

УДК 618.177:612.63

Антифосфолипидный синдром и неудачи экстракорпорального оплодотворения

Д.Х. ХИЗРОЕВА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Хизроева Джамиля Хизриевнакандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета
109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1, тел. 8-915-361-9073, e-mail: gemostasis@mail.ru

Антифосфолипидные антитела (АФА) оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая все его защитные звенья: эндотелиальный барьер, функцию естественных антикоагулянтов, эндогенный фибринолиз, активируя тромбоцитарное звено гемостаза — и ассоциируются с множеством акушерских осложнений и бесплодием. Но какова частота циркуляции АФА у женщин с неудачами ЭКО, и связаны ли АФА с худшим репродуктивным исходом? Целью данной работы было изучение влияния АФА на исходы вспомогательных репродуктивных технологий. Было обследовано 267 женщин с бесплодием, планировавших наступление беременности с помощью ВРТ. Результаты обследования продемонстрировали большую частоту циркуляции АФА в группе женщин с неудачами ЭКО. Высокие титры АФА наблюдались у 42,1% пациентов с неудачами ЭКО. Среди женщин, беременность у которых наступила с помощью ВРТ, доля АФА составила 19,1%.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, тромбофилия, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, неудачи имплантации.

Antiphospholipid syndrome and failures of extracorporal fertilization

D.Kh. KHIZROEVA

I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University

Antiphospholipid antibodies (aPL antibodies) have a multifaceted impact on the hemostatic system and damage all its defensive units — endothelial barrier, function of natural anticoagulants, endogenous fibrinolysis, activating the thrombotic hemostasis unit, and are associated with a variety of obstetric complications and infertility. But what is the frequency of circulating aPL in women with IVF failure, and whether IVF is connected with the worst reproductive outcome? The aim of this work was to study the effect of AFA on the outcomes of assisted reproductive technologies. Was made a study of 267 women with infertility who were planning to become pregnant using assisted reproductive technologies (ART). The diagnostic findings showed a big frequency of circulating aPL in women with IVF failure. Among the women who became pregnant using ART the AFA share was 19.1%.

Key words: antiphospholipid antibodies, thrombophilia, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, implantation failure.

Список сокращений

АТ III — антитромбин III
АФА — антифосфолипидные антитела
АФС — антифосфолипидный синдром
АКА — антикардиолипиновые антитела
ВА — волчаночный антикоагулянт
ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин
ВЗРП — внутриутробная задержка роста плода
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
ВТЭ — венозный тромбоз эмболизм
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
НМГ — низкомолекулярный гепарин
ОК — оральные контрацептивы
ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
АФС — активированный протеин С
β2-GPI — β2-гликопротеин I
РАИ-1 — активатор ингибитора плазминогена
TF — тканевой фактор
t-PA — тканевой активатор плазминогена

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) продолжают активно развиваться и становятся частью рутинного подхода к решению проблемы деторождения. Количество детей, рожденных благодаря этим технологиям в Европе, по данным на 2008 год, составило 4,2%. Тем не менее, несмотря на первоначальные существенные положительные сдвиги в результатах и понимании процесса ВРТ,

уровень живорождения благодаря данным технологиям на каком-то этапе своего развития остановился, и с недавних пор отсутствуют какие-либо свидетельства видимого прогресса. Частота наступления беременности среди женщин после криопереноса (ЭКО или ИКСИ) варьирует от 20 до 35% [1, 2]. Более того, известно, что беременности, включая одноплодные, наступившие вследствие ВРТ, имеют значительно больший риск неблагоприятных перинатальных исходов. Основными факторами, которые влияют на исход ЭКО и ИКСИ, являются возраст, количество полученных ооцитов, качество эмбрионов, количество подсаженных эмбрионов, успешная подсадка и качество рецепторного аппарата эндометрия. Поэтому в данное время наибольший акцент сделан на экспериментальные методы, направленные на улучшение качества ооцитов и эмбрионов с подбором оптимального количества эмбрионов для подсадки, успешный перенос с адекватной имплантацией и благополучное завершение беременности с рождением живого доношенного плода [1, 2].

В качестве одной из немаловажных причин бесплодия у женщин рассматривается неадекватная перфузия матки. Нарушение маточного кровообращения может снижать рецептивность эндометрия, приводя к неудачам имплантации эмбриона. Была выдвинута гипотеза, согласно которой низкие дозы аспирина могут увеличивать кровоток в маточных и яичниковых сосудах и, как следствие, тканевую перфузию органов путем снижения агрегации тромбоцитов и подавления вазоконстрикции. Возможно, этот эффект благодаря повышению эндометриальной рецептивности и успешной имплантации blastocysts мог бы улучшить исходы ЭКО и ИКСИ [3]. Тем не менее пока нет убедительных данных в поддержку эффективности низких доз аспирина у женщин, состоящих в протоколе ЭКО.

Одним из немаловажных стратегических подходов в оптимизации исходов ЭКО/ИКСИ является также профилактика тромботических осложнений, которые являются наиболее серьезными осложнениями вспомогательных репродуктивных технологий. У женщин, включаемых в программы ЭКО, имеет место более высокий риск венозных тромбозов (ВТЭ), что связано с их более старшим возрастом, высокой распространенностью метаболического синдрома, синдрома поликистозных яичников и сопутствующей патологией. В целом риск ВТЭ у женщин, включенных в программы ЭКО, в 10 раз превышает риск ВТЭ у женщин репродуктивного возраста, который составляет 2-3 на 10 000 человек в год [5, 6].

С целью максимально увеличить количество «хороших» эмбрионов для переноса и криоконсервации, женщины в процессе протокола ЭКО или ИКСИ подвергаются воздействию высоких доз экзогенных гонадотропинов, агонистов или антагонистов Гн-Рг, что вызывает выброс сверхфизиологических уровней эстрадиола, ассоциированный с прокоагулянтными изменениями в системе гемостаза и сопровождается повышенным тромботическим риском. Изменения в процессах коагуляции и фибринолиза, наблюдаемые во время стимуляции овуляции, подобны тем, которые наблюдаются во время беременности с характерным резким повышением уровня эстрадиола. В течение двух недель его концентрация повышается более чем в 100 раз. Уровень эстрадиола коррелирует с уровнем фибриногена, Д-димера и активированного протеина С

(APC-резистентность). Стимуляция овуляции сопровождается повышением некоторых циркулирующих коагуляционных факторов: фактора V, фибриногена, фактора фон Виллебранда, маркеров тромбофилии, фрагментов протромбина 1+2 и Д-димера, повреждением функции эндогенных антикоагулянтов; снижением уровней естественных антикоагулянтов — антитромбина III и протеина S. Фактически параллельно индуцируется процесс хронического внутрисосудистого свертывания крови. Присутствие рецепторов для половых гормонов на сосудистых перичитах свидетельствует, что половые стероиды могут прямо действовать на сосудистую стенку. Половые гормоны вызывают дилатацию периферических вен и снижение скорости кровотока, что согласно триаде Вирхова является одним из факторов, способствующих тромбозу. Недавно было показано, что и периферические артериолы также могут расширяться в процессе стимуляции яичников. Однако только сниженный кровоток редко является единственной причиной активации внутрисосудистого свертывания крови; тем не менее если тромботический процесс стимулирован, он усиливается в условиях замедления кровотока или стаза. У женщин с избыточной ответной реакцией на экзогенно вводимые гонадотропины может развиться синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), который ассоциируется с более глубокими изменениями в системе гемостаза и выраженной гемокоагуляцией. Четкая взаимосвязь между высоким уровнем Д-димера и неудачами ЭКО, несмотря на хороший яичниковый резерв (традиционно прогностически благоприятный фактор), позволяет предположить, что гемостазиологические механизмы играют важную роль в процессах имплантации. У женщин с гиперстимуляцией яичников и наступлением беременности гиперкоагуляция наблюдается еще в течение трех недель после начала СГЯ, а уровень протеина S остается низким.

За последние 5 лет в литературе описано около 1 тыс. случаев тромбозов, в том числе необычной локализации. Описаны тромбозы глубоких вен конечностей, яремной, подключичной и нижней полой вен. Могут поражаться церебральные, позвоночные, подключичные, сонные, бедренные и брыжечные артерии, аорта. Тромбозы магистральных сосудов и тромбоз легочной артерии являются самыми серьезными осложнениями при тяжелых формах СГЯ и наиболее частыми причинами летальных исходов у данного контингента больных [5-7].

Несмотря на явную взаимосвязь повышенного содержания эндогенных эстрогенов с протромботическим статусом, тромбозы являются осложнениями редко развиваются до введения человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ) с целью финального созревания ооцита. Эта взаимосвязь поставила под вопрос патологическую роль повышенного содержания эндогенных эстрогенов на систему гемостаза, т.е. основной риск тромбозов ассоциирован с ХГЧ. В условиях стимуляции овуляции на уровне коагуляционных факторов влияют не столько уровни сывороточных концентраций эстрадиола (которые иногда в 10 раз выше, чем в регулярном физиологическом менструальном цикле), сколько биохимические изменения, развивающиеся после индукции овуляции хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ). Достоверно известно, что если после стимуляции овуляции человеческим менопаузальным гонадотропином (МГЧ) концентрация факторов свертывания в фазу пролиферации остается

в пределах нормативных значений, то после индукции с помощью ХГЧ уровни фибриногена, факторов II, V, VII, VIII и IX достоверно увеличиваются, хотя при этом уровень сывороточного эстрадиола снижен. После назначения ХГЧ обнаруживается активация не только коагуляционного каскада, но и фибринолиза, о чем свидетельствуют повышенные концентрации плазминогена, снижение уровня ингибитора α_2 -плазмина и повышенные концентрации фибрина/фибриногена (Д-димер). Этот «фибринолитический феномен» развивается спустя несколько дней (обычно через 2 дня, с пиком на 8-й день) после проявления «протромботического феномена». Такой отсроченный фибринолитический ответ свидетельствует о развитии так называемого репаративного фибринолиза в рамках хронического компенсированного ДВС-синдрома (внутрисосудистого микротромбообразования). Гормональная стимуляция суперовуляции при проведении программы ЭКО является мощным активирующим фактором запуска процесса патогенетического микротромбообразования в условиях уже имеющегося гиперкоагуляционного сдвига. Наличие недиагностированных процессов активации внутрисосудистого свертывания крови перед проведением программы ЭКО является предрасполагающим фактором развития таких осложнений, как гиперстимуляция яичников, невынашивание беременности, гестоз, плацентарная недостаточность, в патогенезе которых важным звеном является хронический ДВС-синдром.

Таким образом, у женщин при стимуляции овуляции, которая происходит в случае ВРТ, наблюдается активация коагуляционного каскада наряду с повреждением системы фибринолиза, и эти изменения еще более выражены в случае развития синдрома гиперстимуляции яичников. Нормализация параметров гемостаза у таких пациенток происходит с задержкой в несколько недель и сохраняется в период имплантации эмбриона. Но, несмотря на такие колоссальные повреждения в системе гемостаза, тромбоэмболические осложнения, ассоциированные непосредственно со стимуляцией яичников, достаточно редки и составляют, по данным разных авторов, от 0,08 до 0,11%. Это отражает «мультихитовую» природу венозных тромбоэмболических состояний, когда необходимо сосуществование нескольких факторов риска одновременно, чтобы произошел эпизод тромбоза. То есть, как и в случае применения оральных контрацептивов и препаратов заместительной гормональной терапии, в результате воздействия экзогенных эстрогенов формируется состояние гиперкоагуляции. Однако для реализации гиперкоагуляции в форме тромбозов и/или тромбоэмболий, как правило, необходимо наличие других факторов. В первую очередь к таким факторам следует отнести предрасполагающую генетическую и/или приобретенную предрасположенность к тромбозам (скрытые тромбофилические состояния), а также наличие таких факторов риска, как курение, ожирение, сахарный диабет, атеросклероз и пр. Кроме того, необходимо помнить, что риск ВТЭ составляет 1 случай на 128 женщин с тяжелым проявлением СГЯ, представляя собой повышение риска в 20-40 раз по сравнению с женщинами без СГЯ. Риск тромбозов, ассоциированный с процедурой ЭКО и развитием специфических осложнений в виде СГЯ, ставит его наравне с другими рисками развития ВТЭ [7, 8].

На сегодняшний день эффекты тромбофилии, генетически обусловленной или у женщин с АФС, представляются как дефект имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, не-

полноценная плацентация и, как следствие, эндотелиопатия. По данным литературы, важным фактором, влияющим на результаты ЭКО, является АФС, диагностированный у каждой третьей пациентки с ЭКО (экстракорпоральным оплодотворением), не завершившимся развитием беременности. Антифосфолипидные антитела (АФА) задерживают дифференцировку цитотрофобласта в синцитиотрофобласт и их присутствие в сыворотке крови женщин связано с неблагоприятным исходом беременности [9, 10]. Молекулы фосфолипидов выполняют адгезивную функцию при формировании синцитиотрофобласта. Иммуногенное состояние возникает при экспозиции поверхностных фосфолипидов (особенно фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина в форме гексагональной фазы II). Антитела к этим фосфолипидам вмешиваются в процесс образования синцитиотрофобласта из цитотрофобласта, что и ведет к задержке синцитиализации цитотрофобласта [11]. АФА повышают экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и тканевого фактора (TF), что усиливает протромботические механизмы и снижает активность фибринолиза, что также ведет к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. При АФА имеет место циркуляция в крови антител, иммуноглобулинов класса M, G, A к фосфолипидным детерминантам клеточных мембран. Эти антитела самостоятельно или при образовании комплексов с другими белками плазмы (так называемыми кофакторами — β_2 -гликопротеин 1 (β_2 -GP1), аннексин V, протромбин и др.) способны повреждать мембраны эндотелия, нарушая баланс в звене естественных антикоагулянтов и ингибиторов свертывания и провоцировать тромбофилическую ситуацию.

Все вышеизложенное определило цель нашего исследования, посвященного изучению взаимосвязи неудач ЭКО с циркуляцией АФА. В работе обследованы 267 женщин, находившихся в программе ЭКО. Из них 178 женщин — с неудачами ЭКО (одна и более неудачных попыток ЭКО, число попыток составило от 1 до 9) (I группа) и 89 женщин с наступившей после программы ЭКО беременностью (II группа). Группу сравнения составили 80 беременных после ЭКО женщин (мужской фактор). Контрольную группу составили 80 беременных с физиологическим течением беременности.

Клиническое обследование включало данные анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований. Возраст пациенток колебался от 23 до 45 лет. Абсолютное большинство обследованных были повторнобеременные с отсутствием беременности в течение от 3 до 17 лет, при условии регулярной половой жизни без контрацепции. Из гинекологических заболеваний у пациенток с неудачами ЭКО или беременностью, наступившей после ЭКО, отмечалось абсолютное трубное бесплодие, связанное с отсутствием обеих маточных труб, трубно-перитонеальное бесплодие, не поддающееся консервативному или хирургическому лечению, одновременно эндокринное бесплодие с невозможностью достижения беременности в течение 12 месяцев гормонотерапии, бесплодие, обусловленное эндометриозом при безуспешном его лечении в течение 2 лет, бесплодие неясного генеза, установленное после использования всех современных методов лечения, включая лапароскопию. Из исследования были исключены женщины с хромосомными aberrациями, анатомическими дефектами и выраженными эндокринными нарушениями. В группе женщин с неудачами ЭКО, кроме того, был исключен мужской фактор бесплодия.

Таблица 1.
Характеристика причин бесплодия

Причины бесплодия	Количество женщин, n=267 (%)
Трубное бесплодие	41 (15,4%)
Трубно-перитонеальное бесплодие	82 (30,7%)
Эндометриоз	43 (16,1%)
Эндокринное бесплодие	67 (25,1%)
Бесплодие неясного генеза	34 (12,7%)

Таблица 2.
Частота циркуляции АФА, ВА, антител к кардиолипину, β 2-GPI, аннексину V и протромбину (IgG/IgM)

Спектр АФА	Группа женщин с неудачами ЭКО n=178		Группа беременных после ЭКО n=89		Группа сравнения n=80		Контрольная группа n=80	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АФА (всего)	75	42,1	17	19,1	5	6,3	3	3,4
Антитела к кардиолипину IgG/M	16	8,9	4	4,5	0	0,0	1	1,3
Циркуляция ВА	35	19,6	4	4,5	2	2,5	1	1,3
Антитела аннексину V IgG/M	44	24,7	9	10,1	0	0,0	0	0,0
Антитела к β 2GPI IgG/M/A	56	31,4	13	14,6	4	5,0	3	3,8
Антитела к протромбину Ig G/M/A	24	13,5	7	7,9	1	1,3	0	0,0

Пациенткам обеих групп было проведено детальное обследование системы гемостаза, включая определение приобретенных и генетических форм тромбофилии.

Критериями тромбофилии были:

- наличие циркуляции антифосфолипидных антител (АФА), мутации в гене фактора V Лейден, мутации в гене протромбина G20210A, фибриногена, гипергомоцистеинемия;
- их комбинация или дополнительно полиморфизмы генов системы гемостаза;
- 3 и более гомозиготных полиморфизма тромбофилических генов;
- 5 и более гетерозиготных варианта полиморфизмов генов системы гемостаза.

Также определялся титр антифосфолипидных антител и их кофакторов (антитела к β 2-гликопротеину I (β 2-GPI) IgG/IgM, антитела к аннексину V IgG/IgM и антитела к протромбину IgG/IgM).

Повышенный уровень АФА в группе женщин с неудачами ЭКО в анамнезе был диагностирован у 42,1% пациенток. При этом циркуляция антител к кардиолипину была выявлена лишь у 8,9% женщин с неудачами ЭКО и у 1 женщины в группе с наступившей после ЭКО беременностью. То есть из 75 женщин с АФА и неудачами ЭКО у 59 антитела к кардиолипину отсутствовали, но при этом у этих женщин были выявлены антитела к другим фосфолипидам и их кофакторам. В связи с этим определение антител к кардиолипину не всегда можно считать информативным. Если проводить определение только антикардиолипиновых ан-

тител, можно пропустить почти 90% АФА-положительных женщин с неудачами ЭКО. Обращает внимание высокий процент антител к β 2-GPI — 31,4% (56/178 женщин) и к аннексину V — 24,7% (44/178) (рис. 1).

Рисунок 1.
Спектр АФА в I группе пациентов

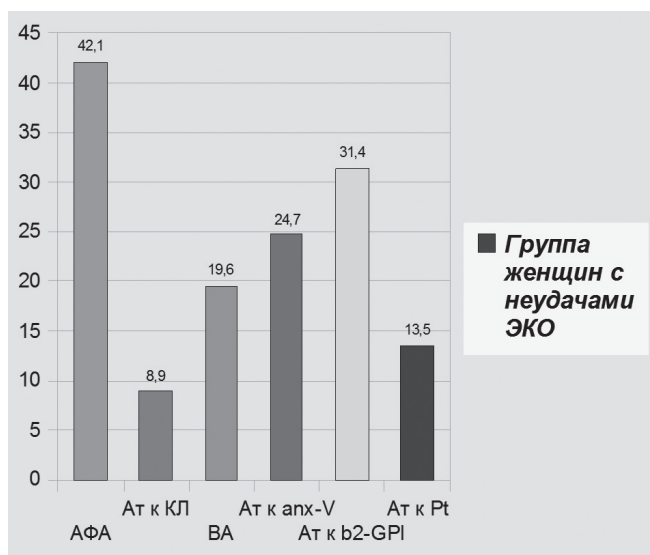


Таблица 3.

Сочетание циркуляции АФА, гипергомоцистеинемии и антител к кофакторам АФА

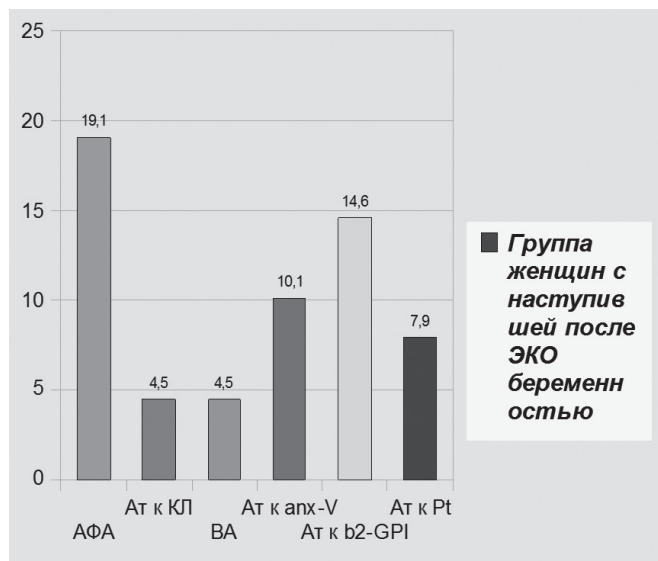
Формы тромбофилии	Группа женщин с неудачами ЭКО n=178		Группа беременных после ЭКО n=89		Группа сравнения n=80		Контрольная группа n=80	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АФА (всего)	75	42.1	17	19.1	5	6.3	3	3.4
Гипергомоцистеинемия	42	23.6	13	14.6	1	1.1	0	0
Генетические формы + АФС	61	34.2	11	12.4	3	3.4	0	0
Генетические формы + Гипергомоцистеинемия	42	23.6	13	14.6	1	1.1	0	0
Генетические формы + АФС+ Гипергомоцистеинемия	19	10.7	8	8.9	0	0	0	0

В то же время в группе женщин с наступившей после ЭКО беременностью также были выявлены антитела к фосфолипидам (19,1%), к кардиолипину (4,5%), циркуляция ВА (4,5%), антител к $\beta 2$ -GPI — почти 15,0% и к аннексину V — 10,1%. При этом наблюдались более низкие титры АФА по сравнению с I группой (рис. 2).

У некоторых пациентов мы наблюдали сочетание циркуляции различных подгрупп АФА одновременно.

Рисунок 2.

Спектр АФА во II группе пациентов



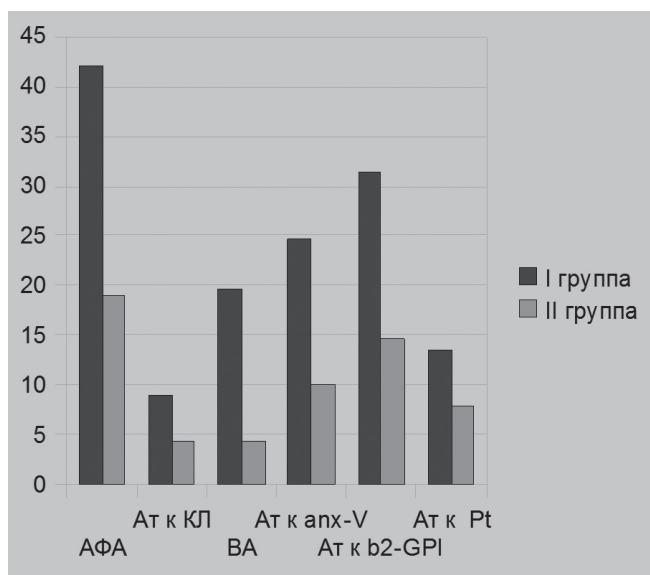
У беременных II группы с АФА обращает внимание существенное снижение активности протеина С во II триместре беременности на 29% ниже, чем в контрольной группе. Максимальная активность протеина С не превышала 97%, в большинстве наблюдений — 53-78% (норма — 70-140%).

Гипергомоцистеинемия была выявлена у 23,6% женщин.

При анализе структуры генетической тромбофилии в группе женщин с неудачами ЭКО в анамнезе наиболее распространенной формой тромбофилии оказался полиморфизм в гене PAI-I — был диагностирован у 69,1% пациенток. Полиморфизм «I/D»

Рисунок 3.

Сравнительная характеристика уровней АФА в обеих группах



в гене тканевого активатора плазминогена был выявлен у 60% женщин. Полиморфизм гена фибриногена «455 G/A» — у 41,8%. Полиморфизм тромбocyтарных гликопротеинов обнаружен в 51,0%. Мутация FV Leiden была обнаружена у 3,6% пациенток (гетерозиготная форма). Мутация протромбина G20210A была выявлена у 1,8% — гетерозиготная форма. У 25,5% пациенток был обнаружен полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фактора (АПФ) «I/D». У 18,2% пациенток — полиморфизм рецептора к ангиотензину II «1166 A/C».

Комбинированные формы тромбофилии (генетические и приобретенные (АФА) формы) были обнаружены у 34,2%. Генетические формы тромбофилии и гипергомоцистеинемия — у 23,6%.

Спектр антифосфолипидных антител разнообразен и в общей сложности доля АФА среди всех 267 женщин, планировавших наступление беременности с помощью ВРТ, составила 32,6%. Из них в структуре причин неудач ЭКО (I группа) повышенный уровень АФА наблюдался у 42,1% пациенток. Среди женщин, беременность у которых наступила с помощью ВРТ (II группа), доля АФА была 19,1%.



Таблица 4.
Исходы беременности во II группе

Исходы беременностей	Количество женщин (%) n=89
Кровотечение на ранних сроках беременности	19,1% (n=17)
Самопроизвольный выкидыш на ранних сроках беременности	5,6% (n=5)
Поздний самопроизвольный выкидыш	2,2% (n=2)
Неразвивающаяся беременность до 12 недель	4,5% (n=4)
Аntenатальная гибель плода	0
Многоплодная беременность Из них: двойня тройня	30,3% (n=27) 29,2% (n=26) 1,1% (n=1,1)
Гестоз легкой и средней степени тяжести	34,8% (n=31)
Тяжелый гестоз	0
ИЦН	8,9% (n=8)
Гипертензивные нарушения во время беременности	12,3% (n=11)
Многоводие	15,7% (n=14)
Преждевременные роды	8,9% (n=8)
Преждевременное излитие околоплодных вод	2,2% (n=2)
Мертворождение	0
Низкая плацентация	12,3% (n=11)
Предлежание плаценты	2,2 (n=2)
ВЗРП	3,3% (n=3)
Нарушение маточно-плацентарного и плодового плацентарного кровотока IA IB II	17,9% (n=16) 6,7% (n=6) 3,3% (n=3)
Самопроизвольные роды без осложнений	7,9% (n=7)
Кесарево сечение (среди 78 доношенных беременностей)	91,0% (n=71)
Живые дети	87,6% (n=78)

В группе сравнения циркуляция АФА наблюдалась в 6,3% случаев. В контрольной группе этот уровень составил 3,4%.

Успешное наступление беременности во II группе, несмотря на наличие антифосфолипидных антител, мы объясняем вовремя начатой терапией. К сожалению, исходы беременности у женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител были хуже, чем без циркуляции АФА или при их низком титре, что указывает на необходимость обследования женщин, планирующих беременность с помощью ВРТ, на наличие антител к фосфолипидам и кофакторам АФА, а также необходимость начала терапии на этапе подготовки к ЭКО.

Базисной являлась терапия противотромботическими препаратами: еще в фертильном цикле перед планированием беременности — аспирин 75 мг; с первых дней гормонального протокола — низкомолекулярный гепарин. Доза препарата корректировалась в зависимости от уровней маркеров тромбофи-

лии, агрегационной активности тромбоцитов, веса женщины. Дополнительная терапия: витамины для беременных; фолиевая кислота (у пациенток с гипергомоцистеинемией не менее 4 г/сутки в качестве базисной терапии + витамины В₆, В₁₂); полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3, омега-6) [12, 13]. Кроме того, за 1,5 месяца до программы ЭКО применялся метод гирудотерапии в сочетании противотромботическими препаратами и витаминами.

Терапия НМГ назначалась, начиная с фертильного цикла, в рамках подготовки программе к ЭКО (в процессе стимуляции овуляции). Препарат отменялся за сутки до планируемой пункции. Через 12 ч. после подсадки эмбрионов применение его возобновлялось. С наступлением беременности НМГ назначался в профилактической дозе (0,3-0,6 мл 1 раз в сутки, подкожно). Терапия проводилась в непрерывном режиме в течение всей беременности, аспирином — в зависимости от агрегационной активности тромбоцитов.

Контроль эффективности дозы осуществлялся 1 раз в 2 недели и подразумевал определение уровня молекулярных маркеров тромбофилии: комплексов тромбин-антитромбин (ТАТ) и Д-димера.

Согласно результатам нашего обследования, женщины с циркуляцией АФА демонстрируют большую частоту неудач ЭКО (42,1%) и худший репродуктивный исход по сравнению с женщинами без циркуляции АФА. Хотя в группе пациентов с наступившей после ЭКО беременностью также существует определенная пропорция АФА-положительных пациенток, наступление беременности в данной группе мы объясняем низким титром АФА, проведением антикоагулянтной терапии на этапе подготовки к ЭКО и с первых дней гормонального протокола. Однако, несмотря на наступившую в результате ВРТ беременность, в 12,4% случаев (у 11 женщин) мы наблюдали ее прерывание. В основном прерывание происходило по типу неразвивающейся беременности на ранних сроках, что, возможно, было связано с неадекватной антикоагулянтной терапией и недостаточной прогестероновой поддержкой. В двух случаях прерывание произошло во 2-м триместре. В одном случае мы наблюдали преждевременное излитие околоплодных вод беременности двойней на сроке 22 недели, с последующим поздним самопроизвольным выкидышем, в другом случае наблюдалось развитие ИЦН с пролабированием плодного пузыря. В обоих случаях наблюдалось обострение герпес-вирусной инфекции. Кроме того, у женщин с АФА чаще наблюдались акушерские осложнения (ФПН, ВЗРП, преждевременные роды). У 27 женщин была многоплодная беременность, из них двойней — 26 и тройней — 3. В трех случаях произошла саморедукция одного из плодов. Беременность тройней прервалась на сроке 11 недель.

В 7 случаях беременность закончилась самопроизвольными своевременными родами без осложнений. Кесарево сечение было проведено 71 женщине. Всего родился 101 ребенок, из них 97 — доношенных, 4 — недоношенных. Недоношенные были на сроке гестации 33-34 недели. С оценкой по шкале Апгар родилось 70 (69,3%) детей, 6-7 баллов — 31 (30,7%). Внутриутробное инфицирование наблюдалось в 1 случае. В отделение детской реанимации были переведены 4 новорожденных — это были недоношенные дети. Перинатальной смертности среди новорожденных не было.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о патогенетической роли циркуляции АФА в патогенезе неудач ЭКО. Женщины с циркуляцией АФА демонстрируют большую частоту неудач ЭКО (42,1%) и худший репродуктивный исход по сравнению с женщинами без циркуляции АФА. В то же время целенаправленная противотромботическая профилактика способствовала повышению эффективности повторных ЭКО.

Однако при проведении ВРТ остается множество вопросов. Является ли наличие АФС и циркуляция АФА во всех случаях противопоказанием к проведению протокола ЭКО? Как проводить профилактику тромбозов у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений? Когда следует начинать терапию и как долго ее проводить? Должны ли быть женщины, планирующие наступление беременности с помощью ВРТ, рутинно обследованы на наличие тромбофилии?

Учитывая высокий процент циркуляции АФА при неудачах ЭКО, мы считаем, что высокие титры АФА являются временным противопоказанием к проведению ЭКО. Крайне важно индивидуально оценить си-

туацию. Не следует начинать гормональный протокол при заведомо известном высоком титре антифосфолипидных антител или, особенно, сочетании циркуляции ВА, антител к b2-GPI, аннексину V, протромбину (при двух и более сочетаниях). Пациенты с циркуляцией АФА в анамнезе обязаны получать антикоагулянтную терапию с первых дней гормонального протокола. Препаратом первого выбора является НМГ. Перед проведением ЭКО мы рекомендуем провести обследование системы гемостаза. Обследование на наличие АФА и генетической тромбофилии показано всем пациентам с акушерскими осложнениями (неудачи ЭКО, синдром потери плода, ПОНРП, тяжелая преэклампсия и др.), отягощенным личным и семейным тромботическим анамнезом, бесплодием. У пациентов с высоким риском тромбозов антикоагулянтная терапия должна проводиться до начала гормональной стимуляции под строгим контролем маркеров системы гемостаза и коррекцией дозы в зависимости от анти-Ха активности, Д-димера, уровня АТ III, фибриногена и др. тромбофилических параметров. У женщин с СГЯ в анамнезе целесообразно проводить скрининг на наличие генетических форм тромбофилии и АФС, а также профилактическое применение НМГ.

Только индивидуализация с возможной идентификацией причин неудач ЭКО и избирательной терапией может приводить к значительному улучшению исходов программы ЭКО и давать пациентам надежду на благополучное наступление и завершение беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azem F., Many A., Yovel I., Amit A., Lessing J.B., Kupferminc M.J. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures // *Hum Reprod.* — 2004. — Vol. 19, № 2. — P. 368-70.
2. Marcello de Nisio, Anne W.S. Rutjes, Noemi Ferrante, Gian Mario Tiboni, Franco Cuccurullo, and Ettore Porreca. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis // *Blood*, June 2011. — P. 2670-78.
3. Dentali F., Ageno W., Rezoagli E., Rancan E., Squizzato E. et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature // *Journal of Thromb and Haemost.* — 2012 Oct. — Vol. 10, № 10. — P. 2075-86.
4. Fleischer K., H.A. Von Vliet, Rosendaal F.R., Rosing J., Tschakikvski S., Helmerhorst F.M. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study // *Thromb Res.* — 2009. — Vol. 123, issue 3. — P. 429-435.
5. Chan W.S., Dixon M.E. The «ART» of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications // *Thromb Res.* — 2008. — Vol. 121, № 6. — P. 713-26.
6. Nelson Sm. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies // *Thromb Res.* — 2013. — Vol. 131, Suppl. 1. — S1-S3.
7. Qublan H.S., Eid SS, Ababneh H.A., Amarin Z.O., Smadi A.Z., Al-Khafaji F.F., Khader Y.S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure // *Hum Reprod.* — 2006 Oct. — Vol. 21, № 10. — P. 2694-8.
8. Kodama H., Fukuda H., Matsui T., Tanaka T. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil Steril.* — 1996 Sep. — Vol. 66, № 3. — P. 417-24.
9. Di Simone, N., Meroni, P.L., del Papa, N., Raschi, E., Caliendo, D., De Carolis, C.S., Khamashta, M.A., Atsumi, T., Hughes, G.R., Balistreri, G. et al. (2000) Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotrophin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.*, 43, 140±150.
10. Franklin R.D. and Kutteh W.H. (2002) Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population // *Hum. Reprod.*, 17, 2981±2985.
11. El-Roeiy A., Gleicher N., Friberg J., Confino E., Dudkiewicz A. (1987). Correlation between peripheral blood and follicular fluid autoantibodies and impact on in vitro fertilization // *Obstet Gynecol.* — Vol. 70. — P. 163-170.
12. Di Simone N., Ferrazzani S., Castellani R., De Carolis S., Mancuso S., Caruso A. (1997). Heparin and low dose aspirin restore placental human chorionic gonadotrophin secretion abolished by antiphospholipid antibody containing sera // *Hum. Reprod.*, 12, 2061±2065.
13. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception // *Hum Reprod Update.* — 2008 Nov-Dec. — Vol. 14, № 6. — P. 623-45.