

© М. И. Миравшили,
М. С. Зайнулина, С. А. Сельков,
А. М. Гзгзян

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМИ АНТИТЕЛАМИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВРТ

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»
СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург

УДК: 618.3-06:618.177-089.888.11]-07

■ Ведение пациенток с наличием антифосфолипидных антител при применении ВРТ является предметом дискуссии как с точки зрения профилактики тромбозмембранных осложнений, так и с точки зрения влияния на эффективность ЭКО. Целью работы явилось изучение распространенности антифосфолипидных антител среди женщин с 3 и более неудачными попытками ЭКО, а также исследование эффективности мембранного плазмафереза на этапе предгравидарной подготовки и иммунотерапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов в протоколе ЭКО у женщин с АФА. У женщин с 3 и более неудачными попытками ЭКО АФА выявлены в 35,95% случаев. Применение внутривенного иммуноглобулина в составе комплексной терапии является безопасным и эффективным средством для улучшения эффективности ЭКО у женщин с АФС или наличием АФА. Наиболее эффективным является сочетание курса мембранного плазмафереза перед протоколом ЭКО и внутривенного введения ВВИГ на фоне терапии НМГ и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты в протоколе ЭКО, что позволяет увеличить частоту наступления беременности после ЭКО у пациенток с наличием АФА до 46,15%.

■ **Ключевые слова:** антифосфолипидные антитела; ЭКО; антифосфолипидный синдром; внутривенный иммуноглобулин; плазмаферез.

Репродуктивные проблемы при АФС включают в себя невынашивание беременности на разных сроках, антенатальную гибель плода, преэклампсию, задержку внутриутробного развития плода и, возможно, бесплодие. Наличие АФА ассоциировано не только с потерей беременности, но и с развитием артериального или венозного тромбоза.

В зависимости от времени прерывания беременности выделяют предимплантационные, перимплантационные и постимплантационные потери. Клинически повторяющиеся предимплантационные (преэмбрионические) потери выглядят как бесплодие неясной этиологии, перимплантационные нарушения наблюдаются при многократных неудачных протоколах ЭКО, переносах эмбрионов и представляют собой биохимические (или доклинические) потери беременности. Постимплантационные потери представляют собой невынашивание беременности. Если роль АФА в невынашивании беременности является очевидной и доказанной, то их роль в развитии бесплодия и неудач ЭКО остается дискуссионной. У 8–9% женщин с бесплодием неясной этиологии и неудачами ЭКО определяется более чем 1 вид антифосфолипидных антител по сравнению с 1,5% в контрольной группе фертильных женщин ($P = 0,0001$) [17]. По другим данным, АФА при бесплодии неясной этиологии выявляются в 15–59% случаев [14]. Лабораторные исследования *in vivo* на мышах продемонстрировали токсический эффект АФА на предимплантационный эмбрион и негативное влияние на процессы имплантации [29].

АФА воздействуют на 3 мишени на этапе имплантации: эндотелиальные клетки [3], клетки трофобласта [3, 4, 11, 29, 31] и предимплантационный эмбрион [24]. Клиническая манифестация влияния АФА зависит от поражаемой мишени. Эффект воздействия АФА на эндотелиальные клетки выражается в повышении тромбогенного потенциала и снижении тромборезистентности, а также в нарушении процессов ангиогенеза, что клинически проявляется привычным невынашиванием беременности или неудачами ЭКО. Нарушение процессов дифференцировки, пролиферации и инвазии трофобласта клинически проявляется нарушением имплантации. Прямое токсическое воздействие на предимплантационный эмбрион проявляется в виде бесплодия неясной этиологии или неудач ЭКО.

В целом имеется много схожего в нарушении имплантации эмбриона в присутствии АФА при привычном невынашивании беременности и ранних преэмбрионических потерях при бесплодии «неясной этиологии» [12, 14]. Несмотря на широкий интерес к данному вопросу, исследователи до сих пор не пришли к консенсусу о важности АФА в этиологии бесплодия и неудач ЭКО. Некоторые исследователи доказывают строгую ассоциацию между наличием АФА и неудачными попытками

ЭКО [5, 10, 16, 22], тогда как другие опровергают это предположение [8, 9, 13, 21, 26].

Единственным крупным мета-анализом, посвященным вопросам взаимосвязи тромбофилии и исходов ЭКО, является работа Di Nisio M. 2011 года [33], включившая 33 исследования, 6092 пациентки. Обнаружение 1 или более видов антифосфолипидных антител приводило к 3-кратному увеличению риска неудач ЭКО (20 исследований, 3542 пациента; OR = 3,33; 95% CI, 1,77–6,26). В данном исследовании наиболее часто в группе женщин с неудачными попытками ЭКО выявляли волчаночный антикоагулянт (OR = 5,60 (2,16–14,55)), антифосфатидилинозитоловые антитела (OR = 5,03 (1,13–22,47)) и антифосфатидилсериновые антитела (OR = 4,51 (1,37–14,80)).

В работе M. Sanmarco [6] при обследовании 101 женщины с 3 и более неудачными попытками ЭКО и 160 фертильных женщин того же возраста антифосфолипидные антитела были выявлены у 40 женщин из 101, что достоверно чаще по сравнению с группой контроля (39,6% и 5%, $p < 0,0001$). Наиболее часто выявлялись антифосфатидилэтаноламиновые антитела (67,5%), анти β 2-гликопротеиновые антитела (40%). Волчаночный антикоагулянт не был выявлен ни у одной пациентки, антитела к кардиолипину у 15%. Важно отметить, что антифосфатидилэтаноламиновые антитела в 70% случаев выявлялись при отсутствии других видов антител [6].

При исследовании влияния АФА на исходы ЭКО у 108 бесплодных женщин [7] исследователи обнаружили, что в первом цикле эффективность ЭКО достоверно ниже. Показатель имплантации (на 1 перенесенный эмбрион) составил 14,8% (восемь из 54) и 32,4% (33 из 102) у женщин с наличием АФА по сравнению с их отсутствием ($p < 0,005$). Однако при проведении дальнейших протоколов ЭКО кумулятивная эффективность сравнялась. Исследователи делают выводы, что наличие АФА снижает эффективность только в первом протоколе, но не общую эффективность и рекомендуют назначение эффективных и безопасных препаратов для улучшения показателя имплантации.

Актуальность проблемы антифосфолипидного синдрома при ВРТ связана также с большей частотой тромболических осложнений, что требует особых подходов к тромбопрофилактике, особенно у пациенток с тромбозами в анамнезе. Сам по себе протокол ЭКО оказывает серьезное влияние на свертывающую систему крови. По данным различных авторов [18, 19, 27], при исследовании отдельных факторов свертывания на этапе стимуляции овуляции отмечается достоверное увеличение в плазме крови коагуляционного потенциала:

фактора Виллебранда, фактора VIII, фактора V, фибриногена наряду с уменьшением активности антикоагулянтной системы: снижение уровня антитромбина III, протеинов C и S. Некоторые авторы отмечают увеличение общего гемостатического потенциала у женщин даже без тромбофилии до 32% и увеличение общего коагуляционного потенциала до 27% [18].

Королевский колледж акушеров и гинекологов (Лондон, 2011) рекомендует женщинам с АФС без тромбозов в анамнезе начинать тромбопрофилактику гепарином и НМГ только после пункции яичников, а женщины с указанием на тромбозы должны получать гепарин или варфарин с начала индукции овуляции. Введение гепарина должно быть прекращено за 12–24 часа до пункции и начато через 6–8 часов после нее [34]. Однако скрининг на АФС и тромбофилии перед проведением ЭКО малораспространен, поэтому рекомендации по тромбопрофилактике часто основываются на наличии тромбоза в анамнезе и факторах риска, как указано в крупном систематическом обзоре S. M. Nelson [28].

В стандартах 2012 года Американского общества пульмонологов не рекомендуется рутинная тромбопрофилактика антикоагулянтами и антиагрегантами в протоколе ЭКО, а назначение НМГ считается обоснованным только при развитии синдрома гиперстимуляции яичников и на протяжении 3 месяцев после разрешения его клинических проявлений, не ориентируясь на наличие наследственной и приобретенной тромбофилии.

В целом в ведении пациенток с наличием антифосфолипидных антител имеется множество дискуссионных вопросов. Противоречивым и важным является не только влияние АФА на эффективность ЭКО, но также и подходы к ведению данной группы женщин: какую терапию считать стандартной? Наиболее часто в литературе рекомендуется комбинация низких доз ацетилсалициловой кислоты и гепарина или ацетилсалициловой кислоты и НМГ. У женщин с антифосфолипидным синдромом это необходимая часть тромбопрофилактики, в то время как у пациенток с носительством АФА данная схема предлагается для улучшения исходов ЭКО. Работы на данную тему немногочисленны и включают маленькую выборку пациентов, однако некоторые исследователи отмечают достоверное улучшение эффективности ЭКО в группе АФА-положительных женщин, получивших гепарин и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [14, 20, 22].

Другим дискуссионным вопросом считается эффективность добавления внутривенных иммуноглобулинов к стандартной терапии в протоколе ЭКО. Внутривенные иммуноглобулины

(ВВИГ) — полиспецифические интактные иммуноглобулины, преимущественно IgG, изготовленные из плазмы здоровых доноров. Впервые ВВИГ использован в клинике в 1952 году для лечения пациентов с первичным иммунодефицитом. Представителями этого класса препаратов являются интраглобин, габриоглобин, интрафект, октагам, иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения и другие.

Механизм действия ВВИГ сложен и многосторонен. Эффективность больших доз ВВИГ при заболеваниях, в основе которых ведущую роль выполняют аутоантитела, основана на насыщении FcRn, что приводит к увеличению катаболизма IgG, в том числе и аутоантител [15]. ВВИГ содержат антиидиотипические антитела, связывающие и нейтрализующие патогенные антитела и препятствующие их взаимодействию с антигеном [30], обладают способностью воздействовать на продукцию и активность цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8 и других), увеличивают экспрессию TGF-бета, IL-10 и транскрипционного фактора FoxP3 в T-регуляторных клетках, что приводит к повышению их супрессорной активности [25]. Однако, несмотря на широкое применение внутривенных иммуноглобулинов, исследователи так и не пришли к единому мнению о механизмах их действия.

Не менее дискуссионным вопросом является применение плазмафереза у пациенток с наличием антифосфолипидных антител перед началом протокола ЭКО. Плазмаферез — метод выведения из организма различных патологических продуктов (токсических или балластных элементов) путем удаления плазмы крови через фильтрацию в плазмофильтрах или центрифугированием. Для полноценной санации внутренней среды организма требуется в среднем 4 сеанса плазмафереза, за которые удаляется в общей сложности 1–1,5 объема циркулирующей крови. Интервал между процедурами составляет 1–2 дня. При данном режиме даже при замещении плазмы только изотоническим раствором хлорида натрия не наступает каких-либо существенных сдвигов основных компонентов внутренней среды (белков, жиров, углеводов, гормонов, электролитов и т. д.) [1]. К основным лечебным эффектам плазмафереза относят детоксикацию, коррекцию реологических свойств крови, иммунокоррекцию, повышение чувствительности к эндогенным веществам и медикаментозным препаратам. Особое значение в лечении больных с АФС приобретает удаление в процессе процедуры антифосфолипидных аутоантител, иммунных комплексов, иммуногенных плазменных бел-

ков, аутоантигенов, что позволяет снизить активность аутоиммунного процесса.

Цель исследования

В связи с вышеизложенным целью работы явилось изучение распространенности антифосфолипидных антител среди женщин с 3 и более неудачными попытками ЭКО, изучение изменений в системе гемостаза в протоколе ЭКО, а также исследование влияния мембранного плазмафереза на этапе предгравидарной подготовки и иммунотерапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов в протоколе на эффективность ЭКО у женщин с антифосфолипидными антителами.

Материалы и методы

В исследование включена 91 женщина. Все пациентки обследовались на этапе планирования протокола ЭКО в центре тромбофилий ФГБУ «НИИ АГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН.

32 женщины имели 3 и более неудачных протоколов ЭКО в анамнезе. Среднее количество неудачных протоколов составило $3,87 \pm 1,21$. Возраст женщин от 24 до 40 лет. Средний возраст составил $34,62 \pm 3,84$.

59 женщин вступили в протокол и получали лечение в протоколе ЭКО, включившее назначение НМГ и низких доз ацетилсалициловой кислоты, а также проведение плазмафереза перед протоколом ЭКО и введение внутривенных иммуноглобулинов как в качестве монотерапии, так и совместно с плазмаферезом. У 49 женщин при обследовании были выявлены антифосфолипидные антитела. Среди них у пяти женщин установлен антифосфолипидный синдром в соответствии с лабораторными и клиническими критериями, а у 44 выявлено только носительство АФА. У 10 женщин отсутствовали антифосфолипидные антитела, однако в связи с наличием 3 и более неудачных протоколов ЭКО данной группе пациенток проводили терапию внутривенным иммуноглобулином в протоколе ЭКО и в зависимости от выраженности изменений в свертывающей системе крови назначались НМГ и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Общее количество проведенных протоколов в анамнезе составило 119 (22 самопроизвольных выкидыша после ЭКО, из них 19 на сроке до 10 недель и 3 на сроках 12, 16 и 20 недель, и 97 неудачных протоколов). Среднее количество неудачных протоколов составило $2,22 \pm 1,87$. Возраст женщин от 25 до 42 лет. Средний возраст составил $33,77 \pm 4,3$. Все женщины выполняли протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона.

Лабораторные исследования на первом этапе обследования включали: коагулограмма по 8 параметрам (протромбиновый индекс, АПТВ, тромбиновое время, фибриноген, МНО, анти-тромбин III, фактор VIII, РФМК), Д-димер, индуцированная агрегация тромбоцитов, уровень гомоцистеина и определение уровня антифосфолипидных антител (к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте), антител к β 2-гликопротеину, волчаночного антикоагулянта, антител к аннексину и к протромбину.

Содержание антифосфолипидных антител в сыворотке периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA с использованием коммерческих тест-систем фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия).

Изучение тромбоцитарного звена гемостаза проведено по исследованию индуцированной агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) (в концентрации 2 мкМ и 0,2 мкМ). Расширенная коагулограмма выполнялась с использованием коагулометра ACL-200 (Instrumentation Laboratory, Испания) и реактивов HemosIL (Италия). Содержание Д-димеров в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов Technoclone (США). Содержание гомоцистеина в плазме крови определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием реактивов Technoclone (США).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.1 (Statsoft Inc., Tulsa, США).

Результаты и их обсуждение

В группе женщин с 3 и более неудачными протоколами ЭКО в анамнезе у 37,5% пациенток (12/32) были выявлены различные виды антифосфолипидных антител. Наиболее часто выявлялись антитела к β 2 гликопротеину, что наблюдалось в 50% случаев (6/12). При первом обращении до начала протокола ЭКО активация внутрисосудистого свертывания в виде повышения Д-димеров была обнаружена у 25% женщин (8/32). Гипергомоцистеинемия (уровень гомоцистеина выше 10 микроМ) была выявлена также у 25% женщин (8/32). У 2 пациенток наблюдался уровень гомоцистеина выше 15 микроМ. Повышение степени индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ, 2 мкМ) отмечалось у 56,25% (18/32), повышение скорости индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ, 2 мкМ) было выявлено у 62,5% женщин (20/32). Таким образом, для пациенток с многократными неудач-

ными попытками ЭКО на этапе планирования протокола ЭКО характерна гипергомоцистеинемия, гиперагрегация тромбоцитов и активация внутрисосудистого свертывания.

Среди 59 женщин, планировавших протокол ЭКО, у 49 были обнаружены антифосфолипидные антитела, у 10 женщин с 3 и более неудачными попытками ЭКО антитела не были выявлены. У АФА-положительных женщин наиболее часто выявлялся волчаночный антикоагулянт, у 57,14% (28/49), анти β 2-гликопротеиновые антитела были выявлены у 44,89% (22/49), антианнексиновые антитела у 16,32% (8/49), антитела к кардиолипину у 12,24% (6/49), антипротромбиновые антитела выявлены только у 1 женщины (2,04%). У 22,45% женщин (11/49) были выявлены сразу 2 вида антител, при этом больше половины составило сочетание волчаночного антикоагулянта и анти β 2-гликопротеиновых антител (7/11), 3 вида антител выявили у 10,2% (5/49), лишь у одной пациентки, сочетание 5 видов антител (2,04%).

При изучении системы гемостаза у пациенток с АФА на этапе планирования протокола ЭКО были выявлены выраженные изменения, потребовавшие назначения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Наиболее часто выявлялись изменения в агрегационной активности тромбоцитов: у 57,6% отмечалось повышение степени агрегации, у 53,84% было выявлено повышение скорости агрегации с АДФ (2 мкМ). Гипергомоцистеинемия была выявлена у 38,7%. Гиперкоагуляционные изменения в виде укорочения АПТВ были отмечены у 16,6% женщин. Активация внутрисосудистого свертывания в виде повышения Д-димеров обнаружена у 25% женщин. Умеренное повышение естественного антикоагулянта антипротромбина III было отмечено у 16,6%. У 6,6% определялось умеренное повышение концентрации фибриногена. В отношении других гемостазиологических параметров (МНО, протромбиновый индекс, тромбиновое время) изменений выявлено не было. Контроль анализов проводился также в протоколе ЭКО: на пике стимуляции и на 3–4 день после подсадки.

Всем женщинам с наличием АФА или 3 и более неудачными протоколами ЭКО с 1 дня стимуляции были назначены низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (50–100 мг) и низкомолекулярные гепарины в соответствии с выраженностью изменений в системе гемостаза. 29 женщин АФА-положительных и 8 АФА-отрицательных женщин с 3 и более неудачными протоколами ЭКО получили курс внутривенного иммуноглобулина (3 раза по 100 мл внутривенно капельно с интервалом в 1 неделю до переноса эмбриона). 13 АФА-положительных женщин прошли процедуру мем-

бранного плазмафереза перед протоколом ЭКО и получили курс внутривенного иммуноглобулина в протоколе ЭКО. 6 АФА-положительных женщин и 2 АФА-отрицательных прошли курс (3–4 сеанса) мембранного плазмафереза перед протоколом ЭКО.

У 2 женщин был выявлен синдром гиперстимуляции яичников легкой степени, в связи с чем после пункции была выполнена криоконсервация эмбрионов. В группе АФА-положительных женщин, получивших только ВВИГ, беременность наступила у 40,74% (11/27), у получивших курс мембранного плазмафереза перед протоколом ЭКО и курс внутривенного иммуноглобулина в протоколе ЭКО беременность наступила у 46,15% (6/13). Среди АФА-положительных пациенток, получивших только курс мембранного плазмафереза перед протоколом ЭКО беременность наступила у 25% (2/8). Таким образом, на фоне проводимой терапии эффективность ЭКО у пациенток с АФА соответствует таковой в аналогичной возрастной группе у женщин без АФА.

Среди АФА-отрицательных женщин, получивших ВВИГ в связи с 3 и более неудачными попытками ЭКО, у 50% (4/8) наступила беременность, и у одной женщины, имевшей 6 неудачных попыток ЭКО в анамнезе, после проведения курса мембранного плазмафереза перед протоколом ЭКО наступила беременность.

Иммуномодулирующая терапия внутривенными иммуноглобулинами с целью коррекции иммунного ответа у больных с системными и аутоиммунными заболеваниями относится к числу наименее изученных областей. Антифосфолипидный синдром на настоящий момент не включен в список показаний по применению препарата иммуноглобулинов и находится за пределами инструкций «off-label», так как проведенные исследования не дают однозначных клинических данных о позитивном влиянии препарата при данной патологии.

Однако в ряде исследований встречаются данные об улучшении исходов при привычном невынашивании и неудачных попытках ЭКО, результаты которых суммированы в крупном обзоре D. A. Clark et al. [36]. В мультицентровом исследовании случай-контроль G. Sher [32], включившем 687 АФА-позитивных женщин < 40 лет, проводилось сравнение эффективности добавления внутривенных иммуноглобулинов к низким дозам ацетилсалициловой кислоты и гепарину по сравнению с группой женщин, получавших только данные препараты без ВВИГ. При выполнении двух протоколов ЭКО у АФА + женщин, получавших аспирин и гепарин беременность наступила у 46%, по сравнению с 17% в группе АФА + без

терапии ведении. У 121 АФА + женщины, у которой не наступила беременность в первых двух циклах, в третьем цикле к аспирину и гепарину добавили ВВИГ. После добавления ВВИГ показатель рождаемости составил 41% по сравнению с 17% в группе, получавшей только аспирин и гепарин в третьем протоколе. Исследователи делают вывод о высокой эффективности схемы в виде низких доз ацетилсалициловой кислоты и гепарина, об улучшении исходов ЭКО при добавлении внутривенного иммуноглобулина и рекомендуют его применение при выявлении антифосфатидилсериновых или антифосфатидилэнозитоловых антител. Результаты нашего исследования также показывают высокую эффективность применения внутривенных иммуноглобулинов в составе комплексной терапии в сочетании с НМГ и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты.

Однако имеются исследования, в которых препарат назначался при наличии бесплодия неясного генеза или неудачных попыток ЭКО. В работе 2012 г. M. R. Virro [35] ВВИГ назначался сразу после переноса эмбриона 229 женщинам с 2 и более неудачными попытками ЭКО ($3,3 \pm 2,1$) или бесплодием неясной этиологии ($3,8 \pm 2,7$). Показатель наступления беременности составил 60,3% (138/229) на один цикл, а показатель рождения живых детей составил 40,2% (92/229) на один цикл, что было достоверно выше по сравнению со средними показателями по Канаде (30% рождения живых детей на 1 цикл; $P = 0,0012$). В случаях переноса 1 эмбриона показатель беременности при применении ВВИГ был в 2 раза выше, по сравнению со средними показателями по Канаде (61% (20/33) к 34,9% (428/1225)). В случаях переноса 2 эмбрионов высокого качества (Grade 3)-бластоцисты на 5 день — эффективность составила почти 100% у женщин, получивших иммуноглобулин (30/31). Авторы делают выводы о высокой эффективности применения ВВИГ при неоднократных неудачных попытках ЭКО и/или бесплодии неясной этиологии. Полученные нами данные соответствуют результатам данного исследования.

В исследовании 2012 года женщинам с неудачными попытками ЭКО и/или невынашиванием ($n = 157$) при выявлении повышения активности НК-клеток (CD3-CD56+/CD16+) ИНКТ-подобных клеток (CD3+CD56+/CD16+) назначался внутривенный иммуноглобулин. Процент наступления беременности составил 92,5% и показатель рождения живых детей 82,5%, что было достоверно выше, чем у пациенток, не получавших ВВИГ, с таким же анамнезом и иммунологическими отклонениями (25 и 12,5%, соответственно).

Режимы дозирования и время введения внутривенных иммуноглобулинов несколько отличаются: в исследовании М. Мораги вводили 400 мг/кг перед переносом эмбриона и через 15 дней после переноса, затем каждые 3 недели до 13 недель беременности [23], в работе М. R. Virgo ВВИГ вводили сразу после переноса эмбриона в дозе 400 мг/кг и при повышении активности НК-клеток при наступлении беременности вводили по 25 г в 1 триместре беременности [35]. К сожалению, объем и количество исследований немногочисленны, что требует продолжения изучения этого вопроса в более широких исследованиях.

Применение плазмафереза у пациенток с антифосфолипидными антителами перед началом протокола ЭКО является так же дискуссионным. Плазмаферез является методом выбора при катастрофическом антифосфолипидном синдроме, HELLP-синдроме, а также при поливалентной лекарственной аллергии. Есть ли смысл применять этот метод перед протоколом ЭКО? В какие сроки необходимо его проводить перед протоколом ЭКО? Найти ответы на эти вопросы в современной литературе на настоящий момент не получается. Все проведенные исследования гетерогенны и немногочисленны, включая не более 40–50 человек. В иностранной литературе отсутствуют данные о данном методе подготовки к ЭКО пациенток с АФС, что можно объяснить скептическим отношением многих исследователей к влиянию АФА на исход ЭКО.

В исследовании Очан А. С. [2] с целью подготовки женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО и переносу эмбриона рекомендуют 3 сеанса плазмафереза с интервалами 1–3 дня в первую фазу менструального цикла, не ранее чем за 2 менструальных цикла до проведения программы. Частота наступления беременности из расчета на один перенос эмбрионов у данной группы женщин при проведении плазмафереза с целью подготовки к программе составила 51,6%. Авторы отмечают достоверное снижение волчаночного антикоагулянта (до начала исследования ВА определялся у 27,4%, а после у 4,8%). Результаты нашего исследования не показывают высокой эффективности данного метода в качестве монотерапии у пациенток с АФА, однако при совместном применении с внутривенными иммуноглобулинами отмечена высокая эффективность данной терапии, позволяющая увеличить частоту наступления беременности у пациенток с АФА до 46,15%. Необходимо продолжение данного исследования ввиду малой выборки пациенток.

В ведении пациенток с наличием антифосфолипидных антител остается множество дискуссионных вопросов. Результаты исследований немногочисленны и противоречивы, и требуется дальнейшее изучение этого вопроса. Но так как у пациенток с бесплодием, особенно молодого возраста, зачастую отсутствуют клинические критерии АФС ввиду отсутствия акушерского анамнеза из-за рано потерянной фертильности, мы считаем целесообразным обследование пациенток из группы риска на наличие антифосфолипидных антител для изменений подходов не только ведения протоколов ВРТ, но и ранних сроков беременности.

Выводы

Наличие антифосфолипидных антител широко распространено в группе женщин с 3 и более неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Применение внутривенного иммуноглобулина на фоне стандартной терапии является безопасным и эффективным средством для улучшения эффективности ЭКО у женщин с наличием антифосфолипидных антител и антифосфолипидным синдромом. Наиболее эффективным является сочетание курса из 3–4 сеансов мембранного плазмафереза перед протоколом ЭКО и внутривенного введения ВВИГ на фоне стандартной терапии НМГ и низких доз ацетилсалициловой кислоты в протоколе ЭКО, позволяя увеличить частоту наступления беременности после ЭКО у пациенток с наличием АФА до 46,15%. Однако ввиду небольшого количества пациентов в данном исследовании, необходимо дальнейшее изучение данного вопроса.

Литература

1. Воинов А. В. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. — СПб.: Эскулап, 2002. — 272 с.
2. Очан А. С. Плазмаферез в подготовке женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к проведению программы экстракорпорального оплодотворения и переносу эмбрионов в полость матки: автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 2003. — 28 с.
3. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death / Chamley L. W., Duncalf A. M., Mitchell M. D. Johnson P. M. // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 1037–1038.
4. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro / Bose P., Black S., Kadyrov M. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 191. — P. 2125–2131.
5. Antibodies to glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study / Stern C., Chamley L., Hale L. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1998. — Vol. 70. — P. 938–944.

6. Antigenic Profile, Prevalence, and Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies in Women Referred for in Vitro Fertilization / Sanmarco M., Bardin N., Camoin L. [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2007. — Vol. 1108. — P. 457–465.
7. Antinuclear Antibody Reduces the Pregnancy Rate in the First IVF-ET Treatment Cycle but Not the Cumulative Pregnancy Rate without Specific Medication / Kumiko Kikuchi, Hiroaki Shibahara, Yuki Hirano [et al.] // AJRI. — 2003. — Vol. 50. — P. 363–367.
8. Antiphospholipid antibodies and invitro fertilization success: a meta-analysis / Hornstein M., Davis O., Massey J. [et al.] // Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 73. — P. 330–333.
9. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in IVF patients / Denis A. L., Guido M., Adler R. D. [et al.] // Fertil. Steril. — 1997. — Vol. 67. — P. 1084–1090.
10. Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET / Coulam C., Kaider B., Janowicz P., Roussev R. // J. Assist. Reprod. Genet. — 1997. — Vol. 14. — P. 603–606.
11. Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation / Quenby S., Mountfield S., Cartwright J. E. [et al.] // Fertil. Steril. — 2005. — Vol. 83. — P. 691–698.
12. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis / Opartny L. [et al.] // J. Rheumatol. — 2006. — Vol. 33. — P. 2214–2221.
13. Autoantibody profiles and immunoglobulin levels as predictors of IVF success / Gleicher N., Liu H., Dudkiewicz A. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 170. — P. 1145–1149.
14. Backos M., Rai R., Regan L. Antiphospholipid antibodies and infertility // Hum. Fertil. — 2002. — Vol. 5. — P. 30–34.
15. Bleeker W. K., Teeling J. L., Hack C. E. Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy: studies in experimental models to determine the magnitude and time course of the effect // Blood. — 2001. — Vol. 98, N 10. — P. 3136–3142.
16. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in-vitro-fertilization / Geva E., Yaron Y., Lessing J. B. [et al.] // Fertil. Steril. — 1994. — Vol. 62. — P. 802–806.
17. Coulam C. B., Acacio B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? // Am. J. Reprod. Immunol. — 2012. — Vol. 67. — P. 296–303.
18. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis / Westerlund E., Henriksson, Wallén H. [et al.] // Thromb Res. — 2012. — Vol. 130, N 4. — P. 649–653.
19. Hemostasis parameters during ovarian stimulation for in vitro fertilization: results of a prospective study / Biron C., Galtier-Dereure F., Rabesandratana H. [et al.] // Fertil. Steril. — 1997. — Vol. 67. — P. 104–109.
20. High fecundity rates following in vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin / Sher G., Feinman M., Zouves C. [et al.] // Hum. Reprod. — 1994. — Vol. 9. — P. 2278–2283.
21. Hill J., Scott R. Immunological tests and IVF: «please, enough already» // Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 74. — P. 439–442.
22. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles / Birkenfeld A., Mukaida T., Minichiello L. [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 1994. — Vol. 31. — P. 65–68.
23. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56+ cells / Moraru M., Javier C., Diana A. [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 2012. — Vol. 68. — P. 75–84.
24. Kaider B. D., Coulam C. B., Roussev R. G. Murine embryos as a direct target for some human autoantibodies in vitro // Hum. Reprod. — 1999. — Vol. 10. — P. 2556–2561.
25. Kessel A., Ammuri H., Peri R. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function // J. Immunology. — 2007. — Vol. 179, N 8. — P. 5571–5575.
26. Midfollicular anticardiolipin and antiphosphatidylserine antibody titres do not correlate with in vitro fertilization outcome / Kowalik A., Vichnin M., Liu H. [et al.] // Fertil. Steril. — 1997. — Vol. 68. — P. 298–304.
27. Nelson S. M. Prophylaxis of VTE in women — during assisted reproductive techniques // Thromb. Res. — 2009. — Vol. 123. — P. 8–15.
28. Nelson S. M., Greer I. A. The potential role of heparin in assisted conception // Human Reproduction Update. — 2008. — Vol. 14, N. 6. — P. 623–645.
29. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro / Di Simone N., Raschi E., Testoni C. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 462–467.
30. Sewell W. A. C., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin // Immunology. — 2002. — Vol. 107, N 4. — P. 387–393.
31. The role of placental trophoblast in pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome / Rote N. S., Vogt E., De Vere G. [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 1998. — Vol. 39. — P. 125–136.
32. The selective use of heparin/ aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G in the management of antiphospholipid antibody positive women undergoing in vitro fertilization / Sher G., Matzner W., Feinman M. [et al.] // AJRI. — 1998. — Vol. 40. — P. 74–82.
33. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis / Di Nisio M., Rutjes A. W., Ferrante N. [et al.] // Blood. — 2011. — Vol. 118, N 10. — P. 2670–2678.
34. Udoff L. C., Branch D. W. Management of patients with antiphospholipid antibodies undergoing in vitro fertilization // J. Autoimmunity. — 2000. — Vol. 15. — P. 209–211.
35. Virro M. R., Winger E. E., Reed J. L. Intravenous Immunoglobulin for Repeated IVF Failure and Unexplained Infertility // Am. J. Reprod. Immunol. — 2012. — Vol. 68. — P. 218–225.

36. Clark D. A., Coulam C. B., Strickler R. B. Is intravenous immunoglobulins (IVIg) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF) // J. Assist. Reprod. Genet. — 2006. — Vol. 23. — P. 1–13.

Статья представлена И. Ю. Коганом,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

CONTROVERSIES IN MANAGEMENT OF WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES UNDERGOING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Mirashvili M. I., Zainulina M. S., Selkov S. A., Gzgzyan A. M.

■ **Summary:** There are many controversies in the management antiphospholipid antibodies-positive women undergoing assisted reproductive technologies. Controversial

and important is not only the effect of antiphospholipid antibodies (APA) on the success of IVF, but also approaches to the management of this group of women. The aim of this work was to study the prevalence of antiphospholipid antibodies in women with 3 or more IVF failures and effectiveness of IVF in women with APA treatment with membrane plasmapheresis before IVF and intravenous immunoglobulin during IVF. In women with 3 or more IVF implantation failure APA were detected in 35.95 % of cases. The use of intravenous immunoglobulin along with the standard therapy is a safe and effective for improvement of IVF outcomes in women with antiphospholipid syndrome (APS) or the presence of APA. The most effective is a combination of the membrane plasmapheresis therapy before IVF and intravenous immunoglobulin during IVF standard therapy including LMWH and low-dose aspirin in IVF protocol. This therapy in patients with the presence of APA increases the pregnancy rate after IVF to 46.15 %.

■ **Key words:** antiphospholipid antibodies; IVF; antiphospholipid syndrome; intravenous immunoglobulin; plasmapheresis.

■ Адреса авторов для переписки

Мирашвили Марина Ивановна — аспирант. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** mmirashvili@yandex.ru.

Зайнулина Марина Сабировна — д. м. н., профессор, заместитель директора по лечебной и научной работе. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Сельков Сергей Алексеевич — зав. лаборатории иммунологии, д. м. н., профессор. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, лаборатория иммунологии. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.

Гзгзян Александр Мкртчичевич — д. м. н., заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru

Mirashvili Marina Ivanovna — post-graduate. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. **E-mail:** mmirashvili@yandex.ru.

Zainulina Marina Sabirovna — MD, deputy director for medical and scientific work. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru

Selkov Sergey Alekseevich — MD, professor, the chief of laboratory of immunology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, Laboratory of immunology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.

Gzgzyan Alexander Mkrtshevich — MD, Head of the Department Reproductive Technologies. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.