АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И РАННИЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ

Кривонос М.И.¹, Зайнулина М.С.^{2,3}, Сельков С.А.¹

¹ ФГБНУ «НИИ акушерства гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

³ Санкт-Петербургское учреждение здравоохранения «Родильный дом №6 им. проф. В.Ф. Снегирева»

Резюме

Антифосфолипидные антитела (АФА) многосторонне влияют на процессы формирования и развития трофобласта с момента установления маточно-плацентарного кровотока, когда начинается активный контакт с плазмой матери, содержащей циркулирующие АФА. Открытым и широко обсуждаемым остается вопрос о влиянии АФА на развитие более ранних репродуктивных потерь, то есть на этапе имплантации и инвазии эмбриона, что клинически может проявляться бесплодием неясной этиологии, многократными неудачами экстракорпорального оплодотворения или доклиническими потерями беременности (биохимическими беременностями). Возможными патогенетическими вариантами может быть нарушение процессов ангиогенеза в эндометрии под действием антифосфолипидных антител, повышение активности НК-клеток, усиление протромботических механизмов и десинхронизация процессов фибринолиза и фибринообразования, а также негативное влияние АФА на развитие эмбриона.

Ключевые слова

Антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, имплантация, неудачи ЭКО, ранние репродуктивные потери, бесплодие неясной этиологии.

Статья поступила: 28.10.2016 г.; в доработанном виде: 29.11.2016 г.; принята к печати: 23.12.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А. Антифосфолипидный синдром и ранние репродуктивные потери. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 114-122.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND EARLY REPRODUCTIVE FAILURE

Krivosnos M.I.¹, Zainulina M.S.^{2,3}, Selkov S.A.¹

¹ Institute of Obstetrics Gynecology and Reproductive named after D.O. Ott, St. Petersburg

² The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov

³ St. Petersburg health care institution "Maternity Hospital №6 them. prof. VF Snegirev"

Summary

Antiphospholipid antibodies by disrupting trophoblast invasion and endometrial angiogenesis might contribute to a defective placentation and, in turn, affect the successful beginning of pregnancy. It is well known and proven that these processes begin with the founding of the utero-placental blood flow. Given the ability of aPLs to affect implantation and placentation, authors have recently suggested the possibility that aPLs may be responsible also for recurrent implantation failure, early pregnancy loss and unexplained sterility. Possible pathogenic mechanisms: the ability of aPLs to exert a direct negative effect on uterine endothelium and preimplantation embryos, increased activity of NK-cells, increased prothrombotic mechanisms and disruption of the processes of fibrinolysis and fibrin formation.

Key words

Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, implantation, in vitro fertilization failure, early reproductive failure, unexplained infertility.

Received: 28.10.2016; **in the revised form:** 29.11.2016; **accepted:** 23.12.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Krivos M.I., Zainulina M.S., Selkov S.A. Antiphospholipid syndrome and early reproductive failure. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 4: 114-122 (in Russian).

Corresponding author

Address: Mendeleevskaja linija, 3, Sankt-Peterburg, Russia, 199034.

E-mail: mmirashvili@yandex.ru (Il'ina A.Ya.).

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием сосудистых тромбозов (артериальных и венозных) и/или акушерской патологии при наличии постоянно циркулирующих антифосфолипидных антител (антител к кардиолипину (аКА), волчаночного антикоагулянта (ВА) и антител к β 2гликопротеину-1 (а β 2ГП)), определенных у пациента два и более раз с интервалом не менее 12 нед. [47]. По данным крупного систематического обзора, АФС является причиной тромбозов у 10% пациентов с тромбозом глубоких вен голени, у 11% пациентов с инфарктом миокарда и 14% пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [17]. АФС также является одной из основных причин тромбозов в акушерско-гинекологической практике [1]. Однако наиболее частым клиническим проявлением АФС служит акушерская патология: привычное невынашивание беременности (три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроках до 10 нед. с исключением хромосомной патологии, анатомических и гормональных причин), необъяснимая внутриутробная гибель морфологически нормального плода в сроках 10 нед. и более, преждевременные роды до 34 нед. беременности, протекающей с тяжелой преэклампсией и плацентарной недостаточностью [47].

Антифосфолипидный синдром вносит существенный вклад в развитие осложнений беременности. По данным европейского мультицентрового проспективного исследования Euro-Phospholipid Project, включившего 1000 женщин с АФС, беременность при АФС осложняется преэклампсией у 2-8% женщин [19,20], плацентарной недостаточностью – у 11%, преждевременными родами – у 28%, внутриутробной гибелью плода – у 7% женщин [19]. При сочетании АФС с системной красной волчанкой риски акушерских

осложнений многократно возрастают. По данным Branch и Khamashta, риск преэклампсии при этом составляет от 32 до 50%, а преждевременных родов – от 32 до 65% [14]. Но наиболее часто АФС выявляется при невынашивании беременности. По разным данным, АФС является причиной привычного невынашивания у 7-25% женщин [14,19,32].

Антифосфолипидные антитела представляют собой семейство гетерогенных ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов: IgG, IgM и IgA, направленных против фосфолипидов (ФЛ), находящихся в плазматической мембране клеток. Долгое время считалось, что АФА направлены против отрицательно заряженных (анионных) фосфолипидов, расположенных на внутренней поверхности плазматической мембраны, однако обнаружены АФА к нейтральному фосфолипиду – фосфотидилэтаноламину, расположенному на наружной поверхности. Тем не менее, одна из основных ролей в реализации патологического аутоиммунитета при АФС отводится фосфатидилсерину (ФС) – анионному фосфолипиду, расположенному на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны и поэтому защищенному от взаимодействия с плазмой, содержащей АФА [1].

С использованием моноклональных антител к фосфолипидам было показано, что трофобласт при дифференцировке и инвазии в экстрацеллюлярный матрикс также экспонирует ФС. Так как слияние клеток и рост синцития продолжается почти всю беременность, то клетки трофобласта, возможно, являются единственными клетками в организме человека, столь длительно экспонирующими на своей поверхности отрицательно заряженные ФЛ [1]. Таким образом, беременность является уязвимым состоянием для реализации патологического аутоиммунного ответа при АФС.

Патогенез практически всех клинических проявлений АФС, включая акушерские осложнения, универсален и осуществляется через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки [1]. Антифосфолипидные антитела способны опосредованно повреждать мембрану эндотелия, нарушая баланс в звене естественных антикоагулянтов и ингибиторов свертывания, и провоцировать гиперкоагуляцию [3].

Антифосфолипидные антитела (АФА) самостоятельно или при образовании комплексов с другими белками плазмы (так называемыми кофакторами – β 2-гликопротеин 1 (β 2-GP1), аннексин V, протромбин) оказывают опосредованное повреждающее действие на клетки. Непосредственное повреждение клетки происходит в результате иммунного цитолиза, возникающего при образовании комплекса «антиген – антитело» на поверхности клетки, что является проявлением гиперчувствительности II типа. Иммунный цитолиз может быть комплемент-зависимым, когда непосредственное повреждение клетки реализуется через активацию системы комплемента или FcR-зависимым, осуществляемым фагоцитами (в основном макрофагами) и естественными киллерами [5]. Таким образом, действие АФА является иммуноопосредованным.

Причиной развития акушерских осложнений при АФС длительное время считалось непосредственное образование тромбов в материнско-плацентарном кровотоке, однако тромбообразование невозможно объяснить все гистопатологические процессы, обнаруживаемые в плацентах женщин с АФС [64]. Серия экспериментальных работ, выполненных *in vivo* на мышах после введения им АФА, а также *in vitro*, открыла новые патогенетические механизмы развития патологии плацентации. На культуре клеток эндометрия человека, прокультивированном с поликлональными β 2-гликопротеинзависимыми IgG антифосфолипидными антителами, выделенными из крови пациенток с АФС, было обнаружено, что АФА ингибируют процессы ангиогенеза в эндометрии благодаря снижению выработки сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF [26]. В экспериментах с использованием культуры клеток трофобласта, полученного из ткани плацент женщин с физиологической беременностью, прокультивированного с поликлональными IgG антифосфолипидными антителами, полученными от женщин с АФС, было обнаружено ингибирование дифференцировки синцитиотрофобласта, а также снижение выработки хорионического гонадотропина человека [1,27]. На культуре клеток цитотрофобласта после добавления IgG АФА, полученных от пациентов с АФС, была доказана способность АФА влиять на экспрессию трофобластом адгезионных молекул – интегринов и кадгеринов, обеспечивающих процессы адгезии и инвазии трофобласта. Было обнаружено, что АФА подавляют экспрессию альфа 1 интегрин и VE-кадгерина и активируют экспрессию альфа 5 интегрин и E-кадгерина [25]. Вышеперечисленные повреждающие механизмы приводят к дефекту имплантации и снижению глубины

децидуальной инвазии трофобласта, а также к нарушению ангиогенеза в эндометрии [30], что клинически проявляется невынашиванием беременности, а в случае прогрессирования беременности является причиной развития поздних акушерских осложнений [1].

Еще одним патогенетическим механизмом в развитии акушерской патологии является воспаление [53,59]. В крупном систематическом обзоре по изучению гистопатологии плацент женщин с АФС среди 44 признаков, описываемых патологоанатомами, было выявлено 6 общих достоверных признаков, включая воспалительные изменения, обнаруженных в плацентах 580 АФА-положительных женщин: плацентарные инфаркты, нарушение ремоделирования спиральных артерий, децидуальное воспаление, увеличение числа синцитиальных почек, уменьшение васкулосинцитиальных мембран и отложение продуктов активации системы комплемента C4d [64].

Решающую роль в развитии воспаления ученые отдают системе комплемента [7,31,1]. Система комплемента объединяет два патогенетических механизма развития клинических проявлений АФА: акушерской патологии и тромботических осложнений.

Под действием АФА в плацентарном кровотоке происходит активация системы комплемента. Продукты активации комплемента, компонент C3, C5a и мембраноатакующий комплекс являются мощными медиаторами активации тромбоцитов и эндотелиальных клеток [31]. Компонент комплемента C5a при взаимодействии с рецептором C5aR способствует привлечению моноцитов, нейтрофилов, тучных клеток, из которых высвобождается большое количество медиаторов воспаления, включая хемокины, цитокины, протеолитические ферменты, свободные радикалы. Образование связи C5a-C5aR также стимулирует выработку нейтрофилами тканевого фактора, что является одним из главных патогенетических механизмов развития АФА-индуцированных тромбозов [31]. Протеиназы, секретируемые клетками воспаления, непосредственно расщепляют C5 и способствуют дальнейшей активации комплемента. В результате этих процессов происходит активация процессов воспаления, коагуляции и развитие тканевых повреждений плаценты и плода [1,31].

Инактивация системы комплемента в сыворотках женщин с АФС достоверно снижает их цитотоксический эффект в отношении эндотелиальных клеток по сравнению с сыворотками крови женщин с АФС с неинактивированным комплементом, что продемонстрировано на экспериментальной модели эндотелия линии EA.Hy926 [4]. Мыши с дефицитом компонентов комплемента C3, C5, C6 или рецепторов к C5a резистентны к АФА-индуцированной тромбофилии и активации эндотелия [50].

Роль системы комплемента в развитии акушерской патологии многократно подтверждена на экспериментальных моделях [35,40,54]. В опытах на мышах было показано, что пассивный перенос человеческих АФА вызывает активацию комплемента, тогда как при

ингибировании системы комплемента удается предотвратить потери плода и внутриутробную задержку развития [35].

Кроме того, у пациенток с АФА с наличием и при отсутствии клинических проявлений обнаружено повышение содержания в сыворотке крови компонентов C3a и Bb [48,24]. Но повышение C3a не коррелировано с развитием тромбозов [24].

В связи с важной ролью системы комплемента в патогенезе осложнений АФС в клинической практике у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии АФС, стали успешно применять анти-C5a моноклональные антитела [10,44,62]. Успехи терапии данными препаратами способствовали разработке новых препаратов, влияющих на систему комплемента, например, антагониста C5aR, находящегося сейчас на этапе доклинических испытаний. Высокая эффективность препаратов, ингибирующих функцию C5a у пациентов с АФС, подтверждает ключевую роль системы комплемента в патогенезе развития клинических проявлений у пациентов с АФС.

Еще одним возможным патогенетическим механизмом в развитии репродуктивных потерь при АФС можно назвать гипотезу разрушения «аннексинового щита» на поверхности клеток трофобласта. В процессе дифференцировки трофобласта одновременно с экстернализацией фосфолипидов происходит выработка естественного антикоагулянта аннексина V. Он покрывает фосфолипиды по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект, что препятствует тромбообразованию во время беременности. АФА в присутствии $\beta 2$ гликопротеина-1 нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V, вытесняя его с поверхности трофобласта, в результате чего анионные фосфолипиды начинают свободно контактировать с плазмой крови, что, в свою очередь, приводит к запуску коагуляционного каскада [1].

Несмотря на то, что не все патогенетические механизмы достаточно изучены и исследования в этой области активно продолжаются, доказано и не вызывает сомнений ученых то, что антифосфолипидные антитела многосторонне влияют на процессы формирования и развития трофобласта с момента установления маточно-плацентарного кровотока, то есть 21 дня с момента овуляции, когда начинается активный контакт с плазмой матери, содержащей циркулирующие АФА. Открытым и широко обсуждаемым остается вопрос о влиянии АФА на развитие более ранних репродуктивных потерь, то есть на этапе имплантации и инвазии эмбриона.

Привлечению внимания исследователей к этой проблеме способствовало широкое распространение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и появление новой группы пациенток с необъяснимыми многократными неудачами имплантации при применении различных методов ВРТ. Ученые начали выдвигать теории о схожести механизмов неудач имплантации и раннего прерывания беременности (биохимических

беременностях) с привычным невынашиванием беременности, связывая это с наличием антифосфолипидных антител [22]. Кроме того, в последнее десятилетие XX в. был выполнен ряд лабораторных экспериментов на мышах, открывающих возможные патогенетические механизмы влияния АФА на имплантацию и инвазию эмбриона.

На экспериментальных моделях с помощью введения мышам моноклональных антифосфолипидных антител было доказано негативное влияние АФА как на эмбриона [61,42], так и на эндометрий [63]. Stoeger с соавт. сообщили, что введение мышам моноклональных антител к кардиолипину приводит к сбою имплантации эмбриона в результате связывания АФА с клетками трофэктодермы [61]. Kaider и др. продемонстрировали задержку развития или гибель эмбрионов мышей, прокультивированных с антифосфолипидными антителами IgG, по сравнению с эмбрионами, прокультивированными с контрольными Ig [42]. Tartakovsky и соавт. сообщили, что эмбрионы, полученные от мышей после введения им моноклональных IgG АФА, теряют способность к имплантации после их удаления из среды с антифосфолипидными антителами и помещения в нормальную матку мышей, которым не вводили АФА [63]. Кроме того, в исследовании Azem F. среди женщин, выполняющих ЭКО, у 50% пациенток с высокими титрами антител к кардиолипину было обнаружено нарушение морфологии предимплантационного эмбриона по сравнению с 20% пациенток без АФА [8].

Другим возможным механизмом влияния АФА на этапы имплантации является ингибирующее влияние АФА на процессы ангиогенеза в эндометрии, о чем было упомянуто выше [26,58,36]. Di Simone и соавт. изучали влияние АФА на процессы ангиогенеза *in vivo* на экспериментальной модели мышей после введения им АФА, а также *in vitro*. Они обнаружили, что АФА значительно уменьшает количество и общую длину трубочек, образованных эндотелиальными клетками эндометрия в условиях *in vitro* на трехмерном матриксе Матригель, и уменьшает количество вновь образованных сосудов у мышей, которым были введены IgG АФА. Кроме того, АФА значительно снижают выработку сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и матричных металлопротеиназ (MMP) на ядерном уровне. Авторы делают выводы о том, что АФА ингибируют процессы ангиогенеза, что может объяснить дефекты плацентации [26]. Данные о нарушении процессов ангиогенеза в эндометрии могут свидетельствовать о нарушении не только более поздних процессов плацентации, но и на более раннем этапе – снижении рецептивности эндометрия и нарушении имплантации [30].

Нарушение процессов имплантации также объясняют повышением активности NK-клеток. Sher и соавт. отмечают прямую взаимосвязь между наличием антифосфатидилэтаноламиновых и антифосфатидилсериновых антител и возрастанием активности NK-клеток у бесплодных женщин с немужским фактором, выполняющих ЭКО. Автор сообщает, что у 88%

женщин, позитивных на эти АФА, отмечается возрастание активности НК-клеток по сравнению с 12-25% в группе контроля [57]. Возрастанием активности НК-клеток также можно объяснить повторяющиеся неудачи имплантации в протоколах ЭКО и в естественных циклах. Однако в исследовании Mariee N.G., по результатам гистохимического исследования эндометрия на 7-й и 9-й день лютеиновой фазы у женщин с привычным невынашиванием или неудачами ЭКО, не отмечена корреляция между наличием аутоантител (АФА и антител к тереопероксидазе) и количеством НК-клеток в эндометрии [46].

К сожалению, в данных экспериментальных исследованиях представлены лишь результаты патологического действия АФА, но отсутствует трактовка данных результатов. Трудным вопросом в объяснении ранних репродуктивных потерь является механизм появления АФА и их контакт с эмбрионом до появления маточно-плацентарного кровотока и непосредственного контакта трофобласта с плазмой матери.

Антифосфолипидные антитела представлены иммуноглобулинами класса G, M и A. Иммуноглобулины представляют собой группу гликопротеинов, присутствующих на поверхности В-лимфоцитов в виде мембраносвязанных рецепторов и в сыворотке крови и тканевой жидкости в виде растворимых молекул, и обладающих способностью избирательно связываться с конкретными видами антигенов [2]. Таким образом, иммуноглобулины могут содержаться не только в плазме, но и тканевой жидкости, с которой имеет контакт эмбрион с начала момента имплантации. Кроме того, существует секреторный вариант IgA, который является главным иммуноглобулином серозно-слизистых секретов, таких как слюна, молозиво и молоко, отделяемого слизистой оболочки дыхательных путей, а также мочевого тракта [2]. Поэтому эмбрион может контактировать с IgA АФА в полости матки, а также IgG и IgM АФА в составе межклеточной жидкости в процессе погружения бластоцисты в эндометрий. Кроме того, яйцеклетка, окруженная фолликулярной жидкостью, являющейся разновидностью тканевой жидкости, также находится в контакте с АФА.

Теоретическое представление о нахождении АФА в вышеперечисленных локализациях можно подтвердить рядом практических работ. По данным иммуногистохимического исследования, выполненного на мышах, IgG и IgA были обнаружены в строме эндометрия, вокруг эндометриальных желез, во внеклеточном пространстве *lamina propria* и других структурах, при этом количество иммуноглобулинов значительно увеличивалось с 1-й по 5-й день беременности. IgA превосходило количество IgG в 3-4 раза. IgM антитела обнаружены не были [49]. В другом исследовании, в котором изучалось изменение содержания иммуноглобулинов в половом тракте мышей в зависимости от дня цикла, иммуногистохимическим методом также обнаружены IgG и IgA в строме эндометрия, вокруг базальных желез, при этом максимум концентрации

иммуноглобулинов наблюдался перед овуляцией, в дальнейшем их концентрация снижалась [52].

Наличие иммуноглобулинов в фолликулярной жидкости также не вызывает сомнения. В ряде экспериментальных работ и клинических исследований, выполненных на пациентах, выполняющих ВРТ, проводилась идентификация и отслеживалась динамика изменения концентрации IgG, IgA, IgM, а также других иммунологических показателей, таких как компоненты системы комплемента и других [38,45]. В исследовании Matsubayashi H. изучалось содержание IgG АФА в фолликулярной жидкости у пациенток с многократными неудачами ВРТ в анамнезе. У всех пациентов с наличием в крови IgG и/или IgM антифосфолипидных антител были обнаружены IgG АФА в фолликулярной жидкости. IgM в фолликулярной жидкости обнаружены не были. У пациентов без АФА в фолликулярной жидкости не были обнаружены IgG [45].

Еще одним возможным объяснением патологического влияния АФА на имплантацию может быть тот факт, что в процессе протокола ВРТ во время стимуляции суперовуляции происходит увеличение концентрации антифосфолипидных антител в крови [33,16]. В проспективном исследовании Fisch B. и соавт. изучалось изменение концентрации антифосфолипидных и антинуклеарных антител во время стимуляции овуляции в протоколе ЭКО. По результатам трехкратного взятия сыворотки крови у пациентов было обнаружено достоверное увеличение концентрации антифосфолипидных антител по сравнению с контрольной группой. Было отмечено возрастание концентрации IgM антикардиолипиновых, антифосфатидилсериновых антител, а также IgG антикардиолипиновых, антифосфатидилсериновых и антифосфатидилхолиновых [33].

В исследовании D. Saccavo и соавт. проводилось изучение титра IgG и IgM антикардиолипиновых антител у пациенток с эндометриозом, трубным бесплодием, мужским фактором и контрольной группой. Забор крови проводился до начала протокола, во время забора яйцеклеток, и на 14-й день после переноса эмбрионов. В результате было отмечено достоверное возрастание титра IgG антикардиолипиновых антител у женщин с эндометриозом и трубным бесплодием на 14-й день после переноса, по сравнению с титром до начала протокола [16]. Учитывая то, что АФА могут находиться в фолликулярной жидкости, в межклеточной жидкости в эндометрии, то увеличение их концентрации также усиливает их негативный эффект.

В работе американского ученого Coulam C.B. проводилось изучение частоты АФА среди женщин с отрицательным тестом на βХГЧ после проведения ЭКО и с биохимическими беременностями. В результате частота выявления АФА среди женщин с биохимическими беременностями была достоверно выше, по сравнению с женщинами, имевшими отрицательный тест на βХГЧ (80 и 28% соответственно; $p < 0,0001$). При этом частота выявления антинуклеарных антител, повышения активности НК-клеток и циркулирующих эмбриотоксинов

была сопоставима. Автор предполагает, что причина прерывания биохимических беременностей в дефекте ангиогенеза [22]. Эти данные также подтверждают роль АФА в развитии ранних репродуктивных потерь.

Повышенный интерес к влиянию АФА на имплантацию при проведении ВРТ способствовал появлению множества клинических исследований о взаимосвязи наличия АФА с негативным анамнезом в виде многократных неудач ЭКО и исходами протоколов.

В работе Sauer и соавт. было обследовано 1325 женщин с бесплодием неясного генеза и 676 с многократными неудачами ВРТ и сделаны выводы о достоверном повышении уровня АФА по сравнению с контрольной группой (8-9% и 1,5% соответственно; $p < 0,0001$) [56].

В мета-анализе Di Nisio M. и соавт. обнаружение одного или более видов АФА приводило к более чем 3-кратному увеличению риска неудач ЭКО (20 исследований, 3542 пациентов; $OR = 3,33$; 95% CI, 1,77-6,26) [29]. В данной работе 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)), однако авторы делают выводы о высокой гетерогенности включенных исследований.

В работе Хизроевой Д.Х. повышенный уровень АФА в группе женщин с неудачами ЭКО в анамнезе был диагностирован у 42,1% пациенток. Авторы делают выводы о худшем репродуктивном исходе у женщин с АФА по сравнению с женщинами без циркуляции АФА [3].

По данным Chilcott I.T. и соавт., 23,4% бесплодных женщин, выполняющих ЭКО, были дважды позитивны на АФА, однако это не повлияло на исходы протокола [18].

Несмотря на широкий интерес к данному вопросу, исследователи до сих пор не пришли к консенсусу о важности АФА в роли неудач ЭКО. Некоторые исследователи подтверждают взаимосвязь между наличием АФА и неудачными попытками ЭКО [3,13,21,34,60], тогда как другие не поддерживают это предположение

[6,18,23,37,39,41,43]. Американское общество репродуктивной медицины опубликовало практический бюллетень, основанный на систематическом обзоре, в котором сообщается об отсутствии взаимосвязи между АФА и исходами ЭКО, в связи с чем не рекомендуется лечение этих женщин. По данным практического бюллетеня, количество клинических беременностей и рожденных детей в группе АФА-положительных женщин составило 57 и 46% по сравнению с 49,2 и 42,9% в группе АФА-отрицательных женщин [6].

В научной литературе также имеются сообщения о взаимосвязи бесплодия неясной этиологии с наличием АФА. В исследовании Sauer R. у 8-9% женщин с бесплодием неясной этиологии и неудачами ЭКО определяется более чем один вид антифосфолипидных антител, по сравнению с 1,5% в контрольной группе фертильных женщин ($P = 0,0001$) [56]. По данным некоторых исследователей, АФА при бесплодии неясной этиологии выявляются в 15-59% случаев [9]. В ответ на растущий интерес к этому вопросу появился критический обзор Buckingham K.L., подвергающий глубокому сомнению возможность повреждающего влияния АФА, находящихся в крови матери, на зиготу или эмбрион, а также отвергающий возможность фармакологического влияния на данном этапе [15]. Тем не менее, вопрос о влиянии АФА на развитие бесплодия остается открытым. Точная роль АФА при бесплодии неясной этиологии остается неизвестной, необходимы дальнейшие крупные клинические исследования.

На данном этапе обследование на АФА у женщин с бесплодием и неудачами ЭКО не входит в перечень обследования ведущих клинических протоколов, однако некоторые эксперты считают его необходимым [12,51].

Роль антифосфолипидных антител в развитии ранних репродуктивных потерь до конца не определена, но данный вопрос является крайне актуальным для широкого круга исследователей и множества клиницистов, возлагающих большие надежды на терапевтические возможности улучшения репродуктивных исходов.

Литература:

- Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М. 2011; 496 с.
- Ройт А., Брюсстофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М. 2000.
- Хизроева Д.Х., Машкова Т.Я. Вспомогательные репродуктивные технологии и антифосфолипидный синдром. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (1); 26-30.
- Чепанов С.В., Соколов Д.И., Шляхтенко Т.Н., Капустин Р.В., Окорокова Л.В., Белякова К.Л., Сельков С.А. Экспериментальное обоснование эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения при акушерской патологии. Акушерство и гинекология. 2016; 5: 82-89.
- Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М. 2010; 752 с.
- American Society for Reproductive Medicine. A Practice Committee report. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success. 1999. American Society for Reproductive Medicine. Birmingham, AL, USA. 1-3.
- Alijotas-Reig J. The complement system as a main actor in the pathogenesis of obstetric antiphospholipid syndrome. Med Clin (Barc). 2010; 134 (1): 30-34.
- Azem F., Geva E., Amit A., Lerner-Geva L., Schwartz T., Ben-Yosef T. et al. High levels of anticardiolipin antibodies in patients with abnormal embryo morphology who attended an in vitro fertilization program. Am J Reprod Immunol. 1998; 39: 161-3.
- Backos M. Antiphospholipid antibodies and infertility. Hum. Fertil. 2002; 5: 30-4.
- Bakhtar O., Thajudeen B., Braunhut B.L., Yost S.E., Bracamonte E.R., Sussman A.N., Kaplan B. A case of thrombotic microangiopathy associated with antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with eculizumab. Transplantation. 2014; 98: 17-18.
- Branch D.W., Silver R.M., Porter T.F. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. Lupus. 2010; 19: 446-52.
- Birdsall M.A., Lockwood G.M., Ledger W.L., Johnson P.M. Antiphospholipid antibodies in women having in-vitro fertilization. Human Reproduction. 1996; 6: 1185-1189.

13. Birkenfeld A., Mukaida T., Minichiello L., Jackson M., Kase N.G., Yemini M. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol.* 1994; 31: 65-68.
14. Branch D.W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003; 101 (6): 1333-44.
15. Buckingham K.L., Chamley L.W. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility. *J Reprod Immunol.* 2009; 80 (1-2): 132-45.
16. Caccavo D., Pellegrino N.M., Lorusso F., Capotorto M., Vacca M., Vimercati A., Depalo R. Anticardiolipin antibody levels in women undergoing first in vitro fertilization/embryo transfer. *Human Reproduction.* 2007; 22 (9): 2494-2500.
17. Chighizola C.B., Ubiali T., Meroni P.L. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management – An Insight into Future Approaches. *Journal of Immunology Research.* 2015; 2015: 951424.
18. Chilcott I.T., Margara R., Cohen H., Rai R., Skull J., Pickering W., Regan L. Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2000; 73 (3): 526-30.
19. Cervera R., Khamashta M.A., Shoenfeld Y., Camps M.T., Jacobsen S., Kiss E., et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1428-32.
20. Costedoat-Chalumeau N., Guettrot-Imbert G., Leguern V., Leroux G., Le ThiHuong D., Wechsler B., et al. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Revue de Medecine Interne.* 2012; 33: 209-16.
21. Coulam C., Kaider B., Janowicz P., Roussev R. Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. *J Assist Reprod Genet.* 1997; 14: 603-6.
22. Coulam C.B., Roussev R. Chemical pregnancies: immunologic and ultrasonographic studies. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 48 (5): 323-8.
23. Denis A.L., Guido M., Adler R.D., Bergh P.A., Brenner C., Scott R.T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in IVF patients. *Fertil Steril.* 1997; 67: 1084-90.
24. Devreese K., Hoylaerts M.F. Is there an association between complement activation and antiphospholipid antibody related thrombosis? *Thromb Haemost.* 2010; 104: 1279-1281.
25. Di Simone N., Castellani R., Caliendo D., Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril.* 2002; 77: 805-11.
26. Di Simone N., Di Nicuolo F., D'Ippolito S., Castellani R., Tersigni C., Caruso A. et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *BiolReprod.* 2010; 83: 212-9.
27. Di Simone N., Meroni P.L., del Papa N., Raschi E., Caliendo D., De Carolis S. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 140-50.
28. Di Simone N., Raschi E., Testoni C., Castellani R., D'Asta M., Shi T. et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterization of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 462-7.
29. Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N., Tiboni G.M., Cuccurullo F., Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011; 118 (10): 2670-8.
30. 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: 901-8.
31. Erkan D., Salmon J.E. The Role of Complement Inhibition in Thrombotic Angiopathies and Antiphospholipid Syndrome. *Turk J. Haematol.* 2016; 33 (1): 1-7.
32. Ernest J.M., Marshburn P.B., Kutteh W.H. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *SeminReprod Med.* 2011; 29: 522-39.
33. Fisch B., Rikover Y., Shohat L., Zurgil N., Tadir Y., Ovadia J., Witz I.P., Yron I. The relationship between in vitro fertilization and naturally occurring antibodies: evidence for increased production of antiphospholipid autoantibodies. *Fertility Sterility.* 1991; 56 (4): 718-24.
34. Geva E., Yaron Y., Lessing J.B., Yovel I., Vardinon N., Burke M. et al. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in-vitro-fertilization. *Fertil. Steril.* 1994; 62: 802-6.
35. Girardi G., Berman J., Redecha P., Spruce L., Thurman J.M., Kraus D., Hollmann T.J., Casali P., Carroll M.C., Wetsel R.A., Lambris J.D., Holers V.M., Salmon J.E. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2003; 112 (11): 1644-54.
36. Girling J.E., Rogers P.A. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005; 8: 89-99.
37. Gleicher N., Liu H., Dudkiewicz A., Rosenwaks Z., Kaberlein G., Pratt D., et al. Autoantibody profiles and immunoglobulin levels as predictors of IVF success. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 1145-9.
38. Hammadeh M.E., Ertan A.K., Zeppezauer M., Baltes S., Georg T., Rosenbaum P., Schmidt W. Immunoglobulins and cytokines level in follicular fluid in relation to etiology of infertility and their relevance to IVF outcome. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 47 (2): 82-90.
39. Hill J., Scott R. Immunological tests and IVF: "please, enough already." *Fertil Steril.* 2000; 74: 439-42.
40. Holers V.M., Girardi G., Mo L., Guthridge J.M., Molina H., Pierangeli S.S., Espinola R., Xiaowei L.E., Mao D., Vialpando C.G., Salmon J.E. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* 2002; 195 (2): 211-20.
41. Hornstein M., Davis O., Massey J., Paulson R., Collins J. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2000; 73: 330-3.
42. Kaider B.D., Coulam C.B. and Roussev R.G. Murine embryos as a direct target for some human autoantibodies in vitro. *Human Reproduction.* 1999; 14: 2556-61.
43. Kowalik A., Vichnin M., Liu H., Branch W., Berkeley A. Midfollicular anticardiolipin and antiphosphatidylserine antibody titres do not correlate with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1997; 68: 298-304.
44. Lonze B.E., Zachary A.A., Magro C.M., Desai N.M., Orandi B.J., Dagher N.N., Singer A.L., Carter-Monroe N., Nazarian S.M., Segev D.L., Streiff M.B., Montgomery R.A. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant.* 2014; 14: 459-465.
45. Matsubayashi H., Sugi T., Arai T., Shida M., Kondo A., Suzuki T., Izumi S., McIntyre J.A. IgG-antiphospholipid antibodies in follicular fluid of IVF-ET patients are related to low fertilization rate of their oocytes. *Am J Reprod Immunol.* 2006; 55 (5): 341-8.
46. Mariee 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 (1-2): 59-66.
47. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006; 4 (2): 295-306.
48. Oku K., Amengual O., Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2012; 42: 1126-1135.
49. Parr M.B., Parr E.L. Immunohistochemical localization of immunoglobulins A, G and M in the mouse female genital tract. *J. Reprod. Fert.* 1985; 74: 361-70.
50. Pierangeli S.S., Girardi G., Vega-Ostertag M., Liu X., Espinola R.G., Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2120-2124.
51. Porter T.F. Antiphospholipid Antibodies and Infertility. 2001; 44 (1): 29-35.
52. Rachman F., Casimiri V., Psychoyos A. and Bernard O. Immunoglobulins in the mouse uterus during the oestrous cycle. *J. Reprod. Fert.* 1983; 69: 17-21.
53. Redecha P., Franzke C.W., Ruf W., Mackman N., Girardi G. Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PA2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3453-61.
54. Salmon J.E., Girardi G., Holers V.M. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (2): 46-50.
55. Sanmarco M., Bardin N., Camoin L., Beziane A., Dignat-George F., Gamarre F.,

- Porcu G. Antigenic Profile, Prevalence, and Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies in Women Referred for in Vitro Fertilization. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1108: 457-465.
56. Sauer R., Roussev R., Jeyendran R.S., Coulam C.B. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil. Steril.* 2010; 93 (7): 2441-3.
57. Sher G., Fisch J.D., Maassarani G., Matzner W., Ching W., Chong P. Antibodies to phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine are associated with increased natural killer cell activity in non-male factor infertility patients. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1932-6.

References:

- Makacarija A.D. Thrombotic-hemorrhagic complications in obstetric practice [*Trombo-gemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike (in Russian)*]. Moscow. 2011; 496 s.
- Rojt A., Brjusstoff Dzh., Mejl D. *Immunologiya*. M. 2000.
- Hizroeva D.H., Mashkova T.Ja. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8 (1): 26-30.
- Chepanov S.V., Sokolov D.I., Shljahtenko T.N., Kapustin R.V., Okorokova L.V., Beljakova K.L., Sel'kov S.A. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 5: 82-89.
- Jarilin A.A. *Immunology: textbook [Immunologiya: uchebnik (in Russian)]*. Moscow. 2010; 752 s.
- American Society for Reproductive Medicine. A Practice Committee report. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success. 1999. American Society for Reproductive Medicine. Birmingham, AL, USA. 1-3.
- Alijotas-Reig J. The complement system as a main actor in the pathogenesis of obstetric antiphospholipid syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134 (1): 30-34.
- Azem F., Geva E., Amit A., Lerner-Geva L., Schwartz T., Ben-Yosef T. et al. High levels of anticardiolipin antibodies in patients with abnormal embryo morphology who attended an in vitro fertilization program. *Am J Reprod Immunol.* 1998; 39: 161-3.
- Backos M. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Hum. Fertil.* 2002; 5: 30-4.
- Bakhtar O., Thajudeen B., Brauhut B.L., Yost S.E., Bracamonte E.R., Sussman A.N., Kaplan B. A case of thrombotic microangiopathy associated with antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with eculizumab. *Transplantation*. 2014; 98: 17-18.
- Branch D.W., Silver R.M., Porter T.F. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus*. 2010; 19: 446-52.
- Birdsall M.A., Lockwood G.M., Ledger W.L., Johnson P.M. Antiphospholipid antibodies in women having in-vitro fertilization. *Human Reproduction*. 1996; 6: 1185-1189.
- Birkenfeld A., Mukaida T., Minichiello L., Jackson M., Kase N.G., Yemini M. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol.* 1994; 31: 65-68.
- Branch D.W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003; 101 (6): 1333-44.
- Buckingham K.L., Chamley L.W. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility. *J Reprod Immunol.* 2009; 80 (1-2): 132-45.
- Caccavo D., Pellegrino N.M., Lorusso F., Capotorto M., Vacca M., Vimercati A., Depalo R. Anticardiolipin antibody levels in women undergoing first in vitro fertilization/embryo transfer. *Human Reproduction*. 2007; 22 (9): 2494-2500.
- Chighizola C.B., Ubiali T., Meroni P.L. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management – An Insight into Future Approaches. *Journal of Immunology Research*. 2015; 2015: 951424.
- Chilcott I.T., Margara R., Cohen H., Rai R., Skull J., Pickering W., Regan L. Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2000; 73 (3): 526-30.
- Cervera R., Khamashta M.A., Shoenfeld Y., Camps M.T., Jacobsen S., Kiss E., et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1428-32.
- Costedoat-Chalumeau N., Guetrot-Imbert G., Leguern V., Leroux G., Le ThiHuong D., Wechsler B., et al. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Revue de Medecine Interne*. 2012; 33: 209-16.
- Coulam C., Kaider B., Janowicz P., Roussev R. Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. *J Assist Reprod Genet.* 1997; 14: 603-6.
- Coulam C.B., Roussev R. Chemical pregnancies: immunologic and ultrasonographic studies. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 48 (5): 323-8.
- Denis A.L., Guido M., Adler R.D., Bergh P.A., Brenner C., Scott R.T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in IVF patients. *Fertil Steril.* 1997; 67: 1084-90.
- Devreese K., Hoylaerts M.F. Is there an association between complement activation and antiphospholipid antibody related thrombosis? *Thromb Haemost.* 2010; 104: 1279-1281.
- Di Simone N., Castellani R., Caliendo D., Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril.* 2002; 77: 805-11.
- Di Simone N., Di Nicuolo F., D'Ippolito S., Castellani R., Tersigni C., Caruso A. et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod.* 2010; 83: 212-9.
- Di Simone N., Meroni P.L., del Papa N., Raschi E., Caliendo D., De Carolis S. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 140-50.
- Di Simone N., Raschi E., Testoni C., Castellani R., D'Asta M., Shi T. et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterization of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 462-7.
- Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N., Tiboni G.M., Cuccurullo F., Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011; 118 (10): 2670-8.
- 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: 901-8.
- Erkan D., Salmon J.E. The Role of Complement Inhibition in Thrombotic Angiopathies and Antiphospholipid Syndrome. *Turk J. Haematol.* 2016; 33 (1): 1-7.
- Ernest J.M., Marshburn P.B., Kutteh W.H. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med.* 2011; 29: 522-39.
- Fisch B., Rikover Y., Shohat L., Zurgil N., Tadir Y., Ovadia J., Witz I.P., Yron I. The relationship between in vitro fertilization and naturally occurring antibodies: evidence for increased production of antiphospholipid autoantibodies. *Fertility Sterility*. 1991; 56 (4): 718-24.
- Geva E., Yaron Y., Lessing J.B., Yovel I., Vardimon N., Burke M. et al. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in-vitro-fertilization. *Fertil Steril.* 1994; 62: 802-6.

35. Girardi G., Berman J., Redecha P., Spruce L., Thurman J.M., Kraus D., Hollmann T.J., Casali P., Carroll M.C., Wetsel R.A., Lambris J.D., Holers V.M., Salmon J.E. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2003; 112 (11): 1644-54.
36. Girling J.E., Rogers P.A. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005; 8: 89-99.
37. Gleicher N., Liu H., Dudkiewicz A., Rosenwaks Z., Kaberlein G., Pratt D., et al. Autoantibody profiles and immunoglobulin levels as predictors of IVF success. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 1145-9.
38. Hammadeh M.E., Ertan A.K., Zeppezauer M., Baltes S., Georg T., Rosenbaum P., Schmidt W. Immunoglobulins and cytokines level in follicular fluid in relation to etiology of infertility and their relevance to IVF outcome. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 47 (2): 82-90.
39. Hill J., Scott R. Immunological tests and IVF: "please, enough already." *Fertil Steril.* 2000; 74: 439-42.
40. Holers V.M., Girardi G., Mo L., Guthridge J.M., Molina H., Pierangeli S.S., Espinola R., Xiaowei L.E., Mao D., Vialpando C.G., Salmon J.E. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* 2002; 195 (2): 211-20.
41. Hornstein M., Davis O., Massey J., Paulson R., Collins J. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2000; 73: 330-3.
42. Kaider B.D., Coulam C.B. and Roussev R.G. Murine embryos as a direct target for some human autoantibodies in vitro. *Human Reproduction.* 1999; 14: 2556-61.
43. Kowalik A., Vichnin M., Liu H., Branch W., Berkeley A. Midfollicular anticardiolipin and antiphosphatidylserine antibody titres do not correlate with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1997; 68: 298-304.
44. Lonze B.E., Zachary A.A., Magro C.M., Desai N.M., Orandi B.J., Dagher N.N., Singer A.L., Carter-Monroe N., Nazarian S.M., Segev D.L., Streiff M.B., Montgomery R.A. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant.* 2014; 14: 459-465.
45. Matsubayashi H., Sugi T., Arai T., Shida M., Kondo A., Suzuki T., Izumi S., McIntyre J.A. IgG-antiphospholipid antibodies in follicular fluid of IVF-ET patients are related to low fertilization rate of their oocytes. *Am J Reprod Immunol.* 2006; 55 (5): 341-8.
46. Mariee 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 (1-2): 59-66.
47. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006; 4 (2): 295-306.
48. Oku K., Amengual O., Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2012; 42: 1126-1135.
49. Parr M.B., Parr E.L. Immunohistochemical localization of immunoglobulins A, G and M in the mouse female genital tract. *J. Reprod. Fert.* 1985; 74: 361-70.
50. Pierangeli S.S., Girardi G., Vega-Ostertag M., Liu X., Espinola R.G., Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2120-2124.
51. Porter T.F. Antiphospholipid Antibodies and Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2001; 44 (1): 29-35.
52. Rachman F., Casimiri V., Psychoyos A. and Bernard O. Immunoglobulins in the mouse uterus during the oestrous cycle. *J. Reprod. Fert.* 1983; 69: 17-21.
53. Redecha P., Franzke C.W., Ruf W., Mackman N., Girardi G. Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PAF2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3453-61.
54. Salmon J.E., Girardi G., Holers V.M. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (2): 46-50.
55. Sanmarco M., Bardin N., Camoin L., Beziane A., Dignat-George F., Gamarre F., Porcu G. Antigenic Profile, Prevalence, and Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies in Women Referred for in Vitro Fertilization. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1108: 457-465.
56. Sauer R., Roussev R., Jeyendran R.S., Coulam C.B. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril.* 2010; 93 (7): 2441-3.
57. Sher G., Fisch J.D., Maassarani G., Matzner W., Ching W., Chong P. Antibodies to phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine are associated with increased natural killer cell activity in non-male factor infertility patients. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1932-6.
58. Smith S.K. Angiogenesis and reproduction. *BJOG.* 2001; 108: 777-83.
59. Staub H.L., Dal Ben E.R., Bauer M.E. The antiphospholipid syndrome and Tregs. *Autoimmun Rev.* 2014; 13 (6): 697-8.
60. Stern C., Chamley L., Hale L., Kloss M., Speirs A., Baker HWG., et al. Antibodies to β_2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertil Steril.* 1998; 70: 938-44.
61. Stoecker Z.M., Mozes E. and Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proceedings National Academy of Sciences USA.* 1993; 90: 6464-7.
62. Strakhan M., Hurtado-Sbordoni M., Galeas N., Bakirhan K., Alexis K., Elrafei T. 36-year-old female with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab: a case report and review of literature. *Case Rep Hematol.* 2014; 2014: 704371.
63. Tartakovsky B., Bermas B.L., Stoecker Z., Shearer G.M. and Mozes E. Defective maternal-fetal interaction in a murine autoimmune model. *Human Reproduction.* 1996; 11: 2408-11.
64. Viall C.A., Chamley L.W. Histopathology in the placenta of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (5): 446-71.

Сведения об авторах:

Кривонос Марина Ивановна – аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». Адрес: Менделеевская линия, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: mmirashvili@yandex.ru.

Зайнулина Марина Сабировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени ак. И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022; главный врач родильного дома №6 имени профессора В.Ф. Снегирева. Адрес: ул. Маяковского д. 5, Санкт-Петербург, Россия, 191014. E-mail: Zainulina@yandex.ru.

Сельков Сергей Алексеевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий, заслуженный деятель науки РФ. Адрес: Менделеевская линия, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: selkovsa@mail.ru.

About the authors:

Krivos Marina Ivanovna – graduate student, Institute of Obstetrics Gynecology and Reproductive named after D.O. Ott. Address: Mendelevskaja linija, 3, Sankt-Peterburg, Russia, 190034. E-mail: mmirashvili@yandex.ru.

Zainulina Marina Sabirovna – MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov. Address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, Sankt-Peterburg, Russia, 197022; chief physician of the maternity home №6 named after Professor VF Snegirev. Address: ul. Majakovskogo, 5, Sankt-Peterburg, Russia, 191014. E-mail: Zainulina@yandex.ru.

Sel'kov Sergej Alekseevich – MD, Professor, Honored Worker of Science, Head of the department of immunology and cell-cell interactions, Institute of Obstetrics Gynecology and Reproductive named after D.O. Ott. Address: Mendelevskaja linija, 3, Sankt-Peterburg, Russia, 190034. E-mail: mmirashvili@yandex.ru.