

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 3

www.gynecology.su

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В ПРОТОКОЛЕ ЭКО (ЭКО/ICSI) У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И НОСИТЕЛЬСТВОМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ

Кривонос М.И.¹, Зайнулина М.С.^{2,3}, Корнюшина Е.А.¹,
Чепанов С.В.¹, Сельков С.А.¹

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

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

³ СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург

Резюме

Введение. Женщины с бесплодием и циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) относятся к группе риска развития репродуктивных потерь. Возможным методом улучшения результативности протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у этих пациенток является иммуномодулирующая терапия с применением внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). **Цель** исследования: изучение эффективности применения ВВИГ у женщин с наличием АФА при проведении протокола ЭКО (ЭКО/ICSI). **Материалы и методы.** Была обследована 191 женщина: 128 женщин с циркуляцией АФА – 77 женщин получили ВВИГ в протоколе ЭКО в курсовой дозе 15 г (1 группа), 51 женщина не получала ВВИГ в протоколе ЭКО (2 группа), а также 63 женщины без АФА (3 группа), планирующих протокол ЭКО. Женщины 1 и 2 группы получали профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Из исследования исключены женщины с низким качеством эмбрионов. В исследуемых группах оценивались: частота имплантации (положительный тест на ХГЧ), частота клинической беременности (выявление плодного яйца и сердцебиения плода) и частота рождения живых детей. **Результаты.** Между группами не было выявлено различий в частоте имплантации (48,39%, 35,71% и 32%, соответственно; $p > 0,05$). Частота клинической беременности была значимо выше в 1 группе по сравнению со 2 (45,16% и 21,43%; $p < 0,05$), а в 3 группе составила 32%. Частота регистрации клинической беременности от числа женщин с положительным результатом анализа на β -ХГЧ составила 93,33%, 60% и 93,75% ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$, $p_{1,3} > 0,05$, соответственно). Частота родов была сопоставима в трех группах (33,3%, 19,05% и 24%; $p > 0,05$). Среди женщин, получивших ВВИГ в протоколе ЭКО и I триместре беременности, частота родов составила 83,3% (15/18), что было на 33,3% больше ($p > 0,05$) по сравнению с женщинами, получившими ВВИГ только в протоколе ЭКО – 50% (6/12). **Заключение.** Применение иммунотерапии ВВИГ в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с бесплодием и циркуляцией АФА значимо увеличивает частоту регистрации клинической беременности, снижая процент доклинических потерь беременности, но не увеличивает частоту имплантации и частоту родов. Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности применения ВВИГ в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) с продолжением терапии при беременности.

Ключевые слова

Внутривенный иммуноглобулин, экстракорпоральное оплодотворение, антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела.

Статья поступила: 02.08.2017 г.; в доработанном виде: 29.09.2017 г.; принята к печати: 18.10.2017 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., Корнюшина Е.А., Чепанов С.В., Сельков С.А. Опыт применения внутривенного иммуноглобулина в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с бесплодием и носительством антифосфолипидных антител. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 11-19. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.011-019.

USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN WITHIN THE IVF/ICSI PROTOCOL IN WOMEN WITH INFERTILITY AND ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

Krivosos M.I.¹, Zainulina M.S.^{2,3}, Korniyushina E.A.¹, Chepanov S.V.¹, Selkov S.A.¹

¹ Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg

² I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Saint Petersburg

³ V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg

Summary

Introduction. Women with infertility and circulating antiphospholipid antibodies (APA) may be at risk of reproductive losses. A possible way to improve their in vitro fertilization (IVF) outcomes is the immunomodulating therapy using intravenous immunoglobulin (IVIg). **Aim:** to study the efficacy of IVIg in women with APA who undergo IVF (IVF/ICSI). **Materials and methods.** One hundred twenty eight APA-positive women were enrolled: 77 women were given IVIg during the IVF procedure at a course dose of 15 g (group 1), 55 women received no IVIg (group 2) and 63 women without APA scheduled for IVF made up the control group (group 3). Women in groups 1 and 2 received prophylactic doses of low weight heparins and reduced doses of acetylsalicylic acid. Women with poor quality embryos were excluded. The implantation rate (positive serum β -HCG), the clinical pregnancy rate (gestational sac and fetal heartbeat) and the live birth rate were used as the endpoints. **Results.** There were no differences in the implantation rate between groups 1, 2 and 3 (48.39%, 35.71% and 32%, respectively; $p > 0.05$). The clinical pregnancy rate was significantly higher in group 1 than in group 2 (45.16% and 21.43%; $p < 0.05$), in group 3 that was 32%. The difference in the live birth rate was not significant (33.3%, 19.05% and 24%; $p > 0.05$). Among women who received IVIg within the IVF (IVF/ICSI) protocol and during the subsequent pregnancy (prior to 12 weeks), the live birth rate was 83.3% (15/18), which was 33.3% higher ($p > 0.05$) than for women who received IVIg only within the IVF (IVF/ICSI) – 50% (6/12). **Conclusion.** The use of IVIg in APA-positive women undergoing IVF (IVF/ICSI) significantly increases the clinical pregnancy rate, but does not increase the implantation rate and the live birth rate. Further studies are needed to evaluate the efficacy of IVIg within the IVF (IVF/ICSI) protocol and the continued therapy during pregnancy.

Key words

Intravenous immunoglobulin, in vitro fertilization, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies.

Received: 02.08.2017; **in the revised form:** 29.09.2017; **accepted:** 18.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Krivosos M.I., Zainulina M.S., Korniyushina E.A., Chepanov S.V., Selkov S.A. Use of intravenous immunoglobulin within the IVF/ICSI protocol in women with infertility and antiphospholipid antibodies. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (3): 11-19 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.011-019.

Corresponding author

Address: Mendeleevskaya liniya, 3, Saint Petersburg, Russia, 199034.

E-mail: mmirashvili@yandex.ru (Krivosos M.I.).

Введение

Одним из важнейших факторов, вносящих вклад в развитие тяжелых осложнений беременности и predisposing к потере беременности, является антифосфолипидный синдром (АФС). В клинические критерии диагностики АФС входят тромбоэмболические осложнения (ТЭО) и акушерская патология: привычное невынашивание беременности (три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроках до 10 недель с исключением хромосомной патологии, анатомических и гормональных причин), необъяснимая внутриутробная гибель морфологически нормального плода в сроках 10 недель и более, преждевременные роды до 34 недель беременности, протекающей с тяжелой преэклампсией и плацентарной недостаточностью [1].

Особую группу риска репродуктивных потерь представляют женщины с бесплодием, отсутствием тромботических осложнений и наличием антифосфолипидных антител (АФА). Такая совокупность клинических и лабораторных данных не позволяет установить диагноз АФС, однако ведутся поиски оптимальных методов ведения этих пациенток на этапе преодоления бесплодия и беременности.

Анализируя возможные причины необъяснимых многократных неудач имплантации при применении различных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), исследователи обратили свои усилия на изучение роли АФА, исходя из теории о схожести механизмов неудач имплантации и раннего прерывания беременности с привычным невынашиванием беременности [2-5]. Доказано, что женщины с АФА после проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) имеют значимо выше риск невынашивания беременности [6, 7].

По данным литературы, АФА у женщин с многократными неудачами ЭКО выявляются от 8% до 42,1% [8-11]. Обнаружение одного или более видов АФА приводит к трехкратному увеличению риска неудач ЭКО [12]. Однако некоторые ученые отрицают эту взаимосвязь и выступают против обследования на АФА перед протоколом ЭКО и применения терапии АФС с целью улучшения исходов ЭКО [13, 14].

В течение последних лет исследователи пытаются разработать методы влияния на систему иммунитета при АФС с целью снижения репродуктивных потерь, но вопрос об иммуннокоррекции у женщин-носительниц АФА остается открытым. Поиск методов иммуномодуляции привел ученых и клиницистов к возможности применения внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) у пациенток с АФС. ВВИГ – полиспецифические интактные иммуноглобулины (преимущественно IgG, а также небольшое количество IgA и IgM), изготовленные из плазмы здоровых доноров, имеющие широкий спектр антител, синтезируемых плазматическими клетками человека в результате активации адаптивного иммунитета против часто встречающихся чужеродных антигенов, а также естественные аутоан-

титела [15]. Патогенетическое действие ВВИГ в условиях аутоиммунного процесса основано на возможности антиидиотипических антител препарата связывать и нейтрализовать патогенные антитела и препятствовать их взаимодействию с антигеном [16], а также способности воздействовать на продукцию и активность цитокинов – фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интерферона- γ (IFN- γ), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и других, увеличивать экспрессию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), интерлейкина-10 (IL-10) и транскрипционного фактора FoxP3 в Т-регуляторных клетках, что приводит к повышению их супрессорной активности [17]. На настоящий момент АФС не включен в список показаний по применению ВВИГ и находится за пределами инструкции. Однако в последнее десятилетие в различных центрах был накоплен опыт применения ВВИГ в комплексной терапии АФС при беременности, особенно в случаях АФС, рефрактерного к стандартной терапии, при катастрофическом АФС [18-21]. Применение ВВИГ у женщин с АФС на ранних сроках беременности и во II триместре приводило к снижению частоты невынашивания беременности и развития акушерских осложнений [22]. Высокая эффективность данной терапии объясняется позитивным влиянием на баланс иммунокомпетентных клеток [23, 24]. Доказан цитопротективный эффект ВВИГ в отношении клеток эндотелия, прокультивированных с сывороткой крови женщин с АФС [25].

Терапия с использованием низкомолекулярных гепаринов (НМГ), низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ВВИГ у женщин с наличием АФА увеличивала эффективность ЭКО в 2 раза по сравнению с женщинами, не имеющими АФА и получавших такую же терапию [26]. Применение ВВИГ в протоколе ЭКО у женщин с многократными неудачами ЭКО и бесплодием неясной этиологии увеличивало результативность ЭКО до 60,3% [27].

Исследования по применению ВВИГ в циклах ЭКО у женщин с АФА и неоднократными неудачами имплантации являются немногочисленными и разнородными по дизайну, что требует проведения большего числа исследований для подтверждения эффективности применения данной терапии.

Материалы и методы

На базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» обследована и включена в исследование 191 женщина на этапе планирования лечения бесплодия с применением ВРТ.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 38 лет; наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза – невынашивание беременности, многократные неудачные попытки ЭКО (3 и более), преэклампсия, плацентарная недостаточность, антенатальная гибель плода; лечение бесплодия с использованием методов ЭКО (ЭКО/ICSI); стимуляция яични-

ков в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ); согласие женщины на участие в программе исследования.

Критерии исключения: наличие острых и обострение хронических инфекций; наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии (почечной, печеночной недостаточности, сахарного диабета 1 и 2 типа, тяжелых заболеваний печени, свертывающей системы крови); отказ женщины от участия в программе исследования; тяжелые нарушения сперматогенеза (аспермия, азооспермия, астеноотерозоспермия тяжелой степени, гипер- и гипогонадотропная недостаточность яичников).

Перед началом протокола ЭКО (ЭКО/ICSI) всем женщинам были выполнены однократно анализы на наличие в сыворотке крови волчаночного антикоагулянта (ВА), антител (IgG, IgM) к отрицательно заряженным и нейтральным фосфолипидам (кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте), антител к β_2 -гликопротеину I, к аннексину V, протромбину.

Женщин включали в исследование с первого дня комбинированной стимуляции суперовуляции в программах ЭКО (ЭКО/ICSI).

В исследование были включены 128 женщин с превышающими норму значениями АФА и 63 женщины с отсутствием АФА. Женщины с циркуляцией АФА получали профилактические дозы НМГ и низкие дозы АСК (75 мг в сутки). Все женщины с наличием АФА были разделены на 2 группы: 1 (основная) группа – 77 женщин с АФС или циркуляцией АФА, проходившие лечение бесплодия с использованием методов ЭКО (ЭКО/ICSI) и получавшие ВВИГ (Интралект, «Биотест фарма», Германия) в дополнение к низким дозам АСК и профилактическим дозам НМГ; 2 группа (сравнения) – 51 женщина с АФС или циркуляцией АФА, проходившие лечение бесплодия с использованием методов ЭКО (ЭКО/ICSI) и получавшие только низкие дозы АСК и профилактические дозы НМГ.

Контрольную группу составили 63 женщины с отсутствием АФА, проходившие лечение бесплодия с использованием методов ЭКО (ЭКО/ICSI).

Пациентки основной группы получали ВВИГ в курсовой дозе 300 мл (15 г): 3 инфузии по 100 мл (5 г) внутривенно капельно с интервалом в 5-7 дней. Лечение начинали на 1-3 день стимуляции овуляции в протоколе ЭКО с антагонистами ГнРГ, второе введение ВВИГ выполнялась на 7-9 день комбинированной стимуляции суперовуляции (100 мл), третье – на 13-15 день протокола. Все инфузии выполнялись до переноса эмбрионов (ПЭ) в полость матки.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, USA) и «Statistica v 10.0» (StatSoft Inc., USA). Параметры распределения признаков в выборке оценивали при помощи критерия Колмагорова-Смирнова. Для оценки межгрупповых различий при нормальном

распределении количественных данных использовали критерий Стьюдента; при распределении, отличающемся от нормального, использовали критерий Манна-Уитни. Статистическая обработка качественных признаков проводилась при анализе четырехпольных таблиц 2×2 с применением критерия χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса – при абсолютной частоте признака менее 10 и двустороннего точного критерия Фишера – при частоте одного из признаков менее пяти. Гипотезу о равенстве двух значений отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток всех групп составил $32,13 \pm 3,44$ лет (ДИ 95% 31,6-32,62). Все женщины были сопоставимы по возрасту, характеристике репродуктивной и менструальной функции, акушерско-гинекологическому и соматическому анамнезу.

В группе женщин с циркуляцией АФА 42 женщины (32,8%) имели невынашивание в анамнезе (от 1 до 3), в том числе после ЭКО (ЭКО/ICSI). У 3 женщин в анамнезе было невынашивание после 10 недель беременности, у 4 – преждевременные роды до 34 недель; 47 женщин (36,7%) имели в анамнезе 3 и более неудачных попыток (ЭКО/ICSI). Большая часть женщин 58,6% (75/128) имели первичное бесплодие. В анамнезе у женщин с АФА не было выявлено ТЭО.

Из анализа результативности были исключены 36 женщин (14 женщин из 1 группы, 9 женщин из 2 группы и 13 – из группы контроля) по причине отсутствия оплодотворения, остановки в развитии или неудовлетворительного качества эмбрионов и синдрома гиперстимуляции яичников.

Обследованные женщины в 1 и 2 группах были сопоставимы по частоте выявления различных видов АФА: антитела к кардиолипину – у 22,07% и 15,69%, антитела к фосфатидилсерину – у 11,68% и 7,8%, антитела к фосфатидилинозитолу – у 9% и 5,89%, антитела к фосфатидиловой кислоте – у 9% и 3,92%, антитела к β_2 -гликопротеину I – у 31,16% и 19,6%, антитела к аннексину V – у 11,69% и 15,69%, антитела к протромбину – у 3,89% и 9,8%, ВА – у 51,94% и 62,74%, соответственно.

По результатам определения АФА у 15 женщин был установлен диагноз АФС. В соответствии с международными критериями диагностики, в 1 группе АФС был диагностирован у 11 женщин (14,29%), во 2 группе – у 4 женщин (7,84%), но данные различия не были значимы ($p > 0,05$).

Сравнение показателей результативности протоколов ЭКО (ЭКО/ICSI) у 51 женщины с циркуляцией АФА, не получавших ВВИГ (2 группа), с группой женщин с отсутствием АФА выявило значимые различия в частоте доклинических потерь беременности – проценте регистрации клинической беременности от числа женщин с положительным результатом анализа на β -ХГЧ (табл. 1). У женщин с циркуляцией АФА, не получавших ВВИГ, частота подтверждения клиниче-

Группа	n	Отн. % (абс.)	Значение статистики, уровень р (ст.св. = 1)
Частота регистрации положительного анализа на β-ХГЧ (на цикл)			
Группа сравнения	42	35,71% (15)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	32% (16)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота регистрации положительного анализа на β-ХГЧ (на перенос эмбриона)			
Группа сравнения	42	35,71% (15)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	32% (16)	
(АФА-ВВИГ-)			
Процент регистрации клинической беременности от числа женщин с положительным результатом анализа на β-ХГЧ			
Группа сравнения	15	60% (9)	р = 0,033
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	16	93,75% (15)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота клинической беременности (на цикл)			
Группа сравнения	42	21,43% (9)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	32% (15)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота клинической беременности (на перенос эмбрионов)			
Группа сравнения	42	21,43% (9)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	32% (15)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота невынашивания беременности до 10 недель			
Группа сравнения (АФА+ВВИГ-)	15	46,67% (7)	р > 0,05
Группа контроля	16	25% (4)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота невынашивания после 10 недель			
Группа сравнения	15	–	
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	16	–	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота родов			
Группа сравнения	42	19,05% (8)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	24% (12)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота неудачных попыток ЭКО (ЭКО/ICSI)			
Группа сравнения	42	80,95% (34)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	76% (38)	
(АФА-ВВИГ-)			

Таблица 1. Результаты программ ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с АФА и женщин без АФА.

Table 1. The outcomes of IVF (IVF/ICSI) programs in women with and without APA.

ской беременности по УЗИ от числа женщин с положительным анализом на β -ХГЧ была значимо ниже по сравнению с женщинами без АФА.

В данном исследовании не выявлено различий в частоте имплантации между женщинами с циркуляцией АФА, не получавшими ВВИГ, и контрольной группой женщин без АФА, о чем упоминается в международной литературе [12]. Полученный нами результат можно объяснить тем, что пациентки из 2 группы получали НМГ и низкие дозы АСК. Применение НМГ, нефракционированного гепарина и низких доз АСК ассоциировано с улучшением результативности ВРТ [4, 28]. Тем не менее, несмотря на данную терапию, у

женщин с циркуляцией АФА наблюдалась большая частота доклинических потерь беременности.

Оценка эффективности добавления ВВИГ к стандартной терапии НМГ и АСК у женщин с циркуляцией АФА в отношении результативности программ ЭКО (ЭКО/ICSI) по отношению к женщинам с АФА, сопоставимым по акушерско-гинекологическому и соматическому анамнезу, но получавшим только терапию НМГ и АСК, продемонстрировала значимые различия в частоте клинической беременности и проценте доклинических потерь беременности (табл. 2).

Частота клинической беременности была выше на 18% (на цикл) и на 22% (на ПЭ) у женщин, получавших

Группа	n	Отн.% (абс.)	Значение статистики, уровень р (ст.св. = 1)
Частота регистрации положительного анализа на β-ХГЧ (на цикл)			
Основная группа	63	47,62% (30)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	35,71% (15)	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота регистрации положительного анализа на β-ХГЧ (на перенос эмбриона)			
Основная группа	62	48,39% (30)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	35,71% (15)	
(АФА+ВВИГ-)			
Процент регистрации клинической беременности от числа женщин с положительным результатом анализа на β-ХГЧ			
Основная группа	30	93,33% (28)	р = 0,019
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	15	60% (9)	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота клинической беременности (на цикл)			
Основная группа	63	44,44% (28)	р = 0,025
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	21,43% (9)	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота клинической беременности (на перенос эмбрионов)			
Основная группа	62	45,16% (28)	р = 0,021
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	21,43% (9)	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота невынашивания беременности до 10 недель			
Основная группа	30	26,67% (8)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	15	46,67% (7)	
(АФА+ВВИГ-)			

Таблица 2. Результаты программ ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с АФА, получавших и не получавших ВВИГ.

Table 2. The outcomes of IVF (IVF/ICSI) programs in women with APA treated or non-treated with IVIG.

Группа	п	Отн. % (абс.)	Значение статистики, уровень р (ст.св. = 1)
Частота невынашивания после 10 недель			
Основная группа	30	3,33% (1)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	15	–	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота родов			
Основная группа	63	33,33% (21)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	19,05% (8)	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота неудачных попыток ЭКО (ЭКО/ICSI)			
Основная группа	63	66,67% (42)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	80,95% (34)	
(АФА+ВВИГ-)			

Таблица 2 (продолжение). Результаты программ ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с АФА, получавших и не получавших ВВИГ.

Table 2 (continuation). The outcomes of IVF (IVF/ICSI) programs in women with APA treated or non-treated with IVIG.

ВВИГ, по сравнению с женщинами, получившими только терапию НМГ и АСК – 37,66% и 19,61% ($p = 0,025$ на цикл), 42,65% и 20,41% ($p = 0,012$ на ПЭ).

Частота регистрации клинической беременности у пациенток с положительным β -ХГЧ, была значимо выше в группе женщин с АФА, получавших ВВИГ, по сравнению с женщинами с АФА без применения ВВИГ ($90,62 \pm 62,5\%$; $p = 0,019$), что говорит об уменьшении доклинических потерь беременности при применении ВВИГ.

Частота невынашивания беременности до 10 недель была на 20% ниже у женщин 1 группы, получавших ВВИГ, по сравнению со 2 группой, однако не была статистически значима. Частота родов была выше в 1 группе на 14% в сопоставлении со 2 группой, однако различия были также статистически незначимы.

Отсутствие различий в частоте невынашивания и частоте родов может быть объяснено тем, что большая часть женщин из 1 группы получали ВВИГ только в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI). В большинстве исследований, посвященных применению ВВИГ у женщин с бесплодием, введение иммуноглобулинов продолжалось после окончания протокола ЭКО [27, 29, 30]. В

нашем исследовании среди женщин, получивших ВВИГ в протоколе ЭКО, продолжили его применение в I триместре беременности 18 женщин. Второй курс ВВИГ начинался при регистрации плодного яйца по данным УЗИ и проводился в курсовой дозе 300 мл (15 г): по 100 мл (5 г) внутривенно капельно 1 раз в 5-7 дней трижды. Среди женщин, получивших ВВИГ в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) и I триместре беременности, частота родов составила 83,3% (15/18), что было на 33,3% больше ($p > 0,05$) по сравнению с женщинами, получившими ВВИГ только в протоколе ЭКО – 50% (6/12).

Заключение

Применение иммунотерапии ВВИГ в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с бесплодием и циркуляцией АФА значимо увеличивает частоту регистрации клинической беременности, снижая процент доклинических потерь беременности, но не увеличивает частоту имплантации и частоту родов. Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности применения ВВИГ в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) с продолжением терапии при беременности.

Литература:

- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4 (2): 295-306.
- Agenor A., Bhattacharya S. Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management. *Womens Health (Lond).* 2015; 11 (4): 527-41.
- Coulam C.B., Roussev R. Chemical pregnancies: immunologic and ultrasonographic studies. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 48 (5): 323-8.
- Birkenfeld A., Mukaida T., Minichiello L. et al. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol.* 1994; 31: 65-8.
- Cervera R., Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2008; 14 (4): 359-66.

6. Zou S.H., Yang Z.Z., Zhang P. et al. Autoimmune disorders affect the in vitro fertilization outcome in infertile women. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008; 14 (4): 343-6.
7. Zhong Y.P., Ying Y., Wu H.T. et al. Impact of Anticardiolipin Antibody on the Outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66 (6): 504-9.
8. Машкова Т.Я. Тромбофилии и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 17-21.
9. Стулева Н.С., Хизроева Д.Х., Машкова Т.Я., Абрамян Г.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 6-10.
10. Sanmarco M., Bardin N., Camoin L. et al. Antigenic profile, prevalence, and clinical significance of antiphospholipid antibodies in women referred for in vitro fertilization. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1108: 457-65.
11. Sauer R., Roussev R., Jeyendran R. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2010; 93 (7): 2441-3.
12. Nisio M. Di., Rutjes A.W.S., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118 (10): 2670-8.
13. Hornstein M.D., Davis O. K., Massey J.B. et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000; 73 (2): 330-3.
14. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril*. 2008; 90 (5 Suppl): S172-3.
15. Аверченков В.М., Плагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия*. 2004; 6 (3): 273-81.
16. Sewell W.A.C., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*. 2002; 107 (4): 387-93.
17. Kessel A., Ammuri H., Peri R. et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol*. 2007; 179 (8): 5571-5.
18. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus*. 2013; 22 (1): 6-17.
19. Ruffatti A., Favaro M., Brucato A. et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol*. 2016; 115: 14-9.
20. Tenti S., Chelieschi S., Guidelli G.M. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016; 15 (3): 226-35.
21. Watanabe N., Yamaguchi K., Motomura K. et al. Combination therapy with anticoagulants, corticosteroids and intravenous immunoglobulin for women with severe obstetric antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32 (2): 299-300.
22. Сельков С.А., Зайнулина М.С., Чугунова А.А. и др. Клинико-иммунологическое обоснование использования иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении антифосфолипидного синдрома при беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; LXI (2): 5-11.
23. Чугунова А.А., Зайнулина М.С., Селютин А.В., Сельков С.А. Влияние иммуномодулирующей терапии на клинико-лабораторные показатели беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011; LX (3): 152-60.
24. Чугунова А.А., Зайнулина М.С. Содержание основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток у беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом при лечении препаратами иммуноглобулинов. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 30-5.
25. Чепанов С.В., Соколов Д.И., Шляхтенко Т.Н. и др. Экспериментальное обоснование эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения при акушерской патологии. *Акушерство и гинекология*. 2016; 5: 82-9.
26. Sher G., Zouves C., Feinman M. et al. A rational basis for the use of combined heparin/aspirin and IVIG immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 1998; 39 (6): 391-4.
27. 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.
28. Sher G., Feinman M., Zouves C. et al. High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin. *Hum Reprod*. 1994; 9 (12): 2278-83.
29. Moraru M., Carbone J., Alecsandru D. et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol*. 2012; 68 (1): 75-84.
30. Coulam C.B., Goodman C. Increased pregnancy rates after IVF/ET with intravenous immunoglobulin treatment in women with elevated circulating C56+ cells. *Early Pregnancy*. 2000; 4 (2): 90-8.
7. Zhong Y.P., Ying Y., Wu H.T. et al. Impact of Anticardiolipin Antibody on the Outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66 (6): 504-9.
8. Mashkova T.Ya. Thrombophilia and failure of IVF [Тромбофилия и неудачи ЭКО]. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 17-21 (in Russian).
9. Стулева Н.С., Хизроева Д.Х., Машкова Т.Я., Абрамян Г.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 6-10 (in Russian).
10. Sanmarco M., Bardin N., Camoin L. et al. Antigenic profile, prevalence, and clinical significance of antiphospholipid antibodies in women referred for in vitro fertilization. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1108: 457-65.
11. Sauer R., Roussev R., Jeyendran R. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2010; 93 (7): 2441-3.
12. Nisio M. Di., Rutjes A.W.S., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118 (10): 2670-8.
13. Hornstein M.D., Davis O. K., Massey J.B. et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000; 73 (2): 330-3.
14. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril*. 2008; 90 (5 Suppl): S172-3.
15. Аверченков В.М., Плагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения [Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения]. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004; 6 (3): 273-81 (in Russian).
16. Sewell W.A.C., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*. 2002; 107 (4): 387-93.
17. Kessel A., Ammuri H., Peri R. et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol*. 2007; 179 (8): 5571-5.

References:

1. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (2): 295-306.
2. Agenor A., Bhattacharya S. Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management. *Women's Health (Lond)*. 2015; 11 (4): 527-41.
3. Coulam C.B., Roussev R. Chemical pregnancies: immunologic and ultrasonographic studies. *Am J Reprod Immunol*. 2002; 48 (5): 323-8.
4. Birkenfeld A., Mukaida T., Minichiello L. et al. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol*. 1994; 31: 65-8.
5. Cervera R., Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2008; 14 (4): 359-66.
6. Zou S.H., Yang Z.Z., Zhang P. et al. Autoimmune disorders affect the in vitro fertilization outcome in infertile women. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008; 14 (4): 343-6.
7. Zhong Y.P., Ying Y., Wu H.T. et al. Impact of Anticardiolipin Antibody on the Outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66 (6): 504-9.
8. Mashkova T.Ya. Thrombophilia and failure of IVF [Тромбофилия и неудачи ЭКО]. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 17-21 (in Russian).
9. Стулева Н.С., Хизроева Д.Х., Машкова Т.Я., Абрамян Г.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 6-10 (in Russian).
10. Sanmarco M., Bardin N., Camoin L. et al. Antigenic profile, prevalence, and clinical significance of antiphospholipid antibodies in women referred for in vitro fertilization. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1108: 457-65.
11. Sauer R., Roussev R., Jeyendran R. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2010; 93 (7): 2441-3.
12. Nisio M. Di., Rutjes A.W.S., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118 (10): 2670-8.
13. Hornstein M.D., Davis O. K., Massey J.B. et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000; 73 (2): 330-3.
14. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril*. 2008; 90 (5 Suppl): S172-3.
15. Аверченков В.М., Плагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения [Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения]. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004; 6 (3): 273-81 (in Russian).
16. Sewell W.A.C., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*. 2002; 107 (4): 387-93.
17. Kessel A., Ammuri H., Peri R. et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol*. 2007; 179 (8): 5571-5.

18. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus*. 2013; 22 (1): 6-17.
19. Ruffatti A., Favaro M., Brucato A. et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol*. 2016; 115: 14-9.
20. Tenti S., Cheleschi S., Guidelli G.M. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016; 15 (3): 226-35.
21. Watanabe N., Yamaguchi K., Motomura K. et al. Combination therapy with anticoagulants, corticosteroids and intravenous immunoglobulin for women with severe obstetric antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32 (2): 299-300.
22. Selkov S.A., Zainulina M.S., Chugunova A.A. et al. Clinical and immunological substantiation of the use of immunoglobulins for intravenous administration in the treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy [Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie ispol'zovaniya immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya v lechenii antifosfolipidnogo sindroma pri beremennosti]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2012; LXI (2): 5-11 (in Russian).
23. Chugunova A.A., Zainulina M.S., Selyutin A.V., Selkov S.A. Influence of immunomodulating therapy on clinico-laboratory indicators of pregnant women with miscarriages and antiphospholipid syndrome [Vliyaniye immunomoduliruyushchej terapii na kliniko-laboratornye pokazateli beremennyh s nevynashivaniem i antifosfolipidnym sindromom]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2011; LX (3): 152-60 (in Russian).
24. Chugunova A.A., Zainulina M.S. The content of the main subpopulations of immunocompetent cells in pregnant women with miscarriages and antiphospholipid syndrome in the treatment of immunoglobulin preparations [Soderzhanie osnovnyh subpopulyacij immunokompetentnyh kletok u beremennyh s nevynashivaniem i antifosfolipidnym sindromom pri lechenii preparatami immunoglobulinov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 2: 30-5 (in Russian).
25. Chepanov S.V., Sokolov D.I., Shlyakhtenko T.N. et al. Experimental substantiation of endothelioprotective effect of immunoglobulins for intravenous administration in obstetric pathology [Eksperimental'noe obosnovanie ehndotelioprotektivnogo effekta immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya pri akusherskoj patologii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 5: 82-9 (in Russian).
26. Sher G., Zouves C., Feinman M. et al. A rational basis for the use of combined heparin/aspirin and IVIG immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 1998; 39 (6): 391-4.
27. 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.
28. Sher G., Feinman M., Zouves C. et al. High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin. *Hum Reprod*. 1994; 9 (12): 2278-83.
29. Moraru M., Carbone J., Alecsandru D. et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol*. 2012; 68 (1): 75-84.
30. Coulam C.B., Goodman C. Increased pregnancy rates after IVF/ET with intravenous immunoglobulin treatment in women with elevated circulating C56+ cells. *Early Pregnancy*. 2000; 4 (2): 90-8.

Сведения об авторах:

Кривонос Марина Ивановна – аспирант ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: Менделеевская линия, 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: mmirashvili@yandex.ru.

Зайнулина Марина Сабировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Адрес: ул. Льва Толстого, 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Главный врач СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева». Адрес: ул. Маяковского, 5, Санкт-Петербург, Россия, 192014. E-mail: zainulina@yandex.ru.

Корнюшина Екатерина Амировна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии беременности ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: Менделеевская линия, 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: hapacheva@yandex.ru.

Чепанов Сергей Владимирович – врач клинической лабораторной диагностики отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: Менделеевская линия, 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: chepanovsv@gmail.com.

Сельков Сергей Алексеевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: Менделеевская линия, 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: selkovsa@mail.ru.

About the authors:

Krivos Marina Ivanovna – post-graduate student, RI of OGR n.a. D.O. Ott. Address: Mendelevskaya liniya, 3, Saint Petersburg, Russia, 190034. E-mail: mmirashvili@yandex.ru.

Zainulina Marina Sabirovna – MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, I.P. Pavlov FSPb SMU HM of RF. Address: ul. L'va Tolstogo, 6/8, Saint Petersburg, Russia, 197022. Physician-in-Chief, V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6. Address: ul. Mayakovskogo, 5, Saint Petersburg, Russia, 192014. E-mail: zainulina@yandex.ru.

Kornyushina Ekaterina Amirovna – PhD, Senior Researcher, Department of Pregnancy Pathology, RI of OGR n.a. D.O. Ott. Address: Mendelevskaya liniya, 3, Saint Petersburg, Russia, 190034. E-mail: hapacheva@yandex.ru.

Chepanov Sergey Vladimirovich – doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Immunology and Intercellular Interactions, RI of OGR n.a. D.O. Ott. Address: Mendelevskaya liniya, 3, Saint Petersburg, Russia, 190034. E-mail: chepanovsv@gmail.com.

Selkov Sergey Alekseevich – MD, Professor, Honored Scientist of RF, Head of Department of Immunology and Intercellular Interactions, RI of OGR n.a. D.O. Ott. Address: Mendelevskaya liniya, 3, Saint Petersburg, Russia, 190034. E-mail: selkovsa@mail.ru.