

Патоморфологическая характеристика вариантов самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков

Казачков Е.Л., д. м. н., профессор кафедры патологической анатомии с секционным курсом ГОУ ВПО ЧелГМА Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Челябинск; Коваленко В.Л., д. м. н., профессор кафедры патологической анатомии с секционным курсом ГОУ ВПО ЧелГМА Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Челябинск; Казачкова Э.А., д.м.н., профессор, кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГОУ ВПО ЧелГМА Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Челябинск; Ворopaева Е.Е., к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГОУ ВПО ЧелГМА Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Челябинск

Pathomorphological feature options spontaneous interruption of pregnancy of early terms

Kazachkov E.L., Kovalenko V.L., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E.

Резюме

Цель – изучение патоморфологии abortного материала у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности ранних сроков. Проведено комплексное обследование 257 женщин репродуктивного периода жизни, страдающих невынашиванием беременности ранних сроков (до 12 недель). Установлено, что ведущими структурными признаками неразвивающейся беременности являются нарастающая редукция эмбрио-хориального кровотока в сочетании с инволюцией ворсинчатого хориона, преобладание крупных и средних параметров ворсин со склеротическими изменениями их стромы и явлениями гиповаскуляризации, инволюцией децидуальной ткани. Типичные структурные изменения при самопроизвольном выкидыше: превалирование в ворсинчатом хорионе аваскуляризованных ворсин с гидропически измененной и очагово некротизированной стромой, соответствующих по размерам мелким третичным (мезенхимальным) ворсинкам, атрофические изменения хориального эпителия с исчезновением клеточного трофобласта, преобладание незрелых или созревающих децидуоцитов. Морфологический метод является достаточно информативным для установления достоверных или косвенных признаков прервавшейся беременности. На современном этапе практически во всех случаях невынашивания беременности имеет место инфекционно-воспалительный фактор.

Ключевые слова: самопроизвольное прерывание беременности, пато-морфологическая характеристика

Summary

The purpose – studying pathomorphology an abortive material at patients with spontaneous interruption of pregnancy of early terms. Complex inspection of 257 women of the reproductive period of the life, suffering miscarriage pregnancy of early terms (till 12 weeks) is spent. It is established, that leading structural signs of not developing pregnancy are an accruing reduction embryo-chorionic circulation in a combination with involution villous chorion, prevalence of large and average parametres of chorionic villi with disappearance of vessels, necrobiosis and sclerosis of their stroma, involution of decidual tissue. Typical structural changes at a spontaneous abortion: a prevalence in villous chorion avascular villi with hydropic changed and focus of necrosis in stroma, corresponding in the sizes tertiary (mesenchymal) villi, atrophic changes chorion epithelium with disappearance trophoblast cell, unripe decidual cells. The morphological method is informative enough for an establishment of authentic or indirect signs of the interrupted pregnancy. At the present stage practically in all cases miscarriage pregnancy the infectious-inflammatory factor takes place.

Keywords: spontaneous interruption of pregnancy, spontaneous abortion, pathomorphological feature

Ответственный за ведение переписки -
Казачков Е.Л.

454052, Челябинск, а/я 6123

тел. 8(351)232-01-45

E-mail: doctorkel@narod.ru

Введение

Среди гинекологической патологии невынашивания беременности (НБ) занимает особое место в связи с многообразием причинных факторов, нередко сочетающихся друг с другом, и клинической непредсказуемостью [1-3]. Внедрение новых технологий и методов лечения не изменило частоту самопроизволь-

ных выкидышей (СВ). Лишь на долю 1-го триместра приходится 50% самопроизвольного прерывания подтвержденных бере-менностей, а при существующей системе недифференцированного подхода к диагностике причина прерывания беременности остаётся неясной в 60% наблюдений [4]. При этом частота привычных ранних потерь беременности в популяции достигает 3-5%, а риск потери желанной беременности возрастает с увеличением числа неудач, достигая 25% после 2-х предшествующих СВ и 30-45% – после 3-х СВ [5,6]. В связи с изложенным, трудно переоценить значение результатов квалифицированного морфологического исследования содержимого полости матки при неразвивающейся беременности или после СВ, которые зачастую играют решающую роль в выяснении механизмов развития НБ и восстановлении возможных нарушений репродуктивного здоровья женщины [7,8].

Целью настоящего исследования явилось изучение патоморфологии abortного материала у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности ранних сроков.

Материал и методы

Нами проведено комплексное обследование 257 женщин репродуктивного периода жизни, страдающих НБ ранних сроков (до 12 недель), компонентом которого явилось морфологическое исследование структурных особенностей эндометрия и ворсинчатого хориона.

1-ю группу составили 142 (55,3%) пациентки с диагностированной неразвивающейся беременностью 1-го триместра, у которых была изучена патоморфология abortного материала и эндометрия. Во 2-ю группу вошли 115 (44,7%) женщин, у которых проанализированы соскобы эндометрия после СВ. Группу сравнения (3-ю группу, или группу условно здоровых) составили 30 пациенток с физиологическим течением беременности со сроком гестации 7-12 недель, перенесших искусственный аборт.

Все женщины дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

Патологоанатомическое исследование материала осуществляли в соответствии с положениями Приказа МЗ СССР от 04.04.1983 г. «О дальнейшем совершенствовании патологоанатомической службы в стране», диагностическими схемами исследования СВ [9,10] и материалами «Порядка патологоанатомического исследования биопсийного (диагностического и операционного) материала» (М., 2007). Гистологическое изучение проводилось в необходимом объеме с последовательным анализом структурных особенностей плацентарной площадки, базальной и париетальной децидуальной ткани, ворсинчатого дерева, вневорсинчатого трофобласта и эмбриональных структур при окраске гематоксилином и эозином, пикрофуксинном по ван Гизону, по Шуенинову для идентификации

фибрина и метиловым зеленым-пиронином по Браше. Для объективного суждения о степени выраженности хронического эндометрита (ХЭ) применяли полуквантитативный метод оценки интенсивности лимфоцитарной инфильтрации, плазматизации и фибротизации стромы эндометрия в биопсийном материале, разработанный Э.А. Казачковой [11] и в дальнейшем нами модифицированный для анализа степени активности воспаления [12].

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли при оптимальном увеличении на микроскопе Axioplan 2 («Carl Zeiss Jena», Germany) с использованием цифровой фотокамеры («Carl Zeiss Jena», Germany). Для выявления взаимосвязей между изучаемыми факторами применялись методы вариационного анализа (определение средней арифметической, ее стандартной ошибки, среднего квадратического отклонения, оценка распределения величин), корреляционного анализа (определение коэффициента линейной и нелинейной корреляции, тетракорического и поликорического показателей связи), регрессионного анализа. Пороговая величина вероятности ошибки устанавливалась традиционно на уровне равном 0,05. Достоверность различий величин в группах по изучаемым факторам оценивали по критериям Стьюдента (различия средних) и Фишера (различия дисперсий), критерию согласия Пирсона, с использованием точного метода Фишера и линейного дискриминантного анализа [13]. Расчеты выполнены с помощью персонального компьютера с использованием программы «Биостатистика» и статистического пакета «Microsoft Excel-97» для операционной системы «Windows-98».

Результаты и обсуждение

Ведущим структурным признаком неразвивающейся беременности (1-я группа наблюдений) являлась нарастающая редукция эмбрио-хориального кровотока в сочетании с инволюцией ворсинчатого хориона. Это проявлялось преобладанием крупных и средних параметров ворсин хориона с исчезновением сосудов, некробиотическими и склеротическими процессами в их строме. Удельный вес таких ворсин достигал 68%, что в 17 раз превышало одноименный показатель группы сравнения (4%; $p=0,000$). Доля аваскуляризованных ворсин с очаговым склерозом их стромы была в 2,7 раза ниже в сравнении с параметрами 3-й группы ($p=0,007$). Наряду с этим наблюдали регресс хориального эпителия в виде нарушения дифференцировки клеточного и синцитиального трофобласта, десквамации, истончения эпителиального покрова вплоть до его полного исчезновения.

Ухудшение маточно-плацентарного кровообращения при неразвивающейся беременности сопровождалось инволюцией децидуальной ткани эндометрия. Мы регистрировали накопление масс фибриноида от небольших бесформенных глыбок в межворсинчатом пространстве до обширных конгломератов с

замурованными остатками погибающих ворсин (рис., а - рисунки к статье см на цветной вкладке журнала). Это сопровождалось набуханием эндотелиоцитов спиральных артерий, отёком стромы децидуализированного эндометрия, дисконкомпаксацией и гипотрофией децидуоцитов. В сравнении с материалами 2-й и 3-й группы, при неразвивающейся беременности преобладали незрелые клетки эндометриальной стромы без признаков децидуальной трансформации. В целом децидуализация клеток стромы эндометрия отставала от физиологических параметров на 2-3 недели.

Эндометрий, прилежащий к зоне регрессирующих элементов плодного пузыря, наиболее часто имел гипопластический или нефункционирующий вид. Иногда эндометрий соответствовал характеристикам различных стадий фазы пролиферации, что, вероятно, было обусловлено полным регрессом жёлтого тела. Здесь же более чем в половине наблюдений 1-й группы мы обнаруживали фибринозно-гранулоцитарную реакцию, которая, однако, не укладывалась в картину гнойного воспаления, а была связана с постепенным самоотторжением остатков плодного яйца формирующимся экссудатом.

Операционный материал, полученный в ходе выскабливания стенок полости матки при развитии у женщины СВ (2-я группа), был представлен различными тканевыми компонентами в зависимости от фазы течения аборта. Это были частично сохраненное плодное яйцо или отдельные фрагменты тканей плода, элементы слизистой оболочки матки, среди которых можно было различить признаки обратного развития эндометрия после прерывания беременности.

Наиболее характерным материалом соскобов являлся комплекс тканей с достоверным признаком беременности: атипичные изменения ядер эпителиальных клеток (феномен Ариас-Стеллы), светлые железы Овербека, клубки спиральных артерий в некоторых фрагментах распадающейся ткани функционального слоя эндометрия. Эндометриальные железы находились на разных этапах обратного развития и разных фазах менструального цикла.

В ворсинчатом хорионе обычно превалировали аваскуляризированные ворсины с отёчной и очагово некротизированной стромой, большинство из которых соответствовали по размерам и виду третичным (мезенхимальным) ворсинкам. Они были наиболее характерными для данного вида самопроизвольного прерывания беременности, составляя до 69%, что являлось морфологическим проявлением первичного недоразвития третичных ворсин хориона. Это сопровождалось атрофическими изменениями хориального эпителия с исчезновением клеточного трофобласта, нарушением васкуляризации и гидрорическими изменениями стромы ворсин.

Описанные изменения хориального эпителия обуславливали превалирование в строме эндометрия созревающих либо незрелых децидуоцитов. Здесь же

определялись мозаично расположенные мелкие очаги некроза децидуализированной стромы с перифокальной полиморфноклеточной демаркационной реакцией, преобладанием лимфомакрофагальных элементов и наличием скоплений гранулоцитов, что, вероятно, имеет отношение к механизму иммуноклеточного отторжения недоразвитого плодного пузыря.

При оценке материалов СВ мы принимали во внимание то обстоятельство, что изменения во многом могут зависеть от времени, прошедшего между отторжением продуктов оплодотворения. Часть выявленных структурных феноменов может быть отнесена к разряду общепатологических процессов, другая часть позволяет предположить причину СВ.

Изменения в тканях соскобов при СВ касались, как правило, всех составных частей полученного для исследования материала: тканей плода, децидуальной ткани, ворсин хориона, слизистой оболочки матки. При этом, в зависимости от характера структурных перестроек в каждом из структурных компонентов соскобов мы обнаруживали две группы патологических процессов: признаки общего характера вместе с феноменами, свидетельствующими о наличии прервавшейся беременности, а также признаки, свидетельствующие о причине СВ, среди которых наиболее часто регистрировались выраженные воспалительные изменения, связанные зачастую с хронической генитальной инфекцией, явления нарушения плацентации, гипогормональные состояния и комбинация указанных процессов.

При СВ среди изменений общепатологического характера в плодовых тканях обнаруживали очаги некроза и явления циркуляторных расстройств в виде кровоизлияний. Со стороны децидуальной ткани нередко выявляли различные по выраженности и характеру дистрофические изменения, сочетающиеся с полиморфизмом клеток стромы эндометрия. При этом в децидуализированной ткани встречались крупные светлые и мелкие темные клеточные элементы неправильной формы, обширные поля деструкции, окруженные умеренной гранулоцитарной инфильтрацией, разноразмерные очаги кровоизлияний с гемолизом эритроцитов, гемоглибиногенные пигменты (гемосидерин и гематоидин), свидетельствующие о различных сроках давности дисциркуляторных изменений.

К общепатологическим процессам, которые наблюдались со стороны ворсин хориона, относили локальный некроз ворсин, замещение их фибриноидом. При этом относительно сохраненные ворсины были отёчными, выстланы эпителием, находящимся, как правило, в состоянии значительных дистрофических расстройств.

Иногда на этиологию СВ указывали изменения степени зрелости ворсин и обнаруживаемые отклонения от нормальных параметров развития ворсинчатого трофобласта. В этих случаях мы обнаруживали округлые крупные варианты типа ствольных или мелкие эмбриональные ворсины мезенхимального

типа строения, что расценивали как признак остановки или замедления развития трофобласта в связи с отсутствием гормональных побудительных импульсов к дифференцировке плацентарного дерева. Измененные по форме ветвления ворсины обычно были лишены дифференцированных сосудов, что рассматривали как второй важный признак нарушения плацентации. Реже встречались аваскуляризованные ворсины, а в отдельных недоразвитых ворсинах определялись лишь зачатки капилляров с явлениями мукоидного набухания их стенок.

Хориальный эпителий выстилки ворсин, как правило, находился при СВ в состоянии атрофии. В связи с нарушением ангиогенеза, угнетением метаболических процессов в ворсинах хориона и гипоплазией в их строме нарастал дистрофический отек вплоть до формирования полостей, заполненных отечной жидкостью. Иногда строма ворсин подвергалась миксонидации.

Морфологическое исследование материала из полости матки и соскобов эндометрия показало, что у всех женщин 1-й и 2-й групп имеются структурные изменения слизистой оболочки матки, характерные для ХЭ. При этом обнаружена примерно одинаковая степень активности воспалительного процесса в группах, чаще – низкая либо умеренная. Однако в соскобах эндометрия при СВ отмечены достоверно более выраженные явления фибробластической трансформации клеток стромы эндометрия, ее значительного фиброза и атрофии, отсутствие адекватных секреторных преобразований желез слизистой оболочки матки, вероятно, в связи с повреждением инфекционными агентами рецепторного аппарата glandулоцитов.

Воспалительные изменения материала при СВ нередко были представлены диффузно и очагово расположенными гранулоцитарными элементами на фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы эндометрия. Острый эндометрит иногда имел яркую картину и сопровождался формированием микроабсцессов. При этом гранулоциты выявлялись в стенках сосудов и периваскулярно с формированием васкулитов.

Полагаем, что патологическим процессом, который при исследовании децидуальной ткани мог прямо указать на причину развития выкидыша, является децидуит – выраженные диффузные гранулоцитарные инфильтраты, зачастую не связанные с очагами некроза и кровоизлияний (рис., б, в). При этом в сосудах децидуальной оболочки встречались микротромбы, в составе которых при окраске по Шуенинову обязательно обнаруживается фибрин. Это подтверждает факт развития сосудистых расстройств при наличии воспалительных изменений плаценты. Преимущественно воспалительноклеточные элементы были представлены лимфоцитами (69%), макрофагами (15%), гранулоцитами (до 10%) с примесью плазматических клеток (до 5%).

При преобладании лимфогистиоцитарных элементов в децидуальной оболочке и базальном эндо-

метрии в сочетании с острыми циркуляторными нарушениями мы предполагали вирусную природу поражения (31,6% наблюдений 1-й и 2-й групп). При этом эндотелий сосудов базальной пластинки выглядел набухшим с дистрофическими изменениями эндотелиоцитов со значительным сужением сосудистых просветов вплоть до их облитерации и явлениями тромбоваскулита.

При бактериальном генезе процесса (34,3%) воспалительный экссудат обнаруживали в элементах амниона, хориальной пластинке, межворсинчатом пространстве. Очаговое либо диффузное острое воспаление, сопровождающееся гранулоцитарной инфильтрацией с преимущественной локализацией элементов инфильтрата в межворсинчатом пространстве, позволяли диагностировать интервиллузит (рис., г). Наряду с этим, в тканях и межворсинчатом пространстве обнаруживали фибрин в том или ином количестве с развитием картины фибринозно-гранулоцитарного интервиллузита.

Мы полагаем, что выявленные патоморфологические особенности воспалительного процесса в исследованном тканевом материале диктуют необходимость не только эффективной элиминации инфекционного агента, но и проведения комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление структурно-функциональных характеристик эндометрия. При этом целесообразно учитывать особенности воспалительного процесса в эндометрии в зависимости от характера инфекционного патогена: тромбоваскулиты и повышение пролиферативной активности эпителиоцитов желез при вирусной инфекции; выраженная фибробластическая трансформация клеток стромы эндометрия, фиброз при хламидийной инфекции; явления атрофии эндометрия при бактериальной и уреоплазمو-микоплазменной этиологии воспаления.

Заключение

Проведенным исследованием установлено, что ведущим структурным признаком неразвивающейся беременности являются нарастающая редуциция эмбрио-хориального кровотока в сочетании с инволюцией ворсинчатого хориона, что проявляется преобладанием крупных и средних параметров ворсин хориона с гиповаскуляризацией ворсин и склеротическими процессами в их строме, а также инволюцией децидуальной ткани эндометрия.

Типичными структурными изменениями для СВ следует считать пре-валирование в ворсинчатом хорионе аваскуляризованных ворсин с гидropически измененной и очагово некротизированной стромой, соответствующих по размерам мелким третичным (мезенхимальным) ворсинам, атрофические изменения хориального эпителия с исчезновением клеточного трофобласта. В строме слизистой оболочки матки преобладают созревающие либо незрелые децидуциты, встречаются мозаично расположенные

мелкие очаги некроза с перифокальной лимфомакрофагальной реакцией.

Морфологический метод является достаточно информативным для установления достоверных или косвенных признаков прервавшейся беременности. Проведение патогистологического исследования соскоба эндометрия позволяет патологу ответить на следующие основные вопросы: наличие беременности, локализация ее в матке, оценка примерного срока

прерывания беременности по характеристикам ворсин хориона, установление возможной причины самопроизвольного выкидыша. Кроме того, по морфологической картине соскоба эндометрия безусловно возможным является исключение пузырного заноса и других форм трофобластической болезни. Следует отметить, что на современном этапе практически во всех случаях невынашивания беременности имеет место инфекционно-воспалительный фактор. ■

Литература:

1. Воропаева Е.Е., Азизова Т.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Григорьева Е.С. Распространенность синдрома потери плода у женщин, работающих в условиях воздействия хронического радиационного фактора. Уральский медицинский журнал 2010; 68 (3): 21-4.
2. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство. М.: 2009.
3. Доброхотова Ю.Э., Чернышченко Т.А., Аушева А.А. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. Ж. акуш и жен. болезней 2006; LV (1): 91-4.
4. Сердюков С.В., Новиков Е.И., Глуховец Б.И., Кравченко П.Б. Значение хронического цервицита в прерывании беременности 1-го триместра. Ж. акуш и жен. болезней 2009; LVIII (5): 68-9.
5. Радзинский В.Е., Дмитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: 2009.
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: 2005.
7. Овчинникова В.В. Оптимизация прегравидарной подготовки женщины с невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита [автореф. дис. канд.]. М.: 2006; 1-20.
8. Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Медведев Б.И., Коваленко В.Л., Казачкова Э.А. Структурные особенности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков, ассоциированным с хроническим эндометритом. Вестн. Российского университета дружбы народов: сер. Медицина: Акушерство и гинекология 2009; 6: 332-8.
9. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая характеристика ранних самопроизвольных выкидышей. СПб.: 1999.
10. Федорина Т.А., Сизова Н.В. Патолого-анатомическое исследование соскобов при раннем прерывании беременности: учеб. пособие. Самара: 2004.
11. Казачкова Э.А. Введение лекарственных препаратов в слизистую оболочку матки при хронических неспецифических эндометритах и сальпингоофоритах [автореф. дис. канд.]. Челябинск: 2006; 1-21.
12. Воропаева Е.Е., Медведев Б.И., Коваленко В.Л., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Патрушева В.Б. Реабилитация репродуктивного здоровья женщины после самопроизвольного выкидыша: учеб. пособие. Челябинск: 2010.
13. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: 2000.

**Патоморфологическая характеристика вариантов
самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков**
Казачков Е.Л., Коваленко В.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е.

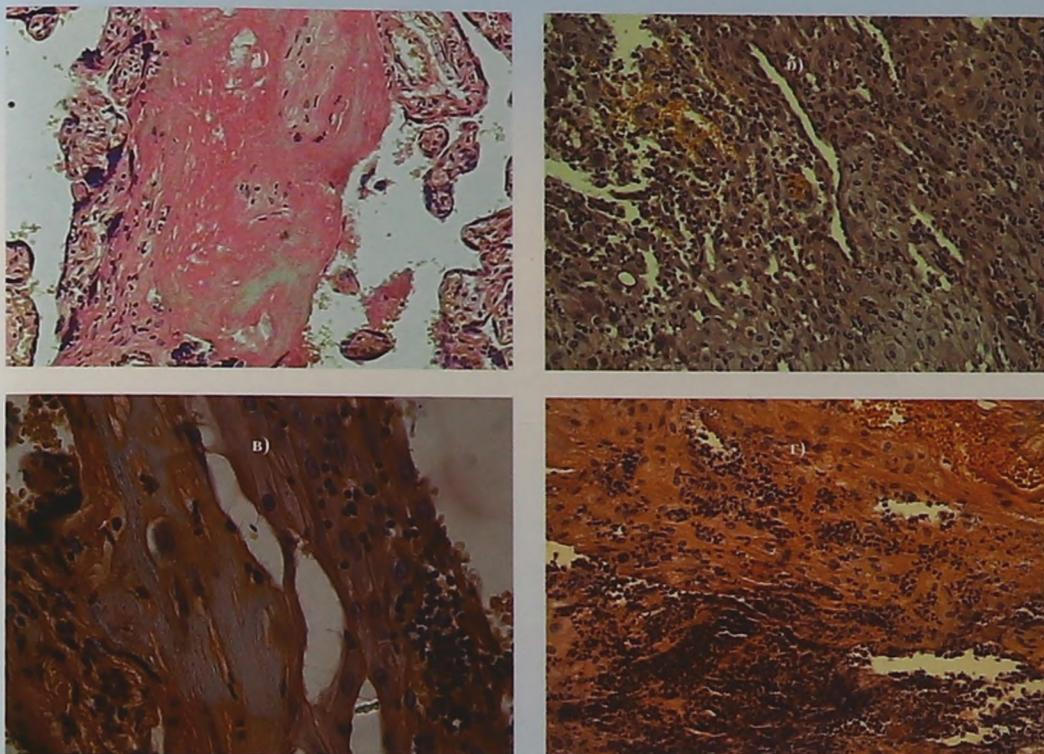


Рис.1. Морфологическая характеристика содержимого полости матки при различных вариантах самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков

а – обширные конгломераты масс фибриноида с фрагментами хориальных ворсин при неразвивающейся беременности (ок.10, об.20); б – гранулоцитарно-лимфоцитарный децидуит при самопроизвольном аборте (ок.10, об.20); в – продуктивный децидуит при самопроизвольном выкидыше (ок.10, об.40); г – гранулоцитарно-лимфоцитарный интервиллусит при само-произвольном аборте (ок.10, об.20). а-г – окраска гематоксилином и эозином.