

Клюкина Л.А.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ КАК ВАЖНЕЙШЕЕ ЗВЕНО В ГЕНЕЗЕ НЕУДАЧ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Клюкина Лидия Александровна, студентка VII курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

В статье проанализированы основные патогенетические аспекты взаимосвязи антифосфолипидного синдрома (АФС) и репродуктивных потерь, акушерской патологии, а также возможные методы совершенствования патогенетической профилактики повторных неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). На основании данных литературы сделан вывод о необходимости дальнейших исследований роли антифосфолипидных антител (АФА) как причины неудач ЭКО, а также поисков наиболее эффективных методов профилактики повторных неудач данной процедуры в группе женщин с АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; антифосфолипидные антитела; имплантация; репродуктивные потери; неудачи ЭКО; внутривенный иммуноглобулин.

Для цитирования: Клюкина Л.А. Антифосфолипидный синдром как важнейшее звено в генезе неудач экстракорпорального оплодотворения. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2018; 5(2): 69-76.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-2-69-76>

Klyukina L.A.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AS THE MOST IMPORTANT LINK IN THE GENESIS OF FAILURE OF IN VITRO FERTILIZATION

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

In the article, there are analyzed main pathogenetic aspects of the relationship between antiphospholipid syndrome (APS) and reproductive losses, obstetric pathology, as well as possible methods for improving pathogenetic prophylaxis of repeated failures of in vitro fertilization (IVF). Based on the literature data, there is made a conclusion about the need for further studies of the role of antiphospholipid antibodies (AFA) as a cause of IVF failures, as well as the search for the most effective methods of preventing repeated failures of this procedure in a group of women with APS.

Key words: antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; implantation; reproductive losses; failure of IVF; intravenous immunoglobulin.

For citation: Klyukina L.A. Antiphospholipid syndrome as the most important link in the genesis of failure of in vitro fertilization. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2018; 5(2): 69-76. (In Russ.).
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-2-69-76>

For correspondence: Lidya A. Klyukina, a VII-year student of the Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 01.04.2018
Accepted 10.05.2018

Актуальность проблемы проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения у женщин с антифосфолипидным синдромом

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) продолжают активно развиваться и с каждым днём все больше внедряются в клиническую практику, что в свою очередь помогает решить проблему бесплодия, с которой сталкиваются около 8–12% пар репродуктивного возраста во всем мире [1]. В настоящее время одним из широко применяемых методов решения проблемы бесплодия, не поддающегося лечению другими способами, является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). По данным Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), за 2015 г. зафиксирована информация о 111 972 циклах ВРТ, то есть 765 циклов ВРТ на 1 млн населения, доля ЭКО составила 30,8% [2]. Однако результативность пока остаётся невысокой. В 2015 г. частота наступления

беременности в программе ЭКО составила из расчёта на перенос эмбрионов 37,6%, на пункцию – 34,7% [2]. Причины таких не очень удачных исходов, как и причины бесплодия, различны. По данным литературы, одними из важных факторов, влияющих на исход процедуры ЭКО, являются тромбофилии, в том числе антифосфолипидный синдром (АФС), диагностированный у 42,1% пациенток, у которых данная процедура не завершилась развитием беременности [3].

Аутоиммунные заболевания, в том числе АФС, могут влиять на все аспекты репродукции, начиная от овариальной и тестикулярной недостаточности до неудач имплантации, репродуктивных потерь и патологии беременности [4].

В данном обзоре литературы изучены основные патогенетические аспекты взаимосвязи АФС и репродуктивных проблем, АФС как причины неудач ЭКО, а

также возможные методы совершенствования патогенетической профилактики повторных неудач ЭКО при наличии АФС.

Патогенетические аспекты взаимосвязи АФС и репродуктивных проблем

Синдром Хьюза, известный также как АФС, – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся тромбозами (артериальными и/или венозными) и/или акушерской патологией при наличии постоянно положительного титра аутоантител, известных как антифосфолипидные антитела (АФА) [5, 6]. Распространённость циркуляции АФА составляет около 1–5% у здоровых молодых людей [7]. АФС является единственным аутоиммунным заболеванием, диагностические критерии которого включают аборт и преждевременные роды [8]. Клинический диагноз АФС устанавливается на основании критериев классификации АФС от 2006 г. (Сидней, 2006 г.), которые включают лабораторные критерии, а именно постоянное наличие в сыворотке крови волчаночного антикоагулянта (ВА), антикардиолипидных антител (АТ КЛ) и/или антител к бета-2-гликопротеину I ($\beta 2\text{GPI}$), IgG- или IgM-изотипы при средних и высоких титрах в плазме крови [5]. Согласно диагностическим критериям (Сидней, 2006 г.) данные АФА должны определяться лабораторными методами 2 раза и более с интервалом не менее 12 нед [8, 9]. Клиническими критериями являются тромбоз сосудистого русла и осложнения беременности [5]. Критериями патологии беременности, согласно данной классификации, являются один случай и более внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й недели гестации; один случай и более преждевременных родов морфологически нормального плода до 34-й недели гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, плацентарной недостаточности; три последовательных случая и более спонтанных абортов до 10-й недели гестации после исключения анатомических дефектов матки, гормональных нарушений, хромосомных аномалий матери и отца [10].

Важно помнить, что постановка диагноза АФС возможна только при наличии одного клинического (тромбоз сосудистого русла или патология беременности) и одного лабораторного признака согласно представленным диагностическим критериям [5].

В первую очередь наличие АФС ассоциировано с развитием артериальных или венозных тромбозов [7, 11], риск тромбоза колеблется в пределах 0,5–30% [7]. Считается, что экзогенные эстрогены ухудшают течение аутоиммунных процессов [12]. Приёма препаратов, содержащих эстрогенный компонент, следует избегать женщинам как с АФС, так и с высоким уровнем АФА [12]. Относительный риск венозного тромбоза для комбинированных оральных контрацептивов с 30–35 мкг этинилэстрадиола и гестагена, дезогестрела, ципротерона ацетата или дроспиренона (прогестагены III или IV поколения) примерно на 50–80% выше, чем для ком-

бинированных оральных контрацептивов с левоноргестрелом (прогестаген II поколения) [12].

В акушерско-гинекологической практике интерес к АФС сохраняется уже более 40 лет [13], а вклад данного синдрома в развитие репродуктивных потерь и патологии беременности уже не вызывает сомнений. К репродуктивным проблемам, связанным с АФС, относят преэклампсию (18%) [14], гипертензию беременных, внутриутробную гибель плода (7%), задержку роста плода (31%), отслойку плаценты [15], преждевременные роды (43%), мёртворождения (3,8%) [16], бесплодие [8], невынашивание беременности [17], а также неудачи процедуры ЭКО [18]. Спонтанный выкидыш при беременности (10–15%) чаще всего происходит в презембриональный (менее 6 менструальных нед беременности) или эмбриональный (6–9 менструальных нед беременности) период, в то время как частота потери плода после 14 нед очень низкая [15]. Среди женщин с АФС риск потери беременности возрастает уже после 10-й недели беременности [15].

По данным исследований, взаимосвязь преэклампсии и АФА варьирует в пределах 11–61% [16]. Связь АФС с преэклампсией установлена в объединённом анализе 9 исследований ($n = 741$), у 17,9% пациентов с тяжёлой преэклампсией был средний или высокий уровень АФА [19]. В одном проспективном исследовании у 7 из 40 пациенток с АФА и преэклампсией диагностировали мутации компонентов комплемента регуляторных белков, предполагая, что активация комплемента может быть триггером преэклампсии у женщин с АФА [16].

Наиболее часто АФС реализуется в виде циркуляции АФА при привычном невынашивании беременности [13]. В настоящее время невынашивание беременности определяют как потерю двух беременностей и более [20]. Часть женщин (5–20%) с невынашиванием беременности имеют положительный результат анализа на АФА, хотя некоторые источники сообщают о 42% таких пациенток [19].

Некоторые исследователи выявили наличие взаимосвязи между циркуляцией АФА и бесплодием неясной этиологии [1, 4, 8, 21], тогда как другие подвергают сомнению наличие данной взаимосвязи [7, 18, 22]. По данным литературы, циркуляция АФА имеет место у 4–66% женщин с бесплодием [23]. М. Kovács и соавт. выявили распространённость АФА среди женщин с бесплодием, равную 17,3% [8]. Однако в опубликованном в 2009 г. критическом обзоре K.L. Buckingham и соавт. подвергают сомнению возможность патологического влияния АФА, циркулирующих в крови матери, на зиготу или эмбрион [18]. В своем исследовании P. Malik и соавт. не выявили статистически значимых результатов, подтверждающих взаимосвязь АФА и бесплодия [22]. Таким образом, вопрос о значении АФА в генезе бесплодия в настоящее время остаётся открытым.

АФА представляют собой гетерогенную группу аутоантител [18], которые реагируют с фосфолипид-связывающими белками плазмы (главным образом, анти-2-гликопротеин I, протромбин, протеин С, проте-

ин S, аннексин V, аннексин II и липопотеины низкой плотности – ЛПНП), протеин-фосфолипидными комплексами и анионными фосфолипидами [24].

В настоящее время нет однозначного ответа, каков механизм появления АФА у женщин с АФС [25]. Какие именно профили АФА неблагоприятно влияют на исход беременности у женщин с АФС, в настоящее время точно не установлено, однако широко распространено мнение, что не все АФА связаны с одинаковой степенью риска репродуктивной патологии – репродуктивных потерь и патологии беременности [10].

Часть здоровых людей (2–15%) имеют невысокие титры АФА в крови, в то время как развитию патологических процессов способствуют высокие титры данных аутоантител в крови [22]. Однако, по данным исследования Р. Malik и соавт., у 84% женщин с первичным бесплодием и рецидивирующими абортами обнаружены нормальные концентрации АФА (IgG и IgM) [22].

В настоящее время понятие «рецидивирующие аборт» означает потерю двух беременностей и более от одного и того же партнёра до 24 нед гестации [26], они наблюдаются примерно у 1–5% женщин репродуктивного возраста [20].

По данным исследования А. Singh и соавт. из Индии, среди 198 женщин с невынашиванием беременности ВА определялся в 10,11% случаев, АТ КЛ IgM – в 19,6%, АТ КЛ IgG – в 22,2%; результат теста на антитела к $\beta 2\text{GPIIgM}$ был положительным в 6,3% случаев, на антитела к $\beta 2\text{GPIIgG}$ – в 9,7% [27].

Общепризнано, что ВА является наиболее важным предиктором тромбоза, ряд других аутоантител, нацеленных на другие коагуляционные каскадные белки (протромбин), их комплексы с фосфолипидами (фосфатидилсерин/протромбиновый комплекс) или некоторые домены антител к $\beta 2\text{GPI}$, были предложены как профильные аутоантитела АФС [5].

Введение АТ КЛ, выделенных от людей или мышей, беременным мышам привело к снижению плодовитости, усилению резорбции эмбриона, уменьшению количества эмбрионов за беременность и снижению веса плода и плаценты по сравнению с контрольной группой [16].

M.S. Sater и соавт. провели исследование 277 женщин с рецидивирующей потерей беременности и сравнили результаты с 288 пациентками контрольной группы. В исследуемой группе у 12% регистрировали антипротромбиновые антитела, в группе контроля – у 6,1% [27].

$\beta 2\text{GPI}$ – основной антиген АФС, он синтезируется гепатоцитами и эндотелиальными клетками [23], а также производится в больших количествах клетками трофобласта с 7-й недели беременности [8]. В ряде исследований установлено, что антитела к $\beta 2\text{GPI}$ могут представлять собой основные патогенетические антитела в акушерском АФС, которые могут вызвать тромбоз плацентарных сосудов, дисфункцию трофобласта в предимплантационный период или нарушение гормонального фона у матери [23]. Распространённость антител к домену I $\beta 2\text{GPI}$ среди пациенток с тромбоза-

ми составляет 73%, у пациенток с акушерской патологией – 64% [16]. L.W. Chamley и соавт. предположили, что антитела к $\beta 2\text{GPI}$ влияют на пролиферацию трофобласта и способствуют гибели эмбриона (цит. по [23]).

В настоящее время считается, что для диагностики АФС наиболее специфичным является прямое определение антител к $\beta 2\text{GPI}$ [28].

Первый вопрос, на который следует ответить, – являются ли циркулирующие АФА причиной репродуктивных проблем у женщин с АФС.

Во время беременности мишенью для циркулирующих АФА становится плацента [8]. АФА задерживают дифференцировку цитотрофобласта в синцитиотрофобласт, и их присутствие в сыворотке крови женщин ассоциируется с неблагоприятным исходом беременности [3].

Согласно данным одного систематического обзора, в плацентах женщин с АФС обнаруживаются пять общих патологических признаков повреждения: инфаркты плаценты; нарушение ремоделирования маточных спиральных артерий; децидуальное воспаление; увеличение синцитиальных узелков синцитиотрофобласта; уменьшение васкулосинцитиальных мембран [16].

Одним из механизмов репродуктивных проблем считают тромбоз плацентарных сосудов с развитием плацентарной недостаточности [25]. Существует несколько гипотез влияния АФА на развитие плацентарной недостаточности [8]. С одной стороны, развивается дисбаланс метаболитов арахидоновой кислоты в плаценте: в эндотелиальных клетках АФА препятствуют производству простаглиннов, которые играют важную роль, способствуя вазодилатации и ингибированию агрегации тромбоцитов и, следовательно, как результат происходит накопление прокоагулянтного тромбксана A_2 [8].

Искусственное введение мышам АФА приводило к тромбозу сосудов плаценты, децидуальному некрозу и инфаркту плаценты [16]. Но тромботические осложнения не в полной мере объясняют АФА-опосредованную потерю плода [15]. Тромботические поражения не были обнаружены в плацентах при ранних гестационных потерях, то есть тромбоз не является первичным патофизиологическим механизмом данных потерь [16, 25].

С другой стороны, АФА ингибируют функцию естественных антикоагулянтов [8], а именно аннексина V, что объясняет гипотезу разрушения «аннексинового щита» на поверхности клеток трофобласта [25]. Аннексин V – один из самых важных плацентарных антикоагулянтных протеинов [8], который оказывает местный антикоагулянтный эффект [25]. В ходе экспериментов *in vitro* установлено, что АФА могут сместить аннексин V с поверхности клеток трофобласта, что приведёт к активации коагуляционного каскада [25]. Экспериментальным путём установлено, что количество аннексина V уменьшается у женщин с АФС [8]. Кроме того, аннексину V отводят важную роль в процессе нормальной плацентации [8]. Следовательно, антитела к аннексину

V приводят к гибели плода частично за счёт существования тромбоза сосудов плаценты, частично путём индуцирования апоптоза клеток трофобласта [8], а также за счёт снижения секреции хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена [29]. Риск позднего выкидыша особенно высок при наличии антител к аннексину V IgG-изотипа [8].

Существует также механизм децидуального воспаления, который заключается в том, что под воздействием АФА происходит активация системы комплемента, которая связана как с акушерской патологией, так и с тромботическими осложнениями [25]. Данный механизм подтверждён в опытах на мышах: пассивный перенос человеческих АФА вызывал активацию системы комплемента, а ингибирование данной системы способствует предотвращению внутриутробной задержки роста и потери плода [30]. Согласно данным гистологического исследования ткани плаценты женщин с АФС вокруг сосудов плаценты концентрируется большое количество воспалительных клеток и макрофагов [25]. На экспериментальных моделях выявлено, что мыши с дефицитом компонентов комплемента C3, C5, C6 или рецепторов к C5a проявляют устойчивость к тромбофилии и активации эндотелия при воздействии АФА [31].

Исследования в области патогенетических механизмов АФС активно продолжаются. В настоящее время установлено, что АФА многосторонне влияют на процесс формирования и развития трофобласта с момента установления маточно-плацентарного кровотока. Теоретически, сложно предположить, как именно будут повреждаться гаметы или эмбрион на предимплантационном этапе, если циркуляция АФА ограничена кровотоком матери [18]. Поэтому широко обсуждаемым вопросом является влияние АФА на развитие репродуктивных потерь до установления маточно-плацентарного кровотока, то есть на этапе имплантации и инвазии эмбриона.

АФС как причина неудач ЭКО

В последние годы в научной литературе авторы все чаще используют термин «повторные неудачи имплантации» или «неудачи ЭКО». Несмотря на широкий интерес к данному вопросу, учёные до сих пор не пришли к консенсусу о том, что именно обозначает данный термин. В 2014 г. автор крупного систематического обзора на основании 119 исследований и мнения экспертов сделал вывод, что повторные неудачи имплантации – это «отсутствие имплантации, определяемой по уровню ХГЧ в сыворотке крови на 14-й день после пункции ооцитов, после 2 и более последовательных циклов ЭКО, ИКСИ или криопротоколов, когда общее количество перенесённых эмбрионов не менее 4 для эмбрионов на стадии дробления или не менее 2 для бластоцист, при этом все эмбрионы должны быть хорошего качества и соответствовать стадии развития» [32].

Вопрос о роли АФА в развитии невынашивания беременности в настоящее время решён и не вызывает со-

мнений, в то время как роль АФА в развитии бесплодия [16] и неудач ЭКО активно обсуждается и подвергается многочисленным исследованиям [33].

Наиболее важным, но в то же время наиболее уязвимым этапом процедуры ЭКО является этап имплантации. На этапе имплантации АФА взаимодействуют с эндотелиальными клетками [8], клетками трофобласта [12, 15, 19, 24, 25] и предимплантационным эмбрионом [18]. Репродуктивный исход при этом варьирует в зависимости от того, на какую мишень этапа имплантации повлияют АФА.

Взаимодействие АФА с эндотелиальными клетками приводит к нарушению образования простагландинов, индукции прокоагулянтного состояния, снижению тромборезистентности и ингибированию ангиогенеза [8, 24], что клинически проявляется привычным невынашиванием беременности или неудачами ЭКО [33].

Нарушение баланса в звене естественных антикоагулянтов и ингибиторов свёртывания провоцирует тромбофилическую ситуацию [3]. Клетки трофобласта являются мишенью для АФА и их повреждение приводит к нарушению процессов дифференцировки, пролиферации, а также инвазии трофобласта [8, 12, 15, 19, 24, 25], что обуславливает нарушение имплантации [33]. Непосредственное взаимодействие АФА с эмбрионом вызывает нарушение морфологии и задержку роста данного эмбриона [18]. Установлено, что антифосфатидилсериновые антитела, полученные от пациентов, индуцируют значительное замедление роста культивируемых желточных мешков у крыс (Matalon S. и соавт., 2002) (цит. по [18]).

Антикардиолипиновые антитела выявлены у 50% женщин, которым проводили ЭКО с переносом эмбрионов и у которых обнаружены эмбрионы с аномальной морфологией, по сравнению с 20% у пациенток с нормальной морфологией эмбрионов [18].

В настоящее время эти механизмы до конца не изучены, то есть до конца не ясно, как аутоантитела в материнской крови могут влиять на развитие предимплантационных эмбрионов в случае неудачи процедуры ЭКО, если данные эмбрионы получают и выращивают *in vitro* при отсутствии влияния факторов матери [18]. С одним из предположений связано определение концентрации АФА в фолликулярной жидкости, где они могут связываться с ооцитом и нарушать его развитие, эта концепция была подтверждена в двух исследованиях (El-Roeiy A. и соавт., 1987; Matsubayashi H. и соавт., 2006). Однако данная гипотеза не нашла своего подтверждения в исследовании K. Buckingham и соавт. (2006 г.) [18].

Клиническое проявление прямого эмбриотоксического эффекта наблюдается в виде бесплодия неясной этиологии или неудач ЭКО [33]. В ходе исследования *in vivo* на мышах выявлен токсический эффект АФА на предимплантационный эмбрион [34]. В процессе проведения протокола ЭКО при стимуляции суперовуляции происходит увеличение концентрации АФА, что оказывает патологическое влияние на процесс имплантации

[35]. На этапе имплантации АФА оказывают ингибирующее действие на процессы ангиогенеза в эндометрии [36], которое проявляется снижением рецептивности эндометрия и, следовательно, нарушением самого процесса имплантации [37].

Нарушение процесса имплантации также связывают с повышением уровня естественных киллеров (НК-клеток) [38, 39]. НК-клетки играют важную роль в ангиогенезе и модификации спиральных артерий, а также в формировании ворсин [40]. По данным одного исследования в группе женщин с АФС и невынашиванием беременности в анамнезе у 56% пациенток выявлен повышенный уровень НК-клеток [29]. Возрастание активности НК-клеток также установлено у 88% женщин с положительным титром АФА, по сравнению с 12% в контрольной группе [39].

Метаанализ двух исследований показал, что уровень НК-клеток у женщин с невынашиванием беременности значительно выше, чем в группе контроля (SMD 1,36; 95% CI 0,04–2,69; $p = 0,04$) [41]. Однако в исследовании N.G. Mariee и соавт., которое было проведено у женщин с невынашиванием беременности и неудачами ЭКО, прямой взаимосвязи между наличием АФА и возрастанием активности НК-клеток не выявлено [42].

Несмотря на повышенный интерес к данному вопросу, в настоящее время не сформулирована единая точка зрения о важности АФА в генезе неудач ЭКО. Большинство исследований продемонстрировало, что наличие АФА не оказывает отрицательного влияния на исход процедуры ЭКО [18, 23]. Однако ряд исследователей показали наличие взаимосвязи между циркулирующими АФА и неудачным исходом процедуры ЭКО [1, 3, 21].

В исследовании Д.Х. Хизроевой установлено, что в группе женщин с неудачными попытками ЭКО у 42,1% пациенток выявлен повышенный уровень АФА [3]. Авторы сделали вывод о худшем репродуктивном исходе у женщин с АФА в сравнении с группой женщин без данных аутоантител [3].

K. Buckingham и соавт. обнаружили, что у бесплодных женщин и женщин с рецидивирующими неудачами ЭКО наблюдается повышенная распространенность АФА (22 и 30%) по сравнению с фертильной группой (1–3%) [18].

Результаты исследования М.И. Миравшвили и соавт. свидетельствуют о том, что в группе женщин с 3 неудачными протоколами ЭКО и более у 37,5% пациенток (12/32) выявлены различные группы АФА, при этом чаще всего выявляли антитела к $\beta 2GPI$, что наблюдалось в 50% случаев (6/12) [33].

Согласно данным M.R. Virgo и соавт. по изучению влияния АФА на исходы ЭКО, установлена сниженная эффективность процедуры ЭКО в первом цикле в группе из 108 бесплодных женщин [32]. В данном исследовании показатель имплантации (на 1 перенесенный эмбрион) составил 14,8% (8 из 54) и 32,4% (33 из 102) у женщин с наличием АФА по сравнению с пациентками с их отсутствием ($p < 0,005$). Но при проведении

дальнейших протоколов ЭКО кумулятивная эффективность сравнивалась. Авторы сделали вывод, что наличие АФА обуславливает низкую эффективность только в первом протоколе, но не общую эффективность, и рекомендуют назначение препаратов для улучшения процесса имплантации [32].

В настоящий момент у женщин с бесплодием и неудачами ЭКО в анамнезе обследование на АФА не входит в план обследования в современных клинических протоколах, хотя некоторые исследователи акцентируют внимание на его необходимости [3, 33].

Таким образом, точная роль АФА в неблагоприятных исходах процедуры ЭКО в настоящее время не определена, данные литературы противоречивы, но вопрос является крайне актуальным для широкого круга исследователей, и требуется проведение дальнейших крупных клинических исследований.

Совершенствование патогенетической профилактики повторных неудач ЭКО у женщин с АФС

Не менее дискуссионным является вопрос совершенствования патогенетической профилактики повторных неудач ЭКО в группе пациенток с АФС.

Известно, что около 70% беременных женщин с АФС имеют шанс на рождение жизнеспособного ребенка при правильно подобранной терапии [44], в то время как без терапевтического лечения уровень потерь беременности достигает 90–95% [6, 13].

Наиболее часто в литературе рекомендуется использование низких доз ацетилсалициловой кислоты и гепарина [1, 8, 16, 19, 45]. Убедительным доказательством в пользу эффективности данной схемы (низкодозированный аспирин 81 мг/сут и гепарин 5000 ЕД подкожно 2 раза в сутки) у пациенток ($n = 70$) является уровень рождаемости 74,3%, по сравнению с 42,9% у пациенток ($n = 70$), которые получали только аспирин [8, 16, 19]. По данным W. Kutteh и соавт., монотерапия ацетилсалициловой кислотой (81 мг/сут) была менее эффективной, чем в комбинации с гепарином [25].

При введении в низких дозах (75–100 мг/сут) ацетилсалициловой кислоты она ингибирует образование тромбосана A_2 и, следовательно, приводит к накоплению сосудорасширяющих простаглиннов, что важно для сохранения открытыми спиральных артерий [8]. Уменьшая агрегацию тромбоцитов и ингибируя вазоконстрикцию, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты способствуют усилению маточного и овариального кровотока, а также перфузии тканей и восприимчивости эндометрия [45] и таким образом улучшают результаты ЭКО/ИКСИ (Rubinstein M. и соавт., 1999) (цит. по [1]). Выполнен анализ 21 исследования, 12 из которых проведены с 2006 г. и позже. M. Rubinstein и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании показали значительное улучшение течения беременности и частоты имплантации в группе женщин, принимавших 100 мг аспирина в день

до начала стимуляции яичников и до 12 нед беременности (цит. по [45]).

Эффекты гепарина во многом разнообразны. Помимо анитромботического механизма, у гепарина выделены другие механизмы, благодаря которым его применение предупреждает потерю плода (Tong S. et al., 2015) (цит. по [16]). Исследования *in vitro* показывают, что гепарин предотвращает связывание поликлональных и моноклональных АФА с трофобластом и может ингибировать связывание $\beta 2\text{GPI}$ с анионными фосфолипидами. Гепарин может также оказывать защитный эффект, выступая антагонистом АФА и тем самым препятствуя гибели трофобласта, активации комплемента и развитию воспаления (Di Simone N. и соавт., 1997; Bose P. и соавт., 2004; Girardi G. и соавт., 2004; Mulla M.J. и соавт., 2009, 2010) (цит. по [16]). Гепарин-связывающий эпидермальный ростовой фактор способствует инвазии трофобласта и ингибирует апоптоз [45]. Также инвазии трофобласта способствуют инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, уровни которых возрастают при использовании гепарина [45]. В ряде исследований установлено, что гепарин способствует высвобождению антиангиогенного фактора – растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt1), которая связана с развитием преэклампсии (Maynard S.E. и соавт., 2003) (цит. по [16]). Однако исследование *in vitro* выявило, что витамин D может изменить индуцированную низкомолекулярными гепаринами (НМГ) секрецию трофобластом sFlt1 [16].

Н. Qublan и соавт. исследовали влияние гепарина в группе женщин с 3 и более неудачными попытками ЭКО и наличием хотя бы одного расстройства тромбофилии (цит. по [45]). В группу включали женщин 19–35 лет, с индексом массы тела между 19 и 29, без гормональных изменений и внутриматочной патологии; всего были рандомизированы 83 женщины [45]. Авторы сообщили о значительно более высоком уровне имплантации (19,8% против 6,1%), беременности (31% против 9,6%) и рождаемости (23,4% против 2,4%) и снижении частоты выкидышей в группе женщин, которые получали терапию гепарином [45].

Согласно рекомендациям Королевского колледжа акушеров и гинекологов (Лондон, 2011 г.) женщинам с АФС без тромбозов в анамнезе необходимо начинать тромбопрофилактику гепарином и НМГ только после проведения пункции яичников, а женщины с наличием тромбозов в анамнезе должны получать гепарин или варфарин с начала индукции овуляции [33].

Исследования применения препаратов НМГ показывают менее убедительные результаты, чем при использовании гепарина (Farquharson R.G. и соавт., 2002; Rai R., Regan L., 2002; Noble L.S. и соавт., 2005; de Jesus G.R. и соавт., 2014) (цит. по [16]).

Согласно стандартам Американского общества пульмонологов 2012 г., в протоколе ЭКО не рекомендуется рутинная тромбопрофилактика антикоагулянтами и антиагрегантами, назначение НМГ считается необхо-

димым только в случае развития синдрома гиперстимуляции яичников и на протяжении 3 мес после разрешения его клинических проявлений, не принимая во внимание наличие тромбофилии – наследственной или приобретенной [33].

Результаты исследования А. Mekinian и соавт. показали значительное улучшение исходов беременности в группе женщин с АФС, 69–90% у которых после лечения завершились рождением живого ребенка [46]. I. Nosi и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование 172 женщин в возрасте до 40 лет в их первом цикле ЭКО или ИКСИ (цит. по [45]). Женщины без патологии системы гемостаза и внутриматочной патологии были рандомизированы компьютером на две группы: одна группа получала фрагмин 2,500 МЕ, начиная с момента пункции яичников и до 9-й недели беременности, вторая – без таковой терапии, обе группы получали поддержку лютеиновой фазы [45]. Авторы не обнаружили существенных различий между группами с учётом успешной имплантации, клинической беременности и рождения живого ребёнка [45].

Что касается проведения плазмафереза (ПФ) у женщин из группы высокого риска, то в литературе опубликованы результаты только отдельных случаев из практики, и данное лечение рассматривается как крайняя мера [10]. ПФ – это метод, который используется для снижения активности аутоиммунного процесса за счёт удаления аутоантител, иммунных комплексов, иммуногенных плазменных белков, аутоантигенов [13] из плазмы крови путём фильтрации через плазмодифильтеры или центрифугирования [33]. ПФ целесообразно проводить перед планируемой беременностью, попыткой ЭКО [13], но по этому вопросу также нет единого мнения, и он широко обсуждается в настоящий момент. Данный метод является методом выбора при катастрофическом антифосфолипидном синдроме, HELLP-синдроме, а также при поливалентной лекарственной аллергии [33]. Существующие исследования в настоящее время немногочисленны и включают 40–50 человек [33]. По результатам М.И. Миравшили и соавт., не выявлено высокой эффективности ПФ в качестве монотерапии у пациенток с АФА, однако при одновременном использовании с внутривенными иммуноглобулинами отмечена высокая эффективность данной терапии, которая увеличила частоту наступления беременности у пациенток с АФА до 46,15% [33]. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения целесообразности ПФ и определения оптимальных сроков для его выполнения.

Кортикостероиды не подходят для снижения уровня АФА у женщин с АФС; их применение считается оправданным только в сочетании с антикоагулянтами у женщин с вторичным АФС [8]. Известно, что использование кортикостероидов, особенно в высокой дозе, связано со значительными побочными эффектами, включая преждевременные роды, преэклампсию, гестационный диабет и гипертонию [10].

Установлено, что женщины, принимавшие в дополнение к стандартной терапии низкие дозы преднизолона до 14 недель беременности, имели более благоприятный исход беременности с более высокой частотой рождения живого ребенка [10], коэффициент рождаемости находится в пределах 4–61% (Bramham K. и соавт., 2011) (цит. по [16]), поэтому необходимы дальнейшие исследования. В одном нерандомизированном исследовании, включавшем 14 женщин с рецидивирующими неудачами ЭКО, у которых выявлены антифосфолипидные и антинуклеарные антитела, установлено, что частота имплантации и наступления беременности существенно не отличалась при лечении 10 мг преднизолона и низкой дозы аспирина во время цикла ЭКО по сравнению с таковыми у 18 женщин, которые отказались от этого лечения (Hasegawa I. и соавт., 1998) (цит. по [18]). Таким образом, в настоящее время нет доказательств для обоснования использования комбинированной терапии стероидами и низкой дозой аспирина для бесплодных женщин с АФА в обычной клинической практике [18].

Исследование эффективности препарата адалимумаб в настоящий момент также не получило широкого распространения. Данный препарат широко используется при лечении ревматоидного артрита и воспалительных заболеваний кишечника [45]. Препарат связывается и нейтрализует фактор некроза опухоли альфа (ФНО) – цитокин, который уменьшает воспалительный и клеточный иммунный ответ [45]. В Medline обнаружено всего несколько наблюдательных исследований, проведенных в одной из больниц Лондона [45]. Winger E.E. и соавт. провели проспективное когортное исследование в группе женщин, у которых по лабораторным данным соотношение ФНО- α /ИЛ-10 выше 30,6 и/или соотношение интерферон-гамма/ИЛ-10 выше 20,5 (цит. по [45]). Все пациентки в исследовании получали НМГ [45]. Результаты показали значительное увеличение частоты имплантации, клинической беременности и родов при сравнении групп лечения с контрольной группой [45]. Хотя авторы сообщали о более высокой частоте имплантации, клинической беременности и рождаемости в группе лечения, из-за плохого дизайна исследования невозможно сделать какие-либо обоснованные выводы. В настоящее время использование данного препарата в группе женщин с процедурой ЭКО не может быть рекомендовано из-за отсутствия значимых статистических данных.

Препарат гидроксихлорохин (НСQ) следует рассматривать с позиции его антитромботического и иммуномодулирующего механизмов. Его эффективность была показана на экспериментальных моделях [10]. Недавно опубликовали результаты мультицентрового Европейского ретроспективного исследования влияния нетрадиционных методов лечения на исходы беременности у женщин с АФС [10], в котором провели оценку лечения 196 пациенток и показали, что исходы беременности у женщин из группы высокого риска (наличие тромбоза в анамнезе и тройная позитивность АФА) значительно

улучшались, когда проводились дополнительные процедуры: использовали внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) и ПФ, только ВВИГ или только плазмаферез, ВВИГ и кортикостероиды в низких дозах [10]. В заключение логистический регрессионный анализ показал, что дополнительные методы лечения были единственными независимыми факторами, связанными с благоприятным результатом беременности и значительно более высоким коэффициентом рождаемости [10].

Не менее дискуссионным вопросом является целесообразность использования ВВИГ в дополнение к стандартной терапии у женщин с АФС в протоколе ЭКО. Их применение кажется безопасным и эффективным, но доступные данные были изучены на маленьких сериях пациенток и в небольшом количестве исследований, поэтому эти данные неубедительны [10]. В одном исследовании использование ВВИГ не привело к появлению статистически значимого положительного эффекта на исход беременности у женщин с АФС [38]. Ретроспективное когортное исследование включало 52 пациентки с 3 и более последовательными потерями беременности после ВРТ в анамнезе, которые прошли ещё один протокол ВРТ с применением иммуномодуляторов в 2003–2012 гг. [47], в результате чего кумулятивный коэффициент рождаемости составил 61,5%. Авторы сделали вывод о положительном влиянии ВВИГ на исход беременности, и дальнейшие исследования в данной области считают перспективными [47]. По данным работы M.R. Virgo и соавт. показатель наступления беременности составил 60,3% (138/229) на один цикл, а показатель рождения живых детей составил 40,2% (92/229) на один цикл [32]. При этом ВВИГ вводили сразу после переноса эмбриона 229 женщинам с 2 и более неудачными попытками ЭКО ($3,3 \pm 2,1$) или бесплодием неясной этиологии в анамнезе ($3,8 \pm 2,7$). По результатам авторы сделали выводы о высокой эффективности применения ВВИГ в данной группе женщин. Положительный эффект ВВИГ на пролонгирование беременности был также установлен в исследовании М.И. Мирашвили и соавт. [33].

Однако метаанализ базы данных Cochrane не выявил преимущества при использовании ВВИГ у пациенток с невынашиванием беременности [4]. В группе женщин с рецидивирующими неудачами ЭКО, использовавших ВВИГ, беременность наблюдалась в 56% случаев, по сравнению с группой женщин без данного лечения, где частота наступления беременности составила порядка 9% [4].

Использование терапевтических методов лечения – антиагрегантов, антикоагулянтов, ВВИГ в качестве дополнения к стандартной терапии, ПФ, а также регулярное наблюдение и своевременный контроль лабораторных показателей позволяют довести беременность до успешного завершения у 50–80% пациенток [19].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 4–12, 14–32, 34–47 с.м.
REFERENCES)

2. XXVII Ежегодная международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Симпозиум РАРЧ/IFFS: Материалы научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 6–9 сентября 2017 г.
3. Хизроева Д.Х. Антифосфолипидный синдром и неудачи экстракорпорального оплодотворения. *Медицинская практика*. 2013; 6 (75): 154–60.
13. Шляхтенко Т.Н., Алябьева Е.А., Аржанова О.Н., Сельков С.А., Плужникова Т.А., Чепанов С.В. Антифосфолипидный синдром при невынашивании беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; (5): 69–76.
33. Мирашвили М.И., Зайнуллина М.С., Сельков С.А., Гзгзян А.М. Дискуссионные вопросы ведения женщин с антифосфолипидными антителами при применении ВРТ. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013; (3): 26–33.
- REFERENCES
1. Xian Chen, Mei-Lan Mo, Chun-Yu Huang, Liang-Hui Diao, Guan-Gui Li, Yu-Ye Li et al. Association of serum autoantibodies with pregnancy outcome of patients undergoing first IVF/ICSI treatment: A prospective cohort study. *J. Reprod. Immunol.* 2017; 122: 14–20.
2. XXVII Annual International Conference of the Russian Association of Human Reproduction “Reproductive Technologies Today and Tomorrow”. *Symposium of the RAHR/IFFS: Proceedings of the Scientific and Practical Conference. [Simposium RARCH/IFFS: Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii]*. St. Petersburg, September 6–9, 2017. (in Russian)
3. Khizroyeva D.Kh. Antiphospholipid syndrome and failure of in vitro fertilization. *Meditsinskaya praktika*. 2013; 6 (75): 154–60. (in Russian)
4. Carp H.J.A., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J. Autoimmunity*. 2012; 38: J266–74.
5. Bertolaccini M.L., Sanna G. Recent advances in understanding antiphospholipid syndrome [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research*. 2016; 5 (F1000 Faculty Rev): 2908 Last updated: 25 dec 2016: 1–9. doi: 10.12688/f1000research.9717.1
6. Arachchilage D.J., Cohen H. Antiphospholipid syndrome. *Medicine*. 2014; 42(3):156–61.
7. Bellver J., Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil. and Steril.* 2009; 92:1803–10.
8. Kovacs M., Hartwig M., Aleksza M. et al. Antiphospholipid antibodies in relation to sterility/infertility. *Human Immunology*. 2012; 73: 726–31.
9. Da Silva Santos T., Jeque A.L., de Carvalho H.C., Sell A.M., Valdrine M., Lonardoni C., Demarchi I.G. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J. Reprod. Immunol.* 2017; 123: 78–87.
10. Nalli C., Tincani A. Pregnancy in Antiphospholipid Syndrome: Can we improve Patient Management? *Isr. Med. Assoc. J.* 2014;16(10): 614–5.
11. Muhammad Aliff M., Muhammad Shazwan S., Nur Fariha M.M., Hayati A.R., Nur Syahrina A.R., Maizatun Azma M. et al. Gene expression in obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Malaysian J. Pathol.* 2016; 38(3): 285–94.
12. Østensen M., Andreoli L., Brucato A., Cetin I., Chambers Ch., Clowse M.E.B. et al. State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2015; 14: 376–86.
13. Shlyakhtenko T.N., Alyab'yeva E.A., Arzhanova O.N., Sel'kov S.A., Pluzhnikova T.A., Chepanov S.V. Antiphospholipid syndrome with miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2015; (5): 69–76. (in Russian)
14. Levy R.A., dos Santos F.C., de Jesús G.R., de Jesús N.R.. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome during pregnancy: diagnostic concepts. *Frontiers in Immunology*. 2015; 6 (art. 205): 1–4.
15. Andreoli L., Fredi M., Nalli C., Reggia R., Lojaco A., Motta M. et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J. Autoimmunity*. 2012; 38: J197–208.
16. Pantham P., Abrahams V.M., Chamley L.W. The role of anti-phospholipid antibodies in autoimmune reproductive failure. *Reproduction*. 2016; 151(5): R79–90.
17. Amiral J., Peyrafitte M., Dunois C., Vissac A.M., Seghatchian J. Antiphospholipid syndrome: Current opinion on mechanisms involved, laboratory characterization and diagnostic aspects. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017; 56 (is. 4): 612–25.
18. Buckingham K.L., Chamley L.W. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility. *J. Reprod. Immunol.* 2009; 80:132–45.
19. Shahine L., Lathi R. Recurrent pregnancy loss evaluation and treatment. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2015; 42: 117–34.
20. Abdolmohammadi-Vahid S., Danaei S., Hamdi K., Jadidi-Niaragh F., Ahmadi M., Yousefi M. Novel immunotherapeutic approaches for treatment of infertility. *Biomed. Pharmacother.* 2016; 84: 1449–59.
21. Chighizola C.B., de Jesus G.R., Branch D.W. The hidden world of antiphospholipid antibodies and female infertility: A literature appraisal. *Autoimmunity Reviews*. 2016; 15: 493–500.
22. Malik P., Kaur M., Bedi G.K., Kaur K. Clinical significance of nonspecificity of antiphospholipid antibodies in recurrent abortions and unexplained infertility. *Intern. J. Appl. Basic Med. Res.* 2016; 6 (Is. 2): 115–8. doi: 10.4103/2229-516X.179025.
23. Paulmyer-Lacroix O., Despierres L., Courbiere B., Bardin N. Antiphospholipid antibodies in women undergoing in vitro fertilization treatment: clinical value of iga anti-beta2glycoprotein I antibodies determination. *Bio. Med. Research Intern.* 2014; 2014: 314704. doi: 10.1155/2014/314704.
24. Cabrera D.M.A.C., Rodriguez-Jaimes C., Acevedo-Gallegos S. et al. Controversies concerning the antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Rheumatol. Clin.* 2017; 13(1): 30–6.
25. Kutteh W.H., Hinote C.D. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2014; 41: 113–32.
26. Song Y., Wang H.Y., Qiao J., Liu P., Chi H.B. Antiphospholipid Antibody Titers and Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Miscarriage and Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Prospective Study. *Chin. Med. J.* 2017; 130: 267–72.
27. Singh A., Nangia A., Sharma S., Puri M. A Study of Anti Beta-2 Glycoprotein I and Anti-Prothrombin Antibodies in Patients with Unexplained Recurrent Pregnancy Losses. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2016; 32(2):198–201.
28. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 13: 295–306.
29. Kwak-Kim J., Skariah A., Wu L. et al. Humoral and cellular autoimmunity in women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures: a possible role of vitamin D. *Autoimmunity Reviews*. 2016; 15: 943–7.
30. Girardi G., Berman J., Redecha P., Spruce L., Thurman J.M., Kraus D. et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (11): 1644–54.
31. Pierangeli S.S., Girardi G., Vega-Ostertag M., Liu X. et al. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2120–4.
32. Virro M.R., Winger E.E., Reed J.L. Intravenous immunoglobulin for repeated IVF failure and unexplained infertility. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012; 68 (3): 218–25.
33. Mirashvili M.I., Zaynulina M.S., Sel'kov S.A., Gzgzan A.M. Discussion issues of managing women with antiphospholipid antibodies in ART. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2013; (3): 26–33. (in Russian)
34. Di Nisio M., Rutjes A.W.S., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and metaanalysis. *Blood*. 2011;118(10): 2670–8.
35. Caccavo D., Pellegrino N.M., Lorusso F. et al. Anticardiolipin antibody levels in women undergoing first in vitro fertilization/embryo transfer. *Human Reprod.* 2007; 22(9): 2494–500.
36. Di Simone N., Di Nicuolo F., D'Ippolito S., Castellani R. et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *Biol. Reprod.* 2010; 83: 212–9.
37. D'Ippolito S., Meroni P.L., Koike T., Veglia M., Scambia G., Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13(9): 901–8.
38. Chernyshov V.P., Dons'koi B.V., Sudoma I.O., Goncharova Ya.O.. Multiple immune deviations predictive for IVF failure as possible markers for IVIG therapy. *Immunology Letters*. 2016; 176: 44–50.
39. Sherl G., Fischl J.D., Maassaranil G. et al. Antibodies to phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine are associated with increased natural killer cell activity in non-male factor infertility patients. *Human Reprod.* 2000; 15(9):1932–6.
40. Fox Ch., Morin S., Jeong J.-W. et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil. and Steril.* 2016; 105(4): 873–84.
41. Eliassen E., Marci R., Di Luca D., Rizzo R. The use of heparin in infertility and recurrent pregnancy loss: Are its antiviral properties at play? *Med. Hypotheses*. 2017; 102: 41–7.
42. Marice N.G., Tuckerman E., Laird S., Li T.C. The correlation of autoantibodies and uNK cells in women with reproductive failure. *J. Reprod. Immunol.* 2012; 95: 59–66.
43. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., Chinen J. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J. Allergy and Clin. Immunol.* 2017; 139(3): S1–46.
44. Sciascia S., Hunt B.J., Talavera-Garcia E. et al. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214: 273.e1–8.
45. Hviid M.M., Macklon N. Immune modulation treatments – where is the evidence? *Fertil. and Steril.* 2017;107 (6): 1284–93.
46. Mekinian A., Alijotas-Reig J., Carrat F. et al. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16: 730–4.
47. Nyborg K.M., Kolte A.M., Larsen E.C., Christiansen O.B. Immunomodulatory treatment with intravenous immunoglobulin and prednisone in patients with recurrent miscarriage and implantation failure after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. and Steril.* 2014; 102(6): 1650–5.e1.