

Морфологічні особливості та стан рецепторного апарату ендометрія у жінок із завмерлою вагітністю

О.В. Трохимович, Т.Д. Задорожна, І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька, Т.М. Арчакова
 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Вивчені морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія жінок із завмерлою вагітністю ранніх термінів. Згідно з результатами патоморфологічного дослідження в 66,7% випадків у зскрібках домінували ознаки запалення, в 28,9% випадків відзначались ознаки ендокринних порушень. Разом із цим в 17,8% досліджуваного матеріалу відзначались непрямі ознаки генетичних порушень.

У ході імуногістохімічного дослідження ендометрія жінок за умов завмерлої вагітності ранніх термінів встановлено зниження експресії рецепторів до стероїдних гормонів. Виявлені патоморфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія та хоріона у жінок із завмерлою вагітністю дають можливість судити про характер репродуктивної дисфункції та допомагають визначитись із необхідною тактикою лікування та з проведенням цілеспрямованих реабілітаційних заходів з метою попередження подальших репродуктивних втрат.

Ключові слова: морфологія, ендометрій, хоріон, стероїдні рецептори, ранні втрати вагітності.

Розвиток ранніх етапів вагітності (імплантація та плацентация) відбувається шляхом тісного взаємозв'язку бластоцисти, що проникає, а згодом хоріального мішка з децидуалізованим ендометрієм, тобто процесів цитотрофобластичної інвазії та перебудови стромальних клітин ендометрія в децидуальні [1, 2].

Децидуальні клітини беруть активну участь в забезпеченні росту ембріона, попередженні імунологічного відторгнення, продукції гормонів та забезпечення місцевого гомеостазу. Проте, роль децидуальних клітин в процесах цитотрофобластичної інвазії залишається досі не вивченою, незважаючи на переважну думку про стримувальний ефект децидуалізації на глибину проникнення цитотрофобласта в ендометрій [3–5].

Як відомо, епітелій та строма ендометрія є швидко оновлюваними тканинами, одними з найчутливіших мішеней гормональної дії, яка під впливом статевих гормонів дуже швидко підлягає ремоделюванню. Відомо, що вирішальну роль в імплантації відіграє не стільки абсолютний вміст стероїдних гормонів, які діють на тканини-мішені органів репродуктивної системи, і морфологічна структура ендометрія, скільки кількість функціонально повноцінних рецепторів тканини ендометрія до відповідних їм стероїдних гормонів. Наявність стероїдних рецепторів в клітинах ендометрія є провідним фактором, що забезпечує необхідні прегравідарні структурні зміни [6–8].

Мета дослідження: роль особливостей ендометрія, хоріона у жінок з ранніми втратами вагітності у визначенні основного етіологічного фактора та патогенезу ранніх репродуктивних втрат.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 55 зразків абортивного матеріалу вагітних у термінах 4–10 тиж вагітності; 45 зразків від жінок із завмер-

лою вагітністю (перша група); 10 зразків від вагітних із одноплідною вагітністю, що нормально розвивається, в термінах 4–9 тиж, яким було проведено медичний аборт за власним бажанням (контрольна група).

Відразу після забору матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах та заливали у парафінові блоки. Мікроскопічні дослідження здійснювали за допомогою світлооптичного мікроскопу «Axioskop 40» (Німеччина).

Для реалізації поставленої мети в дослідженні були використані такі методи:

а) загальногістологічний – матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван Гізон:

1) забарвлення гематоксилін-еозином – дана методика дає загальне уявлення про структуру органа, добре виявляє усі клітинні елементи та деякі неклітинні структури;

2) забарвлення пікрофуксином за Ван Гізон – дана методика дозволяє виявити сполучну тканину.

б) імуногістохімічний:

1) непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії МКАТ рецепторів до прогестерону (ПР) (фірма ДАКО, Данія);

2) непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії рецепторів до естрогенів (ЕР) (фірма ДАКО, Данія).

Поширеність та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах (від 0 до 3 балів):

а) поширеність:

1) 0 – немає забарвлення;

2) 1 – менше 10% позитивно забарвлених клітин;

3) 2 – більше 10% і менше 50% позитивно забарвлених клітин;

4) 3 – гомогенне забарвлення більше 50% клітин;

б) інтенсивність реакції:

1) 0 – немає видимого забарвлення;

2) 1 – слабе забарвлення;

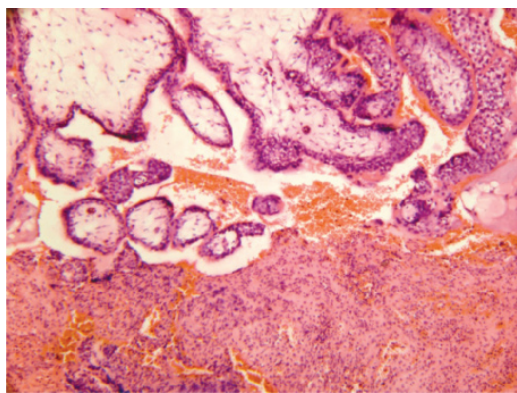
3) 2 – помірне забарвлення;

4) 3 – виражене забарвлення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

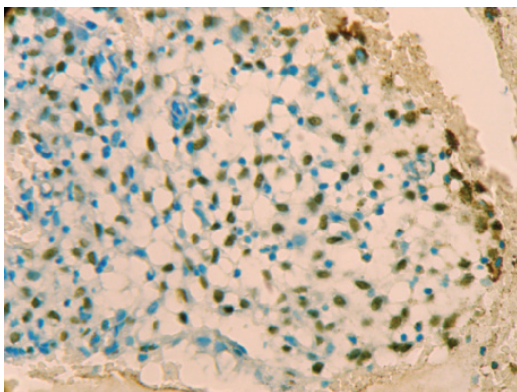
Аналіз отриманих даних гістологічного дослідження матеріалу від жінок із завмерлою вагітністю в порівнянні з контрольною групою виявив низку змін з боку ворсинчастого хоріона та децидуальної оболонки.

При дослідженні матеріалу, який був отриманий від жінок контрольної групи, встановлено, що у зскрібках з порожнини матки спостерігалась наявність фрагментів спонгіозного шару ендометрія, децидуальної оболонки та ворсинчастого хоріона. Спонгіозний шар складався з тісно прилеглих одна до одної, звивистих залоз вагітності Опітца,

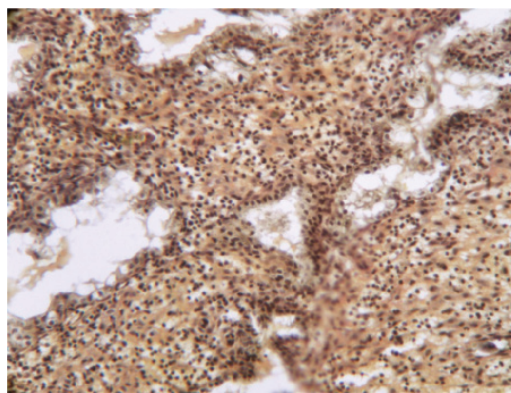


Мал. 1. Хвора С. Завмерла вагітність в терміні 7 тиж. Виражена лімфоцитарно-плазмочитарна та нейтрофільна інфільтрація децидуальної оболонки. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія Об. 10. Ок. 10

які були вистелені високим епітелієм с сосочковими виступами. Навколо залоз відзначалась наявність сполучної тканини з великою кількістю судин. Базальна частина децидуальної оболонки містила значну кількість великих епітеліоїдних децидуальних клітин, які розташовувалися групами. В ендометріальних сегментах більшості матково-плацентарних артерій спостерігалися гестаційні зміни – вони мали широкий прозір, стінка їхня була заміщена фібриноїдом з включенням клітин інтерстиціального цитотрофобласта. У маткових залозах, які є круглими або стиснутими порожнинами, повністю був відсутній епітелій. У більшості випадків ворсинчастий хоріон складався з мезенхімальних та ембріональних ворсин, з переважанням останніх. Мезенхімальні ворсини були вкриті товстим шаром безперервного епітелію, який складається із синцитіо- і цитотрофобласта, строма їх містила мезенхімальні клітини. Ембріональні ворсини були вкриті трофобластом, що мали два шари. Ядра зовнішнього шару – синцитіотрофобласта, розташовувались ближче до апікальної частини епітелію. Внутрішній шар – цитотрофобласт є компактно розташованими клітинами між синцитієм та стромою. Ядра цитотрофобласта орієнтувались ближче до строми ворсин. Сполучнотканинна строма ембріональних ворсин ніжна, складалася з фіброblastів та клітин Кащенко–Гофбауера. Відростки фіброblastів формували систему стромальних каналів, у проясвіті яких можна було побачити клітини Кащенко–Гофбауера з еозинофільною зернистою цитоплазмою. Клітини Кащенко–Гофбауера мали неправильну форму та ексцентрично



Мал. 3. Вагітна П. Вагітність 7 тиж (контрольна група). Експресія MKAT RP в ядрах децидуальних клітин. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та поширеності реакції з MKAT RP (імунгістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. 10 Об. 20



Мал. 2. Хвора Н. Завмерла вагітність в терміні 7 тиж. Мезенхімальні ворсини, вкриті двошаровим епітелієм. Забарвлення за Ван Гізон. Мікрофотографія. Об 20. Ок.10

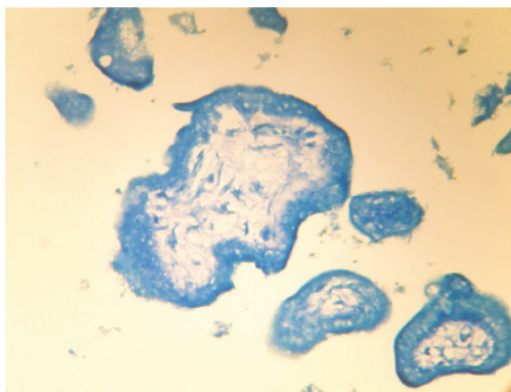
розташоване ядро. Строма ембріональних ворсин містила фетальні судини, які знаходились, зазвичай, у центрі. Кількість їх становила 3–5, іноді у їхньому просвіті можна було виявити еритроцити.

У матеріалі жінок із завмерлою вагітністю морфологічні зміни у тканинах плаценти були різноманітними.

У 30 (66,7%) випадках у зскрібках домінували ознаки запалення, які супроводжувалися паріетальним та базальним децидуїтом (мал. 1).

Децидуальна оболонка була рясно, дифузно-вогнищево інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, нейтрофільними гранулоцитами, які частіше локалізувались навколо маткових залоз та судин. Епітелій більшості залоз був дистрофічно змінений або частково злущений. Також у стромі децидуальної оболонки спостерігалися мікроабсцеси та невеликі вогнища крововиливів. У базальній частині децидуальної оболонки більшість матково-плацентарних артерій мали ознаки гестаційної перебудови, які відповідали терміну гестації.

Слід зазначити, що в 13 (28,9%) випадках у досліджуваному матеріалі відзначалась недостатня децидуалізація decidua basalis та decidua parietalis, що було ознакою ендокринних порушень. У цих випадках децидуальна оболонка складалась з фіброblastоподібних та малих децидуальних клітин, високодиференційовані децидуальні клітини були поодинокими. У матково-плацентарних артеріях було зменшено об'єм гестаційних змін – прозір їх був відносно вузьким, ендотеліальний покрив повністю збережений.



Мал. 4. Хвора А. Завмерла вагітність в терміні 6 тиж. Низька експресія MKAT RE у ворсинах хоріона. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та поширеності реакції з MKAT RE (імунгістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. 10 Об.10

Тканина хоріона в цій групі дослідження складалася з двох типів ворсин: мезенхімальних та ембріональних. Мезенхімальні ворсини були вкриті двошаровим епітелієм, до складу якого входили поверхневий синцитіотрофобласт та підлеглий безперервний цитотрофобласт (мал. 2).

Строму ворсин утворювали пухко розташовані мезенхімальні клітини. Епітеліальний покрив ембріональних ворсин був значно тоншим, складався з синцитія та перервно розташованих клітин цитотрофобласта, строма ворсин містила стромальні канали з клітинами Кашенко–Гофбауера. У стромі більшості ворсин відзначалась наявність поодиноких фетальних судин, які розташовувалися як в центрі, так і субепітеліально. Виявлені зміни свідчили про порушення процесів ангиогенезу, що може деякою мірою пояснювати феномен завмерлої вагітності, оскільки порушення формування адекватного кровопостачання ембріона створює умови, за яких неможливий його подальший розвиток.

У 8 (17,8%) випадках спостерігались непрямі ознаки генетичних порушень: відсутність ембріона (анембріонії), порушення розвитку ворсин, відсутність ангиогенезу в них та у фрагментах хоріального мішка. Ворсинчастий хоріон складався з ворсин мезенхімального типу, які були вкриті різним за товщиною трофобластом. Частина з них вкривав одношаровий епітелій, що мистив різко потоншений синцитіотрофобласт. Епітеліальний покрив інших ворсин був двошаровим, мав внутрішній шар цитотрофобласта. Строма ворсин складалася з мезенхімальних клітин, часто відзначався її набряк, фетальні судини були відсутні. У децидуальній оболонці спостерігалась недостатня цитотрофобластична інвазія.

Згідно з проведеними дослідженнями встановлено, що за кількісним співвідношенням гістологічних ознак можна орієнтовно визначити термін гестації, у якому відбулась загибель ембріона. Відсутність еритроцитів у фетальних судинах свідчить, що зупинка ембріоплацентарного кровообігу настала до 4–5 тиж гестації. При виявленні у судинах переважно ядерних еритроцитів можна припустити, що вагітність завмерла у терміні 5–6 тиж. На 6–7-му тижні гестації в судинах переважають без'ядерні форми еритроцитів.

Проведення імуногістохімічного дослідження експресії рецепторів до естрогену та прогестерону в матеріалі, отриманому від жінок з фізіологічним перебігом вагітності та завмерлою вагітністю ранніх термінів, виявило низку особливостей.

При фізіологічному перебігу вагітності рівень експресії рецепторів до естрогенів в ендометрії був низьким, поши-

реність експресії складала 1 бал, інтенсивність 1–2 бали, імунопозитивне забарвлення ядер спостерігалось в поодиноких клітинах строми і епітелію залоз децидуальної оболонки та спонгіозного шару ендометрія. У той самий час рівень експресії рецепторів до прогестерону був високим, поширеність і інтенсивність експресії складала 3 бали. Рецептори до прогестерону експресувалися в ядрах децидуальних клітин, імунопозитивне забарвлення відзначено в 50% клітин (мал. 3).

У матеріалі, отриманому від жінок із завмерлою вагітністю, експресія рецепторів до естрогенів і прогестерону в ендометрії була значно нижчою, ніж у групі контролю, а експресія рецепторів до естрогенів майже не виявлялася. Поширеність експресії рецепторів до прогестерону складала 1 бал, інтенсивність забарвлення 1–2 бали. Імунопозитивне забарвлення ядер спостерігалось в поодиноких клітинах строми та епітелію залоз, що не перевищувало 20% (мал. 4).

Отже, за умов завмерлої вагітності ранніх термінів спостерігалось зниження експресії рецепторів до стероїдних гормонів, що є однією з патогенетичних ланок ранніх втрат вагітності.

ВИСНОВКИ

Гістологічними особливостями завмерлої вагітності є прогресуюче порушення ембріонально-хоріального кровообігу, інволюційні зміни ворсин хоріона на тлі ознак, характерних для інфекційного ураження та ендокринних порушень.

Установлене зниження експресії рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії жінок із завмерлою вагітністю ранніх термінів свідчить про наявність гормональної недостатності як однієї з патогенетичних ланок ранніх втрат вагітності.

Виявлені патоморфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія та хоріона у жінок із завмерлою вагітністю надають можливість судити про характер репродуктивної дисфункції та допомагають визначитись із необхідною тактикою лікування та проведення цілеспрямованих реабілітаційних заходів з метою попередження подальших репродуктивних втрат.

Завмерла вагітність представляє великий інтерес для клініцистів, оскільки свідчить про те, що дана вагітність настала без прегравідарної підготовки на тлі інфекцій статевих шляхів та наявних ендокринних порушень. Це загострює питання необхідності обов'язкового обстеження жінок на наявність інфекційних факторів та ендокринних порушень на етапі планування сім'ї.

Морфологические особенности и состояние рецепторного аппарата эндометрия у женщин с замершей беременностью

О.В. Трохимович, Т.Д. Задорожная, И.Б. Вовк, А.Г. Корнацкая, Т.Н. Арчакова

Изучены морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия женщин с замершей беременностью ранних сроков. Согласно результатам патоморфологического исследования, в 53,3% случаях в соскобах доминировали признаки воспаления, а в 42,2% – признаки эндокринных нарушений. Наряду с этим, в 17,8% случаев в исследуемом материале отмечались косвенные признаки генетических нарушений.

Имуногистохимическое исследование эндометрия женщин с замершей беременностью ранних сроков установило резкое снижение экспрессии рецепторов стероидных гормонов. Выявленные патоморфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия и хоріона у женщин с замершей беременностью дают возможность судить о характере репродуктивной дисфункции и помогают определиться с необходимой тактикой лечения и проведения целенаправленных реабилитационных мероприятий с целью предупреждения дальнейших репродуктивных потерь.

Ключевые слова: морфология, эндометрий, хоріон, стероидные рецепторы, ранние потери беременности.

The morphological features and state of the receptors of endometrium in women with missed abortion

O.V. Trohimovych, T.D. Zadoroznaya, I.B. Vovk, A.G. Kornatska, T.M. Archakova

The morphological and immunohistochemical features of endometrium in women with missed abortion early stages was studied. According to the results of pathomorphological study, in 53.3% of scrapes the signs of inflammation was dominated, and in 42.2% cases the signs of endocrine disorders was found. At the same time, in 17.8% of cases in the test material were more indirect signs of genetic disorders. The immunohistochemical study of endometrium of women with missed abortion established the downregulation of receptors for steroid hormones. Identified pathological and immunohistochemical features of the endometrium and chorion in women with missed abortion provide insight on character of reproductive dysfunction and help to define the needed therapeutic approach and rehabilitation measures in order to prevent future reproductive losses.

Key words: morphology, endometrium, chorion, steroid receptors, early pregnancy loss.

Сведения об авторах

Трохимович Ольга Витальевна – Отделение планирования семьи ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: o.trohimovych@mail.ru

Задорожная Тамара Даниловна – Лаборатория патоморфологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Вовк Ираида Борисовна – Отделение планирования семьи ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Корнацкая Алла Григорьевна – Отделение реабилитации репродуктивной функции женщины ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Арчакова Татьяна Николаевна – Лаборатория патоморфологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / Сидельникова В.М. – М.: Медпрессинформ, 2007. – 352 с.
2. Аничков Н.М. Патоморфология эндометрия при гормональных воздействиях // Архив патологии. 2001. – № 6. – С. 3–8.
3. Глуховец Б.И. Патогенетические основы гормональной атрофии эндометрия при ранних самопроизвольных выкидышах / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец, В.Н. Тарасов // Архив патологии. – 2002. – Т. 64, № 5. – С. 28–31.
4. Flood P.F. Ovarian and placental production of progesterone and oestradiol during pregnancy in reindeer / P.F. Flood, N.J. Tyler, E.K. Read [et al.] // Anim. Reprod. Scien. – 2005. – Vol. 85, N 1–2. – P. 147–162.
5. Стрижаков А.Н. Потеря беременности / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко. – М.: МИА, 2007. – 224 с.
6. Carranza-Lira S. Endometrial progesterone and estradiol receptors in patients with recurrent early pregnancy loss of unknown etiology preliminary report / S. Carranza-Lira, J. Blanquet, K. Tserotas [et al.] // Med. Scien. Monit. – 2000. – Vol. 6. – P. 759–762.
7. Побединский Н.М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Побединский Н.М., Балтуцкая О.П., Омеляненко А.И // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 5–7.
8. Сидельникова В.В. Неполноценная лютеиновая фаза: тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности / В.В. Сидельникова // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 154–155.

Статья поступила в редакцию 27.10.2014