

УДК 618.3: 612.632.2

ОЦЕНКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПО ТИПУ АНЭМБРИОНИИ В СОЧЕТАНИИ С ГИСТОСОВМЕТИМОСТЬЮ СУПРУГОВ ПО СИСТЕМЕ HLA

Полякова А.А.

*ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск,
e-mail: kurskmed@mail.ru*

В статье представлен анализ клинических, патоморфологических, иммуногистохимических данных 10 супружеских пар с неразвивающейся беременностью по типу анэмбрионии, имеющих совместимость по HLA – аллелям. В результате проделанной работы автором выделены морфологические признаки изменения эндометрия и ворсин хориона, сопровождающие анэмбрионию. Впервые при изучении соскобов из полости матки выявлено, что анэмбриония в сочетании со сходными HLA – аллелями характеризуется отставанием децидуализации, цитотрофобластической инвазии, задержкой развития ворсин ранней плаценты в сочетании с недостаточной рецепцией к прогестерону, активацией больших гранулярных лимфоцитов и макрофагов.

Ключевые слова: анэмбриония, ранние потери беременности, неразвивающаяся беременность, HLA – совместимость супругов, эндометрий, ворсины хориона

THE ESTIMATION OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF ENDOMETRIUM IN UNEMBRYONY IN COMBINATION WITH HISTOCOMPATIBILITY OF A MARRIED COUPLE ACCORDING TO HLA SYSTEM

Polyakova A.A.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: kurskmed@mail.ru

The article is devoted to the analysis of clinical, pathomorphological and immunohistochemical findings of 10 married couples with unembryony, habitual noncarrying of pregnancy, having compatibility by HLA-alleles. As a result of the work done the author has marked out the morphological signs of endometrium and chorionic villi changes, going with unembryony. When studying the uterine scrapings it has been revealed for the first time that unembryony in combination with similar HLA-alleles is characterized by lag of decidualization and cytotrophoblastic invasion, developmental lagging of early placenta villi in combination with insufficient reception to progesterone, activation of large granular lymphocytes and macrophages.

Keywords: unembryony, early pregnancy loss, non-progressive pregnancy, HLA – compatibility of a married couple, endometrium, chorionic villi

Неразвивающаяся беременность (НБ), возрастающая по частоте и значимости – причина репродуктивных потерь на ранних сроках беременности. До настоящего времени единого мнения об этиологии и патогенезе этого осложнения беременности не существует, несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых. Большую роль в этиологии НБ играют аллоиммунные процессы, где одно из первых мест занимает гистосовместимость родителей, т.е. наличие у супругов большого количества общих антигенов системы HLA. По мнению разных авторов, от 15 до 30% НБ, обусловленной совместимостью супругов по HLA – антигенам, сопровождается анэмбрионией [1, 2, 4, 7, 9].

Цель исследования: клинический, патоморфологический, иммуногистохимический анализ неразвивающейся беременности по типу анэмбрионии в сочетании с наличием совместимых HLA – аллелей в супружеской паре.

Материалы и методы исследования

В группу исследования вошли 10 супружеских пар с ранним невынашиванием беременности по типу

анэмбрионии, имеющих совместимость по HLA – аллелям I и II класса.

Все супруги клинически обследованы. Проведен сбор и анализ анамнестических данных, общий осмотр, гинекологическое бимануальное исследование, кариотипирование супругов, гемостазиологическое, гормональное исследования, УЗИ, анализ спермограммы. Диагноз анэмбрионии устанавливался по данным УЗИ женщины на сроке 5–8 недель беременности. HLA типирование антигенов I класса осуществлялось стандартным лимфотоксическим тестом на лимфоцитах периферической крови с использованием реакции комплемент-зависимой цитотоксичности. Определение антигенов II класса HLA (DQ α , DQ β , DR) производилось методом полимеразной цепной реакции [10].

Соскобы из полости матки женщин фиксировались в забуференном растворе формалина, проводились по стандартной схеме до парафиновых блоков, из которых готовились срезы толщиной 5–7 микрон. Полученные срезы окрашивались гематоксилином и эозином, анализировались под микроскопом. Подобный анализ позволил выделить три компонента исследования: париетальный эндометрий (фрагменты эндометрия вне плацентарной площадки и хориального мешка); маточно-плацентарную область (МПО); ворсины ранней плаценты [5, 6, 7].

При морфологическом исследовании была разработана и применена схема полуколичественного ана-

лиза эндометрия и ворсин плаценты, где в возрастающей степени патологии от 0 до 3 баллов оценивались структурные изменения 15 показателей.

Для оценки и типирования иммунокомпетентных клеток проведено иммуногистохимическое исследование по общепринятой схеме с применением иммунопероксидазной визуализации. Использована панель антител: рецепторы к прогестерону («Dako», клон PgR 636, разведение 1: 50), CD68 («Dako», клон PG-M1, RTU) – маркер моноцитов-макрофагов, Granzyme B («Novocastra Laboratories», клон 11F1, разведение 1:50) – маркер больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) [8, 9].

Результаты исследования и их обсуждение

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета программ Excel 7.0.

Средний возраст женщин составил $30,5 \pm 1,1$ года. Возраст наступления менархе в среднем $13,6 \pm 0,2$ года. У всех пациенток менструальный цикл был регулярным, продолжительностью $29,1 \pm 0,4$ дня. Начало половой жизни с $17 \pm 0,5$ года. Среди гинекологических заболеваний на первом месте были хронический эндометрит – 6 женщин (60%), миома матки в сочетании с эндометриозом второй степени встречалась в 3 случаях (30%). Другой соматической и гинекологической патологии выявлено не было. У 8 женщин данная неразвивающаяся беременность была третьей по счету, вторая и пятая ранняя потеря беременности зарегистрирована у двух семейных пар. При обследовании мужчин в семейных парах показатели спермограммы соответствовали физиологическим нормам. Выраженной соматической патологии и заболеваний мочеполовой системы выявлено не было. Кариотип супругов в парах был нормальным.

50% супружеских пар имели совместимость по двум парам HLA – аллелей I и II класса, 5 супругов были совместимы по трем парам антигенов HLA – комплекса. Наиболее часто встречающимися аллелями HLA – комплекса у женщин были A2, B35, DQ α 0501, Q α 0102, DQ β 0301, у мужчин – A2, DQ α 0501, DQ α 0301, DQ α 0201, DQ β 0301. Качественный состав совместимых антигенов в данных супружеских парах представлен следующим антигенами HLA: DQ α 0501/DQ β 0301, DQ α 0102/DQ β 0602-8, A2/DQ β 0201, A2/DQ α 0102/DQ β 0602-8, A19/B30/B31, B5/Bw4/Bw6/DQ α 0501, DR4/DQ α 0301/DQ β 0302, A2/DQ α 0501/DQ β 0301.

При морфологическом исследовании кюретажного материала в случаях с неразвивающейся беременностью по типу анэмбрионии выявлены следующие структурные нарушения, представленные в таблице.

Компактный слой париетального эндометрия представлен преимущественно рыхло расположенными децидуальными клет-

ками промежуточного типа под истонченным, нередко десквамированным люминальным эпителием. Наряду с этим, в отдельных случаях выявлены участки децидуальной ткани, состоящей из децидуальных клеток эпителиоидного типа. В данных областях микропрепаратов нередко отмечалась разнокалиберная вакуольная дистрофия цитоплазмы, слабая выявляемость краевой мембраны клеток. Среди дистрофически измененных децидуальных клеток встречались скопления лимфоидных элементов, которые невозможно было типировать при окраске гематоксилином и эозином. Железы компактного и спонгиозного слоя расширены, выстилающий их эпителий уплощен и представлен небольшими по размерам эпителиоцитами. В просветах желез отмечено скудное количество эозинофильного секрета. При исследовании обращал на себя внимание очаговый отек стромы в сочетании с ухудшением децидуализации компактного слоя.

Степень выраженности структурных компонентов париетального эндометрия, МПО и ворсин плаценты в баллах при анэмбрионии ($M \pm m$)

№ п/п	Показатель	Балльная оценка
<i>Париетальный эндометрий</i>		
1	Маточный эпителий	$1,6 \pm 0,22$
2	Железы компактного слоя	$2,1 \pm 0,18$
3	Децидуальная реакция	$1,3 \pm 0,34$
4	Патология эндометрия	$2,62 \pm 0,22$
5	Сосуды	$0,2 \pm 0,02$
6	Железы спонгиозного слоя	$1,25 \pm 0,31$
<i>Маточно-плацентарная область</i>		
7	Фибриноид	$1,0 \pm 0,27$
8	Децидуализация	$0,88 \pm 0,29$
9	Инвазия интерстициального цитотрофобласта	$1,19 \pm 0,35$
10	Внутрисосудистый трофобласт	$0,88 \pm 0,34$
11	Маточно-плацентарные артерии	$0,71 \pm 0,29$
12	Отек	$0,25 \pm 0,16$
<i>Ворсины хориона</i>		
13	Эпителий ворсин	$1,63 \pm 0,32$
14	Сосуды ворсин	$2,38 \pm 0,18$
15	Отек ворсин	$0,63 \pm 0,12$

В МПО под истонченным слоем фибриноида Рора располагались децидуальные клетки эпителиоидного и промежуточного типов с элементами их цитолиза, что сопровождалось поверхностной цитотрофобластической инвазией с резким отставанием гестационной перестройки спиральных артерий в маточно-плацентарные артерии. В большинстве микропрепаратов выявлены узкие артерии с частичным замещением их стенки фибриноидом, сохранившимся эндотелиальным покровом и проникновением в их просвет единичных клеток цитотрофо-

бласта. У 7 из 10 пациенток отмечены локальные очаги поражения децидуальных клеток с окружающим отеком, при условии достаточно большого объема сохранных децидуальных клеток эпителиоидного типа.

Анализ состояния ворсинчатого дерева выявил существенные структурные повреждения, которые подытожены по балльной системе в таблице. В препаратах преобладали однотипные довольно крупные ворсины с резко истонченным эпителием, представленным лишь слоем синцитиотрофобласта. Только в некоторых местах под синцитиотрофобластом выявлялись отдельные редко расположенные участки ворсинчатого цитотрофобласта. Существенное отставание в развитии ворсин подтверждалось выявлением в строме изолированных ангиобластических тяжей в небольшом количестве (начало васкулогенеза) при наличии отека стромы.

Для типирования иммунокомпетентных клеток и оценки причины отставания децидуализации эндометрия проведено иммуногистохимическое исследование. В очагах цитолога децидуальных клеток париетальной эндометрия и МПО в большом количестве выявлены макрофаги и БГЛ, которые имели разную тенденцию к распространению. Макрофаги преимущественно локализовались в зонах, близких к эпителию желез. БГЛ визуализировались диффузно во всех областях эндометрия с некоторой тенденцией к концентрации вокруг сосудов. При использовании маркера CD68 в ворсинах хориона удалось визуализировать плацентарные макрофаги, которые располагались свободно в мезенхимальной строме с некоторым тропизмом к эпителию. Анализ визуализации рецепторов к прогестерону показал снижение активности рецепторов в изученной группе препаратов. Наряду с хорошо окрашенными ядрами децидуальных клеток выявлялись клетки, не экспрессирующие в ядерном компоненте антител к рецепторам к прогестерону.

Таким образом, анэмбриония в сочетании с совместимостью супругов по HLA – антигенам, независимо от количества общих пар, во многих случаях может приводить к выраженным патоморфологическим изменениям эндометрия и ворсин хориона. Данная патология носит изолированный характер, сопутствующая гинекологическая патология может утяжелять течение, приводя к привычному раннему невынашиванию. Выявленные у супругов аллели HLA – комплекса (DQα0201, B35, A19) подтвердили данные зарубежных и отечественных авторов о сочетании наличия данных антигенов с развитием анэмбрионии [3]. Выявленные общие антигены первого и второго класса HLA – комплекса в супружеской паре указывают на тяжелый вариант течения неразвивающейся беременности.

Это проявлялось замедлением децидуальной реакции париетального эндометрия и маточно-плацентарной области, отставанием цитотрофобластической инвазии с недостаточной гестационной перестройкой спиральных артерий эндометрия, диссоциированным созреванием ворсин с истончением синцитиотрофобласта, задержкой васкуляризации и отеком их стромы. Иммуногистохимическое исследование позволило предположить, что в патогенезе данной формы НБ определенную роль играют макрофаги и БГЛ. Это сопровождается снижением активности рецепторов к прогестерону.

Выявленные изменения требуют дальнейшего изучения проблемы со стороны патоморфологов, акушеров-гинекологов, иммунологов для определения патоморфологических механизмов развития неразвивающейся беременности в каждой семейной паре. Это позволит ориентировать акушеров-гинекологов на детальное обследование семейной пары и проводить комплексную профилактику невынашивания беременности.

Список литературы

1. Несяева Е.В. Неразвивающаяся беременность: Этиология, патогенез, клиника диагностика // Акуш. и гин. – 2005. – № 2. – С. 3–7.
2. Петросян Л.А. Иммунологические аспекты привычной потери беременности // Проб. Репрод. – 2008. – №2. – С. 16–19.
3. Посисеева Л.В. Иммунология беременности / Л.В. Посисеева, Н.Ю. Сотникова // Акуш. и гин. – 2007. – № 5. – С. 42–45.
4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практических врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
5. Федорина Т.А. Морфологические критерии патогенетических вариантов неутонченных аборт / Т.А. Федорина, О.И. Линева // Акуш. и гин. – 2006. – № 4. – С. 31–34.
6. Clark D.A. Tolerance mechanisms in pregnancy: a reappraisal of the role of class I paternal MHC antigens / D.A. Clark, G. Chaouat // Am J. Reprod. Immunol. – 2010. – №2. – P. 93–103.
7. Gurevich P. The placental barrier in allogenic immune conflict in spontaneous early abortions: immunohistochemical and morphological study / P. Gurevich, A. Elhayany, A.P. Milovanov // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – №5. – P.460–467.
8. Hiby S.E. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage / S.E. Hiby, L. Regan, W. Lo // Hum. Reprod. – 2008. – №4. – P. 972–976.
9. Nakashima A. Granulysin produced by uterine natural killer cells induces apoptosis of extravillous trophoblasts in spontaneous abortion / A. Nakashima, A. Shiozaki, S. Myojo // Am J. Pathol. – 2008. – №3. – P. 653–664.
10. Seval Y. Hofbauer cells in early human placenta: possible implications in vasculogenesis and angiogenesis / Y. Seval, E.T. Korgun // Placenta. – 2007. – № 8–9. – P. 841–845.

Рецензенты:

Пономарева Н.А., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск;

Иванов А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск.

Работа поступила в редакцию 04.04.2011.