. – С. 12-15.

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.

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.

Рубцова Э.А., Скоркина С.М., Скобенников А.Ю. Гемоагрегационные нарушения, требующие экстракорпоральной поддержки у беременных с сахарным диабетом // Тез. докл. XI конф. моск. общества гемафереза. - М., 2003, - С. 54-55.

Сапина Т.Е., Мищенко А.Л. Клиническое значение раннего выявления антикоагулянта волчаночного типа и противотромботической терапии у беременных с потерями плода в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 1999. - № 2. – С. 30-33.

Серов В.Н., Агаджанова А.А., Абубакирова А.М. и др. Спектр аутоантител к фосфолипидам (АФА) у больных с антифосфолипидным синдромом и привычным невынашиванием в анамнезе до и после проведения сеансов лечебного плазмафереза // Тез. докл. VII конф. моск. общества гемафереза. - М., 1999. - С. 129.

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

Сидельникова В.М. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / В сб.: «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». – М., 2005. – С. 39-45.

Фёдорова Т.А., Кузьмичёв Л.Н., Очан А.С. и др. Использование плазмафереза в подготовке женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО и ПЭ // Труды XII конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2004. – С. 69.

Фёдорова Т.А., Очан А.С., Киндарова Л.Б., Кузьмичёв Л.Н. Плазмаферез в подготовке больных с трубно-перитонеальным бесплодием к программе экстракорпорального оплодотворения // Матер. III Всерос. конфер. «Высокие медицинские технологии». – М., 2009. – С. 145-146.

Фёдорова Т.А., Очан А.С. Применение плазмафереза в подготовке больных с бесплодием воспалительного генеза к программе экстракорпорального оплодотворения и переносу эмбриона // Эфферентная и физико-химическая медицина. – 2011, № 1. – С. 50-57.

Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Кодзасова З.А., Макацария А.Д. Сомнительные формы антифосфолипидного синдрома // В сб. Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., 2003. – С. 29-31.

Чайка А.В., Носенко Е.Н., Чека Н.Э. и др. Плазмаферез в реабилитации репродуктивного здоровья у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Информационный архив. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 58-61.

Чайка А.В., Носенко Е.Н., Чека Н.Э. и др. Эфферентные методы в реабилитации репродуктивного здоровья пациенток с синдромом поликистозных яичников // Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза. – М., 2008. – С. 75.

Чайка А.В., Носенко Е.Н., Чека Н.Э., Яковец А.М. Плазмаферез в реабилитации пациенток с кломен-резистентными формами СПКЯ после эндохирургической стимуляции овуляции // *Медико-соціальні проблеми сім'ї.* – 2009. – Т. 14, ч.1. – С. 109-115.

Чайка В.К., Демина Т.Н. Антифосфолипидный синдром. – Донецк: Норд-Пресс. – 2004. – 236 с.

Чайка В.К., Демина Т.Н., Гошкодеря И.Ю. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом и рецепторной недостаточностью // *Сб. научных работ Ассоциации акушеров-гинекологов Украины.* – Киев:Интермед, 2006. – С. 695-701.

Чермных С.В., Демина Т.Н., Кнуров Ю.И. Применение плазмафереза в комплексном лечении иммуноконфликтной беременности // *Труды XII конф. Моск. общества гемафереза.* – М., 2004. – С. 79.

Шевелева Г.А., Акинъшина В.С., Федорова Т.А., Бакуридзе Э.М. Особенности реактивности организма женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия при лечебном применении плазмафереза в сочетании с озонотерапией // *Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза.* – М., 2008. – С. 78.

Шубина Т.И., Очан А.С., Рогачевский О.В., Фёдорова Т.А. Плазмаферез в комплексном лечении плацентарной недостаточности в клинике привычной потери беременности // *Труды XVI конф. Моск. общества гемафереза.* – М., 2008. – С. 53.

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.

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.

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.

Balasz 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.

Barañao I. [Endometriosis. Why is not removed by immune system?] // *Gynecol. Obstet. Mex. (Esp).* – 2014. – Vol. 82, № 11. – P. 755-763.

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

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

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

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.

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.

- García-Velasco J.A., Arici A.* Chemokines and human reoeduction // *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.
- 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.
- Glinoe 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Jobe A.H., Newnham J., Willet K. et al.* Fetal versus maternal and gestational age effects of repetitive antenatal glucocorticoids // *Pediatrics.* – 1998. – Vol. 102, № 5. – P. 1116-1125.
- Kornfeld D., Cnattingius S., Ekblom 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-trimester 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 embryonic dysmorphogenesis correlates with genomic DNA mutation frequency in vitro and in vivo // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48, № 2. – P. 371-376.
- 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.
- 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.
- Palomba S., de Wilde M.A., Falbo A. et al.* Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol.
- Qin J.Z., Pang L.H., Li M.J. et al.* Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 56.

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

Richter W.O., Schneidewind J.M., Ramlow W. et al. Extracorporeal fibrinogen adsorption-efficacy, selectivity and safety in healthy subjects and patients with foot ulcers // *Transfusion Apheresis Sci.* – 2002. – Vol. 26, № 1. – P. 15-27.

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.

Roubey R.A.S. Antiphospholipid syndrome. In: *The Autoimmune Disease*, (eds. N.R.Rose and I.R.Mackay), 4th edition, Elsevier. – 2006. – P. 381-392.

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

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.

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.

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.

Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis // *Minerva Ginecol.* – 2005. – Vol 57, № 3. – P. 237-248.

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.

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.