



## План клинико-лабораторного обследования при невынашиваемости беременности

Зав. лабораторией АНО "ВЕРА" Б.А. Никулин

**Невынашивание, привычный выкидыш** - эти печальные проблемы не всегда связаны с организмом женщины. По статистике, 10 — 15 процентов всех беременностей оканчивается выкидышем. Вы можете о нем не знать — крошечный эмбрион погибает еще до наступления месячных. Та же картина с искусственным оплодотворением (ЭКО): заместительной гормонотерапией организм матери подготовился идеально, только расти, малыш! Однако показатели успешно развивающейся беременности по-прежнему топчутся на 10 — 15 процентах. **В чем же дело?**

### Причины невынашиваемости беременности:

**1. Социально-биологические факторы** (место жительства, сезонность (осень, весна), проф. вредности (радиация, вибрация, химия, соли тяжелых металлов, пестициды), физический труд, возраст, курение, алкоголь, наркотики)  
**2. Генетические** (хромосомные аномалии и генные мутации в результате нарушения мейоза или митоза, трисомия, моносомия – нерасхождение хромосом, полиплоидия – оплодотворение двумя и более сперматозоидами), транслокация сегментов хромосом, несбалансированное число хромосом, мозаицизм, полиморфизм хромосом). **Решение** - Медико-генетическое консультирование (генеалогия), цитогенетическое исследование (кариотипирование)

### 3. Эндокринные

#### (Гипофункция яичников)

- **Неполноценная лютеиновая фаза** (дефицит прогестерона особенно в нагрузочных тестах, дефицит эстрадиола и увеличение эстрогеновых рецепторов)

- **Неполноценная трансформация эндометрия**, недоразвитие желез, стромы, сосудов, белков, факторов роста, избыточное количество провоспалительных цитокинов, отсутствие «окна имплантации», (частые аборт с выскабливанием слизистой, хронический эндометрит)

- **Неполноценное плодное яйцо** не стимулирует выработку гормонов и адгезию к эндометрию

- **Неполноценная имплантация** плодного яйца

**Гиперандрогения (30%)** - избыток андрогенов, 17 Оксипрогестерона, ИПФР-1, ДЭГА-S. Нарушается метаболизм гормонов, что приводит в неполноценной второй фазе и неполноценной трансформации эндометрия. **Надпочечникового генеза (АГС)** – аутосомно-рецессивное заболевание передающееся по наследству через гены 21-гидролазы (CYP21 и CYP21P). Маркеры риска HLA (B14, B35). **Яичникового генеза** (СПКЯ, гирутизм)

**Гиперпролактинемия** (андрогенный эффект избытка пролактина). Нарушается секреция и метаболизм андрогенов (повышен уровень ДЭГА-S, свободного тестостерона, снижен ГСПГ), Тормозится секреция прогестерона

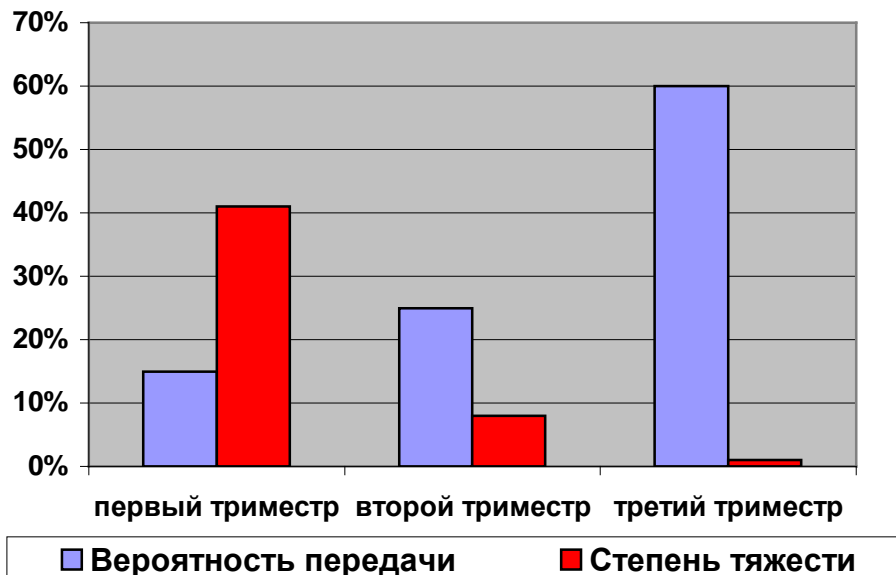
**Гипер- и гипофункция щитовидной железы.** Ведет к нарушению клиренса андрогенов и эстрогенов, возрастанию уровня тестостерона, андростендиона, ГСПГ

### 4. Иммунологические.

**Совместимость супругов по HLA антигенам.** Антитела к чужеродным HLA-антигенам плода фиксируются на плаценте, стимулируя в ней кровоснабжение и формируя полноценное ее развитие. ИК на плаценте являются блокирующими и защищают плод от проникновения иммунных факторов матери в организм плода. Отсутствие сенсibilизации организма матери к плоду приводит к неполноценному

развитию плаценты, к ее отторжению и выкидышу. **При идентичности супругов по 2 и более HLA-антигенам** (гомозиготы), иммунная система матери не распознает антигены плода и не формирует блокирующих факторов иммунного ответа, риск невынашивания – 100%. **Антигены, наличие которых у супругов способствует развитию синдромов:** HLA DQ4, DR4, DR7, DRw53, – АФС, HLA B14 – АГС, HLA B18 – аномалии развития плода. При HLA-фенотипе A19, B8; B13, B15 и DR5 у женщины увеличивается вероятность привычного невынашивания в 5 раз

**Аутогормонные.** АФС (антифосфолипидные антитела), АНА (антиядерные антитела), АСА (антиспермальные антитела). Образование антител к собственным фосфолипидам нарушает процессы имплантации, роста, развития эмбриона и плода,



течение беременности и исход родов, приводя к рецидивирующим сосудистым тромбозам. **Подозрение на АФС** - одна или более неясная смерть плода старше 10 недель, одна или более преждевременные роды до 34 недель из-за эклампсии и плацентарной недостаточности, три и более неясных причин спонтанных выкидышей до 10 недель. **Влияние антифосфолипидных антител на течение беременности:** усиление тромбообразования в микроциркуляторном русле приводит к развитию плацентарной недостаточности, хронической гипоксии и гибели плода вследствие острого нарушения кровообращения в сосудах плаценты. Они прямо повреждают ткани трофобласта в 1 триместре беременности, ингибируют синтез тромбомодулина, которым богаты ворсины хориона, что нарушает формирование плаценты, подавляют фибринолиз, что нарушает естественный процесс регуляции реологических свойств крови. Увеличение натуральных киллеров и провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, TNF ведет к повреждению трофобласта и недостаточности плаценты, гибели эмбриона и плода, Увеличение CD19+5+ лимфоцитов синтезирующих антитела к гормонам приводит к недостаточности лютеиновой фазы и нарушению кровоснабжения плаценты). **5. Инфекционные - TORCH** (первые буквы названий инфекций): Toxoplasmosis, Other: hepatitis B, syphilis, HIV, varicella and herpes zoster, грипп, аденовирусы, Rubella, Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus (HSV), бактериальный вагиноз, хламидии, ИППП. Все проникают через плаценту. Все - тератогенны (вызывают аномалии развития плода). Эффект воздействия на плод определяется гестационным сроком в момент контакта с инфекцией. Проявлениями TORCH-синдрома являются задержка внутриутробного развития (IUGR), мертворождение, преждевременные роды, микроцефалия, гепатоспленомегалия, сыпь, тромбоцитопения, поражения ЦНС, такие как внутримозговые кальцификаты и гидроцефалия. Вероятность передачи наивысшая при инфицировании матери на поздних сроках беременности. Тяжесть поражения наивысшая при инфицировании на ранних сроках. Инфекция в первом триместре может привести к серьезным повреждениям

тканей, вызывающим невынашивание беременности и мертворождение. Вызванные инфекцией осложнения могут проявиться спустя годы после рождения – до позднего пубертатного периода (задержка умственного развития, заболевания глаз и проблемы со слухом)

**6. Тромбофилические:** Повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция в плазменном звене и появление маркеров внутрисосудистого свертывания (продуктов деградации фибрина - ПДФ, Д-димера, растворимых комплексов мономера фибрина - РКМФ, комплексов тромбин-анти тромбин III), снижение активности протеинов С и S, снижение уровня анти тромбина III, удлиненное ПВ (с 7-8 недели беременности при АФС), укороченное АЧТВ.

**7. Патология матки** (пороки развития, инфантилизм, гипоплазия, недостаточность, синехии)

Невынашиваемость беременности выражается в сбоях иммунной регуляции организма и нарушениях иммунологического взаимодействия между организмами матери и плода. Аутоиммунные нарушения (например, повышенный уровень антиспермальных антител, антител к фосфолипидам, компонентам щитовидной железы), приводящие к сбою в процессе созревания сперматозоидов и яйцеклетки, оплодотворения и развития беременности на всех ее сроках могут быть причиной как иммунологического бесплодия, так и невынашиваемости плода. Формирование в организме матери аутоантител к фосфолипидам сосудистой стенки может привести к развитию антифосфолипидного синдрома (микротромбозы, нарушения микроциркуляции плаценты, нарушение кровообращения в мелких сосудах плаценты) и гибели плода. Наличие антител к ядерным антигенам и ДНК (IgG- антитела проникают через плаценту) составляют угрозу для развития клеток плода. Аллоиммунные антитела к отцовским антигенам плода (общность HLA, DR-антигенов отца и матери), антиспермальные антитела (перекрестнореагирующие антигены сперматозоидов и эмбриона) могут также явиться причиной невынашиваемости плода. Антиспермальные антитела вызывают не только снижение скорости движения сперматозоидов, но и их жизнеспособность. Они препятствуют взаимодействию сперматозоида и яйцеклетки. Отрицательно влияют на активность клеток трофобласта, снижая их пролиферацию и продукцию ими хорионического гонадотропина

Антитела к резус, KELL-антигену приводят к развитию гемолитической болезни и в результате к нарушению созревания клеток плода. Значимую роль в формировании клеточного феномена отторжения плода могут иметь иммунные лимфоциты, натуральные киллеры (фагоциты) и продукты их секреции цитокины, поскольку они вовлечены в процессы овуляции, подготовки эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, взаимодействия гамет и развития нормальной беременности. Беременность может не наступить из-за отсутствия фертильности и дефицита гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Недостаток эпидермального ростового фактора и инсулинподобного фактора роста (ИПРФ-1), которые вместе с IL-3 способствуют имплантации blastocита, приводит к нарушению развития blastocитов и сосудов в матке. При отсутствии лейкоингибирующего фактора может не наступить имплантация оплодотворенного яйца. Избыточный уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, фактора некроза опухолей, ИЛ-6) угнетает развитие blastocита и прикрепление трофобласта, высокий уровень гамма-интерферона угнетает blastocитоз и развитие трофобласта.

В невынашиваемости плода может играть значимую роль антителозависимая цитотоксичность фагоцитов и натуральных киллеров обусловленная метаболизмом кислорода. Образующиеся при «взрыве» окислительного метаболизма активные формы кислорода оказывают повреждающее действие не только на микробы, но и собственные клетки и ткани. Известно, что в развитии проницаемости слизистой кишечника при ишемии принимают участие многие факторы - гистамин, простагландины, лизосомальные ферменты и бактериальные токсины. Но, тем не менее, предварительное введение антигистаминных препаратов, индометацина и метилпреднизолона, который блокирует эффект этих веществ, существенно не влияло на предотвращение сосудистой

проницаемости и следовательно развитие воспалительной реакции при ишемии, тогда как введение супероксиддисмутазы или диметилсульфоксида значительно подавляет развитие сосудистой проницаемости. Мы полагаем, что токсический эффект радикалов кислорода может быть следствием деградации гиалуроновой кислоты, коллагена базальных мембран и экстрацеллюлярного матрикса клеток эндометрия и трофобласта, плаценты и плода.

**Роль HLA-антигенов в невынашиваемости беременности.** При гетерогенности супругов по HLA-системе антитела, вырабатываемые организмом матери к чужеродным HLA-антигенам плода фиксируются на плаценте, что стимулирует в ней кровоснабжение и формирует полноценное ее развитие. Эти комплексы на плаценте являются блокирующими и защищают плод от проникновения иммунных факторов матери в организм плода. Если супруги идентичны по HLA-антигенам (гомозиготы), то иммунная система матери не распознает антигены плода и не формирует блокирующие факторы иммунного ответа. Отсутствие сенсибилизации организма матери к плоду может привести к неполноценному развитию плаценты, в результате чего может произойти ее отторжение и выкидыш. Иммунный конфликт при этом возникает из-за идентичности женщины и мужчины по 2 и более антигенам гистосовместимости.

**Патология репродуктивной системы женщины** (воспалительные заболевания генитального тракта, эндометриоз, миомы, поликистоз), **инфекции репродуктивного тракта**, анатомические аномалии развития репродуктивных органов могут также явиться причиной раннего выкидыша и невынашиваемости плода.

## **Программа обследования супружеской пары с невынашиваемостью беременности в анамнезе**

### **Обследование супружеской пары до наступления беременности**

- группа крови и резус фактор;
- клинический анализ крови (срок годности результата - 1 месяц)
- время свертывания крови, протромбиновое время, волчаночный антикоагулянт (1 месяц)
- сифилис (3 месяца), ВИЧ (3 месяца), Гепатиты (3 месяца)
- Антитела к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса, токсоплазме, вирусу краснухи.
- Мазок на флору из уретры и цервикса
- Степень чистоты влагалища
- бактериологическое исследование материала из уретры и цервикса
- цитологическое исследование мазков шейки матки
- гормональные исследования: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, кортизол, прогестерон, пролактин, св.Т3, св. Т4, ТТГ, Анти-ТПО, СТГ, тестостерон, ДГЭА-S, 17-оксипрогестерон
- антиспермальные антитела
- антифосфолипидные антитела
- ПЦР (хламидии, уреоплазма, микоплазма, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, токсоплазма, краснуха).
- HLA-типирование супругов

**Обследование при угрозе выкидыша и невынашиваемости при наличии клинических симптомов и подозрении (выявление причины невынашиваемости)**

Наименование исследования	Периодичность
<b>Определение аутоиммунного конфликта</b>	
Уровень антиспермальных антител	(при наличии антител в анамнезе)
Антитела к фосфолипидам IgM, IgG	При повышенном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>

Антитела к ядерным антигенам RNP/SM	При повышенном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>
Антитела к нативной ДНК	При повышенном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>
Уровень антиэритроцитарных и антирезусных антител	(у резус-отрицательной женщины при наличии антител в анамнезе) При повышенном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>
<b>Определение факторов тромбообразования и гиперкоагуляции</b>	
Фибриноген	С 2 - 3 недели беременности. При повышенном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>
Протромбин (ПВ, ПТИ, МНО)	С 2 - 3 недели беременности. При повышенном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>
Волчаночный антикоагулянт	С 2 - 3 недели беременности. При повышенном содержании динамика - <b>через 4 - 6 недель</b>
Количество тромбоцитов и их агрегация	С 2 - 3 недели беременности. При повышенном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>
<b>Определение инфекционного заражения (воспаления)</b>	
Определение антител IgM, IgG к цитомегаловирусу	С периодичностью 3 месяца
Определение антител IgM, IgG к вирусу герпеса 1-2 типов	С периодичностью 3 месяца
Определение антител IgM, IgG к вирусу Эпштейн-Барра	С периодичностью 3 месяца
<b>Определение факторов отторжения и воспаления</b>	
Фактор некроза опухолей	С 2 - 3 недели беременности. При повышенном содержании динамика - <b>еженедельно</b>
Интерлейкин 1	С 2 - 3 недели беременности. При повышенном содержании динамика - <b>еженедельно</b>
Рецепторы к Интерлейкину 2	С 2 - 3 недели беременности. При повышенном содержании динамика - <b>еженедельно</b>
<b>Определение плацентарных факторов (гормонов плаценты и трофобласта) для оценки активности развития плаценты</b>	
Прогестерон	Со 2 недели беременности. При низком содержании динамика - <b>еженедельно</b>
Эстрадиол в крови и моче	Со 2 недели беременности. При низком содержании динамика - <b>еженедельно</b>
Трофобластический гликопротеин ТБГ	Со 2 недели беременности. При MOM <0,6 и >2.5 динамика - <b>еженедельно</b>
Плацентарный лактоген	Со 5 недели беременности. При низком содержании динамика - <b>еженедельно</b>
ХГЧ	Со 2 недели беременности. При MOM <0,6 и >2.5 динамика - <b>еженедельно</b>
АФП	С 16 недели при MOM <0,6 и >2.5 динамика - <b>еженедельно</b>
Ингибин А	С 2 недели

Свободный эстриол	С 17 недели беременности
Соматомедин С (ИПФР-1)	С 2 недели
РАРР-А	С 10 недели при MOM <0,6 и >2.5 динамика - <b>еженедельно</b>
<b>Определение гормонального статуса</b>	
Уровень 17 ОКС и ДЭГА-S в моче	Диагностика АГС. С 2 – 3 недели беременности. При повышенном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>
Уровень 17-ОП, тестостерона	Диагностика АГС. С 2 – 3 недели беременности. При повышенном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>
Уровень ТТГ и св. Т4	Диагностика тиреотоксикоза
<b>Определение уровня окислительного метаболизма</b>	
Уровень активных форм кислорода	С 2 – 3 недели беременности. При Cutoff >315 динамика - <b>еженедельно</b>
Супероксиддисмутаза в эритроцитах	При сниженном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>
Общая антиоксидантная активность	При сниженном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>
Глутатионпероксидаза в эритроцитах	При сниженном содержании динамика - <b>ежемесячно</b>