

Р.А. Кузнецов, О.В. Рачкова, Л.П. Перетятко

**ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ  
РАННИХ СПОНТАННЫХ АБОРТАХ***Федеральное государственное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт  
материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения и социального  
развития Российской Федерации*

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТОЧНОСТІ ПРИ РАННІХ СПОНТАННИХ АБОРТАХ. З метою морфологічної характеристики первинної плацентарної недостатності при спонтанних абортах в першому триместрі вагітності проведено гістологічне та морфометричне дослідження ворсинчастого хоріона та ендометрія. Результати дослідження свідчать про порушення росту, диференціювання і васкуляризації хоріальних ворсин із вторинними змінами строми та епітеліального покриву у вигляді некрозу. У зоні плацентації виявлені порушення трофобластичної інвазії і гестаційного ремоделювання спіральних артерій ендометрія. Вищевказані структурні зміни становлять основу морфологічного субстрату первинної плацентарної недостатності.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ РАННИХ СПОНТАННЫХ АБОРТАХ. С целью морфологической характеристики первичной плацентарной недостаточности при спонтанных абортах в первом триместре беременности проведено гистологическое и морфометрическое исследование ворсинчатого хориона и эндометрия. Результаты исследования свидетельствуют о нарушении роста, дифференцировки и васкуляризации хориальных ворсин с вторичными некротическими изменениями строма и эпителиального покрова. В зоне плацентации отмечено замедление трофобластической инвазии и гестационного ремоделирования спиральных артерий эндометрия. Вышеуказанные изменения составляют основу морфологического субстрата первичной плацентарной недостаточности.

PATNOMORPHOLOGY OF PRIMARY PLACENTAL INSUFFICIENCY AT EARLY SPONTANEOUS ABORTIONS. The histological research of villous chorion and endometrium was carried out with the purpose of the morphological characteristic of primary placental insufficiency at spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. Results of research testify to damage of growth, a differentiation and vascularization chorion villi with secondary necrotic changes of a stroma and trophoblastic epithelium. The retardation of cytotrophoblastic invasion and gestational remodeling of endometrial spiral arteries is noted in the placentation site. The above-stated changes make a basis of morphological substrate of primary placental insufficiency.

**Ключові слова:** плацентарна недостатність, спонтанний аборт, ворсинчастий хоріон, ендометрій.

**Ключевые слова:** плацентарная недостаточность, спонтанный аборт, ворсинчатый хорион, эндометрий.

**Key words:** placental insufficiency, spontaneous abortion, villous chorion, endometrium.

**ВВЕДЕНИЕ.** Первичная плацентарная недостаточность развивается в первом триместре беременности и связана с патологией имплантации, плацентации и раннего эмбриогенеза [1]. Среди наиболее важных этиологических факторов развития плацентарной недостаточности исследователи рассматривают генетические нарушения, эндокринопатии и урогенитальные инфекции, оказывающие влияние как на гаметы родителей и зиготу, так и на бластоцисту, развивающуюся плаценту и эмбрион [2, 3, 4]. Исходы первичной плацентарной недостаточности реализуются анатомическими аномалиями последа, нарушениями созревания хориона. Неблагоприятные исходы связаны с развитием самопроизвольного аборта и неразвивающейся беременности в первом триместре и занимают лидирующее положение среди всех репродуктивных потерь [5]. Несмотря на то, что диагностика первичной плацентарной недостаточности с установлением возможных ее причин является важным процессом на пути реабилитации репродуктивного здоровья женщины, патоморфология вышеуказанного синдрома остается вопросом малоизученным.

Целью настоящего исследования явилось изучение патоморфологических особенностей ворсинчатого хориона и эндометрия при первичной плацентарной недостаточности с исходом в спонтанное прерывание беременности в сроки 5-12 недель.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено гистологическое исследование 30 соскобов эндометрия в 5-12 недель при самопроизвольном прерывании (основная группа) и подобное количество соскобов (30) при физиологически протекающей беременности (группа сравнения). Беременность в группе сравнения прервана путем медицинского аборта в указанные выше сроки по желанию женщины. Морфологический материал, полученный при спонтанных и искусственных абортах, фиксировали в 10 % нейтральном формалине, подвергали стандартной гистологической проводке и заливали в парафин. Полученные с парафиновых блоков срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Гистостереометрию осуществляли на обзорных препаратах с использованием анализатора системы изображений "ВидеоТест-Мастер Морфология 4.0" [7]. Из морфометрических параметров в ворсинах хори-

она определяли: наружную и внутреннюю площади ворсин, суммарную площадь плодовых капилляров. Кровоснабжение ворсинчатого хориона оценивали с помощью индекса васкуляризации, представляющего отношение суммарной площади сосудов к площади стромы ворсин. В эндометрии оценивали площади децидуальных клеток и вневорсинчатого цитотрофобласта, а также спиральных артерий.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программного обеспечения Excel, вычисляя среднее значение показателя, ошибку средней. Достоверность отличий между выборками оценивали с помощью критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В ворсинчатом хорионе при самопроизвольных абортах преобладают аваскуляризованные, покрытые однослойным трофобластом ворсины, составляющие 76 % от всех ворсин. Соответственно, васкуляризованные ворсины составляют лишь 24 % от их общего количества. Последние содержат по 1–2 капилляра, в просветах которых находятся ядерные формы эритроцитов. Признаки дифференцировки мезенхимальных ворсин в створчатые и промежуточные незрелые отсутствуют. Морфологические изменения в строме ворсин характеризуются отеком и очаговыми некрозами. Ворсины со склерозом стромы составляют 20 % среди всей совокупности подобных структур. В 10-ти случаях (33,3 %) обнаружены группы ворсин с некротизированным эпителием, зоны оголения базальных мембран которых прикрыты фибриноидом. Описанные ворсины сближены между собой и замурованы в фибрин.

Общая и внутренняя площадь ворсин хориона при спонтанном аборте по сравнению с неосложненным течением беременности изменяются следующим образом. Достоверное увеличение размеров ворсин в 9-10 недель беременности связано, по видимому, с развитием отека в строме указанных структур, а их уменьшение в 11-12 недель – с последующим ее склерозом. Поскольку доля аваскуляризованных ворсин в основной группе достигает 76 %, соответственно, индекс васкуляризации уменьшается до 0,003 у. е. как в 5-6 недель беременности, так и в 11-12 до 0,012 у. е. Снижение кровоснабжения в ворсинах хориона при спонтанном аборте от 2,6 до 9,3 раза достоверно значимы по отношению к физиологически протекающей беременности ( $p < 0,001$ ). О существенном ухудшении кровоснабжения ворсин свидетельствует не только индекс васкуляризации, но и общая площадь сосудов в перерасчете на одну ворсину, которая также достоверно уменьшается в 22,3 раза, т.е. достигает всего лишь  $(58,8 \pm 4,99)$  мкм<sup>2</sup> в 5-6 недель и в 2,3 раза в 11-12 недель, увеличиваясь до  $(707,2 \pm 98,04)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

Децидуализация стромы эндометрия при спонтанных абортах замедляется. Децидуальная ткань 11-ти пациенток (36,6 %) не только содержит диссо-

циированные отростчатые предецидуальные клетки, но и находится в состоянии отека. Количество завершивших трансформацию децидуальных клеток существенно уменьшается до 20-40 %. Площадь децидуальных клеток достоверно уменьшается по сравнению с группой сравнения, начиная с 9-й недели гестации. Эндометрий в 10-ти (33,3 %) случаях с диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией стромы, имеющей преимущественно периваскулярную и перигландулярную локализацию.

Интенсивность интерстициальной цитотрофобластической инвазии в основной группе существенно отстает от таковой группы сравнения. Инвазия в 59 % случаев достигает только поверхностных отделов компактного слоя и сопровождается очаговыми отложениями фибриноида вокруг трофобластических клеток. В 41 % фибриноидная субстанция увеличена по объему и непрерывна, однако интерстициальная инвазия далее компактного слоя не распространяется. Средняя площадь клеток интерстициального цитотрофобласта составляет от 94,9 до 104,3 мкм<sup>2</sup>, что достоверно отличается ( $p < 0,001$ ) от таковой при неосложненной беременности (от 90,8 до 146,9 мкм<sup>2</sup>). Внутрисосудистая инвазия трофобласта с субэндотелиальной локализацией цитотрофобласта обнаружена только в 15-ти (50 %) сосудах эндометрия. При этом в стенке сосудов среди мышечных волокон расположены единичные цитотрофобластические клетки и разрозненные депозиты фибриноида, а эндотелиальная выстилка на большом протяжении сохранена. Средняя площадь клеток внутрисосудистого цитотрофобласта составляет 66,25 мкм<sup>2</sup>, что достоверно отличается ( $p < 0,001$ ) от таковой при физиологически протекающей беременности – 118,8 мкм<sup>2</sup>. Гестационное ремоделирование спиральных артерий при спонтанных абортах не завершено. Площадь сечения таких сосудов в 8,5 раза меньше, чем при неосложненном течении беременности.

**ВЫВОДЫ.** При спонтанном прерывании беременности в первом триместре развивается первичная плацентарная недостаточность, основными морфологическими признаками которой являются нарушение васкуляризации, роста и дифференцировки ворсинчатого хориона. Индекс васкуляризации ворсин может служить диагностическим критерием первичной плацентарной недостаточности. Со стороны эндометрия, а именно зоны плацентации, при первичной плацентарной недостаточности значительно замедляется цитотрофобластическая инвазия и гестационное ремоделирование спиральных артерий, чему способствует неполная децидуализация эндометриальной стромы и наличие очагов хронического воспаления.

**ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучение роли факторов межклеточного взаимодействия в развитии первичной плацентарной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федорова М.В, Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
2. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., Тарасов В.Н. Патогенетические основы гормональной гипотрофии эндометрия при ранних самопроизвольных выкидышах // Архив патологии, 2002. – № 2. – С. 28–31.
3. Пальцев М.А., Горбачева Ю.В., Волощук И.Н., Дышева Н.М., Кириллова Е.А., Никифорова О.К. Морфологическая характеристика хориона при спонтанных абортах хромосомной этиологии // Архив патологии. – 2004. – № 6. – С. 11–15.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.
5. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.

УДК 618.39:615.37

Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина, И.Г. Попова, С.И. Чухина

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОЦИТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРИВЫЧНОГО РАННЕГО ВЫКИДЫША И ПАТОЛОГИЧЕСКИМ УРОВНЕМ ГЛИКОДЕЛИНА В СПЕРМЕ МУЖА

ФГУ "Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова"

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОЦИТОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ ЗВИЧАЙНОГО РАНЬОГО ВИКИДНЯ І ПАТОЛОГІЧНОГО РІВНЯ ГЛІКОДЕЛІНУ В СПЕРМІ ЧОЛОВІКА. Загроза звичайного раннього викидня поєднується зі зниженням рівня регуляторних Т-клітин у периферичній крові жінки і не залежить від рівня глікоделіну в спермі чоловіка. У разі патологічного рівня глікоделіну в спермі чоловіка регуляція імунної відповіді характеризується низьким рівнем TGFβ1 в сироватці крові жінки. Проведення комплексного зберігаючого лікування з включенням імуноцитотерапії жінкам зі звичайним раннім викиднем, сприяє підвищенню рівня регуляторних Т-клітин, зниженню частоти рецидиву загрози переривання вагітності, невиношуванню і недоношуванню, ускладнень при пологах, розвитку перинатальної патології у дитини. Незалежно від проведеної терапії жінкам із загрозою звичайного раннього викидня і патологічним рівнем глікоделіну в спермі чоловіка, характерне зниження сироваткового рівня TGFβ1. Визначення рівня регуляторних Т-клітин у крові жінок із загрозою звичайного викидня у термінах 6-12 тижнів дозволяє прогнозувати ефективність лікування невиношування ранніх термінів.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОЦИТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРИВЫЧНОГО РАННЕГО ВЫКИДЫША И ПАТОЛОГИЧЕСКИМ УРОВНЕМ ГЛИКОДЕЛИНА В СПЕРМЕ МУЖА. Угроза привычного раннего выкидыша сочетается со снижением уровня регуляторных Т-клеток в периферической крови женщины и не зависит от уровня гликоделина в сперме мужа. В случае патологического уровня гликоделина в сперме мужа регуляция иммунного ответа характеризуется низким уровнем TGFβ1 в сыворотке крови женщины. Проведение комплексного сохраняющего лечения с включением иммуноцитотерапии женщинам с привычным ранним выкидышем, способствует повышению уровня регуляторных Т-клеток, снижению частоты рецидива угрозы прерывания беременности, невынашивания и недонашивания, осложнений в родах, развития перинатальной патологии у ребенка. Независимо от проводимой терапии для женщин с угрозой привычного раннего выкидыша и патологическим уровнем гликоделина в сперме мужа, характерно снижение сывороточного содержания TGFβ1. Определение уровня регуляторных Т-клеток в крови женщин с угрозой привычного выкидыша в сроки 6-12 недель позволяет прогнозировать эффективность лечения невынашивания ранних сроков.

APPLICATION OF IMMUNOCYTOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF WOMEN WITH EARLY HABITUAL THREATENED MISCARRIAGE AND PATHOLOGICAL LEVEL OF GLYKODELIN IN HUSBAND'S SPERM. The threat of the early habitual miscarriage is accompanied by the decline of the level of peripheral regulatory T-cells and does not depend on the level of glykodelin in the husband's sperm. In the case of pathological level of glykodelin in husband's sperm regulation of the immune response is characterized by the low level of TGFβ1 in the woman blood serum. Conducting of complex treatment including immunocytotherapy in women with habitual early miscarriage, increases the level of regulatory T-cells, reduces the incidence of recurrence of threatened abortion, miscarriage and premature birth, delivery complications, the development of perinatal pathology in the child. Regardless of the therapy in women with habitual early threatened miscarriage and pathological level of glykodelin in husband's sperm the reduction of serum level of TGFβ1 was seen. The assessment of the level of regulatory T-cells in women's blood with threatened miscarriage in 6-12 weeks of gestation allow to predict the effectiveness of treatment of early pregnancy loss.

**Ключові слова:** звичайне невиношування, загрозливий викидень, імуноцитотерапія.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание, угрожающий выкидыш, иммуноцитотерапия.

**Key words:** habitual miscarriage, threatening miscarriage, immunocytotherapy.