

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 1

охраняется.

не предназначено для использования
в других целях, кроме предусмотренных
законными способами.

**Течение беременности у женщин
с метаболическим синдромом
с учетом патогенетической роли
тромбофилии**

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Хизроева Д.Х., Машкова Т.М.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

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

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

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) продолжают активно развиваться и становятся частью рутинного подхода к решению проблемы деторождения. Количество детей, рожденных благодаря этим технологиям в Европе, по данным на 2008 г., составило 4,2%. Тем не менее, несмотря на первоначальные существенные положительные сдвиги в результатах и понимании процесса ВРТ, уровень живорождения благодаря данным технологиям на каком-то этапе своего развития остановился, и с недавних пор отсутствуют какие либо свидетельства видимого прогресса. Основными факторами, которые влияют на исход ЭКО и ИКСИ, являются возраст, количество полученных ооцитов, качество

эмбрионов, количество подсаженных эмбрионов, успешная подсадка и качество рецепторного аппарата эндометрия, поэтому в данное время наибольший акцент сделан на экспериментальные методы, направленные на улучшение качества ооцитов и эмбрионов с подбором оптимального количества эмбрионов для подсадки, успешный перенос с адекватной имплантацией и благополучное завершение беременности с рождением живого доношенного плода [2]. Нарушение маточного кровообращения может снижать рецептивность эндометрия, приводя к неудачам имплантации эмбриона. Взаимосвязь тромбофилии с неудачными перинатальными исходами, включая эмбриональные потери, позволяет предположить, что тромбофилия может являться причиной бесплодия, а также повторных неудач имплантации, особенно после ЭКО [8,11].

С целью максимально увеличить количество хороших эмбрионов для переноса и криоконсервации женщины в процессе протокола ЭКО или ИКСИ подвергаются воздействию высоких доз экзогенных гонадотропинов, агонистов или антагонистов Гн-Рг, что вызывает выброс сверхфизиологических уровней эстрадиола, ассоциированный с прокоагулянтными изменениями в системе гемостаза и сопровождается повышенным тромботическим риском. В течение двух недель концентрация эстрадиола повышается более чем в 100 раз. Уровень эстрадиола коррелирует с уровнем фибриногена, Д-димера и активированного протеина С (АРС-резистентность). Стимуляция овуляции сопровождается повышением некоторых циркулирующих коагуляционных факторов: фактора V, фибриногена, фактора фон Виллебранда, маркеров тромбофилии, фрагментов протромбина 1+2 и Д-димера, повреждением функции эндогенных антикоагулянтов; снижением уровней естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина S. Фактически параллельно индуцируется процесс хронического внутрисосудистого свертывания крови.

Присутствие рецепторов для половых гормонов на сосудистых перicyтах свидетельствует о том, что

половые стероиды могут прямо действовать на сосудистую стенку. Половые гормоны вызывают дилатацию периферических вен и снижение скорости кровотока, что согласно триаде Вирхова является одним из факторов, способствующих тромбозу. Недавно было показано, что и периферические артериолы также могут расширяться в процессе стимуляции яичников. Однако только сниженный кровоток редко является единственной причиной активации внутрисосудистого свертывания крови, тем не менее, если тромботический процесс стимулирован, то он усиливается в условиях замедления кровотока или стаза. У женщин с избыточной ответной реакцией на экзогенно вводимые гонадотропины может развиваться синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), который ассоциируется с более глубокими изменениями в системе гемостаза и выраженной гемоконцентрацией. Четкая взаимосвязь между высоким уровнем Д-димера и неудачами ЭКО, несмотря на хороший яичниковый резерв (традиционно прогностически благоприятный фактор), позволяет предположить, что гемостазиологические механизмы играют важную роль в процессах имплантации. У женщин с гиперстимуляцией яичников и наступлением беременности гиперкоагуляция наблюдается еще в течение трех недель после начала СГЯ, а уровень протеина S остается низким.

За последние 5 лет в литературе описано около 1 тыс. случаев тромбозов, в т.ч. тромбозы необычной локализации. Описаны тромбозы глубоких вен конечностей, яремной, подключичной и нижней полой вен. Могут поражаться церебральные, позвоночные, подключичные, сонные, бедренные и брыжеечные артерии, аорта. Тромбозы магистральных сосудов и тромбоз эмболии легочной артерии являются самыми серьезными осложнениями при тяжелых формах СГЯ и наиболее частыми причинами летальных исходов у данного контингента больных [1]. Несмотря на явную взаимосвязь повышенного содержания эндогенных эстрогенов с протромботическим статусом, тромбоз эмболические осложнения редко развиваются до введения человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ) с целью финального созревания ооцита. Эта взаимосвязь поставила под вопрос патологическую роль повышенного содержания эндогенных эстрогенов на систему гемостаза, т.е. основной риск тромбозов ассоциирован с ХГЧ. Таким образом, в условиях стимуляции овуляции на уровни коагуляционных факторов влияют не столько уровни сывороточных концентраций эстрадиола (которые иногда в 10 раз выше, чем в регулярном физиологическом менструальном цикле), сколько биохимические изменения, развивающиеся после индукции овуляции хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ). Достоверно известно, что если после стимуляции овуляции человеческим менопаузальным гонадотропином (МГЧ) концентрация факторов свертывания в фазу пролиферации остается в пределах нормативных значений, то после индукции с помощью ХГЧ

уровни фибриногена, факторов II, V, VII, VIII и IX достоверно увеличиваются, хотя при этом уровень сывороточного эстрадиола снижен. После назначения ХГЧ обнаруживается активация не только коагуляционного каскада, но и фибринолиза, о чем свидетельствуют повышенные концентрации плазминогена, снижение уровня ингибитора α 2-плазмина и повышенные концентрации фибрина/фибриногена (Д-димер). Этот «фибринолитический феномен» развивается спустя несколько дней (обычно через два дня с пиком на 8-й день) после проявления «протромботического феномена». Такой отсроченный фибринолитический ответ свидетельствует о развитии так называемого репаративного фибринолиза в рамках хронического компенсированного ДВС-синдрома (внутрисосудистого микротромбообразования). Гормональная стимуляция суперовуляции при проведении программы ЭКО является мощным активирующим фактором запуска процесса патогенетического микротромбообразования в условиях уже имеющегося гиперкоагуляционного сдвига [7].

Таким образом, у женщин при стимуляции овуляции, которая происходит в случае ВРТ, наблюдается активация коагуляционного каскада наряду с повреждением системы фибринолиза и эти изменения еще более выражены в случае развития синдрома гиперстимуляции яичников. Нормализация параметров гемостаза у таких пациенток происходит с задержкой в несколько недель и сохраняется в период имплантации эмбриона. Но, несмотря на такие колоссальные повреждения в системе гемостаза, тромбоз эмболические осложнения, ассоциированные непосредственно со стимуляцией яичников, достаточно редки и составляют, по данным разных авторов, от 0,08 до 0,11%. Это отражает «мультихитовую» природу венозных тромбоз эмболических состояний, когда необходимо сосуществование нескольких факторов риска одновременно, чтобы произошел эпизод тромбоза. То есть, как и в случае применения оральных контрацептивов и препаратов заместительной гормональной терапии, в результате воздействия экзогенных эстрогенов формируется состояние гиперкоагуляции [5]. Однако для реализации гиперкоагуляции в форме тромбозов и/или тромбоз эмболий, как правило, необходимо наличие других факторов. В первую очередь, к таким факторам следует отнести предсуществующую генетическую и/или приобретенную предрасположенность к тромбозам (скрытые тромбофилические состояния), а также наличие таких факторов риска как курение, ожирение, сахарный диабет, атеросклероз и пр.

По данным литературы, важным фактором, влияющим на результаты ЭКО, является АФС, диагностированный у каждой третьей пациентки с ЭКО (экстракорпоральным оплодотворением), не завершившимся развитием беременности. Антифосфолипидные антитела (АФА) задерживают дифференцировку цитотрофобласта в синцитиотрофобласт и их присутствие в сыворотке крови женщин связано с неблагоприятным

исходом беременности [3]. Молекулы фосфолипидов выполняют адгезивную функцию при формировании синцитиотрофобласта. Иммуногенное состояние возникает при экспозиции поверхностных фосфолипидов (особенно фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина в форме гексагональной фазы II). Антитела к этим фосфолипидам вмешиваются в процесс образования синцитиотрофобласта из цитотрофобласта, что и ведет к задержке синцитиолиза цитотрофобласта. АФА повышают экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и тканевого фактора (TF), что усиливает протромботические механизмы и снижает активность фибринолиза, и также ведет к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта [6]. При АФА имеет место циркуляция в крови антител, иммуноглобулинов класса M, G, A к фосфолипидным детерминантам клеточных мембран. Эти антитела самостоятельно или при образовании комплексов с другими белками плазмы (так называемыми кофакторами – β 2-гликопротеин 1 (β 2-GP1), аннексин V, протромбин и др.) способны повреждать мембраны эндотелия, нарушая баланс в звене естественных антикоагулянтов и ингибиторов свертывания, и провоцировать тромбофилическую ситуацию.

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

Клиническое обследование включало в себя данные анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований.

Возраст пациенток колебался от 23 до 45 лет. Абсолютное большинство обследованных были повторно-беременные с отсутствием беременности в течение 3-17 лет при условии регулярной половой жизни без контрацепции. Из гинекологических заболеваний

у пациенток с неудачами ЭКО или беременностью, наступившей после ЭКО, отмечалось абсолютное трубное бесплодие, связанное с отсутствием обеих маточных труб, трубно-перитонеальное бесплодие, не поддающееся консервативному или хирургическому лечению, одновременно эндокринное бесплодие с невозможностью достижения беременности в течение 12 мес. гормонотерапии, бесплодие, обусловленное эндометриозом при безуспешном его лечении в течение двух лет, бесплодие неясного генеза, установленное после использования всех современных методов лечения, включая лапароскопию. Из исследования были исключены женщины с хромосомными aberrациями, анатомическими дефектами и выраженными эндокринными нарушениями. В группе женщин с неудачами ЭКО, кроме того, был исключен мужской фактор бесплодия.

Критериями тромбофилии были следующие:

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

Также определялся титр антифосфолипидных антител и их кофакторов (антитела к β 2-гликопротеину I (β 2-GPI) IgG/IgM, антитела к аннексину V IgG/IgM и антитела к протромбину IgG/IgM) (см. табл. 1).

Повышенный уровень АФА в группе женщин с неудачами ЭКО в анамнезе был диагностирован у 42,1% пациенток. При этом циркуляция антител к кардиолипину была выявлена лишь у 8,9% женщин с неудачами ЭКО и у одной женщины в группе с наступившей после ЭКО беременностью. Из 75 женщин с АФА и неудачами ЭКО у 59 антитела к кардиолипину отсутствовали, но при этом у этих женщин были выявлены антитела к другим фосфолипидам и их кофакторам. То есть, определение антител к кардиолипину не всегда можно считать информативным. Если проводить определение только антикардиолипиновых антител, то возможно пропустить почти 90% АФА-позитивных

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

Таблица 1. Циркуляция антифосфолипидных антител (скрин), ВА, антител к кардиолипину, аннексину V, β 2-гликопротеину I и протромбину у обследованных пациентов.

женщин с неудачами ЭКО. Обращает на себя внимание высокий процент антител к 2-GPI – 31,4% (56/178 женщин) и к аннексину V – 24,7% (44/178).

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

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

Гипергомоцистеинемия была выявлена у 23,6% женщин.

При анализе структуры генетической тромбофилии в группе женщин с неудачами ЭКО в анамнезе наиболее распространенной формой тромбофилии оказался полиморфизм в гене PAI-1 и был диагностирован у 69,1% пациенток. Полиморфизм I/D в гене тканевого активатора плазминогена был выявлен у 60% женщин. Полиморфизм гена фибриногена 455 G/A – у 41,8%. Полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов обнаружен в 51,0%. Мутация FV Leiden была обнаружена у 3,6% пациенток (гетерозиготная форма). Мутация протромбина G20210A была выявлена у 1,8% – гетерозиготная форма. У 25,5% пациенток был обнаружен полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фактора (АПФ) I/D; у 18,2% пациенток – полиморфизм рецептора к ангиотензину II 1166 A/C.

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

Спектр антифосфолипидных антител разнообразен и в общей сложности доля АФА среди всех 267 женщин, планировавших наступление беременности с помощью ВРТ, составила 32,6%. Из них в структуре причин неудач ЭКО (I группа) повышенный уровень АФА наблюдался у 42,1% пациентов. Среди женщин, беременность у которых наступила с помощью ВРТ (II группа), доля АФА была 19,1%. В группе сравнения циркуляция АФА наблюдалась в 6,3% случаев. В контрольной группе этот уровень составил 3,4%.

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

Базисной являлась терапия противотромботическими препаратами: еще в фертильном цикле перед планированием беременности – аспирин 75 мг; с первых дней гормонального протокола – низкомолекулярный гепарин [4,10]. Доза препарата корректиро-

валась в зависимости от уровней маркеров тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов, веса женщины. Дополнительная терапия: витамины для беременных; фолиевая кислота (у пациенток с гипергомоцистеинемией – не менее 4 г/сут. в качестве базисной терапии + витамины B6, B12); полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3, омега-6).

Кроме того, за 1,5 мес. до программы ЭКО применялся метод гирудотерапии в сочетании с противотромботическими препаратами и витаминами.

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

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

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

Учитывая высокий процент циркуляции АФА при неудачах ЭКО, мы считаем, что высокие титры АФА являются временным противопоказанием к проведению ЭКО. Крайне важно индивидуально оценить ситуацию. Не следует начинать гормональный протокол при заведомо известном высоком титре антифосфолипидных антител или, особенно, сочетании циркуляции ВА, антител к b2-GPI, аннексину V, протромбину (при двух и более сочетаниях). Пациенты с циркуляцией АФА в анамнезе обязаны получать антикоагулянтную терапию с первых дней гормонального протокола. Препаратом первого выбора является НМГ. Перед проведением ЭКО мы рекомендуем провести обследование системы гемостаза. Обследование на наличие АФА и генетической тромбофилии показано всем пациентам с акушерскими осложнениями (неудачи ЭКО, синдром потери плода, ПОНРП, тяжелая преэклампсия и др.), отягощенными личным и семей-

ным тромботическим анамнезом, бесплодием. У пациентов с высоким риском тромбозов антикоагулянтная терапия должна проводиться до начала гормональной стимуляции под строгим контролем маркеров системы гемостаза и с коррекцией дозы в зависимости от анти-Ха активности, Д-димера, уровня АТ III, фибриногена и др. тромбофилических параметров. У женщин с СГЯ в анамнезе целесообразно проводить скрининг на нали-

чие генетических форм тромбофилии и АФС, а также профилактическое применение НМГ.

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

Литература/References:

1. Azem F., Many A., Yovel I., Amit A., Lessing J.B., Kupferminc M.J. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum. Reprod.* 2004; 19 (2): 368-70.
2. Chan W.S., Dixon M.E. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb. Res.* 2008; 121 (6): 713-26.
3. Di Simone N., Meroni P.L., del Papa N., Raschi E., Caliandro D., De Carolis C.S., Khamashta M.A., Atsumi T., Hughes G.R., Balestrieri G. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotrophin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 140-150.
4. Di Simone N., Ferrazzani S., Castellani R., De Carolis S., Mancuso S. and Caruso A. Heparin and low dose aspirin restore placental human chorionic gonadotrophin secretion abolished by antiphospholipid antibody containing sera. *Hum. Reprod.*, 1997; 12: 2061-2065.
5. Fleischer K., Von Vliet H.A., Rosendaal F.R., Rosing J., Tschakivski S., Helmerhorst F.M. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Thromb Res.* 2009; 123 (3): 429-435.
6. Franklin R.D., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2981-2985.
7. Kodama H., Fukuda H., Matsui T., Tanaka T. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome, *Fertil Steril.* 1996 Sep; 66 (3): 417-24.
8. Marcello de Nisio, Anne WS Rutjes, Noemi Ferrante, Gian Mario Tiboni, Franco Cucurullo, Ettore Porreca. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* June 2011; 2670-78.
9. Nelson Sm. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. *Thromb Res.* 2013; 131 (1): 1-3.
10. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod. Update.* 2008 Nov-Dec; 14 (6): 623-45.
11. Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A., Amarin Z.O., Smadi A.Z., Al-Khafaji F.F., Khader Y.S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod.* 2006 Oct; 21 (10): 2694-8.

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Khizroeva J.Kh., Mashkova T.M.

Chair of Obstetrics and Gynaecology of Medical Prophylaxis Faculty of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Abstract: the antiphospholipid antibodies (APA) exert multiple effects on the hemostasis system causing damage to all of its protective components including the endothelial barrier, natural anticoagulant function and endogenous fibrinolysis and activating the platelet phase of hemostasis, which is associated with numerous obstetrical complications and infertility. The question is, what is the frequency of circulating APA in women who underwent IVF failure and whether there is a relationship between the presence of APA and poor reproduction outcome? This study aimed at elucidating the effect of the presence of APA on the outcomes of assisted reproductive technology (ART). A total of 267 women diagnosed with infertility and planning to get pregnant using the assisted reproductive technology (ART) have been examined. The results of examination demonstrated a high prevalence of circulating APA in a group of women who underwent IVF failure. High titers of APA were found in 42.1% of female patients who had undergone IVF failure. The fraction of women in whom fertility treatment using ART succeeded was 19.1%.

Key words: antiphospholipid antibodies, thrombophilia, assisted reproductive technology, in-vitro fertilization, IVF implantation failure.