



УДК 612.649.086

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**А.П. МИЛОВАНОВ<sup>1</sup>**  
**Т.В. ФОКИНА<sup>1,2</sup>**  
**И.М. РАССТРИГИНА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАН*

<sup>2</sup>*Детская городская клиническая больница имени святого Владимира, г. Москва*

*e-mail:*  
[morfolhum@mail.ru](mailto:morfolhum@mail.ru)

Изучены две группы пациенток: первая – 20 здоровых женщин после медицинских аборт в I триместре, вторая – 20 женщин после неразвивающейся беременности, у которых в мазке и крови с помощью ПЦР-диагностики выявлены различные воспалительные агенты. Во всех соскобах из полости матки проводили иммуновизуализацию клеток гравидарного эндометрия: 1) эпителиоциты желез, 2) гладкомышечные клетки спиральных артерий, 3) децидуальные клетки, 4) инвазивный цитотрофобласт. Осуществляли трехбалльную оценку иммуноэкспрессии этих маркеров в здоровых тканях и в зонах воспаления в соскобах из полости матки последующей статистической обработкой. В сравнении с медабортами в материале после неразвивающейся беременности достоверно уменьшилась экспрессия маркера эпителиоцитов в соответствующих клетках желез (гликоделин), маркера в децидуальных клетках париетального эндометрия (виментин) и маточно-плацентарной области, где почти в 5 раз понизилась экспрессия маркера цитотрофобластической инвазии. В целом, восходящее или гематогенное инфицирование гравидарного эндометрия повреждает все основные его клеточные компоненты, выключая их из репродуктивного процесса и вызывая регрессию беременности.

Ключевые слова: воспаление, патогенез, неразвивающаяся беременность.

Острые и хронические (персистирующие) эндометриты занимают важное место в структуре заболеваний женских половых органов и составляют около 8-10 % в популяции женщин репродуктивного возраста, более 50 % у женщин с бесплодием и привычным невынашиванием беременности [3] и 30% при неразвивающейся беременности (НБ) в качестве основной ее причины [1,2]. Вместе с тем, непосредственное воздействие воспалительной реакции на конкретные клетки эндометрия в соскобах из полости матки остается неясным.

**Цель работы** – определить типы клеток и их иммуноэкспрессию при воспалительном поражении париетального эндометрия и маточно-плацентарной области у женщин с НБ.

Для решения этой задачи проанализированы две группы пациенток: первая – 20 здоровых женщин после медицинского аборта в I триместре, вторая – 20 женщин после НБ с ПЦР подтвержденным эндометритом. В качестве этиологических факторов в крови выявлены уреоплазма, хламидии, гарднереллы, ВПГ, ЦМВ, папилломавирус и другие агенты. Во всех наблюдениях проводили иммуновизуализацию клеток гравидарного эндометрия: 1) эпителиоциты желез (маркер – антитело против гликоделина); 2) гладкомышечные клетки стенок спиральных артерий (десмин); 3) децидуальные клетки (виментин); 4) инвазивный цитотрофобласт (цитокератин 8).

Иммуногистохимическое исследование выполняли на депарафинированных срезах непрямым иммунопероксидазным методом. Использовали следующие первичные мышинные моноклональные антитела: для идентификации интерстициального цитотрофобласта – против цитокератина-8 (Novocastra, клон СКТ-TS1); для определения типов децидуальных клеток (ДК) – против десмина (Novocastra, клон Der-11, разведение 1:50), виментина (Novocastra, клон Vim3B<sub>4</sub>, разведение 1:200); для эпителия желез – против гликоделина (ФГБУ «НИИМЧ» РАН, клон А4 f8, культуральный супернатант, разведение 1:400). Для демаскирования антигенов стекла со срезами нагревали 15 минут в 0,01 М цитратном буфере (рН 6,0) в СВЧ-печи (цитокератин, гликоделин) или обрабатывали трипсином 30 минут при 37°C (десмин, виментин). Активность эндогенной пероксидазы блокировали 3% водным раствором перекиси водорода, неспецифическую адсорбцию первичных антител – 30-минутной инкубацией с 10%-ной нормальной лошадиной сывороткой. Инкубацию с первичными антителами проводили при +4°C в течение 18-20 часов. После каждой процедуры обработки срезы промывали в Трис-НСl буфере – 0,05 М (рН 7,6). Для визуализации реакции использовали систему детекции UltraVisionTL-015-PB (LabVision), срезы докрашивали гематоксилином Майера. Контроль иммуноокрашивания осуществляли: замещением первичных антител 10% раствором лошадиного сывороточного альбумина; исключением вторичных антител.



Микропрепараты просматривали в микроскопе «OrtoplanLeica». Проводили трехбалльную оценку иммуноэкспрессии этих маркеров в здоровых тканях при медабортах и в зонах воспаления в соскобах из полости матки после НБ с последующей статистической обработкой (критерий Стьюдента и Манна-Уитни). Уровень экспрессии маркеров оценивали полуколичественным способом в баллах/плюсах: 0(-) – отрицательная реакция, 1(+) – небольшое, 2(++ ) – умеренное, 3(+++) – большое количество маркер-позитивных клеток.

Париетальный эндометрий: децидуит диагностирован по инфильтрации местными лимфоцитами с примесью сегментоядерных лейкоцитов, плазматических клеток в строме, проникновению их в через стенку в просветы желез и скоплению вокруг спиральных артерий (васкулиты). Основными мишенями воспалительного поражения стали эпителиоциты желез, синтезирующие важный эндометриальный белок – гликоделин (синонимы  $\alpha$ -2 микроглобулин фертильности – АМГФ), который является мощным иммуносупрессором (инактиватором) для местных иммунных клеток матери. Снижение его экспрессии в эпителиоцитах при воспалении почти в два раза в сравнении с группой медабортов создает условия для активизации больших гранулированных лимфоцитов и макрофагов, продуцирующих Th1 провоспалительные цитокины с эмбриотоксическим эффектом (табл.).

Столь же уязвимыми для воспалительной реакции оказались виментин-положительные децидуальные клетки (ДК), в которых достоверно снизилась иммуноэкспрессия этого маркера (см. табл.). Кроме того, выявлена тенденция к уменьшению активности десмина в гладкомышечных клетках спиральных артерий; Эти клетки являются потенциальными мишенями для воздействия гормона желтого тела – прогестерона. Следовательно, в зонах лимфолейкоцитарной инфильтрации нарушается инициальное звено процесса децидуализации стромы эндометрия (миофибробласты артерий – десмин → децидуальные клетки (виментин)).

Таблица

**Бальная оценка иммуноэкспрессии разных клеток эндометрия при медабортах и НБ**

Количество наблюдений	Париетальный эндометрий			Маточноплацентарная область			
	Миоциты спиральных артерий (десмин)	Децидуальные клетки (виментин)	Эпителиоциты (гликоделин)	Миоциты спиральных артерий (десмин)	Децидуальные клетки (виментин)	Эпителиоциты (гликоделин)	Цитотрофобласт (цитокератин-8)
Норма М+ \ -m (n=20)	0,5+ \ -0,5	3,0+ \ -0,01	1,5+ \ -0,5	0	2,75+ \ -0,25	0,25+ \ -0,05	2,5+ \ -0,5
Эндометрит М+ \ -m (n=20)	0,33+ \ -0,17	2,11+ \ -0,35 *	0,78+ \ -0,15 ***	0,44+ \ -0,18 ***	2,22+ \ -0,28 **	0,78+ \ -0,15 ***	0,56+ \ -0,18 **

Критерии Стьюдента \* и Манна-Уитни \*\*\*

**Маточноплацентарная область** – это зона непосредственного контакта ворсин плаценты с базальной децидуальной оболочкой; она отличается от париетального эндометрия наличием уникальной реакции – цитотрофобластической инвазии, которая осуществляет гестационную перестройку бывших узких спиральных артерий в широкие маточноплацентарные сосуды с устьями в межворсинчатое пространство плаценты. Посредством гематогенного инфицирования вирусами и другими агентами легко возникает базальный децидуит с микроабсцессами (не путать с асептическими некрозами) и васкулитами. Увеличение иммуноэкспрессии десмина в стенках спиральных артерий (см. табл.) свидетельствует о сохранении части гладкомышечных клеток при неполной гестационной перестройке артерий. Децидуальные, виментинположительные клетки визуализируются под слоем краевого фибриноида и не видны в зонах воспалительной инфильтрации и микроабсцессов. Однако главным эффектом местного воспаления является резкое снижение активности цитотрофобластической инвазии (см. табл.), поскольку цитотрофобласт накапливается в основаниях якорных ворсин, но не распространяется в зону воспаления, выключая тем самым важный механизм прогрессирования беременности в первом триместре.

Таким образом, несмотря на скудную клиническую симптоматику острого и хронического эндометрита, на ранних этапах беременности эти заболевания становятся существенными причинами НБ и привычного невынашивания. Уже при погружении бластоцисты в эндометрий и формировании хориального мешка локальное воспаление, возникающее путем восходящего или гематогенного инфицирования, нарушает оптимальное соотношение провоспалительных (Th1) и противовоспалительных (Th2) цитокинов, повреждает эпителиоциты желез, децидуальные клетки и инвазирующий цитотрофобласт, выключая их из репродуктивного процесса. В ком-



плекс противовоспалительного лечения должны входить и препараты, способствующие сохранению функции эпителиоцитов, децидуальных клеток и цитотрофобласта.

#### Литература

1. Милованов, А.П. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности / А.П. Милованов, О.Ф. Серова. – М.: МДВ, 2011. – 214 с.
2. Фокина, Т.В. Иммуногистохимическое исследование децидуализации эндометрия и цитотрофобластической инвазии при нормальной и неразвивающейся беременности : автореф. дис. ... канд. / Т.В. Фокина. – М., 2008. – 26 с.
3. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции : автореф. дис. ... д-ра наук / А.В. Шуршалина. – М., 2007. – 34с.

### INFLAMINATORY FACTORS IN PATHOGENESIS OF THE MISSED ABORTION

**A.P. MILOVANOV<sup>1</sup>**  
**T.V. FOKINA<sup>1,2</sup>**  
**I.M. RASSTRIGINA<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Federal State Budgetary  
Institution «Scientific Research  
Institute of Human Morphology»  
under the Russian Academy  
of Medical Sciences*

*<sup>2</sup>Children Municipal Hospital of  
St. Vladimir, Moscow*

*e-mail:  
morfolhum@mail.ru*

We researched 2 groups of patients: 20 healthy women after medical abortion and 20 women after missed abortion with inflammatory agents (data of the PCR). We made immunochemistry research and found: 1) epitheliocytes of the glands, 2) cells of the smooth muscles in spiral arteries, 3) decidual cells, invasive cytotrophoblast in all causes. We used three activity range for examine expression proper markers in abortion material of the healthy women and in inflammatory areas in material after missed abortion. We made a statistic research. We compared medical abortion and missed abortion and we found decrease expression epitheliocyte marker activity, decidual cellmarker activity and marker of the cytotrophoblast activity (it marker, cytokeratin 8, down 5 times) in cause of the missed abortion. Infection agents invade women`s organism from blood or use descendense way. It cause damage endometrium of the pregnancy women and it`s specific cells. It cannot include in reproductive process and cause pregnancy loss.

Key words: inflammatory, pathogenesis, missed abortion.