

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Перетятко Л.П., Фатеева Н.В., Кузнецов Р.А., Малышкина А.И., 2017
DOI:10.23888/PAVLOVJ20174612-620

**ВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ВОРСИН ХОРИОНА В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ
БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ И ПРИВЫЧНОМ
НЕВЫНАШИВАНИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА**

Л.П. Перетятко, Н.В. Фатеева, Р.А. Кузнецов, А.И. Малышкина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства
имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Победы, 20, 153045, г. Иваново, Российская Федерация

Цель. Изучить этапы васкуло- и ангиогенеза при неосложненном течении беременности первого триместра и выявить нарушения васкуляризации ворсинчатого хориона при привычном невынашивании беременности и хроническом эндометрите. **Материалы и методы.** Основная группа – ворсинчатый хорион 5-12 недель гестации от пациенток с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом (n=35); группа сравнения – ворсинчатый хорион, полученный при артифициальных абортах от клинически здоровых женщин (n=30). На основании результатов морфологического исследования проведен анализ этапов васкуляризации ворсинчатого хориона. **Результаты.** При привычном невынашивании беременности, обусловленным хроническим воспалением эндометрия, выявлены структурные изменения ворсинчатого хориона, проявляющиеся отставанием дифференцировки ворсин, начиная с 5 недели беременности, задержкой васкулогенеза на этапе формирования гемангиобластических тяжей, типичных для 6-7 недель и его торможением в последующие сроки. В ворсинах 8-12 недель беременности не осуществляется дальнейшая дифференцировка сосудов, следовательно, не формируется разветвленный ангиогенез. **Заключение.** Доказано нарушение процессов дифференцировки ворсин, васкуло- и ангиогенеза в строме ворсин хориона на фоне хронического воспаления в эндометрии, оказывающее негативное влияние на дальнейшее развитие и благополучное завершение беременности.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, хроническое воспаление эндометрия, васкулогенез, ангиогенез, ворсинчатый хорион.

Проблема привычного невынашивания беременности (ПНБ) остается актуальной, варьирует в пределах 15-50% случаев и касается репродуктивной функции 1-5% супружеских пар [1,2]. Представление о ПНБ различно: одни авторы под ПНБ понимают 3 и более прерываний беременности, другие считают возможным относить к этой патологии 2 и более следующих друг за другом самопроизвольных аборта [2,3]. Этиология ПНБ включает такие факторы, как генетические, инфекци-

онные, аутоиммунные, пороки развития матки, эндокринные нарушения [3]. Особое место в генезе ПНБ отводится хроническому эндометриту (ХЭ), имеющему часто асимптомное клиническое течение [3,4]. Воспаление в эндометрии сопровождается торможением синтеза факторов роста и усилением цитопатического и цитолитического влияния провоспалительных цитокинов [5], что также может отражаться на процессах васкуло- и ангиогенеза, которые являются ключевыми в фор-

мировании эмбрио-плацентарного кровотока и гемохориального типа трофики развивающегося эмбриона [6].

Известно, что 80% репродуктивных потерь происходит в ранние сроки беременности [1], поэтому изучение последовательности васкуляризации ворсин хориона в первом триместре при неосложненном течении беременности позволит выявить нарушения в формировании кровеносных сосудов в ворсинах и их участие в механизмах ПНБ у пациенток с ХЭ в 5-12 недель.

В настоящее время известны работы, посвященные исследованию васкуло- и ангиогенеза в ворсинчатом хорионе первого триместра беременности, прерванной путем медицинского аборта [6-11]. При морфологическом исследовании установлено, что образование сосудов в ворсинах хориона начинается с процесса васкулогенеза (формирование кровеносных сосудов *de novo*) с 20-22 дня беременности после овуляции (п.о.). В преваскулогенную стадию, соответствующую указанным срокам, осуществляется дифференцировка мезенхимальных клеток стромы по 3 направлениям: в примитивные плацентарные макрофаги, клетки предшественники гемангиобластов и перициты. В дальнейшем гемангиобласты формируют тяжи ангиобластов, в которых последовательно увеличивается просвет. Последовательные структурные перестройки завершаются образованием капилляров. Формирование сосудистой сети капилляров осуществляется путем ангиогенеза – развития новых сосудов из существующих. Выделяют 2 типа ангиогенеза: «ветвящийся» – ветвление сосудов и «неветвящийся» – удлинение сосудов [6-8]. Визуализацию ангиобластов и эндотелиоцитов в строме ворсин хориона можно осуществить иммуноморфологическим методом с помощью маркеров CD31 и CD34. Зарубежными авторами использован 3D метод визуализации сосудов ворсин хориона в первом триместре физиологически протекающей беременности [8-10]. Существует также ряд исследований, посвященных структурным изменениям ворсин хориона при самопроизвольных абортах и замершей беременно-

сти, отличительным морфологическим признаком которых являются аваскуляризованные ворсины, свидетельствующие о нарушении формирования сосудистого компонента [11-13].

Цель исследования – изучение этапов васкуло- и ангиогенеза при неосложненном течении беременности первого триместра и выявление нарушения васкуляризации ворсинчатого хориона при ПНБ на фоне хронического эндометрита.

Материалы и методы

Исследован ворсинчатый хорион (30 случаев, составивших группу сравнения), полученный при искусственных абортах от клинически здоровых женщин в сроки 5-12 недель беременности, и соскобы из полости матки от женщин с ХЭ и ПНБ в указанные сроки (35 случаев, составивших основную группу).

Биологический материал последовательно морфологически обработан согласно методике, изложенной в руководстве Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова [14]. С целью оценки структурных изменений на тканевом и клеточном уровнях в ворсинах хориона с парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4-5 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Васкуло- и ангиогенез в ворсинах хориона изучали в материале с недельным перерывом сроков беременности, установленных акушерами-гинекологами по первому дню последней менструации.

Результаты и их обсуждение

Анализ материала группы сравнения (полученного при искусственных абортах от клинически здоровых женщин) позволил получить следующие данные. На 5-й неделе беременности васкулогенез в третичных мезенхимальных ворсинах в 2-х случаях представлен субэпителиальным и центральным скоплением ангиобластов в строме ворсин, еще в 2-х случаях в строме визуализируются эндотелиальные трубочки с узкими оптически пустыми просветами. В 6-недельном ворсинчатом хорионе формирующиеся из эндотелиоцитов сосуды расположены субэпителиально, а в их просветах визуализируются эритробласты. Полученные результаты в 5-6 недель беременности соответствуют морфологиче-

ским и иммуногистохимическим данным, полученным ранее на 4 неделе беременности (п.о.) [6,8]. Другие авторы по результатам 3D исследования отнесли подобного рода изменения к 5-6-й неделе беременности (по УЗИ) [9,10].

На 7 неделе беременности под эпителиальным покровом на периферии крупных ворсин хориона образуются первые капилляры (1-2) и увеличивается количество эндотелиальных трубочек, в просвете которых находятся ядерные эритроциты.

В ворсинах 8 недель беременности увеличивается количество капилляров до 7-8, т.е. путем ангиогенеза формируется капиллярная сеть. Капилляры располагаются не только по периферии, но и в парацентральной и центральной зонах стромы ворсин. Просветы сосудов содержат эритроциты. Полученные результаты укладываются в гипотезу о том, что формирование капилляров и их количественное увеличение связано с образованием капиллярной сети путем ангиогенеза, сопровождающего рост ворсин хориона [6-9].

Для 9-й недели беременности характерно появление первых безъядерных эритроцитов. В капиллярах, расположенных субэпителиально, в два раза увеличивается просвет. В более крупных, центрально расположенных, сосудах с оптически пустыми просветами за счет дифференцировки первых миобластов и их циркулярного расположения усложняется структура сосудистых стенок. Формирующиеся сосуды дифференцируются в артериолы и вены [8].

На 10-й неделе, по нашим данным, значимых и отличительных преобразований сосудов не происходит. Вместе с тем, в просветах визуализируются только зрелые эритроциты без эритробластов. К 11-12-й неделям беременности в единичных стволовых ворсинах завершается дифференцировка артериол и венул.

Таким образом, в первом триместре беременности в ворсинчатом хорионе завершается формирование капиллярной сети и магистральных сосудов, типа артериол и венул, крайне необходимых для формирования гемохориального типа пи-

тания, обеспечивающего достаточный обмен веществ и газов для растущего эмбриона [6,8].

Параллельно было проведено гистологическое исследование материала, полученного от женщин с ХЭ и ПНБ ранних сроков (5-12 недель), в результате которого выявлена гипо- и аваскуляризация ворсинчатого хориона во все изучаемые сроки беременности. Так, на 5-й неделе во вторичных мезенхимальных ворсинах хорион не визуализируются не только начальные признаки формирования капилляров, но и ангиобласты. На 6-й неделе беременности в единичных ворсинах появляются скопления ангиобластов, образующих ангиобластические тяжи. На протяжении 7-й недели беременности 70-80% ворсин по-прежнему находятся в состоянии аваскуляризации и всего лишь 15-20% ворсин содержат в строме 1-2 субэпителиально расположенных сосуда, приближающихся по структуре к эндотелиальным трубочкам с узким просветом. На 8-9-й неделях беременности в немногочисленных васкуляризованных ворсинах хориона количество капилляров увеличивается до 3-4 и в их просветах визуализируются первые эритроциты.

С 10-й по 12-ю недели несмотря на увеличение срока беременности преобладающим остается количество аваскуляризованных ворсин. При этом, на 10-11 неделях беременности в васкуляризованных ворсинах по-прежнему выявляется по 1-2 капилляра, расположенных на периферии ворсин, содержащих в своем просвете эритроциты, и лишь в 12 недель беременности в просветах сосудов появляются первые эритроциты.

Таким образом, при ПНБ, обусловленным хроническим воспалением эндометрия, выявлены структурные изменения ворсинчатого хориона, проявляющиеся отставанием дифференцировки ворсин, начиная с 5-й недели беременности, задержкой васкулогенеза на этапе формирования гемангиобластических тяжей, типичных для 6-7 недель, и его торможением в последующие сроки. В ворсинах 8-12 недель беременности не осуществляется дальнейшая дифференцировка сосудов,

следовательно, не формируется разветвленный ангиогенез. Можно предположить, что основной причиной нарушения процессов дифференцировки ворсин, васкуло- и ангиогенеза в строме ворсин хориона является хроническое воспаление в эндометрии, оказывающее негативное влияние на дальнейшее развитие и благополучное завершение беременности. В целом, полученные результаты исследования по основной группе (ПНБ на фоне ХЭ) подобны ранее описанным при таких осложнениях беременности, как самопроизвольный аборт и замершая беременность [11-13].

Заключение

Соответствующее сроку беременности развитие и формирование сосудов в ворсинчатом хорионе первого триместра беременности является основополагающим в становлении полноценных обменных процессов между матерью и плодом, обеспечивающих дальнейшее развитие эмбриона.

Литература

1. Перетятко Л.П., Гулиева З.С., Герасимов А.М., и др. Морфологические и функциональные изменения эндометрия при привычном невынашивании беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, №1. С. 14-20.
2. Kasprzak M., Chrzanowska M., Skoczylas B., et al. Genetic causes of recurrent miscarriages // Ginekologia Polska. 2016. Vol. 87, №10. P. 722-726.
3. McQueen D.B., Perfetto C., Hazard F., et al. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss // Fertility and Sterility. 2015. №4. P. 927-931.
4. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment // Reproductive Sciences. 2014. Vol. 21, №5. P. 640-647.
5. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит // Архив патологии. 2000. Т. 62, №3. С. 3-4.

Проведенное гистологическое исследование материала, полученного от женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков (5-12 недель) на фоне хронического воспаления эндометрия (n=35) в сопоставлении с результатами гистологического исследования материала, полученного при искусственных абортах от клинически здоровых женщин (n=30) подтвердило наличие задержки дифференцировки ворсин в сочетании с отставанием эритропоэза, васкуло- и ангиогенеза в ворсинах хориона.

Полагаем, что необходимо дальнейшее исследование ворсинчатого хориона при данной акушерской патологии – с использованием иммуногистохимических методов и электронной микроскопии – для выявления дополнительных структурных факторов, играющих важную роль в патогенезе привычного невынашивания беременности, реализующегося на фоне хронического эндометрита.

Конфликт интересов отсутствует.

6. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Золотухина И.А., и др. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности // Морфология. 2011. Т. 139, №2. С. 72-76.
7. Arroyo J., Winn V. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta // Seminar in Perinatology. 2008. Vol. 32, №3. P. 172-177.
8. Александрович Н.В. Динамика васкуляризации ворсин плаценты человека в течение физиологической беременности: Дисс. ... канд. биол. наук. М.; 2013.
9. Lisman B., Hoff M., Boer K., et al. The architecture of first trimester chorionic villous vascularization: a confocal laser scanning microscopical study // Human Reproduction. 2007. Vol. 22, №8. С. 2254-2260.
10. Oppenraaij R., Koning A., Lisman B., et al. Vasculogenesis and angiogenesis in the first trimester human placenta: an innovative 3D study using an immersive virtual reality system // Placenta. 2009. Vol. 30, №3. P. 220-222.
11. Перетятко Л.П., Кузнецов Р.А., Фатеева Н.В. Патоморфология ворсинчатого хориона и децидуальной ткани эндометрия при замершей беременности на фоне хронического воспаления. В сб.:

Scientific Disco-veries; 2016. С. 255-263.

12. Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П., Рачкова О.В., и др. Морфологическая характеристика эндометрия и ворсинчатого хориона при самопроизвольных абортах, вызванных урогенитальной инфекцией // Вестник морфологии. 2010. Vol. 16, №2. С. 316-320.

13. Рачкова О.В., Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П. Морфологическая характери-

стика эндометрия и ворсинчатого хориона при спонтанном аборте и физиологической беременности // Врач-аспирант. 2011. Т. 45, №2,3. С. 463-469.

14. Микроскопическая техника: руководство для врачей и лаборантов / под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. М.: Медицина; 1996.

Перетятко Л.П. – д.м.н., профессор, зав. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ "Ив. НИИ МиД им. В.Н. Городкова" МЗ РФ, г. Иваново, Российская Федерация. SPIN 2795-9185, ORCID ID 0000-0003-1047-6312, Researcher ID B-1176-2017.

Фатеева Н.В. – аспирант, м.н.с. лаборатории ПМ и ЭМ ФГБУ "Ив. НИИ МиД им. В.Н. Городкова" МЗ РФ, г. Иваново, Российская Федерация. SPIN 5817-1380, ORCID ID 0000-0002-4077-3310, Researcher ID A-9999-2017.

E-mail: nata6120@bk.ru

Кузнецов Р.А. – к.м.н., м.н.с. лаборатории ПМ и ЭМ ФГБУ "Ив. НИИ МиД им. В.Н. Городкова" МЗ РФ, г. Иваново, Российская Федерация. SPIN 1285-4151, ORCID ID 0000-0001-6061-2955, Researcher ID B-1106-2017.

Мальшккина А.И. – д.м.н., доцент, директор ФГБУ "Ив. НИИ МиД им. В.Н. Городкова" МЗ РФ, г. Иваново, Российская Федерация. SPIN 7937-9125, ORCID ID 0000-0002-1145-0563, Researcher ID B-5680-2017.

© Peretiatko L.P., Fateeva N.V., Kuznetsov R.A., Malyshkina A.I., 2017

VASCULARIZATION OF CHORION VILLI IN THE FIRST TRIMESTER OF GESTATION WITH PHYSIOLOGICAL COURSE AND IN RECURRENT MISCARRIAGE WITH UNDERLYING CHRONIC ENDOMETRITIS

L.P. Peretiatko, N.V. Fateeva, R.A. Kuznetsov, A.I. Malyshkina

Federal State Budget Establishment "Ivanovo Scientific Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Pobeda str., 20, 153045, Ivanovo, Russian Federation

Aim. To study stages of vasculo- and angiogenesis in uncomplicated course of the first trimester of gestation and to identify disorders in vascularization of the villous chorion in recurrent miscarriages and chronic endometritis. **Materials and Methods.** The main group – villous chorion of 5-12 weeks of gestation obtained from female patients with recurrent miscarriage and chronic endometritis (n=35); comparison group – villous chorion obtained from clinically healthy females in official abortions (n=30). On the basis of the results of morphological examination the analysis of stages of vascularization of villous chorion was carried out. **Results.** In recurrent miscarriage associated with chronic inflammation of the