

© Т. Г. Траль¹, Г. Х. Толибова¹,
С. В. Сердюков², В. О. Полякова¹

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИЧИН ЗАМЕРШЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. Санкт-Петербург;

²ФБУН Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора. Санкт-Петербург

УДК:618.39-07

■ **Резюме:** В работе представлены результаты гистологического исследования замершей беременности с иммуногистохимической оценкой экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в железах и децидуальной ткани. Установлено, что наряду с хромосомной патологией, гормональные нарушения играют важную роль в механизмах перинатальных потерь на ранних сроках, несмотря на мощную гормональную поддержку. Очевидно, что для успешного сохранения беременности имеет значение не только уровень гормонов в крови женщины, но и рецептивная способность эндометрия для их реализации.

■ **Ключевые слова:** замершая беременность, эстроген, прогестерон, морфологическое и иммуногистохимическое исследование.

Ранние самопроизвольные выкидыши являются одной из актуальных проблем современного акушерства в связи с растущей частотой бесплодных браков и ухудшением демографической ситуации в Российской Федерации. Многочисленные исследования показали, что в структуре причин невынашивания беременности, особенно в первом триместре, ведущее место занимает замершая беременность, которая составляет, по данным разных авторов, от 40 до 85% случаев [1, 4, 8, 9, 10, 13].

Общеизвестно, что основная причина замершей беременности в первом триместре связана с хромосомной патологией трофобласта и эмбриона. Кроме того, в структуре этиологических факторов прерывания беременности на ранних сроках возможно сочетание нескольких причин: генетических, эндокринных, инфекционно-воспалительных, иммунологических. Одни из них непосредственно приводят к развитию нежизнеспособного эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития [1, 2, 4, 7, 10, 14, 16].

Особенно важное значение для наступления и сохранения беременности имеет гормональный статус женщины. Замершие беременности и самопроизвольные выкидыши наиболее часто происходят у женщин со стертыми формами гормональных нарушений. Осложнения на начальных этапах гестации могут быть следствием как неполноценного стероидогенеза, так и недостаточности рецепторного аппарата эндометрия [4, 5, 6, 14, 15, 16].

Морфологическая диагностика причин замерших беременностей осуществляется с помощью рутинных гистологических исследований эндометрия и ворсин хориона. Однако этот метод с определением наличия беременности на основании описания гистологических изменений уже больше не может быть единственным для установления причин репродуктивных потерь. По данным Bulletti et al., до 34% случаев прерывания беременности связано с эндокринными нарушениями [13]. В связи с применением гормональных препаратов, направленных на сохранение беременности, эндометрий подвергается лечебному патоморфозу, и классические морфологические признаки эндокринной патологии при гистологическом исследовании могут не выявляться.

Современные методы молекулярных технологий в совокупности с морфологической диагностикой способны дать более полные ответы на вопросы о причинах замершей беременно-

сти с оценкой не только рецепторного состояния гравидарного эндометрия, но и определения маркеров гистосовместимости, факторов сосудистого роста и многих других.

При выявлении хромосомной патологии трофобласта пациенткам рекомендуется генетическая консультация, при эндокринной патологии — консультация эндокринолога. Однако не существует единого стандарта ведения пациенток, которые имели в анамнезе замершие беременности, а также стандарта лабораторного обследования таких женщин, с применением, в том числе, гистологического, иммуногистохимического, генетического и других методов. Эта проблема крайне актуальна в связи с тем, что при наличии в анамнезе более трех замерших беременностей риск невынашивания для последующей сохраненной беременности достигает 47,5%.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 99 случаев abortного материала при замершей беременности на сроке от 5 до 11 недель, поступившего в отдел патоморфологии за период с сентября 2011 по март 2012 года. Материал был исследован макро- и микроскопически. После взятия материал фиксировался в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 часов. В последующем его обезвоживали в спиртах нарастающей концентрации (70–95%), помещали в ксилол и заливали в парафин с помощью автоматической станции Leica TP1020. Для гистологического и иммуногистохимического исследования готовили парафиновые срезы толщиной 3–7 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma). Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. При гистологическом исследовании по наличию ворсин хориона, элементов плодного пузыря и трофобласта определялась маточная беременность. В обязательном порядке оценивалась полноценность гравидарной перестройки эндометрия и трансформации желез в соответствии со сроком гестации, а так же так называемые признаки обратного развития гравидарного эндометрия.

При проведении иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела к рецепторам эстрогенов α (Dako, clone 1D5, 1:35), рецепторам прогестерона (Dako, clone PgR636, 1:50). В качестве системы визуализации использовали стрептавидиновую систему визуализации LSAB2 System-HRP (Dako). Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный двухэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной

обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере pH 7.6. Экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона оценивали путем подсчета процента окрашенных ядер, используя систему компьютерного анализа изображений Nikon Eclipse400 и программу «Морфология 5.0» (ВидеоТест), по методу Histochemical Score (в модификации McCartney, 1986).

Результаты исследования и их обсуждение

Замершая беременность при эмбриогистологическом сроке 5–7 недель диагностирована в 67,7% (67) случаев, при сроках 8–11 недель — в 32,3% случаев. Возрастная группа обследованных женщин составляла от 18 до 40 лет, средний возраст женщин с замершими беременностями составлял 31,2 года. Полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы о наибольшем количестве замерших беременностей на сроке 6–8 недель [2, 5, 10, 14].

Результаты гистологического исследования показали, что наличие полиморфных ворсин хориона с гидропическими изменениями гиповаскуляризированной гипоплазированной стромой, истончением хориального синцития являются косвенным отражением хромосомной патологии трофобласта. Эти изменения были диагностированы более чем в половине случаев. При генетическом исследовании патология трофобласта выявлена у 58 (50,5%) пациенток от общего количества исследуемых женщин в возрасте до 30 лет и в 72% (41) случаев у женщин в возрасте от 30 до 40 лет. Основную часть из общего числа замерших беременностей с хромосомными нарушениями составили трисомии 67% (38), на втором месте по частоте были моносомии 12% (7) и полиплоидии 21% (12).

Согласно данным В.И. Алипова и соавт. (1983), большинство хромосомных нарушений наследственно не обусловлено и возникает *de novo*. Хромосомные aberrации у зародышей могут возникать под действием разнообразных факторов экзогенного и эндогенного происхождения [2].

В то же время воздействие химических, физических, биологических агентов, нарушения метаболизма (при аутоиммунном тиреоидите, сахарном диабете), возраст матери, гетерозиготное носительство транслокаций одним из родителей являются общепризнанными факторами, провоцирующими образование неполноценных и несбалансированных гамет и зигот у человека [2, 12, 10].

При морфологическом исследовании замершей беременности следует обращать внимание на степень отложения фибриноида как в зоне

плацентарного ложа и gravidарного эндометрия, так и в интервиллезном пространстве с совокупной оценкой состояния хориального синцития. Наличие десквамативно-дистрофических изменений ворсин хориона и массивного отложения фибриноида в межворсинчатом пространстве позволяет предположить реакцию иммунного отторжения как этиологического фактора прерывания беременности. Однако большинство указанных признаков являются косвенными и лишь позволяют высказать предположение о причинах прерывания беременности. Для точной верификации диагноза необходимо привлечение других специфических методов диагностики.

Причиной осложнений на начальных этапах гестации является не абсолютное содержание стероидных гормонов, а морфологическая зрелость эндометрия и количество функционально полноценных рецепторов в ткани эндометрия [6, 10, 16, 17]. При относительной гормональной недостаточности возможно наступление беременности с нарушениями ее течения, однако при своевременной адекватной гормональной поддержке, до наступления синтеза стероидных гормонов плацентой, течение беременности может быть весьма удачным и завершится рождением доношенного здорового ребенка. В то же время, по данным литературы, гормональная поддержка беременности на ранних сроках не имеет гарантии ее сохранения и является эффективной только в 2/3 случаев [4, 10].

Независимо от этиопатогенетических причин эндокринная патология обуславливает структурно-функциональную недостаточность gravidарного эндометрия и ворсинчатого хориона. При гистологическом исследовании наличие неполноценной gravidарной перестройки эндометрия на стадии предецидуальной реакции или незрелых децидуоцитов, а также нарушение пилообразной трансформации желез с кистозными изменениями просвета являются признаками гормональной патологии. Кроме полноценной gravidарной перестройки эндометрия и желез, по данным литературы, имеют значение гипопластические изменения ворсин хориона с высокой корреляционной связью со степенью незавершенной децидуальной трансформации эндометрия и неполноценным формированием спиралевидных артериол [4, 5, 11].

В нашем исследовании вышеописанные признаки гормональной патологии были выявлены в большинстве случаев замершей беременности, как в сочетании с признаками хромосомных нарушений, так и в виде самостоятельной патологии.

С учетом применения различных препаратов сохраняющих беременность, представляет интерес морфофункциональная оценка причин замершей беременности в зависимости от используемой терапии.

В нашем исследовании прием гормональных препаратов во время беременности отмечен у 39 женщин, что составляет 39% от общего числа обследуемых, в виде монотерапии в 64% (25 случаев), политерапии — 36% (14 случаев), в том числе по протоколам ЭКО у 7 женщин. Монотерапия гормональными препаратами осуществлялась дюфастоном у 10, утрожестаном у 13, прогестероном у 2 женщин. В группе женщин с приемом гормональных препаратов беременность замерла в развитии на 5–7-й неделе гестации в 28 случаях, что составляет 72%, на 8–11-й неделе — в 11 случаях, 28% соответственно. Из общего числа замерших беременностей на фоне приема гормональных препаратов хромосомная патология выявлена в 22 случаях, что составило 56,5%. Следует отметить, что до наступления беременности 42% пациенток принимали комбинированные оральные контрацептивы.

По данным иммуногистохимического исследования патологическая экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в железах и децидуальной ткани была выявлена более чем в 80% исследуемых случаев, как в виде монопатологии, так и в структуре сочетанных причин прерывания беременности. Наиболее часто отмечалось повышение экспрессии рецепторов эстрогена в железах и децидуальной ткани. В меньшей степени отмечалось снижение экспрессии рецепторов прогестерона в децидуальной ткани, что, вероятно, связано с большим количеством случаев гормональной поддержки беременности. Выявленный высокий процент повышения экспрессии рецепторов эстрогена, вероятнее всего, обусловлен нарушенным гормональным статусом женщины и обратным развитием gravidарного эндометрия в связи с прекращением прогрессирования беременности.

На более поздних сроках гестации причинами замершей беременности являются первичная или вторичная плацентарная недостаточность, обусловленные неполноценностью половых гамет для рождения здорового потомства. Следует принять во внимание, что этиологическими факторами вторичной плацентарной недостаточности и причинами замершей беременности в поздние сроки наиболее часто служит инфекционная патология фетоплацентарной системы с прекращением жизнедеятельности плода.

До данным разных авторов наиболее частой причиной замершей беременности на ранних сро-

ках служит гематогенная инфекция эндометрия и плодного пузыря, в частности герпетическая инфекция [4]. По результатам проведенного нами исследования, гематогенная инфекция как причина замершей беременности в сроке до 12 недель гестации выявлена лишь в 2 случаях с исключением прочих вероятных этиологических факторов (хромосомная и гормональная патологии).

Вероятнее всего, столь разные результаты причин нарушения беременности связаны с контингентом обследуемых женщин, все они проживали в городе, т. е. имели более доступную акушерско-гинекологическую помощь не только до, но и во время наступившей беременности.

Выводы

Результаты проведенного исследования показали, что не только хромосомная, но и гормональная патология играет важную роль в проблеме замерших беременностей на ранних сроках. Нарушение секреторной трансформации эндометрия и его рецепторного баланса, несмотря на гормональную поддержку, часто приводит к прерыванию беременности. Для дальнейшего изучения механизмов ранних перинатальных потерь целесообразно расширение иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов половых гормонов с подразделением их на подтипы, а также целесообразно изучение экспрессии киспептинов, виментина, десмина и фактора роста сосудов до планирования беременности у пациенток с замершей беременностью в анамнезе.

Литература

1. Айламазян Э.К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды // Журнал акушерства и женских болезней. — 1997. — № 1. — С. 6–10.
2. Алипов В.И., Головачев Г.Д. Репродуктивные потери и хромосомные аномалии // Акушерство и гинекология. — 1983. — № 1. — С. 38–41.
3. Бакотина И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2005. — 26 с.
4. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. — СПб.: ГРААЛЬ, 1999. — 96 с.
5. Неразвивающаяся беременность: гистологические и иммуногистохимические маркеры эндокринных нарушений в соскобах эндометрия / Милованов А.П., Болтовская М.Н., Фокина Т.В. [и др.] // Архив патологии. — 2008. — № 6. — С. 22–25.
6. Побединский Н.М., Балтуцкая О.И., Омеляненко А.И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 3. — С. 5–8.
7. Полякова А.А. Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия у женщин с неразвивающейся беременностью при HLA-совместимости супругов: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2011. — 24 с.
8. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. — М.: Медицина, 1991. — 320 с.
9. Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты) / Серов В.Н. [и др.]. — М.: Триада-Х, 1997. — 188 с.
10. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — 308 с.
11. Фокина Т.В. Иммуногистохимическое исследование децидуализации эндометрия и цитотрофобластической инвазии при нормальной и неразвивающейся беременности: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2008. — 24 с.
12. Цитогенетические особенности хориона при неразвивающейся беременности / Кириллова Е.А. [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 2. — С. 22–24.
13. Bulletti C., Flamigni C., Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage // Human Reproduction Update. — 1996. — Vol. 2, N 2. — P. 118–136.
14. Clinical features of missed abortion / Baszak E., Sikorski R., Milart P., Wojcik D. // Ginekol. Pol. — 2001. — R. 72, N 12. — S. 1069–1072.
15. Salazar E.L., Calzada L. The role of progesterone in endometrial estradiol- and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion // Gynecol. Endocrinol. — 2007. — Vol. 23, N. 4. — P. 222–225.
16. Walch K.T., Huber J.C. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2008. — Vol. 22, N 2. — P. 375–389.
17. Wewer V.M., Faber M., Liotta L.A. Immunohistochemical and ultrastructural assessment of the nature of pericellular basement membrane of human decidua // Lab. Invest. — 1985. — Vol. 53. — P. 624–633.

Статья представлена Е.В. Мусиной,
ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

MORPHO-FUNCTIONAL EVALUATION OF THE CAUSES OF STILLED PREGNANCY IN THE FIRST TRIMESTER

Tral T. G., Tolibova G. KH., Serdiukov S. B., Polyakova V. O.

■ **Summary:** The paper is devoted to the results of histological examination of abortion material with immunohistochemical study of estrogen and progesterone expression during the early period of stalled pregnancy. It has been shown, that endogenous hormonal disorders in addition to chromosomal pathology, play an important role in the

mechanisms of perinatal losses in the early stages, despite the powerful pharmacological hormonal support. Obviously, that not only the level of hormones in blood of women, but also the receptive ability of the endometrium for their realization has implications for successful pregnancy.

■ **Key words:** stilled pregnancy, estrogen, progesterone, morphological and immunohistochemical study.

■ Адреса авторов для переписки

Траль Татьяна Георгиевна — врач-патологоанатом. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. Санкт-Петербург. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия. Санкт-Петербург. Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** TTG2008@bk.ru.

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна — к. м. н. старший научный сотрудник, лаборатория клеточной биологии, отдел патоморфологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. Санкт-Петербург. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия. Санкт-Петербург. Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** gulyatolibova@mail.ru.

Сердюков Святослав Владимирович — врач акушер-гинеколог. ФБУН Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора. Санкт-Петербург. ФБУН Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора. 197101. Россия. Санкт-Петербург. ул. Мира, д. 14. **E-mail:** serdjukov@mail.ru.

Полякова Виктория Олеговна — д. б. н. зав. лабораторией клеточной биологии, отдел патоморфологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. Санкт-Петербург. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия. Санкт-Петербург. Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** vopol@yandex.ru.

Tral Tatyana — MD, Pathologist, Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. Department of Pathomorphology. 199034. Russia, Saint Petersburg, Mendeleyvskaya Line, 3. **E-mail:** TTG2008@bk.ru.

Tolibova Gulrukhsor — PhD., MD, Senior Scientist, Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. Department of Pathomorphology. 199034. Russia, Saint Petersburg, Mendeleyvskaya Line, 3. **E-mail:** gulyatolibova@mail.ru.

Serdjukov Svyatoslav — Obstetrician-Gynecologist. Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Pasteur. 197101. Russia, Saint Petersburg. Mira street. 14. **E-mail:** serdjukov@mail.ru.

Polyakova Victoria — Dr.Sc., Head of Laboratory of Cell Biology, Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. Department of Pathomorphology. 199034. Russia, Saint Petersburg, Mendeleyvskaya Line, 3. **E-mail:** vopol@yandex.ru.