

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Мирон А.И., Харкевич О.Н., Голофаст О.Е., Глуховец И.Б., 2017
DOI:10.23888/PAVLOVJ20174621-641

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ТРОФОБЛАСТА И ВОРСИН ХОРИОНА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЯМИ

А.И. Мирон^{1,2}, О.Н. Харкевич^{1,2}, О.Е. Голофаст², И.Б. Глуховец²

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация (1)
Государственное бюджетное учреждение Рязанской области
"Городская клиническая больница №8",
ул. Каширина, 6, 390000, г. Рязань, Российская Федерация (2)

Частота привычной потери беременности не имеет тенденции к снижению. Данная патология продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. Известно, что тромбофилии могут играть существенную роль в этиологии спонтанных репродуктивных потерь. Однако патогенез рецидивирующих спонтанных потерь беременности при наличии материнской тромбофилии не полностью изучен. **Цель.** Выявление особенностей гистологического строения трофобласта и ворсин хориона при рецидивирующей потере беременности в I триместре у пациенток с тромбофилиями и тщательным исключением других возможных причин привычного невынашивания. **Материалы и методы.** Проведено гистологическое исследование 49 образцов ткани хориона, взятых у 24 пациенток с тромбофилиями и привычной потерей беременности в I триместре (основная группа). Контролем служили образцы хориальной ткани, взятые при искусственном аборте у 33 практически здоровых женщин, которые имели в анамнезе двое и более самопроизвольных родов без существенных осложнений. Диагностика тромбофилий и оценка состояния системы гемостаза выполнена всем пациенткам на основании анализа 30 параметров по общепринятым методикам. Все исследования проведены на базе городской клинической больницы №8 г. Рязани и научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью компьютерного пакета программ Statistica (версия 10) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. **Результаты.** Выявлены значительные различия гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у женщин основной группы, в сравнении с контролем. Доказано, что наличие тромбофилий негативно влияет на процесс эмбриогенеза и способствует значительному сокращению площади сосудов ворсин хориона в I триместре беременности. **Заключение.** Выявленные нарушения эмбриогенеза и развития хориона, вероятно, могут играть существенную роль в патогенезе рецидивирующих репродуктивных потерь у пациенток с тромбофилиями.

Ключевые слова: тромбофилия и беременность, трофобласт, ворсина хориона, спонтанный аборт, замершая беременность, потеря беременности, рецидивирующая (привычная) потеря беременности.

Несмотря на постоянное совершенствование медицинских технологий и повышение качества оказания акушерско-гинекологической помощи, частота привычного невынашивания беременности не имеет тенденции к снижению. Данная патология составляет от 5 до 20% в структуре спонтанных репродуктивных потерь, и продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины не только в нашей стране, но и в мире [1,2].

Многочисленными результатами современных исследований подтверждена важная роль тромбофилий в патогенезе спонтанной потери беременности [3-9]. К материнским тромбофилиям, которые могут играть существенную роль в патогенезе привычного невынашивания, относятся: мутации генов – фактора V (Leiden) G1691A, протромбина G20210A, ингибитора активатора плазминогена SERPINE (PAI) 1; антифосфолипидный синдром (АФС); гипергомоцистеинемия; дефицит природных антикоагулянтов – протеинов С, S (PC, PS) и антитромбина (АТ) III; повышение активности фактора Виллебранда (ф. Виллебранда) более 150% и другие.

По мнению ряда учёных, сегодня накоплены значительные научные знания, позволяющие выделить наследственные

тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности [3-5]. Многократные неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) также нередко ассоциируются с высокой частотой тромбофилий [10]. Исследования, проведённые О.В. Бицадзе, С.В. Акиншиной, А.Д. Макацария и соавт. (2014), выявили тромбофилии у 90% пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Научно доказано, что процесс формирования и развития плаценты является наиболее важным для жизнеобеспечения эмбриона и плода [2,11-14]. Также известно, что материнские тромбофилии могут нарушать формирование, рост и развитие плаценты [1-3,15-18]. Результатом их негативного влияния могут являться осложнения, которые значительно нарушают процессы обмена между кровью матери и плода (рис. 1). К таким осложнениям относятся: перивиллёзные отложения фибрина, фетальная тромботическая васкулопатия, ретрохориальная или ретроплацентарная гематома, краевая отслойка хориона или плаценты, субамниотическая гематома и, так называемые «инфаркты» плаценты (отложение фибрина на материнской поверхности плаценты) [2,19].

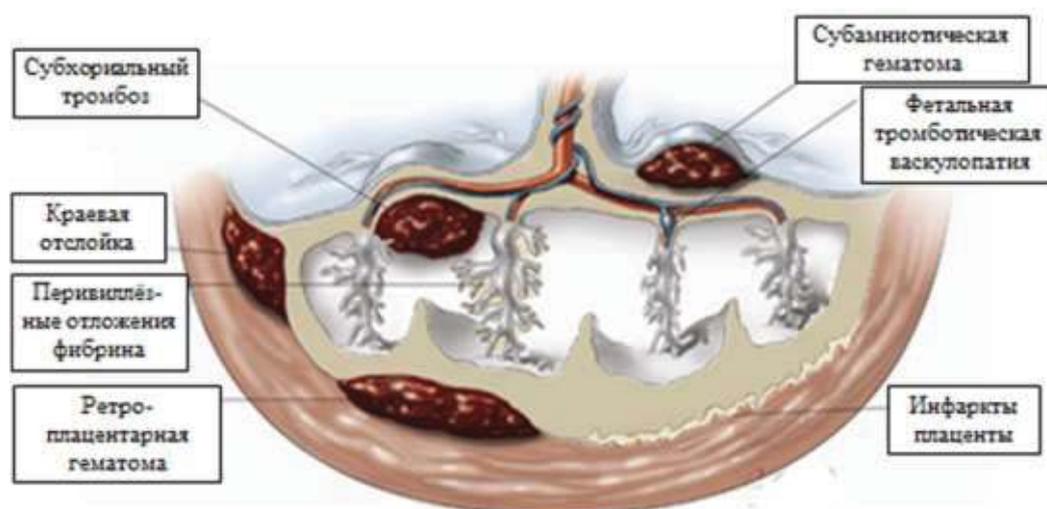


Рис. 1. Плацентарная патология, которая может быть обусловлена нарушениями гемостаза материнской крови [2]

Поэтому выяснение основных звеньев патогенеза спонтанных репродуктивных потерь при наличии материнских тромбофилий является важной задачей. В современной научной литературе имеются публикации, посвященные данной проблеме [3,8,11]. Однако не полностью изучены особенности гистологического строения плаценты на разных этапах её развития у женщин с наличием тромбофилий и привычной потерей беременности. В тоже время является очевидным, что результаты таких исследований могут быть полезными для выявления новых звеньев патогенеза репродуктивных потерь и планирования коррекции осложнений гестации.

Цель исследования – выявление особенностей гистологического строения трофобласта и ворсин хориона при рецидивирующей потере беременности в I триместре у пациенток с тромбофилиями и исключением других возможных причин привычного невынашивания.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведено гистологическое исследование 49 образцов ткани хориона, взятых у 24 пациенток с тромбофилиями и привычной потерей беременности в I триместре (основная группа). Контролем служили образцы хориальной ткани, взятые при искусственном аборте у 33 практически здо-

ровых женщин, которые имели в анамнезе двое и более самопроизвольных родов без существенных осложнений.

Дизайн исследования включал 4 этапа:

Первый этап. Лабораторная диагностика или исключение тромбофилий у женщин с привычной потерей беременности в анамнезе, а также у самостоятельно родивших 2 и более раз без существенных осложнений и репродуктивных потерь;

Второй этап. Формирование основной и контрольной групп исследования;

Третий этап. Изучение гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток основной и контрольной групп. У пациенток основной группы данный этап проводился ретроспективно, путём морфометрической оценки трофобласта в гистологических препаратах ткани, спонтанно прервавшихся или замерших ранее беременностей. В контрольной группе выполнялось проспективное гистологическое исследование хориальной ткани, взятой при плановом искусственном аборте, который проводился по желанию женщины.

Четвёртый этап включал статистическую обработку результатов исследования и их сравнительный анализ в группах исследования.

Критерии включения пациенток в группы и исключения из групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Критерии включения пациенток в группы и исключения из групп

Критерии	Основная группа, n=24	Контроль, n=33
Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 и более спонтанных аборта или неразвивающиеся беременности в анамнезе. ● Наличие одной или нескольких тромбофилий подтверждено результатами лабораторной диагностики. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Дважды выносили беременность и родили самостоятельно без существенных осложнений; ● Не отягощён акушерский и гинекологический анамнез; ● Отсутствие тромбофилии.
	<ul style="list-style-type: none"> ● Отсутствие аномалий развития плода подтверждено УЗИ и биохимическим скринингом или генетическим исследованием тканей плода (эмбриона). ● Отсутствие клинически значимой экстрагенитальной патологии и эктопической беременности в анамнезе. 	
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"> ● Наличие акушерских и экстрагенитальных причин невынашивания, в том числе истмико-цервикальной недостаточности, эндокринных нарушений и инфекционной патологии. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Отягощён акушерско-гинекологический анамнез; ● Наличие одной или нескольких тромбофилий.
	<ul style="list-style-type: none"> ● Наличие аномалий развития плода (эмбриона) в анамнезе. ● Наличие клинически значимых гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. ● Повышение концентрации в крови белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок (СРБ), антистрептолизин-О (АСЛО), ревмофактор (RF), церулоплазмин, гаптоглобин, фибриноген). ● Эктопическая беременность в анамнезе. 	

Основную группу составили 24 пациентки с привычной потерей беременности, у которых имелось 2 и более спонтанных аборта или неразвивающиеся беременности в анамнезе. Контрольную группу составили женщины без отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза и экстрагенитальной патологии, которые дважды выносили беременность и родили самостоятельно без существенных осложнений. У пациенток обеих групп были исключены акушерские и экстрагенитальные причины потери беременности, в том числе истмико-цервикальная недостаточность, эндокринные нарушения и инфекционная патология. Отсутствие аномалий развития плода было подтверждено ультразвуковым исследованием (УЗИ) и биохимическим скринингом

или генетическим исследованием тканей плода (эмбриона) в обеих группах. Повышение концентрации белков острой фазы воспаления в крови было исключено у всех женщин согласно следующим критериям: СРБ менее 8 мг/л, АСЛ-О менее 250 ЕД/мл, RF менее 18 ЕД/мл, церулоплазмин не более 0,3 г/л, гаптоглобин не более 1,2 г/л, фибриноген не более 4,2 г/л.

Эктопическая беременность в анамнезе, а также наличие клинически значимых гинекологических и экстрагенитальных заболеваний являлись общими критериями исключения из групп исследования.

Показатели возраста, антропометрических данных и индекса массы тела (ИМТ) у обследованных женщин представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели возраста и антропометрических данных у обследованных женщин

Показатели	Клинические группы	
	Основная	Контроль
Возраст, лет – $M \pm m$ – разброс (min–max)	31,0±1,06 (23–39)	30,2±0,85 (23–38)
Рост, см – $M \pm m$ – разброс (min–max)	166±1,2 (156–175)	165±0,9 (152–174)
Масса тела, кг – $M \pm m$ – разброс (min–max)	62,3±2,03 (51–85)	63,1±1,66 (50–95)
ИМТ, кг/м ² – $M \pm m$ – разброс (min–max)	23,4±0,84 (19,5–33,0)	23,1±0,58 (19,5–33,7)

Возраст пациенток основной и контрольной групп существенно не отличался и составил соответственно – 31,0±1,06 и 30,2±0,85 лет ($p > 0,05$). Также не выявлено достоверных различий между антропометрическими показателями и ИМТ у женщин обеих групп ($p > 0,5$).

Сравнительная характеристика показателей паритета и исходов беременности в группах представлена в таблице 3.

Средний показатель паритета беременностей в основной группе был значительно выше контрольных значений (3,0±0,29 и 2,3±0,09, соответственно, $p_{t-test} < 0,05$). Репродуктивные потери имелись у всех женщин основной группы, в кон-

троле они отсутствовали ($p_{\chi^2} < 0,01$). Беременности, которые завершились без репродуктивных потерь, зарегистрированы у 2 (8,3%) пациенток основной группы, что было существенно меньше контрольных значений (33 (100%), $p_{\chi^2} < 0,01$). Все пациентки основной группы имели многократные потери беременности, из них 2 потери – 13 (54,2%), 3 – 5 (20,8%), 4 – 3 (12,5%), 5 и более – 3 (12,5%). Эктопическая беременность отсутствовала у всех женщин, согласно критериям исключения.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные и общепринятые статистические методы исследования. Все исследования проведены на ба-

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей паритета и исходов беременности в группах

Показатели	Клинические группы	
	Основная	Контроль
Паритет, $M \pm m$ (<i>t-test</i>)	3,0±0,29*	2,3±0,09
Всего женщин с репродуктивными потерями, <i>n</i> (%)	24 (100)**	–
Из них с числом потерь:		
– 1	–	
– 2	13 (54,2)**	
– 3	5 (20,8)**	
– 4	3 (12,5)**	
– 5 и более	3 (12,5)**	
Всего женщин, родивших без потерь, <i>n</i> (%)	2 (8,4)**	33 (100)
Из них с количеством родов:		
– одни	2 (8,4)**	–
– двое	–	24 (72,7)**
– 3 и более	–	9 (27,3)**

Примечание: *n* – абсолютное количество женщин, % – их удельный вес в группах исследования; * – статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента (*t-test*) между группами ($p < 0,05$); ** – статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 между группами ($p < 0,01$)

зе городской клинической больницы №8 г. Рязани и научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Состояние системы гемостаза оценивали на основании анализа 30 параметров по общепринятым методикам: D-димеры, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), активность факторов протромбинового комплекса, каолиновое время, лебетоксовое время, концентрация фибриногена, гематокрит, тромбоциты периферической крови, анти-тромбин III (АТ III), протеин С (PC), протеин S (PS), фибринолиз, волчаночный антикоагулянт (ВА), титры антител (IgM, IgG) к кардиолипину, β 2-гликопротеину 1 и протромбину, мутация гена фактора V (*Leiden*) – G1691A, мутация гена протромбина – G20210A, мутация ингибитора активатора плазминогена (ИАП), концентрация гомоцистеина, агрегация тромбоцитов с 4 индукторами (растворы ристомидина, коллагена – 20,0 мкмоль/л, адреналина –

5,0 мкмоль/л и АДФ 2 мкг/л), активность ф. Виллебранда. Исследование гемостаза проводили на автоматическом анализаторе ACL 7000 System производства Instrumentation Laboratory Company. Кровь для исследования брали из кубитальной вены на 19-21 день овуляторного менструального цикла через 6 и 9 месяцев после завершения последней беременности.

Для гистологического исследования образцы хориальной ткани величиной 0,5x0,5 см фиксировали в 10% формалине. Заливку в парафин проводили по общепринятой методике. Из парафиновых блоков готовили на микротоме срезы толщиной 4-5 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Все исследования выполнены с использованием общепринятых методов [5].

В окрашенных препаратах проводили морфометрическую оценку новых генераций ворсин хориона в поперечном сечении по программе Adobe Photoshop Cs3 Extended с помощью микроскопа Olympus CX42 с цифровой фотокамерой (изображение ворсин при увеличении в 100 раз передавалось на экран компьютера). Все измерения проводили в ед./мм² площади среза. Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона представлен на схеме (рис. 2).

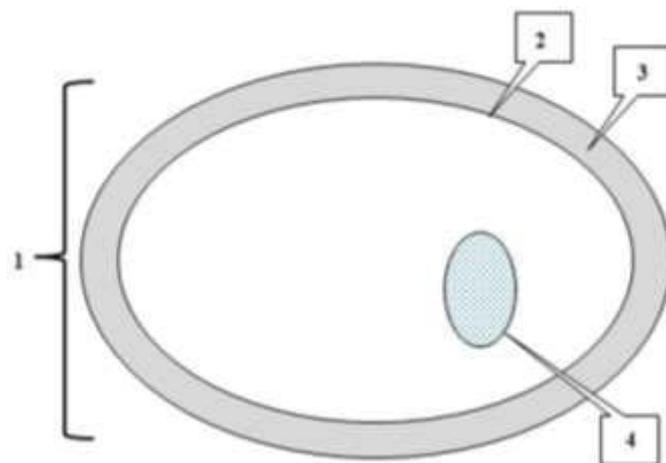


Рис 2. Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона, где 1 – определение площади ворсин хориона, 2 – общая площадь стромы ворсин хориона, 3 – площадь трофобластического эпителия, 4 – площадь сосудов ворсин хориона

Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона включал: 1) определение их площади по внешнему контуру эпителиального покрова; 2) измерение общей площади стромы ворсин по внутреннему контуру их эпителиального покрова; 3) расчёт площади трофобластического эпителия по разнице площади ворсин и общей площади стромы; 4) измерение площади сосудов по их внешнему контуру.

У всех обследованных женщин беременность была прервана хирургически методом вакуум-аспирации или рутинного выскабливания матки. В день выполнения операции проводилось ультразвуковое ис-

следование (УЗИ) для уточнения срока беременности на аппаратах *Medison 8000 EX*, либо *Medison ACCUVIX V10*.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью компьютерного пакета программ *STATISTICA* (версия 10) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и их обсуждение

Врождённые и приобретённые тромбофилии были лабораторно диагностированы у всех 24 (100%) пациенток основной группы, единичные – у 7 (29,2%), множественные – у 17 (70,8%) (табл. 4).

Таблица 4

Структура диагностированных тромбофилий у пациенток основной группы

Перечень тромбофилий	Структура тромбофилий			
	в числе единичных		в составе множественных	
	п	%	п	%
Все тромбофилии	7	29,2	17	70,8*
Мутация ИАП SERPINE (PAI) 1	3	12,5	15	62,5*
АФС	2	8,3	4	16,7
Дефицит АТ III	1	4,2	5	20,8*
Гипергомоцистеинемия	1	4,2	6	25,0*
Дефицит РС и (или) PS	–	–	6	25,0*
Гиперактивация ф. Виллебранда (>150%)	–	–	12	50,0*
Мутация гена фактора V (Leiden) G1691A	–	–	1	4,2

Примечание: п – абсолютное количество тромбофилий; % – удельный вес тромбофилий; * – статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 ($p < 0,05$) между тромбофилиями в числе единичных и в составе множественных

Все диагностированные тромбофилии, за исключением АФС и мутации гена фактора V (Leiden) G1691A, встречались статистически достоверно чаще в составе множественных у пациенток основной группы ($p_{\chi^2} < 0,05$). Общий рейтинг выявленных тромбофилий был следующим. Первое рейтинговое место заняла мутация ИАП *SERPINE (PAI) 1*, которая выявлялась достоверно чаще других и составила 18 (75%) случаев (гомозиготная и гетерозиготная – по 9 (37,5%) случаев каждая). Второе рейтинговое место составила гиперактивация ф. Виллебранда более 150% – 12 (50%) случаев, что также было значи-

тельно чаще следующих за ней в рейтинге мутаций. Третье место заняла гипергомоцистеинемия – 7 (29,2%) наблюдений. Четвёртое рейтинговое место разделили между собой АФС, дефицит *PC*, *PS* и АТ III – по 6 (25%) случаев каждый. Существенно реже других тромбофилий встречалась мутация *Leiden G1691A* (гетерозиготная) – 2 (8,3%) случая. Мутация гена протромбина не выявлена.

Сравнительная характеристика сроков прерывания беременности, определённых по дате последней менструации (ПМ) и по результатам УЗИ, в группах представлена в таблице 5.

Таблица 5

Сравнительная характеристика сроков прерывания беременности в основной и контрольной группах, полных недель гестации

Срок прерывания беременности	Клинические группы	
	основная	Контроль
По датам ПМ: – <i>min – max</i> – <i>M±m (t-test)</i>	6 – 12 9,5±0,29*	6 – 12 9,3±0,35
По результатам УЗИ: – <i>min – max</i> – <i>M±m (t-test)</i>	3 – 9 *♦ 6,1±0,18**	6 – 12 8,9±0,3

Примечание: ПМ – последняя менструация; УЗИ – ультразвуковая диагностика; Статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента ($p_{t-test} < 0,05$): * – между сроками гестации, определёнными по дате последней менструации и результатам ультразвуковой диагностики в группе, ** – между группами; Статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 ($p_{\chi^2} < 0,05$): ♦ – между сроками гестации, определёнными по дате последней менструации и результатам ультразвуковой диагностики в группе, ◆ – между группами

Гестационные сроки прерывания беременности у женщин основной и контрольной групп существенно не отличались и составили по датам ПМ – 9,5±0,29 и 9,3±0,35 недель, соответственно ($p_{t-test} > 0,05$). Разброс показателя от минимальных до максимальных значений по датам ПМ был также одинаковым и составил 6-12 недель в обеих группах.

Срок прерываемой беременности по данным УЗИ у пациенток основной группы был значительно меньше (6,1±0,18 недель), чем в контроле (8,9±0,39 недель, $p_{t-test} < 0,01$) и по датам ПМ у них ($p < 0,01$), что было связано с наличием замершей беременности в основной группе. Так, разброс показателя от минимальных до

максимальных значений в основной группе составил от 3 до 9 недель, а в контрольной – от 6 до 12 недель ($p_{\chi^2} < 0,05$).

Сравнительная характеристика гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у женщин основной и контрольной групп была следующей (табл. 6).

Выявлены значительные различия гистологического строения трофобласта и ворсин хорион у женщин с тромбофилиями и рецидивирующей потерей беременности, в сравнении с контролем. Так, площадь трофобласта в основной группе была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе (869,2±61,20 и 1062,3±51,49 ед./мм², соответственно, $p_{t-test} < 0,05$). Площадь сосудов ворсин хо-

Таблица 6

Сравнительная характеристика гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у женщин основной и контрольной групп

Группы женщин (функции статистики)	Площадь трофобласта и ворсин хориона, ед./мм ²			
	Трофобласт	Сосуды ворсин хориона	Строма ворсин хориона	
			без сосудов	Общая
Основная: • <i>min – max</i> • <i>M±m (t-test)</i>	182 – 1717 869,2±61,20*	0 – 18 4,3±0,63*	1723 – 4152 2839,5±142,09	1726 – 4152 2843,8±141,81
Контрольная: • <i>min – max</i> • <i>M±m (t-test)</i>	602 – 1426 1062,3±51,49	46 – 180 97,1±7,90	1447 – 4455 2876,0±175,57	1523 – 4635 2973,1±178,72

Примечание: *min–max* – разброс показателя от минимального до максимального значения, * – статистически значимые различия в сравнении с контролем по критерию соответствия Стьюдента (*t-test*), $p_{t-test} < 0,05$

риона в основной группе также была значительно меньше контрольных значений ($4,3 \pm 0,63$ и $97,1 \pm 7,90$ ед./мм², соответственно, $p_{t-test} < 0,01$). На снимках представ-

лено гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона в сроках гестации 6 и 10 недель у пациенток основной и контрольной групп (рис. 3 и 4).

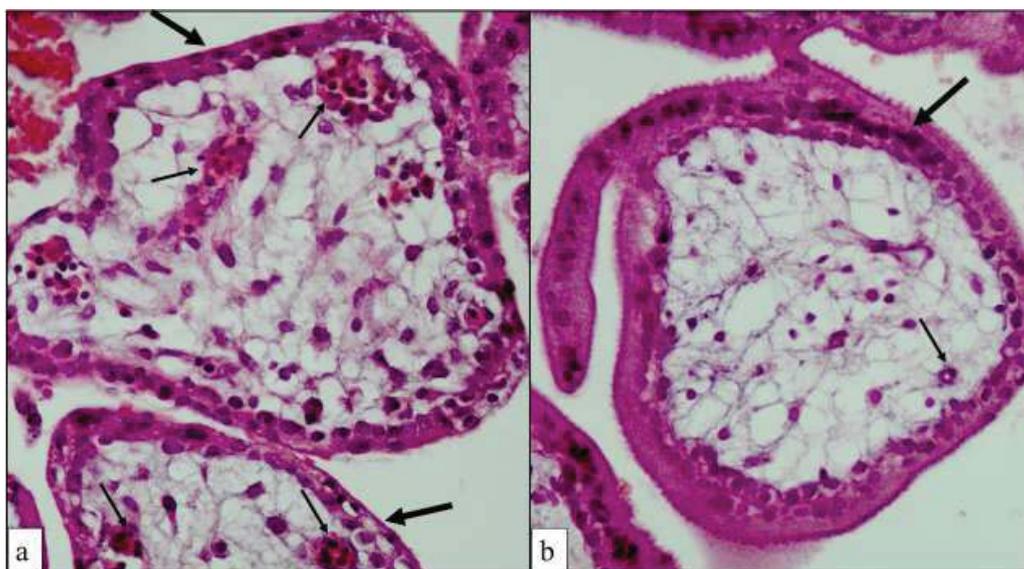


Рис. 3. Гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона в сроке гестации 6 недель у пациенток контрольной (а) и основной (б) групп: толстые стрелки – цитотрофобласт, тонкие стрелки – сосуды хориона

Гистологическая картина трофобласта и сосудов ворсин хориона в сроке гестации 6 недель имела следующие характерные отличия между группами. В контроле регистрировалось наличие двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками, а также

растущие сосуды с умеренно расширенным просветом (рис. 3а). Для основной группы был характерен однорядный гипопластического вида трофобласт и единичные гипопластического вида сосуды со сжавшимся просветом (рис. 3б).

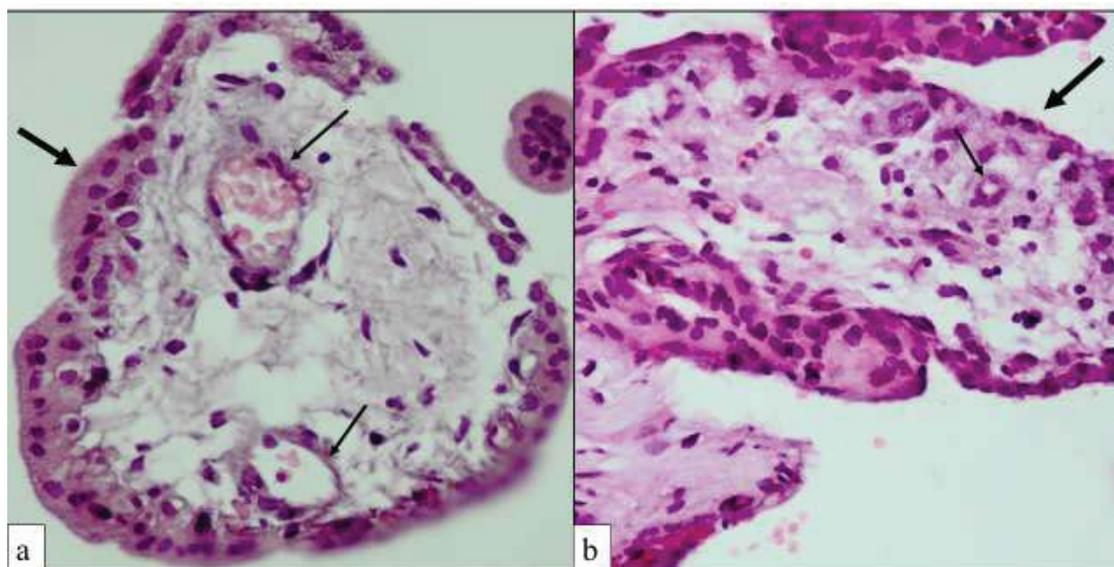


Рис. 4. Гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона в сроке гестации 10 недель у пациенток контрольной (а) и основной (б) групп: толстые стрелки – цитотрофобласт, тонкие стрелки – сосуды хориона

Гистологическая картина трофобласта и сосудов ворсин хориона в сроке гестации 10 недель также имела характерные различия между группами. В контроле регистрировалось наличие двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками и хорошо сформированные полнокровные сосуды (рис. 4а). В основной группе гистологическая картина существенно не отличалась от таковой в сроке гестации 6 недель (рис. 4б и 3б).

Результаты настоящего исследования подтверждают важную роль тромбофилий в патогенезе спонтанных потерь беременности путём развития нарушений гистологического строения трофобласта и сосудов ворсин хориона в I триместре беременности. В научных публикациях M.R. Raspollini (2007), B.B. Rogers (2010), G. Demirel, F.A. Beeksm (2012) и их соавторов, также был сделан вывод о возможной роли тромбофилий в формировании эмбриональной тромботической васкулопатии [6-9]. Однако авторы сами указывают, что не проводили исключения других возможных причин привычной потери беременности, что не позволило им сделать однозначное заключение о тромботическом происхождении выявленных нарушений формирования трофобласта и ворсин хориона.

В обзорной публикации L. Marsden, J. Comstock (2015), посвященной данной проблеме, сделан вывод о необходимости контролируемых проспективных исследований, с полным и тщательным исключением других возможных причин эмбриональной тромботической васкулопатии [20].

Таким образом, проведенное исследование отличается от выполненных ранее исключением других возможных причин привычного невынашивания беременности и комплексным обследованием на тромбофилии как пациенток основной, так и контрольной групп.

Выводы

1. У всех 24 (100%) пациенток основной группы были лабораторно диагностированы тромбофилии, единичные – у 7 (29,2%), множественные – у 17 (70,8%). В их числе были следующие: мутация ингибитора активатора плазминогена *SERPINE (PAI)* 1 – 18 (75%) (гомозиготная и гетерозиготная – по 9 (37,5%) каждая); мутация *Leiden G1691A* гетерозиготная – 2 (8,3%); дефицит *PC* и (или) *PS* – 6 (25%); дефицит *AT III* – 6 (25%); антифосфолипидный синдром (АФС) – 6 (25%); гипергомоцистеинемия – 7 (29,2%). Гиперактивация ф. Виллебранда более 150% имела у 12 (50%) женщин.

2. Гестационные сроки прерывания беременности у женщин основной и контрольной групп существенно не отличались и составили по датам ПМ – $9,5 \pm 0,29$ и $9,3 \pm 0,35$ недель, соответственно ($p_{t-test} < 0,05$). Срок беременности по данным УЗИ у пациенток основной группы был значительно меньше, чем в контроле ($6,1 \pm 0,18$ и $8,9 \pm 0,39$ недель соответственно, $p_{t-test} < 0,01$) и по датам ПМ у них ($p_{t-test} < 0,01$), что, естественно, связано с наличием замершей беременности.

3. Выявлены характерные отличия гистологической картины трофобласта и ворсин хориона у женщин с тромбофилиями и рецидивирующей потерей беременности, в сравнении с контролем, в I триместре беременности. В контроле регистрировалось наличие двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками, а также растущие, хорошо выраженные, полнокровные сосуды. Для основной группы был характерен

однорядный гипопластического вида трофобласт и единичные гипопластического вида сосуды со спавшимся просветом, динамика гистологической картины в 6 и 10 недель гестации отсутствовала.

4. Доказано, что тромбофилии негативно влияют на процесс эмбриогенеза. Так, площадь трофобласта у пациенток с тромбофилиями была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе ($869,2 \pm 61,20$ и $1062,3 \pm 51,49$ ед./мм² соответственно, $p < 0,05$). Также площадь сосудов ворсин хориона у женщин с тромбофилиями была существенно меньше контрольных значений ($4,3 \pm 0,63$ и $97,1 \pm 7,90$ ед./мм² соответственно, $p < 0,01$).

5. Выявленные особенности гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток с тромбофилиями, вероятно, могут играть существенную роль в патогенезе рецидивирующей потери беременности.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., и др., ред. Акушерство: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

2. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., et al. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.

3. Gogia N., Machin G.A. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2008. Vol. 11, №6. P. 424.

4. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. М.: Триада-Х»; 2005.

5. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015. Т. 2, №1. С. 36-48. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.

6. Beeksmas F.A., Erwich J., Khong T.Y. Placental fetal vascular thrombosis lesions and maternal thrombophilia // *Pathology.* 2012. Vol. 44, №1. С. 24-28.

7. Demirel G., Celik I.H., Zegeroglu S., et al. Neonatal outcome of the pregnancies associated with placental villous thrombosis–thrombophilic status of the mothers and the infants // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2012. Т. 25, №11. С. 2225-2229.

8. Raspollini M.R., Oliva E., Roberts D.J. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2007. Т. 20, №2. С. 113-123.

9. Rogers B.B., Momirova V., Dizon-Townson D., et al. Avascular villi, increased syncytial knots, and hypervascular villi are associated with pregnancies complicated by factor V Leiden mutation // *Pediatric and Developmental Pathology.* 2010. Т. 13, №5. С. 341-347.

10. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Макацария А.Д., и др. Вспомогательные репродуктивные технологии и ятрогенные тромботические осложнения // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014. №1. С. 49-59.

11. Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N. Pathology of the Human Placenta. 6th ed. New York: Springer; 2012.
12. Sills A., Steigman C., Ounpraseuth S.T. Pathologic examination of the placenta: recommended versus observed practice in a university hospital // J. Womens Health. 2013. №5. P. 309-312.
13. Redline R.W. Placenta and gestational trophoblastic disease. In: Cheng L., Bostwick D.G., editors. Essentials of anatomic pathology. 4th ed. New York: Springer Cham Heidelberg; 2016. P. 1589-1610.
14. Staun-Ram E., Shalev E. Human trophoblast function during the implantation process // Reprod. Biol. Endocrinol. 2005. №3. P. 56.
15. Roberts D.J. Placental pathology, a survival guide // Arch. Pathol. Lab. Med. 2008. Vol. 132, №4. P. 641.
16. Grand B.E., Voto L.S. Maternal issues in thrombosis and thrombophilia. In: Kurjak A., Chervenak F.A., editors. Textbook of Perinatal Medicine. 3rd ed. New Delhi, London, Philadelphia, Panama: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. P. 1738-1743.
17. Sebire N.J., Backos M., El G.S., et al. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients // Obstet. Gynecol. 2003. №101. P. 258-263.
18. Soares M.J., Chakraborty D., Renaud S.J., et al. Regulatory pathways controlling the endovascular invasive trophoblast cell lineal // J. Reprod. Dev. 2012. Vol. 58, №3. P. 283.
19. Faye-Petersen O.M., Heller D.S., Joshi V.V. Handbook of Placental Pathology. 2nd ed. London: Taylor & Francis; 2006.
20. Marsden L., Comstock J. Fetal Thrombotic Vasculopathy // Journal of Fetal Medicine. 2015. Vol. 2, №3. C. 121-125.

Миров А.И. – главный врач ГБУ РО «Городская клиническая больница №8», г. Рязань; ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Российская Федерация. SPIN 7847-6988, ORCID ID 0000-0001-8466-4258. Researcher ID U-4754-2017.

E-mail: mirov8gb@gmail.com

Харкевич О.Н. – д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань; врач отделения оперативной гинекологии ГБУ РО «Городская клиническая больница №8», г. Рязань, Российская Федерация. SPIN 7591-5730, ORCID ID 0000-0002-1663-7263, Researcher ID U-2332-2017.

E-mail: Kharkevich.olga@mail.ru

Голофаст О.Е. – зав. отделением №5 ГБУ РО «Городская клиническая больница №8», г. Рязань, Российская Федерация. SPIN 5384-6140, ORCID ID 0000-0002-1797-6400, Researcher ID U-4771-2017.

Глуховец И.Б. – к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУ РО «Городская клиническая больница №8», г. Рязань, Российская Федерация. SPIN 5261-5174, ORCID ID 0000-0002-5158-9463, Researcher ID U-4063-2017.