

Куренков Е.Л., Г.Р., Зайнетдинова Л.Ф., Нигаметзянова Г.Р.

Морфологическая характеристика abortного материала при неразвивающейся беременности

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Kurenkov E.L., Zaynetdinova L.F., Nigametzyanova G.R.

The morphological characteristic of abortive material at missed abortion

Резюме

Цель исследования: изучить морфологические особенности abortного материала при неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона и анэмбрионии, а также на разных гестационных сроках прерывания беременности. Проведен морфологический анализ 90 гистологических соскобов, полученных при опорожнении полости матки по поводу неразвивающейся беременности. Среди них в 47 случаях наблюдалась неразвивающаяся беременность по типу гибели эмбриона и в 43 случаях неразвивающаяся беременность по типу анэмбрионии. По гестационному сроку прерывания беременности выделены 2 группы: неразвивающейся беременности на сроке 4-6 недель (36 случаев) и 7-12 недель (54 случая). Проведен сравнительный анализ признаков нарушения процессов ангиогенеза, структурных изменений, свидетельствующих о хромосомной патологии, признаков воспалительного процесса. Выявлен ряд достоверных закономерностей, которые позволяют выделить особенности патогенеза при разных формах неразвивающейся беременности и на разных сроках гестации. Выявлена достоверная зависимость морфологических изменений в ворсинах хориона от формы неразвивающейся беременности и срока гестации.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, анэмбриония, гибель эмбриона, морфологическое исследование

Summary

The aim of the study was: to study morphological features of abortive material at missed abortion (anembryonic gestation, fetal demise) and at different gestation ages. We carried out a morphological analysis of the 90 histological scrapes obtained by the endometrectomy of the women with different forms of missed abortion: fetal demise in 47 cases and anembryonic gestation in 43 cases. 2 groups were identified by gestational age abortion: developing pregnancy on term of 4-6 weeks (36 cases) and 7-12 weeks (54 cases). We carried out a comparative analysis of a violation of angiogenesis, structural changes indicative of chromosomal abnormalities, signs of inflammation. We have revealed a number of significant laws that allow determine features of pathogenesis at different forms of missed abortion and at different stage of pregnancy interruption. We obtained reliable data showing that the morphological changes in the chorionic villi depends on the forms of missed abortion and gestation age.

Keywords: missed abortion, anembryonic gestation, fetal demise, morphological research

Введение

Невынашивание беременности является наиболее частым ее осложнением. За последние десять лет частота данной патологии остается стабильно высокой [1,2], при этом на долю первого триместра приходится до 75 – 80% [3]. Среди различных форм, невынашивания беременности особое место занимает неразвивающаяся беременность (missed abortion), т. е. гибель эмбриона или анэмбриония с задержкой элементов хориального мешка в полости матки. Несмотря на успехи в лечении и реабилитации женщин после неразвивающейся беременности, частота данной патологии остается стабильно высокой, составляя 10-20% от всех желанных беременностей, а среди ранних репродуктивных потерь составляет 45- 88,6% [2,4]. Причем этот показатель не снижается, а ежегодно

возрастает на 7 % [5]. Неразвивающаяся беременность входит в понятие «синдром потери плода», этиология которого разнообразна и зависит от многих факторов, действующих одновременно или последовательно [6,7]. Одни из них непосредственно приводят к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития. В I триместре основное значение в прерывании беременности имеют генетический, эндокринный, инфекционный и иммунологический факторы [7,8,9,10]. Одним из основных способов установления причин не прогрессирующей беременности является морфологическое исследование соскобов эндометрия [11,12].

Цель исследования: изучить морфологические особенности abortного материала при неразвивающейся

беременности по типу гибели эмбриона и анэмбрионии, а также на разных гестационных сроках прерывания беременности.

Материалы и методы

Исследован абортный материал, полученный путем вакуум аспирации у женщин с неразвивающейся беременностью на сроках от 4 до 12 недель. Ткань для гистологического исследования фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. С каждого блока изготавливали плоскопараллельные парафиновые срезы толщиной 5 – 7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Основную группу составили женщины с неразвивающейся беременностью (90 случаев). Среди них в 47 случаях наблюдалась неразвивающаяся беременность по типу гибели эмбриона и в 43 случаях неразвивающаяся беременность по типу анэмбрионии. Морфологическое исследование абортного материала проводили при неразвивающейся беременности на сроке 4-6 недель (36 случаев), 7-12 недель (54 случая). Проведен сравнительный анализ признаков нарушения процессов ангиогенеза, структурных изменений, свидетельствующих о хромосомной патологии, инфекционно – воспалительного процесса. Для объективной сравнительной оценки показателей применен полуквантитативный метод. Полученные в процессе исследования данные обработаны с использованием программной системы StatisticaforWindows версия 5.5. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводили с помощью непараметрических методов: критерий хи квадрат, хи квадрат с поправкой Йетса (для малых групп), критерий Фишера. Статистически достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование абортного материала при разных формах неразвивающейся беременности и на разных гестационных сроках прерывания беременности выявило ряд достоверных закономерностей, которые позволяют выделить особенности патогенеза при разных формах неразвивающейся беременности. Выявлена достоверная зависимость морфологических изменений в ворсинах хориона от формы неразвивающейся беременности и срока гестации.

Анализ структурных изменений, свидетельствующих о нарушении процессов ангиогенеза при разных формах неразвивающейся беременности проводили по следующим критериям: 0 –отсутствуют бессосудистые

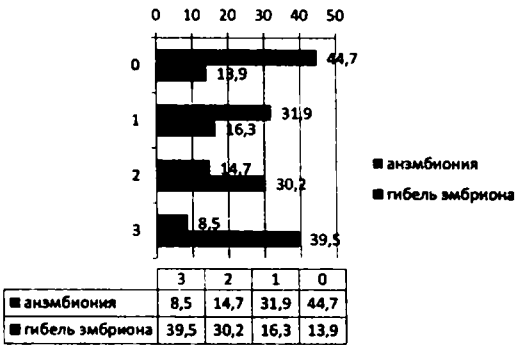


Рис.1.Частота встречаемости аваскуляризованных ворсин хориона при разных формах неразвивающейся беременности

ворсины хориона, 1-присутствуют единичные аваскуляризованные ворсины хориона, 2-присутствует умеренное количество аваскуляризованных ворсин хориона, 3-присутствует значительное количество аваскуляризованных ворсин хориона. При анэмбрионии наблюдается формирование бессосудистых ворсин хориона ($p < 0.01$). Данные представлены на рисунке 1.

Частота встречаемости аваскуляризованных ворсин хориона при сроках гестации от 4 до 6 недель и от 7 до 12 недель представлена в таблице №1.

Как видно из представленных данных, для неразвивающейся беременности на сроке от 4 до 6 недель характерно наличие в большинстве случаев умеренного - 11 (30,6%) и значительного 14 (38,9 %) количества аваскуляризованных ворсин хориона. При неразвивающейся беременности на сроке 7 – 12 недель преобладали образцы абортного материала, в которых отсутствовали бессосудистые ворсины хориона – 24 (44,4%), либо присутствовали в единичном количестве 14 (25,9%). Значительное и умеренное количество аваскуляризованных ворсин на данном сроке беременности было в 9 (16,7%) и 7 (12,96%) случаях соответственно (хи квадрат $p < 0,05$). Таким образом, при неразвивающейся беременности на сроках до 6 недель преобладают аваскуляризованные ворсины хориона.

Склерозирование ворсин хориона оценивали по следующим критериям: 0 – отсутствует склероз в стромах ворсин, 1-слабо выражена фибротизация стромы ворсин, 2 – умеренно выражена фибротизация стромы ворсин, 3-значительно выражена фибротизация стромы ворсин.

Таблица 1. Частота встречаемости аваскуляризованных ворсин хориона при разных гестационных сроках

Срок гестации	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	Всего
4 – 6 недель	5(13,9%)	6(16,7%)	11(30,6%)	14(38,9%)	36
7 – 12 недель	24(44,4%)	14(25,9%)	9(16,7%)	7(12,96%)	54
Итого	29	20	20	21	90

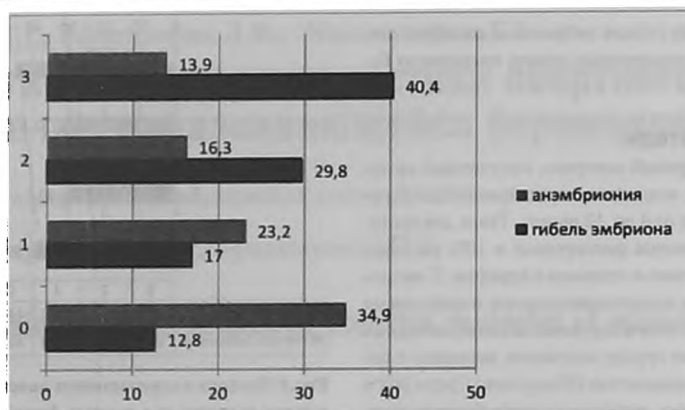


Рис.2 Степень фибротизации стромы ворсин хориона при разных формах неразвивающейся беременности.

Процессы склерозирования ворсин хориона преобладали при гибели эмбриона в сравнении с анэмбрионией ($p < 0,01$). Данные представлены на рисунке 2.

Склеротические изменения в ворсинах хориона преобладают при неразвивающейся беременности на сроке 7-12 недель в сравнении со сроком 4-6 недель. Так, на сроке гестации до 6 недель склероз стромы ворсин хориона отсутствовал в 14 (38,9%) соскобах, был слабо выражен в 11 (30,1%), умеренная фибротизация стромы была в 6 (16,7%) и значительно выраженная в 5 (13,9%) случаях.

Напротив, при неразвивающейся беременности от 7 до 12 недель при морфологическом исследовании гистологического материала процесс склерозирования ворсин хориона был выражен значительно в 23 (42,6%) и умеренно — в 14 (25,9%) соскобах. Полностью отсутствовало фиброзирование в 9 (16,7%) и было выражено слабо в 8 (14,8%) случаях ($p < 0,05$).

При неразвивающейся беременности по данным гистологического исследования абортного материала в 22 (19,8%) соскобах были выявлены признаки хромосомной патологии: маленькая или пустая хориальная полость, наличие не содержащего ворсины цитотрофобласта, гипопластические и атрофические изменения хориального эпителия, редукция ворсин хориона, наличие аваскуляризованных ворсин, гидропическая дегенерация стромы вплоть до формирования лакун. Достоверно больше данные изменения были представлены в группе анэмбрионии — 15 (34,9%), по сравнению с неразвивающейся беременностью по типу гибели эмбриона — 7 (14,9%) случаев (хи квадрат $p < 0,05$). На ранних сроках от 4 до 6 недель признаки хромосомной патологии выявлены более чем в половине случаев — 14 (63,6%), на сроке 7 — 12 недель — в 8 (36,4%) (хи квадрат $p < 0,05$).

Одним из морфологических признаков хромосомной патологии эмбриона является гидропическая дистрофия ворсин хориона. При анэмбрионии на сроках гестации от 4 до 6 недель в значительном количестве абортного материала при морфологическом исследовании выявлена гидропическая дистрофия ворсин хориона (35-81,4% и 24-66,7% соответственно). Отек ворсин хориона отсут-

ствует в абортном материале более поздних сроков гестации (7 — 12 недель). Полученные данные согласуются с литературными. Одним из ведущих факторов неразвивающейся беременности является генетический, под которым понимают спонтанное прерывание развития эмбриона с хромосомным дисбалансом [13,14,15,16].

Первичная хромосомная патология затрагивает процессы фетального васкулогенеза, что проявляется аваскуляризацией ворсин и их кистозной трансформацией с формированием крупных полостей, лакун [17]. В случаях, когда гибель эмбриона/плода происходит в период между 7-12-й неделями беременности и эмбрионального ангиогенеза до этого срока протекает нормально, в ворсинках хориона преобладают склеротические изменения. Это можно объяснить тем, что хорошо развитая к этому времени сеть коллагеновых волокон в стволовых ворсинках препятствует возникновению гидропической дистрофии, которая развивается лишь в части терминальных гипо- и аваскулярных ворсин.

Многие авторы указывают на наличие признаков незавершенной гравидарной трансформации эндометрия, а именно наличие недостаточно развитых железистых крипт, которые сохраняют трубчатое строение и не формируют пилообразных желез, присущих для нормально развивающейся маточной беременности, а также недоразвития спиральных артерий, которые отличаются относительно тонкой стенкой или имеют вид синусоидных структур [8,18,19,20]. При гибели эмбриона и анэмбрионии более половине исследуемого абортного материала преобладало значительное количество недоразвитых спиральных артерий: 34 (72,3%) и 28 (65%) соответственно ($p > 0,05$). При неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона умеренное количество недоразвитых железистых крипт наблюдалось в 24 (51%) случаях, значительное количество — в 12 (25,5%) случаях наблюдения. При неразвивающейся беременности по типу анэмбрионии: в 19 (44%) и 10 (23,4%) случаях соответственно.

Достоверных различий в степени развития железистых крипт и спиральных артерий в зависимости от срока прерывания беременности не получено (хи квадрат $p > 0,05$).

Во всех гистологических образцах abortного материала обнаружены признаки инфекционно – воспалительного процесса различной степени выраженности: лимфоцитарный децидуит, гранулоцитарный инфильтрат в межворсинчатом пространстве (интервиллузит), фибринозно – гранулоцитарный интервиллузит (отложение фибрина в межворсинчатом пространстве).

У женщин с неразвивающейся беременностью по типу гибели эмбриона умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация наблюдалась в 16 (34%), значительно выраженная в 24 (51%) случаях. У женщин с анэмбрионией в 13 (30,2%) соскобах наблюдалась единичная лимфоцитарная инфильтрация, умеренно выраженная – в 19 (44,2%), значительно выраженная – в 11 (25,6%) ($p < 0,05$).

На ранних сроках от 4 до 6 недель скудная лимфоцитарная инфильтрация наблюдалась в 13 (36%) случаях, умеренная в 16 (44,4%), выраженная в 7 (19,4%). На сроках после 7 недель скудная лимфоцитарная инфильтрация наблюдалась в 7 (14,6%), умеренная в 19 (35,2%), значительная – в 28 (51,9%) случаях ($p < 0,05$).

Аналогичная зависимость выявлена между степенью выраженности гранулоцитарного интервиллузита, формой неразвивающейся беременности и гестационным сроком прерывания беременности. В группе неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона скудная гранулоцитарная инфильтрация представлена в 9 (19,1%), умеренная в 17 (38,3%), значительная в 21 (42,6%) соскобе. В группе с анэмбрионией в 16 (32,6%), в 46,5% и 9 (20,9%) случаев соответственно (хи квадрат $p < 0,05$).

На сроке прерываний беременности от 4 до 6 недель в 16 (44,4%) соскобах имела место незначительная гранулоцитарная инфильтрация, умеренная – в 16 (44,4%), выраженная – в 5 (13,9%). На сроках гестации более 7 недель в 25 (46,3%) случаях наблюдалась выраженная гранулоцитарная инфильтрация, в 19 (35,2%) – умеренная, и в 9 (16,7%) – скудная (хи квадрат $p < 0,05$).

Степень выраженности фибринозно – гранулоцитарного интервиллузита при гибели эмбриона была следующая: скудная – в 8 (17%), умеренно и значительно выражена – в 16 (34%) и 23 (49%) случаях соответственно. При неразвивающейся беременности по типу анэмбрионии в 17 (39,5%) соскобах имело место незначительное отложение фибрина в межворсинчатом пространстве, умеренное – в 18 (46,5%), выраженное – в 8 (18,6%) ($p < 0,05$).

На сроках от 4 до 6 недель скудная фибринозно – гранулоцитарная инфильтрация наблюдалась в 16 (44,4%) случаях, в 15 (44,1%) – умеренная и в 5 (13,9%) – значительная. При сроках более 7 недель скудная – в 9 (16,7%), умеренная – в 19 (35,2%), значительная – в 26 (48,1%) случаях (хи квадрат ($p < 0,05$)). Таким образом, воспалительные изменения в децидуальной ткани коррелируют с гестационным сроком прерывания беременности и наблюдаются чаще на сроках более 7 недель.

При гибели эмбриона воспалительный фактор имеет более значимую роль по сравнению с анэмбрионией. В

генезе неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона большую роль играет изначальная патология эндометрия, которая приводит к нарушению процессов имплантации, плацентации и дальнейшего роста плода [3,6]. Воспалительный процесс, приводит к целому каскаду нарушений гомеостаза на организменном, органном, тканевом и клеточном уровнях [21]. По данным литературы, длительная персистенция инфекции в эндометрии приводит к повреждению его рецепторного аппарата, повышенному синтезу повреждающих цитокинов и снижению синтеза ростовых факторов, что способствует аномальной инвазии и повреждению трофобласта на ранних сроках беременности даже при условии восстановленной гормональной функции яичников [1]. С другой стороны воспалительные изменения могут быть вторичны, вследствие длительного нахождения аномальных продуктов зачатия в полости матки. При этом местная защитная реакция в виде диффузно-очаговой лимфоплазмоцитарной инфильтрации децидуальной ткани и присоединившегося вторичного экссудативного децидуита вследствие восходящего инфицирования максимально проявляется на более поздних сроках [22].

Заключение

При анэмбрионии в сравнении с гибелью эмбриона наблюдается формирование бессосудистых ворсин хориона, в значительном количестве представленного гистологического материала, выявлена гидропическая дистрофия ворсин (81,4%). При гибели эмбриона преобладают процессы склерозирования ворсин хориона, а отек стромы ворсин наблюдался лишь в 34% случаях.

На сроке гестации от 4 до 6 недель преобладает доля аваскуляризованных ворсин, а склероз стромы ворсин хориона отсутствует или выражен слабо. Напротив, на сроках прерывания беременности больше 7 недель при морфологическом исследовании гистологического материала процесс склерозирования ворсин хориона выражен значительно и умеренно в более чем половине образцов (42,6% и 25,9%). Аваскуляризованные ворсинки встречаются в незначительном числе случаев, либо отсутствуют. Гидропическая дистрофия ворсин хориона более выражена в abortном материале женщин беременность которых прервалась на более ранних сроках до 6 недель – 24 (66,7% случаев) и отсутствует в abortном материале более поздних сроков гестации 7 – 12 недель.

При оценке роли хромосомной патологии при неразвивающейся беременности на основе морфологических признаков, статистически достоверно выявлено, что фактор хромосомных повреждений имеет большее значение при прерывании беременности по типу анэмбрионии и при гестационном сроке до 6 недель.

Достоверных различий не обнаружено при сравнительном анализе степени развития железистых крипт в зависимости от срока прерывания беременности и формы неразвивающейся беременности.

Недоразвитие спиральных артерий наблюдалось при обеих формах неразвивающейся беременности и независимо от срока гестации. В более половине исследу-

емого абортного материала преобладало значительное количество спиральных артерий с признаками недоразвития: в группе гибели эмбриона в 72,3% случаях, в группе анэмбрионии 65 %.

Во всех образцах абортного материала обнаружены признаки инфекционно – воспалительного процесса различной степени выраженности: лимфоцитарный децидуит, гранулоцитарный интервиллизит, фибринозно – гранулоцитарный интервиллизит. Воспалительные изменения в децидуальной ткани коррелируют с гестационным сроком прерывания беременности и формой неразвивающейся беременности: чаще наблюдаются на сроках более 7 недель и при неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона.

Таким образом, при исследовании абортного материала при неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона и анэмбрионии и на разных гестационных сроках выявлен ряд достоверных закономерностей, кото-

рые позволяют выделить особенности патогенеза иполучена зависимость морфологических изменений в ворсинках хориона от формы неразвивающейся беременности и срока гестации. ■

Куренков Евгений Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск; **Зайнетдинова Лариса Фоватовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск; **Нугаметзянова Галия Расымовна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск; **Автор ответственный за переписку:** Нугаметзянова Г.Р., 454071, г. Челябинск, ул. Подольская, д 38 – 102, тел. 89634751811, galiyuha@list.ru.

Литература:

1. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскава. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 200 с.
2. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. - М.: Трида-Х, 2005. - 304 с.
3. Ранние сроки беременности. Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М 2005; 269–285.
4. Добраховтова, Ю.Э. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клиническо-иммунологические факторы: рук. Ю.Э. Добраховтова, Э.М. Джобова, Р.И. Озерова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 144 с.
5. Фролов А.Л., Трофимова О.В., Гараева Л.Н. и др. Роль токсоплазмоза в развитии несостоявшегося аборта. // Материалы восьмого Всероссийского научного форума "Мать и дитя". М.-2006. С.280-28
6. Салов, И.А. Гемостазиологические нарушения при неразвивающейся беременности / И.А. Салов, Д.И. Маринушкин // Проблемы беременности. - 2000. - № 1. - С. 21-26
7. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 5. - С. 24-27
8. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Т. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. СПб. 1999. 96 стр.
9. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., Тарасов В.Н., Мезин В.Я., Мезин Е.В. Патоморфологические и гормональные критерии в диагностике причин самопроизвольных выкидышей. Арав патология, 2001 год. Т. 63. №5. С. 31 - 36.
10. Новиков Е.Н., Рухляда Н.Н., Глуховец Н.Г. Неразвивающаяся беременность первого триместра. Современные аспекты клинико-морфологической диагностики и лечения: Пособие для врачей / СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. СПб., 2009. 42с.
11. Беспалова О.Н. Оценка роли генетических факторов в привычном невынашивании беременности ранних сроков: Автореф. дис. канд. мед. О.Н. Беспалова. - М., 2001. - 20с.
12. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод А.П. Милованов. - М.: Медицина, 1999. - 440с.)
13. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Трида-Х, 2002. 304 с.
14. Старостина Т. А. и др. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2002. № 5. С. 59–61.
15. Айламазян Э.К., Беспалова О.Н., Ароханова О.Н., Баранов В.С., Иващенко Т.Э. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков // Журнал Акушерство и женские болезни. — 2001. — Т. XLX. — № 2. — С. 8-13 2.
16. Кошелева Н.Г., Ароханова О.Н., Плужникова Т.А. и др. Невынашивание беременности: Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение // Учебное пособие. — СПб.: Н-Л, 2002. - 57 с.
17. Jallila E, Hustin J. // Hum. Pathol. -1998- Vol. 29. P.1195 - 9.]
18. Гриневич В.Н., Забозлаев Ф.Г., Мальков П.Г. Сравнительный анализ перестройки спиральных артерий эндометрия в I триместре при нормальной и неразвивающейся беременности // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 4. - С. 67–70.
19. Воронина Е.С. Морфология сосочков эндометрия и плодных оболочек при ранних самопроизвольных абортax: Автореф. дис.: канд. мед. наук. - Саратов, 2009.
20. Ball E., Bulmer J.N., Ayis S. et al. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion // J. Pathol. — 2006. Vol. 208, N 4. - P. 535-542.
21. Димитрова В.И. Оздоровление женщины после неразвивающейся беременности. Дисс. канд. мед. наук. М., 2006.
22. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и патологии. - М. Медпресс-информ. 2007. - 352 с.