
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПЕРВИЧНОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Лаборатория патоморфологии и электронной микроскопии
Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова
Минздравсоцразвития РФ
ул. Победы, 20, Иваново, Россия, 153045

Для изучения морфологических критериев первичной плацентарной недостаточности проведено гистологическое исследование ворсинчатого хориона и эндометрия при самопроизвольных (основная группа $n = 30$) и искусственных абортах (группа сравнения $n = 30$). Установлено, что основными признаками первичной плацентарной недостаточности являются нарушение дифференцировки и васкуляризации ворсинчатого хориона, недостаточность цитотрофобластической инвазии, задержка гестационного ремоделирования спиральных артерий и незавершенная децидуализация эндометриальной стромы.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, самопроизвольный аборт, ворсинчатый хорион, эндометрий.

В существующих классификациях плацентарной недостаточности авторами выделяется первичная форма недостаточности плаценты, развивающаяся в первом триместре беременности [1; 7]. Именно в ранние сроки гестации последовательно осуществляется ряд ключевых процессов, определяющих дальнейшее благополучное развитие беременности: имплантация, плацентация, первая волна цитотрофобластической инвазии [6; 8]. Любые нарушения этих процессов под влиянием, главным образом, генетических, инфекционных и эндокринных факторов приводят к развитию первичной недостаточности функции плаценты, являющейся одной из основных причин самопроизвольного аборта и неразвивающейся беременности I триместра [6; 9]. Несмотря на ряд проведенных исследований, посвященных частным аспектам патоморфологии плаценты и эндометрия при различных по этиологии ранних репродуктивных потерях [2–5], остается неизученным вопрос об общих морфологических признаках первичной плацентарной недостаточности.

Целью настоящего исследования явилась разработка морфологических критериев первичной плацентарной недостаточности на основании изучения структурных особенностей ворсинчатого хориона и гравидарного эндометрия при потере беременности в первом триместре.

Проведено гистологическое исследование 30 соскобов эндометрия в 5–12 нед. при самопроизвольном прерывании (основная группа). Группу сравнения составили 30 соскобов при физиологически протекающей беременности, прерванной путем медицинского аборта в указанные выше сроки по желанию женщины. Срок беременности устанавливали по дате последней менструации.

Морфологический материал, полученный при спонтанных и искусственных абортах, фиксировали в 10% нейтральном формалине, подвергали стандартной проводке, обезвоженные кусочки заливали в парафин. Полученные срезы с парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином. В ходе гистологического исследования учитывали тип хориальных ворсин, состояние эпителиального покрова и стромы, степень васкуляризации. Оценивали степень децидуализации стромы эндометрия, инвазии цитотрофобласта и гестационного ремоделирования эндометриальных сегментов спиральных артерий.

Морфометрию осуществляли на обзорных препаратах с использованием анализатора системы изображений «ВидеоТест-Мастер Морфология 4.0». В ворсинах хориона определяли: общую с учетом эпителиального покрова и внутреннюю площади ворсин, толщину эпителиального покрова ворсин, суммарную площадь плодовых капилляров. С помощью индекса васкуляризации оценивали степень кровоснабжения ворсин. Индекс васкуляризации (ИВ) высчитывали по формуле: $ИВ = \Sigma S \text{ сосудов} / S \text{ стромы}$, где ΣS сосудов – суммарная площадь сосудов в одной ворсине; S стромы – внутренняя площадь одной ворсины. В эндометрии оценивали площади децидуальных клеток и вневорсинчатого цитотрофобласта, а так же спиральных артерий.

Статистическую обработку материала проводили с использованием методов вариационного анализа. Достоверность различий между группами по количественным признакам оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, по качественным – с помощью точного метода Фишера. Различия считали достоверными при 5% уровне значимости ($p < 0,05$). Расчеты выполнены с использованием программ Microsoft Excel-2000 и STATISTICA 6.0.

Проведенное исследование позволило выявить наиболее важные структурные изменения, составляющие морфологическую основу первичной плацентарной недостаточности. Во всех случаях спонтанного прерывания беременности выявлены признаки задержки дифференцировки, васкуляризации, роста и деления ворсинчатого хориона различной степени. Для первого варианта нарушения дифференцировки ворсинчатого хориона (57% случаев) характерно преобладание бессосудистых крупных ворсин с отечной недифференцированной стромой, редукцией ворсинчатого цитотрофобласта, отсутствием боковых генераций. Наиболее часто бессосудистые ворсины обнаруживаются при прерывании беременности в сроки 7–8 нед., их общая ($90915 \pm 9940 \text{ мкм}^2$) и внутренняя ($75215 \pm 8514 \text{ мкм}^2$) площади достоверно

превышают подобные показатели группы сравнения в те же сроки гестационного развития (44881 ± 2273 мкм² и 31910 ± 1843 мкм², соответственно). Наличие аваскуляризированных ворсин свидетельствует о глубокой задержке дифференцировки ворсинчатого хориона на уровне 3–4 нед. гестации физиологически развивающейся беременности.

Для второго варианта нарушения дифференцировки ворсинчатого хориона (23% случаев), встречающегося на разных сроках самопроизвольного прерывания беременности, свойственно наличие гиповаскуляризированных ворсин с уменьшенным количеством плацентарных макрофагов в строме и незавершенным дихотомическим делением с образованием синцитиальных почек и свободных симпластов. В единичных случаях встречаются группы ворсин с некротизированным трофобластическим эпителием, замещенным фибрином с формированием в последующем афункциональных зон. Общая и внутренняя площадь гиповаскуляризированных ворсин достоверно уменьшены в 1,5 раза по сравнению с неосложненным течением беременности во все сроки гестации. Средняя суммарная площадь капилляров одной ворсины при самопроизвольном аборте в 5–6 нед. составляет $58,8 \pm 4,9$ мкм², а в 11–12 нед. – $707,2 \pm 98,0$ мкм², что значительно меньше показателей группы сравнения ($1309,5 \pm 49,7$ мкм² и $1975,2 \pm 102,2$ мкм², соответственно). Закономерно в 5–6 и 11–12 нед. гестации уменьшается индекс васкуляризации ворсин в 2,6 и 9,3 раза, соответственно. Вопросы механизмов нарушения васкуляризации ворсинчатого хориона остаются неизученными. Одним из факторов, вероятно, является снижение гормонального влияния, в частности продукции факторов роста, как со стороны самой развивающейся плаценты, так и эндометрия.

Третьим вариантом (20% случаев) нарушений дифференцировки ворсинчатого хориона являются склерозированные ворсины, как правило, диагностируемые в сроки прерывания 11–12 нед. Трофобластический эпителий у подобных ворсин отсутствует или значительно истончен и составляет $6,9 \pm 0,4$ мкм при показателе в группе сравнения равном $12,4 \pm 0,3$ мкм. Склерозированные ворсины представляют собой исход первичной редукции эмбрионального кровообращения и чаще сочетаются с воспалением gravidного эндометрия.

При всех вышеуказанных вариантах отсутствуют признаки дифференцировки мезенхимальных ворсин в другие типы (стволовые, промежуточные незрелые), что, вероятно, связано с нарушением васкуляризации их стромы. Как отмечено выше признаки деления ворсин, имеющие незавершенный характер, встречаются только у гиповаскуляризированных ворсин.

Характерными морфологическими признаками первичной плацентарной недостаточности является несостоятельность первой волны цитотрофобластической инвазии и задержка гестационного ремоделирования эндометриальных сегментов спиральных артерий. Принято считать, что источ-

ником цитотрофобластической инвазии при неосложненном течении беременности являются дистальные пролифераты цитотрофобласта на конце якорных ворсин. Однако на момент самопроизвольного прерывания при формировании аваскуляризированных и склерозированных ворсин подобные пролифераты на границе ворсинчатого хориона и эндометрия практически отсутствуют, а при образовании гиповаскуляризированных ворсинах – резко редуцированы. Таким образом, инвазивный потенциал цитотрофобласта изначально снижен, что проявляется морфологической картиной слабо-выраженной интерстициальной инвазии. В 60% случаев инвазия цитотрофобласта достигает только поверхностных отделов компактного слоя, в котором образуются очаговые отложения фибриноида вокруг трофобластических клеток. Доля фибриноидной в 40% случаев субстанции увеличена, однако, интерстициальная инвазия далее компактного слоя не распространяется. Нидации трофобластических клеток в спонгиозный слой эндометрия с деструкцией стенки желез при самопроизвольном прерывании не обнаружено ни в одном из случаев. Средняя площадь клеток интерстициального цитотрофобласта колеблется от 94,9 до 104,3 мкм², что достоверно отличается от таковой при неосложненной беременности (от 90,8 до 146,9 мкм²). Среди трофобластических клеток значительно реже, чем в группе сравнения, встречаются многоядерные клетки, являющейся морфологическим признаком завершения первой волны цитотрофобластической инвазии. Внутрисосудистый компонент цитотрофобластической инвазии при первичной плацентарной недостаточности также несостоятелен. Внутрисосудистая инвазия трофобласта с субэндотелиальной локализацией цитотрофобласта диагностирована только в 15 (50%) соскобах эндометрия основной группы. При этом в стенке сосудов среди мышечных волокон встречаются единичные цитотрофобластические клетки и разрозненные депозиты фибриноида, а эндотелиальная выстилка на большом протяжении сохранена. Средняя площадь клеток внутрисосудистого цитотрофобласта составляет 66,25 мкм², что достоверно отличается от таковой при физиологически протекающей беременности – 118,8 мкм².

Завершенность гестационного ремоделирования эндометриальных сегментов спиральных артерий напрямую зависит от активности цитотрофобластической инвазии, поэтому для первичной плацентарной недостаточности, развивающейся при самопроизвольном аборте, характерно значительное отставание или полное отсутствие вышеуказанного физиологического процесса. Если при прогрессирующей беременности полная перестройка сосудов с замещением всех слоев стенки фибриноидом и клетками цитотрофобласта происходит к 11–12-й нед. гестации, то при самопроизвольном прерывании в аналогичные сроки гестационное ремоделирование спиральных артерий находится в начальной стадии. Площадь спиральных артерий с завершенной гестационной трансформацией в группе сравнения

составляет 7634 ± 618 мкм², тогда как при первичной плацентарной недостаточности площадь сосудов с неполным ремоделированием достоверно ниже и варьирует от 235 ± 10 мкм² до 3482 ± 158 мкм².

Поскольку в процессе плацентации осуществляется взаимодействие и интеграция развивающихся внезародышевых структур и базального эндометрия с формированием в последующем базальной пластинки плаценты и плацентарного ложа, то целесообразно при изучении патоморфологии плацентарной недостаточности оценивать состояние гравидарного эндометрия. Проведенное исследование свидетельствует о том, что при самопроизвольном прерывании беременности замедляются темпы децидуализации стромы эндометрия. Достоверное уменьшение площади децидуальных клеток происходит с 9-й нед. гестации, когда при неосложненном течении беременности промежуточные клетки дифференцируются в более крупные эпителиоидные. Площадь децидуоцитов в 11–12-й нед. в группе сравнения составляет 325 ± 8 мкм², что достоверно больше, чем при спонтанных абортах в те же сроки (224 ± 7 мкм²). Признаком отставания гравидарной перестройки эндометрия при первичной плацентарной недостаточности является слабая спирализация эндометриальных артерий в париетальной децидуальной оболочке. Во всех случаях спонтанного прерывания беременности в гравидарном эндометрии обнаружена воспалительная инфильтрация, носящая диффузный или очаговый преимущественно периваскулярный и/или перигландулярный характер. В 33% случаев воспаление носит выраженный характер и позволяет диагностировать гематогенный или восходящий эндометрит. В составе воспалительного инфильтрата в первом случае преобладают лимфоциты и гистиоциты, во втором – полиморфноядерные лейкоциты.

Выявленные в ходе комплексного гистологического исследования ворсинчатого хориона и эндометрия морфологические критерии (нарушение дифференцировки и васкуляризации ворсинчатого хориона, недостаточность цитотрофобластической инвазии, замедление гестационной трансформации спиральных артерий в сочетании с незавершенной децидуализацией стромы эндометрия) позволяют верифицировать первичную плацентарную недостаточность при самопроизвольном прерывании беременности в ранние сроки. В некоторых случаях возможно обоснование преобладающей недостаточности какого-либо структурного компонента: ворсинчатого хориона, цитотрофобласта или гравидарного эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М., 2009. – С. 263–271.
2. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Коваленко В.Л. и др. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза // Арх. пат. – 2010. – № 1. – С. 23–26.

3. Лаура Н.Б., Буштырева И.О., Воронова О.В. и др. Гистологическое исследование эндометрия при неразвивающейся беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 1. – С. 30–31.
4. Милованов А.П., Болтовская М.Н., Фокина Т.В. и др. Неразвивающаяся беременность: гистологические и иммуногистохимические маркеры эндокринных нарушений в соскобах эндометрия // Арх. пат. – 2008. – № 6. – С. 22–25.
5. Милованов А.П., Долженко Т.А., Давтян Е.Л. Морфологическая диагностика и патогенез неразвивающейся беременности при антифосфолипидном синдроме // Арх. пат. – 2005. – № 1. – С. 9–13.
6. Милованов А.П., Кириченко А.К. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности. – Красноярск, 2009.
7. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности // Status praesens. – М., 2009.
8. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М., 2004.
9. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М., 2005.

MORPHOLOGICAL CRITERIA OF PRIMARY PLACENTAL INSUFFICIENCY

R.A. Kuznetsov, L.P. Peretyatko, O.V. Rachkova

Laboratory of pathomorphology and electron microscopy
Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named
after V.N. Gorodkov
Pobedy Str., 20, Ivanovo, Russia, 153045

For studying of morphological criteria of primary placental insufficiency histological research of villous chorion and endometrium is conducted at spontaneous (the basic group n = 30) and artificial abortions (comparison group n = 30). It is established that the basic signs of primary placental insufficiency are damage of differentiation and vascularization of villous chorion, insufficiency of cytotrophoblastic invasion, retardation of gestational remodeling of spiral arteries and uncompleted decidualization of endometrial stroma.

Keywords: placental insufficiency, spontaneous abortion, villous chorion, endometrium.