

Подходы к реализации репродуктивной функции у женщин с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Г.А. Власова^{✉1}, С.Г. Перминова¹, Н.М. Кошелева²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить безопасность и эффективность применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у больных системной красной волчанкой (СКВ) с/без сопутствующего антифосфолипидного синдрома (АФЛС).

Материалы и методы. В наблюдательное исследование включены 26 больных достоверной СКВ, 7 из которых – с сопутствующим АФЛС и нарушениями репродуктивной функции. Анализ причин нарушения фертильности основывался на данных анамнеза и комплексного обследования, которые, как и факторы риска возможных осложнений, определяли выбор программ ВРТ.

Результаты. У 23 из 26 пациенток было диагностировано бесплодие (в 14 случаях – первичное и 9 – вторичное), у 3 – привычное невынашивание беременности. Основными этиологическими факторами бесплодия были трубный (n=6), мужской (n=8) и их сочетание (n=3), в 9 случаях генез бесплодия остался неясным. Десять больных с волчаночным нефритом в анамнезе имели сниженный овариальный резерв. Всего 23 пациенткам с бесплодием проведено 33 программы экстракорпорального оплодотворения. Было зарегистрировано 11 (33%) клинических беременностей, из которых 7 завершились рождением живого ребенка. Случаев тяжелого обострения СКВ и тромботических осложнений не зарегистрировано.

Заключение. ВРТ могут применяться у больных СКВ с/без АФЛС при условии компенсации основного заболевания и профилактики осложнений. Эффективность программ ВРТ сопоставима с таковой в общей популяции. Для окончательного суждения о безопасности различных программ ВРТ при СКВ с/без АФЛС необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, фертильность, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Власова Г.А., Перминова С.Г., Кошелева Н.М. Подходы к реализации репродуктивной функции у женщин с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Гинекология. 2021; 23 (2): 167–172. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200739

ORIGINAL ARTICLE

Approaches to the realization of reproductive function in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

Galina A. Vlasova^{✉1}, Svetlana G. Perminova¹, Nadezhda M. Kosheleva²

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the safety and efficacy of assisted reproductive technology (ART) programs in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with/without comorbid antiphospholipid syndrome (APLS).

Materials and methods. The observational study included 26 patients with diagnosed SLE, of whom 7 women had comorbid APLS and disorders of reproductive function. The analysis of the causes of impaired fertility was based on history and comprehensive examination data, which, along with risk factors for possible complications, determined the choice of ART programs.

Results. In 23 of 26 patients, infertility (primary: 14, secondary: 9) was diagnosed, and 3 patients were diagnosed with repeated miscarriage. The main etiological factors of infertility were tubal (n=6), male (n=8) and their combination (n=3); in 9 cases the etiology of infertility remained unclear. 10 patients with a history of lupus nephritis had a reduced ovarian reserve. In total, 23 infertile patients underwent 33 in vitro fertilization programs. 11 (33%) clinical pregnancies were registered, of which 7 ended in live birth. There were no cases of severe exacerbation of SLE and thrombotic complications.

Conclusion. ART can be used in patients with SLE with / without APLS, if the underlying disease is compensated for and prevention for complications is used. The effectiveness of ART programs is comparable to that in the general population. Further research is needed to make a final judgment on the safety of various ART programs in SLE with/without APLS.

Key words: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, fertility, infertility, assisted reproductive technologies

For citation: Vlasova GA, Perminova SG, Kosheleva NM. Approaches to the realization of reproductive function in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Gynecology. 2021; 23 (2): 167–172. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200739

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Власова Галина Алексеевна** – аспирант 1-го гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: galinavlasova089@gmail.com

Перминова Светлана Григорьевна – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. 1-го гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: perisvet@list.ru

Кошелева Надежда Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: nadkosheleva@yandex.ru

[✉]**Galina A. Vlasova** – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: galinavlasova089@gmail.com

Svetlana G. Perminova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: perisvet@list.ru

Nadezhda M. Kosheleva – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: nadkosheleva@yandex.ru

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное воспалительное аутоиммунное заболевание неясной этиологии, характеризующееся продукцией специфических аутоантител и широким спектром клинических и иммунологических проявлений, которые могут включать в себя поражения кожи, опорно-двигательного аппарата, почек, серозных оболочек, нервной системы и сосудов. Ключевыми патофизиологическими механизмами развития этого заболевания являются генерация аутоантител и отложение комплексов типа «антиген–антитело» в базальных мембранах внутренних органов, где они вызывают воспалительные реакции. Клинические формы СКВ могут быть различными, однако течение заболевания зачастую имеет волнообразный характер с периодами обострения и ремиссий [1, 2]. Более высокая распространенность СКВ среди женщин репродуктивного возраста объясняется влиянием эстрогенов на иммунную систему [3]. Ряд исследований подтверждает потенциальную роль гормональных факторов в предрасположенности к СКВ. Так, по результатам исследования R. Lahita и соавт. (1999 г.), соотношение женщин и мужчин, больных СКВ, составляет 3:1 у детей до пубертатного периода, тогда как у взрослых это соотношение увеличивается до 15:1 в репродуктивном возрасте, а после наступления менопаузы снижается до 8:1. По последним данным, соотношение пациенток с СКВ между взрослыми женщинами и мужчинами составляет 9:1 [4, 5].

СКВ нередко ассоциирована с наличием антифосфолипидных антител (аАФЛ) и антифосфолипидного синдрома (АФЛС). АФЛС представляет собой патологию, при которой аутоантитела продуцируются к множеству фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. Клиническими проявлениями АФЛС являются тромбозы сосудов, а также такие осложнения беременности, как привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода или преждевременные роды (до 34 нед гестации), вызванные плацентарной недостаточностью, преэклампсией и эклампсией [6]. До последнего времени выделяли 2 основные формы АФЛС: вторичный АФЛС, связанный с СКВ или другим соматическим заболеванием, и первичный АФЛС, который рассматривался как самостоятельная нозологическая форма. Однако, учитывая, что в ряде случаев первичный АФЛС может быть вариантом дебюта СКВ, на сегодняшний день данную классификацию практически не используют [7].

Фертильность у пациенток с СКВ может быть снижена за счет следующих механизмов: аменореи, которая может развиваться на фоне обострения заболевания, вторичной недостаточности яичников вследствие гонадотоксичной терапии [8], а также влияния антинуклеарных антител и аАФЛ [9]. При отсутствии серьезных осложнений заболевания и цитотоксической терапии в анамнезе фертильность у женщин с СКВ сопоставима с общепопуляционной. Однако, как и в общей популяции, среди больных СКВ и АФЛС встречаются случаи бесплодия, обусловленного различными факторами, и данной группе пациенток могут быть необходимы программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [10]. В свою очередь, гормональная стимуляция яичников, ассоциированная с повышением уровня эстрогенов, у женщин с СКВ может приводить к обострению основного заболевания и повышению риска тромбозов. Реализация программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в этом случае требует осторожного подхода и должна осуществляться совместно с ревматологом. При проведении овариальной стимуляции, с одной стороны, должны быть учтены возможные риски обострения основного заболева-

ния и тромбозов, а с другой стороны, стимуляция функции яичников должна быть достаточной для получения ооцитов в случае снижения овариального резерва [11].

Снижение овариального резерва у данной группы пациенток чаще всего ассоциировано с применением гонадотоксичной терапии. Так, при тяжелом течении СКВ с наличием волчаночного нефрита терапией выбора является циклофосфамид (СУС), обладающий выраженным цитостатическим действием. Зачастую препарат комбинируют с большими дозами глюкокортикоидов и назначают в пульсовом режиме. К другим препаратам, способным оказывать отрицательное действие на состояние репродуктивной системы при СКВ, относят иммуносупрессанты – азатиоприн и микофенолата мофетил [12]. Следует отметить, что СУС является единственным препаратом, отрицательное влияние которого на состояние овариального резерва доказано. Влияние других групп препаратов на женскую репродуктивную систему остается противоречивым и требует дальнейшего изучения [13].

Учитывая, что до настоящего времени возможность проведения программ ВРТ у женщин с СКВ с/без АФЛС была строго ограничена возможными рисками обострения основного заболевания, существует небольшое количество данных по вопросу эффективности и безопасности программ ЭКО у этого контингента больных. Большинство имеющихся исследований представлено отдельными клиническими случаями [8].

Цель исследования – оценка репродуктивной функции, а также эффективности и безопасности программ ЭКО у женщин, больных СКВ с/без АФЛС.

Материалы и методы

В наблюдательное ретроспективное исследование включены 26 пациенток с достоверным диагнозом СКВ с/без АФЛС и нарушениями репродуктивной функции, обследованных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в период с июля 2017 по август 2020 г. Объем выборки определялся числом больных с заданным диагнозом, выявленным в указанный период.

Всем пациенткам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», они также наблюдались у ревматолога ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» до, через 1–3 мес после включения в программу ВРТ, а также в течение всей беременности. Ими подписано информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование являлись: достоверный диагноз СКВ (согласно критериям EULAR/ACR, 2019) и/или АФЛС (согласно Саппоровским критериям, 2006) [14], проблемы с реализацией репродуктивной функции, возраст от 18 до 42 лет. Критерии невключения: недостоверный диагноз СКВ и/или АФЛС, возраст более 42 лет.

Антимюллеров гормон (АМГ) определяли количественно с использованием стандартного хемилюминисцентного анализа на парамагнитных частицах в сыворотке крови. Нормативные значения АМГ – 1,0–10,6 нг/мл. Значение <1 нг/мл рассматривалось как снижение овариального резерва пациенток.

Исследование на волчаночный антикоагулянт (ВА) проводили на автоматическом коагулометре Sysmex CA-560 с использованием скринингового (BA1) и подтверждающего (BA2) тестов с наборами фирмы Dade Behring (США). Исследование на антитела к кардиолипину (аКЛ) проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), используя коммерческие наборы Orgentec. Верхняя граница нормы составляла 23 GPL для иммуноглобулина (Ig) G-аКЛ и 26 MPL для IgM-аКЛ. При интерпретации

Клинико-anamnestическая и лабораторная характеристики 26 больных СКВ с/без АФЛС**Clinical-anamnetic and laboratory characteristics of 26 patients with SLE with / without APLS**

Параметры	n	%
Бесплодие:	23	88
• первичное	14	61
• вторичное	9	39
Привычное невынашивание беременности	3	12
Снижение овариального резерва	10	43
АМГ, Me [25; 75-й перцентиль], нг/мл	1,35 [0,6; 2,5]	
Причины бесплодия		
Трубный фактор	5	22
Мужской фактор	8	35
Сочетанное бесплодие	3	13
Неясный генез	9	39

результатов использовались не абсолютные значения в GPL и MPL, а уровни позитивности для IgG-аКЛ: >80 GPL – высокопозитивный, 40–80 GPL – умеренно позитивный, 23–40 GPL – низкопозитивный, <23 GPL – негативный; для IgM-аКЛ: >45 MPL – высокопозитивный, 35–45 MPL – умеренно позитивный, 26–35 MPL – низкопозитивный, <26 MPL – негативный. Согласно международным критериям, диагностическими считали высоко- и умеренно позитивные результаты. По инструкции фирмы-изготовителя IgG и IgM антитела к β 2-гликопротеину 1 (α 2ГП1) определяли методом ELISA (ORG 521 α 2ГП1 IgG/IgM).

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 for Windows (Stat Soft Inc., USA). Для количественных переменных проводились тесты на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа. Количественные переменные описывались следующими статистиками: медианой (Me) и интерквартильным размахом [25; 75-й перцентили], качественные переменные – абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных составил 34,5 [28; 37] года, средняя длительность заболевания – 13,5 [8; 17] года. Течение основного заболевания расценивалось как острое в 2 (8%) случаях, подострое – в 2 (8%) случаях, хроническое – в 22 (84%) случаях. На момент включения в исследование преобладали пациентки с низкой активностью СКВ, а также больные в стадии медикаментозной ремиссии ($n=14$ (54%) и $n=8$ (31%) соответственно), 3 (11%) пациентки имели умеренную, 1 (4%) – высокую активность болезни. Средний балл по индексу активности СКВ SLEDAI в исследуемой группе соответствовал 4 [2; 6]. В 6 (23%) случаях имело место ювенильное начало болезни. Волчаночный нефрит как проявление заболевания был установлен в 9 (35%) случаях, при этом все пациентки с волчаночным нефритом ранее получали цитотоксические препараты.

АФЛС в сочетании с СКВ был диагностирован у 7 (27%) пациенток и проявлялся: тромбозами вен нижних конечностей в 2 случаях, невынашиванием беременности в 1 случае, ранними репродуктивными потерями в 4 случаях,

антенатальной гибелью плода в 2 случаях и развитием преэклампсии у 1 пациентки. По данным лабораторных исследований: ВА был выявлен у 4 пациенток, аКЛ – у 2, α 2ГП1 – у одной пациентки. В 1 случае наблюдалась тройная серопозитивность по аАФЛ.

Терапия основного заболевания включала: СYC [$n=9$ (35%)], гидроксихлорохин [$n=26$ (100%)], метипред [$n=25$ (96%)] внутрь в средней дозе 10 [8; 12] мг/сут, азатиоприн [$n=4$ (15%)], микофенолата мофетил [$n=2$ (8%)], ритуксимаб [$n=1$ (4%)], низкомолекулярные гепарины – НМГ [$n=7$ (27%)] в сочетании с профилактической дозой ацетилсалициловой кислоты [$n=4$ (15%)].

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза бесплодие было выявлено у 23 (88%) женщин, в 3 (12%) случаях у пациенток с диагностированным АФЛС имело место привычное невынашивание беременности. Анализ клинико-anamnestических данных показал, что средняя длительность бесплодия составила 5 [2; 8] лет. Первичное бесплодие наблюдалось в 14 (61%), вторичное – в 9 (39%) случаях. Вклад различных факторов бесплодия распределялся следующим образом: трубно-перитонеальный фактор был установлен у 5 (22%) пациенток, мужской фактор – у 8 (35%) пациенток, сочетанное бесплодие – у 1 (4%) пациентки. В 9 (39%) случаях имело место бесплодие неясного генеза. Среднее значение АМГ составило 1,35 [0,6; 2,5] нг/мл. Снижение овариального резерва наблюдалось в 10 (43%) случаях. Более 1/2 пациенток с СКВ и сниженным овариальным резервом – 6 (60%) – получали цитотоксическую терапию в связи с волчаночным нефритом (см. таблицу).

Всем женщинам с верифицированным бесплодием ($n=23$) было проведено 33 программы ЭКО, закончившиеся переносом эмбрионов (от 1 до 3, среднее значение циклов на пациентку – 1,4). Из 33 программ было проведено 28 стимулированных циклов, 2 программы с забором ооцита в естественном цикле и 3 программы с использованием донорских ооцитов. Средний возраст пациенток в программах ЭКО составил 34 [27; 37] года.

Все пациентки при включении в программу ЭКО имели стабильно низкую активность или ремиссию СКВ на протяжении не менее 6 предшествующих месяцев. Слабое обострение СКВ в течение 3 мес после проведения программы наблюдалось у 2 (9%) больных: в одном случае было выявлено обострение кожной формы заболевания и в одном случае – ухудшение лабораторных показателей – снижение компонентов комплемента C3 и C4.

У пациенток с АФЛС не было эпизодов тромбоза и тромбоза в течение 2 лет до начала программы ЭКО и после его проведения. Все пациентки с АФЛС во время проведения программы получали антикоагулянтную и антиагрегантную терапию.

Стимуляция яичников проводилась в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ); при этом пациенткам с высокой и умеренной активностью заболевания ($n=4$) был предложен разработанный модифицированный клинический протокол овариальной стимуляции. Стимуляция яичников проводилась в протоколе с антагонистами ГнРГ и начиналась с 4–5-го дня менструального цикла. Протокол также характеризовался менее продолжительной стимуляцией яичников (стимуляция в среднем занимала 7 дней) и более ранним введением антагониста ГнРГ с целью минимизации риска гиперэстрогении. Больные СКВ с АФЛС получали терапию НМГ (эноксипарин натрия 40 мг/сут подкожно) с 1-го дня стимуляции до введения триггера овуляции (хорионический гонадотропин) с возобновлением терапии со следующего дня после трансвагинальной пункции. Двум



пациенткам ранее была проведена программа ЭКО с забором ооцитов в естественном цикле в связи с высокой активностью основного заболевания и наличием противопоказаний к овариальной стимуляции по заключению ревматолога.

Программа ЭКО с использованием ооцитов донора была проведена 3 пациенткам: в 2 случаях основанием для выбора донорского материала послужили крайне низкий овариальный резерв и невозможность получения собственных ооцитов, в 1 случае – наличие хромосомной аномалии у пациентки (Робертсоновская транслокация).

В связи с тяжелым течением СКВ и наличием противопоказаний для вынашивания беременности 2 пациенткам были проведены программы ЭКО с целью криоконсервации эмбрионов для последующей программы суррогатного материнства.

В результате проведенных программ ЭКО всего зарегистрировано 11 (33%) клинических беременностей. В 7 случаях беременность завершилась рождением живого ребенка. В 2 случаях беременность прервалась: у одной пациентки диагностирована неразвивающаяся беременность в сроке 7–8 нед, у другой пациентки с сопутствующим АФЛС произошло самопроизвольное прерывание беременности в сроке 5–6 нед гестации. Две наступившие беременности прогрессируют на данный момент.

В 2 случаях роды произошли через естественные родовые пути, в 5 – выполнена операция кесарева сечения. Показаниями для оперативного родоразрешения послужили: в 1 случае – крупные размеры плода, в 1 случае – преждевременное излитие околоплодных вод и слабость родовой деятельности, в 2 случаях – тяжелая преэклампсия и в 1 – нарушение сердечного ритма и брадикардия плода.

В ходе наблюдения наступили 2 самопроизвольные беременности, закончившиеся своевременными родами через естественные родовые пути с рождением здорового ребенка (см. рисунок).

Обсуждение

Согласно последним данным, наличие аутоиммунного заболевания нельзя рассматривать в качестве основополагающей причины бесплодия [15]. Однако СКВ и другие

аутоиммунные заболевания могут оказывать отрицательное влияние на реализацию репродуктивной функции женщин, что, с одной стороны, обусловлено течением основного заболевания, которое может препятствовать наступлению и вынашиванию беременности, с другой стороны, его терапией, способной отрицательно повлиять на состояние овариального резерва [16].

При исследовании причин нарушения фертильности из наблюдаемых нами 26 больных СКВ, из которых 7 – с сопутствующим АФЛС, у 9 (39%) фактор бесплодия установить не удалось (из них 4 – с СКВ и АФЛС), и отсутствие наступления беременности было расценено как бесплодие неясного генеза.

Среди причин нарушения реализации репродуктивной функции у пациенток с аутоиммунными воспалительными заболеваниями, в том числе СКВ, в литературе обсуждается значение иммунологических нарушений, наблюдаемых у этого контингента больных. Было отмечено, что наличие антинуклеарных антител (ANA), включая антитела к двуспиральной ДНК (анти-dsДНК) и антицентромерные антитела, может ассоциироваться с бесплодием, снижением качества ооцитов и нарушением развития эмбриона в программах ЭКО, а также с повторными потерями беременности на ранних сроках [17].

В ряде исследований установлено, что анти-dsДНК проникают в живые клетки, индуцируя апоптоз, и могут отрицательно влиять на репродуктивные исходы [9, 18]. Так, в исследовании J. Fan и соавт. участвовали 259 женщин, среди которых: 52 женщины с положительным результатом на ANA и анти-dsДНК (ANA+/анти-dsДНК+), 86 – положительными ANA и отрицательными анти-dsДНК (ANA+/анти-dsДНК-) и 121 – отрицательными ANA и анти-dsДНК (ANA-/анти-dsДНК-), прошедшие процедуру ЭКО. В ходе исследования производилось сравнение основных характеристик и результатов ЭКО среди трех групп. Число полученных ооцитов и эмбрионов хорошего качества в группе ANA+/анти-dsДНК+ было ниже, чем в двух других группах. Показатели оплодотворения, имплантации и клинической беременности в группе ANA+/анти-dsДНК+ были самыми низкими, а частота ранних выкидышей была самой высокой [17]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ANA и, в частности, анти-dsДНК способны оказывать отрицательное действие как на результативность программ ЭКО, так и на течение беременности.

В исследованной нами группе среди 26 больных преимущественно с низкой активностью СКВ 7 пациенток имели позитивные анти-dsДНК в титре от 23,5 до 36,7 МЕ/мл (при референсных значениях 0,0–20,0 МЕ/мл). Из 9 пациенток с бесплодием неясного генеза 4 имели позитивные анти-dsДНК, что, вероятно, может свидетельствовать об отрицательном влиянии антител данной группы на фертильность. Следует отметить, что клиническая беременность в результате программы ЭКО наступила лишь у одной пациентки с наличием анти-dsДНК и закончилась самопроизвольным выкидышем в сроке 5–6 нед.

Некоторые исследователи также предполагают наличие связи между присутствием аАФЛ и бесплодием неясного генеза, а также неблагоприятными исходами программ ВРТ [19]. Хорошо известно, АФЛС и наличие аАФЛ связаны с потерей плода. В основе патогенеза АФЛС лежат тромботические эпизоды в венозном и/или артериальном сосудистом русле. При этом типичным клиническим проявлением акушерской патологии при АФЛС может быть потеря плода на фоне сосудистой патологии плаценты во II или III триместре беременности [19]. Однако аАФЛ уча-

ствуют и в других формах потери беременности, включая ранние самопроизвольные выкидыши, нарушения имплантации, плацентации и раннего эмбрионального развития [20]. В настоящее время известно, что одним из антигенов, с которым реагируют вышеуказанные антитела, является β 2ГП1. Считается, что связывание антител с β 2ГП1 отвечает за протромботические эффекты, наблюдаемые при этом синдроме, а также за разрушение молекул адгезии фосфолипидов между различными элементами трофобласта [21]. Если аАФЛ способны влиять на рост и функционирование плаценты, вполне возможно, что они также могут препятствовать имплантации и приводить к бесплодию.

A. Kaider и соавт. при исследовании распространенности аАФЛ и репродуктивной недостаточности оценивали пациентов с повторными потерями беременности, неудачами ЭКО, бесплодием неясного генеза, дисфункцией яичников и эндометриозом. Из пациентов с неудачей ЭКО 27,9% были положительными как минимум по одному аАФЛ, 14,8% имели как минимум два положительных аАФЛ [22].

Однако в исследовании T. Mardesic и соавт. влияния различных антител на результат ЭКО не было найдено никаких связей между аАФЛ и наступлением и развитием беременности. Они пришли к выводу, что аАФЛ не влияют на частоту бесплодия [23]. T. Eldar-Geva и соавт. также исследовали частоту беременностей и живорождений у пациенток с положительными аАФЛ в программах ЭКО. Подгруппа из 56 пациенток с не менее чем двумя неудачными циклами ЭКО была оценена на наличие ВА. Исследователи пришли к выводу, что ни наличие антител, ни уровень их позитивности не влияли на результативность программы ЭКО [24].

Американское общество репродуктивной медицины в 1999 г. выпустило практический бюллетень на основе систематического обзора [25], в котором делается вывод о том, что тестирование на аАФЛ у пациентов, проходящих программы ЭКО, не требуется и лечение серопозитивным пациенткам не показано. К такому же выводу пришли M. Hornstein и соавт. после метаанализа исследований, в которых оценивали аАФЛ и успех программ ЭКО. Не было обнаружено значимой связи между наличием аАФЛ и частотой клинической беременности или живорождений у пациенток, прошедших программу ЭКО, с отношением шансов 0,99 и 1,07 соответственно [26].

В настоящее время убедительных доказательств для рекомендации рутинного тестирования на аАФЛ при бесплодии нет. Однако определение β 2ГП1-зависимых антител (помимо аКЛ и ВА) может позволить в будущем выделить определенные подгруппы больных, у которых наличие аАФЛ может иметь клиническое значение.

В ходе планирования программ ВРТ у больных СКВ с/без АФЛС кроме оценки эффективности различных программ необходимо учитывать их безопасность. Для пациенток данной группы стимуляция яичников несет в себе риск обострения основного заболевания и развития тромботических осложнений, определяя необходимость планирования процедур и совместного динамического наблюдения за больной с лечащим ревматологом. Применение программ ВРТ рекомендуется при отсутствии и/или низкой активности основного заболевания и его стабильности на протяжении не менее 6 предшествующих месяцев, что позволяет минимизировать возможные риски.

В ряде случаев, например у пациенток с высоким риском развития осложнений на фоне овариальной стимуляции, показано проведение программы ЭКО с забором ооцита в естественном цикле. Данная методика обладает более низкой эффективностью по сравнению со стандартной про-

граммой ЭКО, однако может быть показана определенной группе пациенток.

В отдельных случаях возможно применение модифицированных протоколов, снижающих риск гиперэстрогении. В нашем исследовании данные протоколы были разработаны для двух пациенток, которым была успешно проведена программа ЭКО с криоконсервацией генетического материала. Согласно последним рекомендациям, для пациенток с наличием аАФЛ показано применение эмпирической профилактической антикоагулянтной терапии. Риск тромбозов, обусловленный гиперэстрогенией, в данном случае намного превышает риск кровотечения или других осложнений, связанных с применением НМГ [27]. В ходе данного исследования все пациентки с наличием АФЛС и аАФЛ получали профилактическую дозу эноксапарина натрия (40 мг/сут) с 1-го дня стимуляции до введения триггера овуляции и возобновление терапии со следующего дня после трансвагинальной пункции. Пациенткам, у которых наступала беременность, продолжали введение эноксапарина натрия во время беременности.

Важным вопросом для больных СКВ и/или АФЛС является криоконсервация генетического материала. Данная методика может быть рассмотрена в качестве варианта сохранения фертильности в нескольких случаях. Прежде всего сохранение генетического материала можно рекомендовать при планировании иммуносупрессивной цитотоксической терапии, например при использовании СУС. Другим показанием к криоконсервации ооцитов и/или эмбрионов может быть тяжелое течение основного заболевания и наличие противопоказаний к вынашиванию беременности. В этом случае возможна криоконсервация генетического материала с последующим применением программы суррогатного материнства [15]. В ходе исследования также были проанализированы данные пациенток с так называемым акушерским АФЛС, который проявлялся невынашиванием беременности и антенатальной гибелью плода. Пациенткам с такой патологией также может быть рекомендована криоконсервация генетического материала с последующей реализацией программы суррогатного материнства.

Заключение

Таким образом, учитывая результаты проведенного исследования, а также других исследований, посвященных реализации программ ВРТ у больных СКВ и/или АФЛС, считаем, что применение программ ВРТ является эффективным и безопасным при хорошей компенсации основного заболевания, а также при условии профилактики обострений. Однако следует помнить, что у данного контингента больных возможно возникновение осложнений при наступлении и прогрессировании беременности, как со стороны матери, так и со стороны плода, что требует совместного ведения беременности акушером-гинекологом и ревматологом [28].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Geva E, Lerner-Geva L, Burke M, et al. Undiagnosed systemic lupus erythematosus in a cohort of infertile women. *Am J Reprod Immunol*. 2004; 51: 336–40.
2. Madhok R, Wu O. Systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician*. 2007; 76: 1351–3.

3. Oktem O, Hande Y, Hale B, Bulent U. Reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol*. 2016; 117: 57–65.
4. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, et al. Primary Sjogren's syndrome 1976–2005 and associated interstitial lung disease: a population 15 based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013; 3: e003569.
5. Chiche L, Jourde N, Ulmann C, et al. Seasonal variations of systemic lupus erythematosus flares in southern France. *Eur Journal Intern Med*. 2012; 23 (3): 250–4.
6. Baker WF, Bick RL. The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008; 22: 33–52.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 295–306.
8. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril*. 2009; 92 (6): 1803–10. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.033
9. Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology*. 2008; 47 (Suppl. 3): iii38–41.
10. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (3): 76–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
11. Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13 (8): 85–93. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.102
12. Somers EC, Marder W. Infertility-Prevention and Management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017; 43 (2): 75–85. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.12.007
13. Miyakis S, Lockshin MD, 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. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
14. Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, Paidas MJ. The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol*. 2007; 31: 223–6.
15. Brunner HI, Silva CA, Reiff A, et al. Randomized Double-Blinded Dose Escalation Trial of Triptorelin for Ovary Protection in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (5): 1377–85. DOI: 10.1002/art.39024
16. Dias JJ, de Oliveira RM, Abrão MS. Antinuclear antibodies and endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 93 (3): 262–3. DOI: 10.1016/j.ijgo.2006.03.005
17. Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, et al. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2010; 64 (6): 384–92. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00863.x
18. Fan J, Zhong Y, Chen C. Impacts of Anti-dsDNA Antibody on In Vitro Fertilization-Embryo Transfer and Frozen-Thawed Embryo Transfer. *J Immunol Res*. 2017; 2017: 8596181. DOI: 10.1155/2017/8596181
19. Carp HJ, Shoenfeld Y. Anti-phospholipid antibodies and infertility. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 32: 159–61.
20. Di Somone N, Meroni PL, de Papa N, 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. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P
21. Lyden T, Vogt E, Ng AK, et al. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast. *J Reprod Immunol*. 1992; 22: 1–14. DOI: 10.1016/0165-0378(92)90002-1
22. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol*. 1999; 42 (6): 335–46. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1999.tb00110.x
23. Mardesic T, Ulcova-Gallova Z, Huttelova R, et al. The influence of different types of antibodies on in vitro fertilization results. *Am J Reprod Immunol*. 2000; 43: 1–5. DOI: 10.1111/j.8755-8920.2000.430101.x
24. Eldar-Geva T, Wood C, Lolatgis N, et al. Cumulative pregnancy and livebirth rates in women with antiphospholipid antibodies under going assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1999; 14: 1461–6. DOI: 10.1093/humrep/14.6.1461
25. American Society for Reproductive Medicine. A Practice Committee report. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success. Birmingham, AL, USA, 1999; p. 1–3.
26. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000; 73: 330–333. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00498-7
27. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (4): 529–6. DOI: 10.1002/art.41191
28. Shulman A. Safety of IVF under anticoagulant therapy in patients at risk for thromboembolic events. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12: 354–8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU