

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРИСОМИЙ И ПОЛИПЛОИДИЙ, КАК НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ХОРИОНА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

© О.А. Романова, В.А. Печеникова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель.** Сравнить клинико-морфологические характеристики неразвивающейся беременности с наиболее частыми вариантами хромосомных аномалий (трисомиями и полиплоидиями) и нормальным кариотипом хориона.

**Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ частоты хромосомных аномалий хориона в 273 случаях неразвивающейся беременности раннего срока в 2005-2008 и 2015-2019 годах в г. Санкт-Петербурге. Выявлено, что за 10 лет частота и структура хромосомных аномалий не изменилась. В связи с этим решено провести анализ клинико-anamнестических и морфологических данных у пациенток с несостоявшимся выкидышем при беременности раннего срока с наиболее распространенными вариантами кариотипа хориона: группа А – нормальный кариотип хориона (104 наблюдения), группа В – трисомии хориона (114), группа С – полиплоидии хориона (26).

**Результаты.** Привычное невынашивание беременности в анамнезе, хромосомные аномалии хориона и врожденные пороки развития плода во время предыдущих беременностей достоверно чаще встречалось у пациенток группы А (с нормальным кариотипом хориона). В абортусах группы А выявлялись наименее выраженные воспалительные изменения эндометрия, децидуальной ткани и ворсин хориона, по сравнению с другими группами, однако чаще встречались признаки гормональных нарушений в виде недостаточной гравидарной трансформации эндометрия. Трисомии хориона характеризовались наибольшим средним возрастом пациенток, других клинико-anamнестических особенностей не наблюдалось, морфологически данная группа отличалась умеренными воспалительными изменениями эндометрия и децидуальной ткани и выраженным отеком ворсин хориона. При полиплоидиях хориона анамнестически чаще выявлялся хронический эндометрит, а при морфологическом исследовании данная группа характеризовалась наиболее грубыми воспалительными изменениями ворсин хориона, более выраженной лимфо-макрофагальной инфильтрацией эндометрия и децидуальной ткани с большим количеством в них скопленных лейкоцитов по типу «микроабсцессов» и некрозов. При этом длительность нахождения нежизнеспособного плодного яйца в полости матки не различалась между группами.

**Заключение.** Морфологически все исследуемые группы имели особенности, позволяющие заподозрить наличие той или иной хромосомной аномалии в условиях отсутствия возможности выполнения цитогенетического исследования. Более агрессивная воспалительная реакция в эндометрии при неразвивающейся беременности с хромосомными аномалиями (особенно при полиплоидиях) может иметь значение в хронизации воспалительного процесса в эндометрии, поэтому таким пациенткам необходимо проводить предгравидарную подготовку при планировании следующей беременности.

**Ключевые слова:** *неразвивающаяся беременность; хромосомные аномалии; полиплоидия; трисомия; эндометрий; децидуальная ткань; ворсины хориона; кариотипирование; морфологическое исследование*

## POLYPLOIDIES AS MOST COMMON CHROMOSOMAL ABNORMALITIES OF CHORION IN MISSED ABORTION

O.A. Romanova, V.A. Pechenikova

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Aim.** To compare the clinical and morphological characteristics of missed abortion with the most frequent variants of chromosomal abnormalities (trisomies and polyploidies) and with a normal chorion karyotype.

**Materials and Methods.** A comparative analysis of the frequency of chromosomal abnormalities of chorion in 273 cases of early pregnancy loss was carried out in St. Petersburg in 2005-2008 and 2015-2019. It was found that within 10 years the frequency and structure of chromosomal abnormalities remained unchanged. In this connection, it was decided to analyze the clinicoanamnestic and morphological data in patients with early missed abortion with the most frequent variants of the chorionic karyotype: group A – normal chorionic karyotype (104 cases), group B – chorionic trisomy (114), group C – chorionic polyploidy (26).

**Results.** History of recurrent miscarriage, chromosomal abnormalities of the chorion and congenital malformations of the fetus during previous pregnancies were reliably more frequent in patients of group A (with a normal chorionic karyotype). In abortion material of group A, the least pronounced inflammatory changes in the endometrium, decidual tissue and chorionic villi were detected, compared with other groups, however, signs of hormonal disorders in the form of insufficient gravid transformation of the endometrium were more common. Trisomies of the chorion were characterized by the highest mean age of the patients, no other clinical and anamnestic peculiarities were observed, morphologically this group was characterized by moderate inflammatory changes in the endometrium and decidual tissue and pronounced edema of the chorionic villi. In chorion polyploidies, chronic endometritis was more often identified anamnesticly, and morphologically this group was characterized by the most pronounced inflammatory changes in chorionic villi, more pronounced lymphoid-macrophagal infiltration of the endometrium and decidual tissue with accumulations of a large number of leukocytes in them of microabscess and necrosis types. With this, the length of stay of an unviable gestational sac in the uterine cavity did not differ between the groups.

**Conclusions.** Morphologically, all the studied groups had peculiarities permitting to suspect one or another chromosomal abnormality in case of impossibility to perform a cytogenetic examination. More aggressive inflammatory response in the endometrium in missed abortion in chromosomal abnormalities (especially in polyploidies) may play a role in chronization of the inflammatory process in the endometrium, therefore, such patients should undergo a preconception preparation, when planning the next pregnancy.

**Keywords:** *missed abortion; chromosomal abnormalities; polyploidy; trisomy; endometrium; decidual tissue; chorionic villi; karyotyping; morphological study*

Повышенное внимание к проблеме репродуктивных потерь в последние годы обусловлено демографической обстановкой в стране [1]. Неразвивающаяся беременность занимает ведущее место в структуре потерь беременности в первом

триместре [2]. Этиология замершей беременности многофакторная, наиболее частой среди всех изученных причин является хромосомная патология хориона, которая выявляется в 50-80% случаев неразвивающейся беременности [3]. Боль-

шинство хромосомных аномалий являются случайными и возникают вследствие нарушений мейотического деления, оплодотворения и первых митотических делений [4]. Методов профилактики подобных нарушений в последующих беременностях нет [5]. Многочисленные исследования доказывают, что перенесенная замершая беременность повышает риск привычного невынашивания, более того с каждой последующей неразвивающейся беременностью риск повторного её прерывания возрастает [3,6,7]. При этом не существует стандарта обследования и лечения пациенток, имевших в анамнезе одну замершую беременность или привычное невынашивание [2,8]. При гистологическом исследовании ворсины хориона при различных хромосомных аномалиях имеют определенные отличия от случаев с нормальным кариотипом, которые были описаны Хмельницким О. К. ещё в 2000 году [9]. Однако литературные сведения о клинико-анамнестических и морфологических особенностях неразвивающейся беременности с разными вариантами хромосомных аномалий хориона, а также о влиянии данной патологии на эндометрий весьма скудны и противоречивы. Поэтому целью данного исследования является сравнительный анализ клинико-морфологических особенностей неразвивающейся беременности при наиболее частых вариантах хромосомных аномалий и нормальном кариотипе хориона.

#### **Материалы и методы**

В исследование включены 273 пациентки с диагнозом несостоявшийся выкидыш при беременности раннего срока (до 12 недель гестации), обследованные в 2005-2008 и 2015-2019 годах в клинике гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова и в центральной клинике ООО АВА-ПЕТЕР г. Санкт-Петербурга. Диагноз устанавливался на основании результатов ультразвукового исследования. Критериями включения в исследование являлись:

- репродуктивный возраст пациенток;
- наличие установленного по результатам ультразвукового исследования диа-

гноза несостоявшийся выкидыш;

- наличие неразвивающейся беременности первого триместра (срок, на котором замерла беременность, до 12 недель);

- беременность, наступившая естественным путем (без использования вспомогательных репродуктивных технологий).

Критерии невключения:

- наличие гинекологических заболеваний (клинически значимая миома матки, эндометриоз);

- диагностированные во время данной беременности инфекции, передающиеся половым путем.

Всем пациенткам было выполнено выскабливание полости матки с последующим цитогенетическим исследованием ворсин хориона методом кариотипирования (Q-бэндинга). Ворсины хориона были отобраны путем визуального осмотра соскоба, после чего помещались в физиологический раствор. Обработка материала выполнялась с использованием ускоренной «прямой» методики.

На основании результатов кариотипирования на первом этапе исследования пациентки были разделены на 2 группы: первая группа – пациентки с нормальным кариотипом хориона (104 наблюдения), вторая – пациентки с различными вариантами хромосомных аномалий хориона (169 наблюдений). При анализе структуры хромосомных аномалий хориона выявлено, что ведущее место занимали трисомии – 114 наблюдений (67,44%), на втором месте по частоте встречались полиплоидии (26 случаев – 15,38%). Наиболее редкими типами хромосомных аномалий хориона при неразвивающейся беременности оказались моносомия X-хромосомы (15 случаев – 8,9%) и мозаицизм (14 случаев – 8,28%). При сравнении частоты встречаемости различных вариантов геномных мутаций хориона у пациенток, обследованных в 2005-2008, и пациенток, обследованных в 2015-2019 годах, выявлено, что за 10-летний период структура хромосомных аномалий практически не изменилась (рис. 1).



Рис. 1. Сравнительный анализ структуры хромосомных аномалий хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью, обследованных в 2005-2008 и 2015-2019 годах

В связи с этим было решено провести более подробный анализ клинических, анамнестических и морфологических признаков между тремя группами пациенток с наиболее распространенными вариантами кариотипа хориона: группа А – пациентки с диагнозом несостоявшийся выкидыш при беременности раннего срока с нормальным кариотипом хориона (104 наблюдения), группа В – пациентки с аналогичным диагнозом с трисомиями хориона (114 наблюдений), группа С – пациентки с полиплоидиями хориона (26 наблюдений).

Клинико-анамнестические данные пациенток сравнивались на основании результатов анкетирования пациенток по специально разработанной анкете и ретроспективного анализа данных историй болезни. Всем пациенткам проводилось морфологическое исследование абортусов. Для этого соскоб фиксировался 10% нейтральным забуференным формалином в течение 24-48 ч, проводился через серию изопропилового спирта и заливался в парафин, срезы были окрашены гематоксилином и эозином. Кроме того, для выявления ДНК основных патогенных микроорганизмов, передающихся половым путем (*Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, цитомегаловируса и вируса простого герпеса 1 и 2 типов), во всех исследуемых случаях была проведена ПЦР-диагностика abortного материала.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использо-

ванием методов параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета программ прикладного статистического анализа Statistica 10. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение ( $\delta$ ), доверительный интервал (95%), медиану (Me), для качественных показателей – частоты (%). Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, ранговый непараметрический критерий Манна-Уитни, H-тест Краскела-Уоллиса. При сравнении частотных величин пользовались  $\chi^2$ -критерием Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

При сравнении среднего возраста выявлено, что наиболее старшей оказалась группа пациенток с трисомиями хориона ( $34,77 \pm 6,18$  года) по сравнению с группами с нормальным кариотипом ( $31,66 \pm 4,99$  года) и полиплоидиями хориона ( $31,69 \pm 4,65$  года) ( $p < 0,01$ ). Наибольший средний возраст женщин в группе с трисомиями хориона вероятно обусловлен увеличением риска развития трисомии по 21 хромосоме плода у пациенток более старшей возрастной группы, что подтверждается как данными литературы [10], так и результатами нашего исследования (максимальный возраст пациенток с данной патологией хориона составил 47 лет).

Средний срок, на котором замерла беременность, в группе А составил  $6,85 \pm 1,92$

недели, в группе В –  $6,93 \pm 1,73$  недели, в группе С –  $7,38 \pm 2,11$ , без достоверных отличий ( $p > 0,05$ ). Длительность нахождения плодного яйца в полости матки от момента, когда беременность прекратила развиваться, до постановки диагноза также достоверно не отличалась во всех трех группах и составила  $2,34 \pm 1,56$ ,  $2,53 \pm 1,72$  и  $2,08 \pm 1,32$  недели соответственно ( $p > 0,05$ ).

Анализ клинико-anamnestических данных не показал достоверных отличий между группами по сезонности заболеваемости, количеству первобеременных пациенток, и имевших в анамнезе роды, наличию осложнений беременности, родов и послеродового периода в анамнезе, методу родоразрешения, количеству абортот и внематочных беременностей (табл. 1).

Таблица 1

**Акушерский анамнез пациенток исследуемых групп**

Заболевание	Группа А (нормальный кариотип) n=104		Группа В (трисомии) n=114		Группа С (полиплоидии) n=26	
	n	%	n	%	n	%
Данная беременность первая	29	27,88	27	23,68	10	38,46
Количество родов в анамнезе:						
- срочные роды	44	42,31	65	57,02**	11	42,31
- преждевременные роды	11	10,58**	7	6,14**	0	0**
Осложнения во время предыдущих родов	60	57,69	57	50	19	73,08*
Осложнения послеродового периода	4	3,84	2	1,75	0	0
Осложнения предыдущей беременности, закончившейся родами	55	52,88	72	63,16*	11	42,31
Внематочная беременность	4	3,85	2	1,75	0	0
Аntenатальная/интранатальная гибель плода	6	5,77	4	3,51	0	0
Случаи неразвивающейся беременности с хромосомной аномалией хориона в анамнезе	7	6,73	4	3,51	1	3,85
Случаи рождения детей с врожденными пороками развития	3	2,88	0	0	0	0
Наличие репродуктивных потерь в анамнезе	33	31,73	44	38,60	9	34,62
Привычное невынашивание беременности в анамнезе	9	8,65	2	1,75*	0	0*

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой А; \*\* –  $p < 0,05$ , между всеми тремя группами

Обращает на себя внимание то, что потери беременности в анамнезе у пациенток всех трех групп встречались примерно с одинаковой частотой без достоверных отличий (31,73% в группе А, 38,60% в группе В, 34,62% в группе С) ( $p > 0,05$ ). Однако привычное невынашивание беременности в анамнезе достоверно чаще наблюдалось в группе с нормальным кариотипом хориона, что может указывать на наличие у пациенток данной группы других, не выявленных ранее, причин возникновения неразвивающейся беременности: эндокринных, иммунологических, инфекционных, анатомических (табл. 1).

Структура гинекологических заболеваний (эктопия шейки матки, нарушение менструального цикла, хронические и острые воспалительные заболевания органов малого таза, кисты яичников, миома матки, эндометриоз и др.) достоверно не отличалась между группами (табл. 2). Перенесенные сексуально-трансмиссивные заболевания наблюдались у женщин всех групп без достоверных отличий ( $p > 0,05$ ). Гормональные нарушения, в частности гиперандрогения, достоверно чаще встречались у пациенток в группе с нормальным кариотипом хориона (5,77% случаев, тогда как при трисомиях и полиплоидиях данная патология

не выявлялась) ( $p < 0,01$ ) (табл. 2). Это также может говорить о том, что беременность у пациенток с нормальным кариотипом хориона чаще прерывалась на фоне эндокринной патологии. Пороки развития матки (седловидная и двурогая матка) встречались только у пациенток группы А (с нормальным кариотипом) с частотой 3,85%, в группах В и С подобных случаев не было, однако о достоверности различий сложно судить ввиду редкой встречаемости данной патологии. Также в группе с нормальным кариотипом хориона отмечалась связь с большим числом случаев неразвивающейся беременности с хромосомными аномалиями хориона в анамнезе (6,73% против и

3,51% – в группе В и 3,85% – в группе С) и врожденных пороков плода в предыдущие беременности (2,88% в группе А, в группах В и С не встречались) (табл. 1). Данный факт может подтверждать то, что хромосомные аномалии хориона являются спонтанным явлением, которое не повторяется в последующие беременности.

В группе пациенток с полиплоидиями хориона отмечался ряд признаков, которые наблюдались чаще, чем в других группах: первичное бесплодие, хронический эндометрит, подтвержденный результатами биопсии эндометрия, полипы и гиперплазия эндометрия, внутриматочные вмешательства (табл. 2).

Таблица 2

**Структура гинекологической патологии**

Заболевание	Группа А (нормальный кариотип) n=104		Группа В (трисомии) n=114		Группа С (полиплоидии) n=26	
	n	%	n	%	n	%
Нарушение менструального цикла	16	15,38	18	15,79**	1	3,85***
Эктопия шейки матки	47	45,19	50	43,86	9	34,62
Острый/хронический сальпингоофорит	6	5,77	6	5,26	1	3,85
Кисты яичников	8	7,69	16	14,03***	2	7,69**
Миома матки	6	5,77	3	2,63	2	7,69
Генитальный эндометриоз	3	2,88	8	7*	2	7,69*
Гиперандрогения	6	5,77	0	0*	0	0*
Первичное бесплодие в анамнезе	6	5,77	4	3,51	4	15,38***
Хронический эндометрит, подтвержденный результатами биопсии	0	0	1	0,88	3	11,54***
Полип эндометрия / цервикального канала	8	7,69	5	4,39	3	11,54
Гиперплазия эндометрия	0	0	0	0	1	3,85
Внутриматочные вмешательства по поводу нарушения менструального цикла, полипов эндометрия и ц/к, гиперплазии эндометрия в анамнезе	10	9,62	5	4,39	4	15,38**
2 и более внутриматочных вмешательства в анамнезе	0	0	0	0	1	3,85

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой А; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении между группами В и С; \*\*\* –  $p < 0,05$ , между всеми тремя группами

Соматический анамнез у пациенток трех групп достоверно не отличался (табл. 3).

По данным ультразвукового исследования анэмбриония при нормальном кариотипе хориона встречалась достоверно

чаще (25%), чем при трисомиях (6,14%) и полиплоидиях (0%) ( $p < 0,05$ ). Ретрохориальная гематома по результатам УЗИ также встречалась чаще в группе с нормальным кариотипом, но без достоверных отличий.

Таблица 3

*Структура соматической патологии*

Заболевание	Группа А (нормальный кариотип) n=104		Группа В (трисомии) n=114		Группа С (полиплоидии) n=26	
	n	%	n	%	n	%
Заболевания щитовидной железы	9	8,65	12	10,53	2	7,69
Заболевания органов дыхания	17	16,35	31	27,19	10	38,46
Вегето-сосудистая дистония	2	1,92	2	1,75	0	0
Заболевания ЖКТ	11	10,58	16	14,04	6	23,08
Заболевания мочевыделительной системы	23	22,12	25	21,93	1	3,85
Заболевания сердечно-сосудистой системы	1	0,96	3	2,63	0	0
Отягощенный аллергологический анамнез	12	11,54	3	2,63	2	7,69
Наследственные тромбофилии	2	1,92	2	1,75	1	3,58

По результатам ПЦР-диагностики для выявления ДНК основных патогенных микроорганизмов в абортном материале выявлено, что при нормальном кариотипе хориона реже, чем в других группах, обнаруживали инфекции, передающиеся половым путем. При трисомиях хориона чаще

других групп встречались *Chlamidia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*. А при полиплоидиях достоверно чаще выявлялись цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, которые по данным литературы вызывают более агрессивную воспалительную реакцию эндометрия (табл. 4).

Таблица 4

*Частота выявления патогенных микроорганизмов в абортном материале*

ИППП	Группа А (нормальный кариотип) n=104		Группа В (трисомии) n=114		Группа С (полиплоидии) n=26	
	n	%	n	%	n	%
Цитомегаловирус	2	1,92	6	5,26	3	11,54*
Вирус герпеса 1 типа	4	3,85	5	4,39	0	0
Вирус герпеса 2 типа	8	7,69	11	9,65	4	15,38*
<i>Chlamidia trachomatis</i>	4	3,85	8	7,02	1	3,85
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1	0,96	5	4,39	0	0
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	3	2,88	4	3,51	0	0

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой А

При морфологическом исследовании абортусов у пациенток трех групп изучалось строение ворсин хориона (соответствие их дифференцировки сроку беременности, строение трофобласта, васкуляризация, особенности стромы и наличие некротических изменений), децидуальной оболочки (степень ее лимфомакрофагальной инфильтрации, наличие скоплений лейкоцитов по типу «микроабсцессов»), наличие фибриноидных некро-

зов) и децидуализированного эндометрия (полноценность гравидарной трансформации и наличие признаков воспаления, аналогичных таковым в децидуальной ткани).

Ворсины хориона во всех исследуемых группах были покрыты двуслойным гипоплазированным трофобластом, слабо васкуляризованы или не имели сосудов (табл. 5). В отдельных случаях дистрофические изменения и истончение трофобласта были настолько выражены, что отсут-

ствовала четкая его дифференцировка на слои. Строма имела рыхлое строение с сетью ретикулиновых волокон, богата фибробластами и гистиоцитами, нередко некротизирована и инфильтрирована (виллузит). В зависимости от типа хромосомной аномалии наблюдались склерозирование ворсин или их отек с тенденцией в некоторых наблюдениях к кистозной трансформации. В группе с нормальным кариотипом хориона отек ворсин наблюдался в 85,58% случаев (89 из 104), из них в большинстве случаев (49,04% – 51) отмечался умеренный отек, реже слабый (23,08% – 24) и только в 13,46% (14) выраженный (табл. 5). Кистозная трансформация ворсин при нормальном кариотипе хориона встречались в 14,42% случаев (15 из 104) (табл. 5). При трисомиях хориона ворсины также в основном были отечными (78,07% – 89 из 114), причем в отличие

от группы с нормальным кариотипом отмечалась тенденция к выраженному отеку ворсин хориона, в отдельных случаях наблюдалась гистологическая картина, схожая с пузырьным заносом (рис. 2).

При полиплоидиях наблюдалось сочетание отека и склероза ворсин хориона, при этом склероз ворсин, в том числе выраженный, наблюдался значительно чаще по сравнению с другими группами – в 80,77% случаев (21 из 26) против 41,35% (43 из 104) при нормальном кариотипе хориона и 47,37% (54 из 114) при трисомиях ( $p < 0,05$ ) (табл. 5). При этом при полиплоидиях чаще, чем при других вариантах кариотипа хориона, встречались более дифференцированные сосудистые ворсины (42,31% – 11 из 26). Однако для абортусов данной группы были характерны более грубые воспалительные изменения ворсин: почти в половине случаев (42,31% –

Таблица 5

**Особенности строения ворсин хориона в исследуемых группах**

Признак	Группа А (нормальный кариотип) n=104		Группа В (трисомии) n=114		Группа С (полиплоидии) n=26	
	n	%	n	%	n	%
Наличие сосудов ворсин хориона:						
- ворсины с сосудами	29	27,88	14	12,28	11	42,31***
- бессосудистые ворсины	75	72,12	100	87,72	15	57,69***
Отек ворсин хориона:						
- нет отека	15	14,42	25	21,93	11	42,31***
- слабый	24	23,08	14	12,28***	8	30,77
- умеренный	51	49,04	49	42,98	5	19,23***
- выраженный	14	13,46	26	22,81***	2	7,69***
Кистозно трансформированные ворсины	15	14,42	14	12,28	6	23,08
Склероз ворсин хориона:						
- нет склероза	61	58,65	60	52,63	5	19,23***
- слабый	20	19,23	27	23,68	9	34,62
- умеренный	17	16,35	15	13,16	5	19,23
- выраженный	6	5,77***	12	10,53	7	26,92***
Фибриноидный некроз ворсин хориона:						
- нет некроза	93	89,42	94	82,46	15	57,69***
- слабый	5	4,81***	9	7,89	3	11,54***
- умеренный	4	3,85***	7	6,14	4	15,38***
- выраженный	2	1,92***	4	3,51	4	15,38***

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,05$  между всеми группами

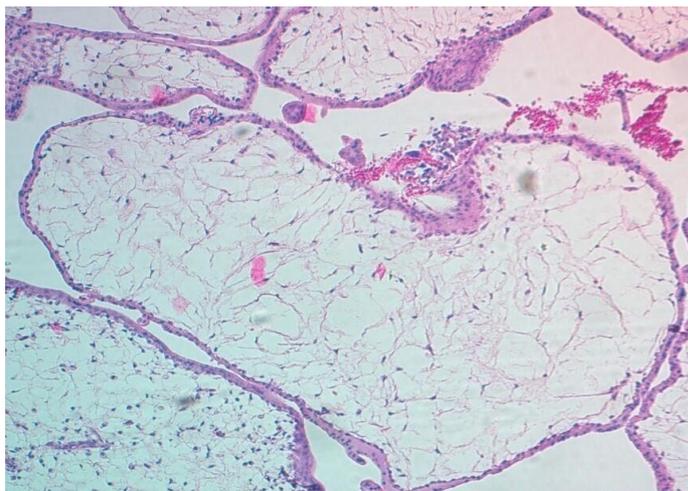


Рис. 2. Выраженный отек ворсин хориона при трисомии по 13 хромосоме.  
Окраска гематоксилином-эозином, ув.×100

11 из 26) ворсины хориона были некротизированы (при нормальном кариотипе и трисомиях некрозы ворсин встречались достоверно реже – 10,58% (11 из 104) и 17,54% (20 из 114) соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 5). В межворсинчатом пространстве

также наблюдалась лейкоцитарная инфильтрация (интервиллезит) и поля фибриноидных некрозов (рис. 3). При этом длительность нахождения нежизнеспособного плодного яйца в полости матки между группами не различалась.

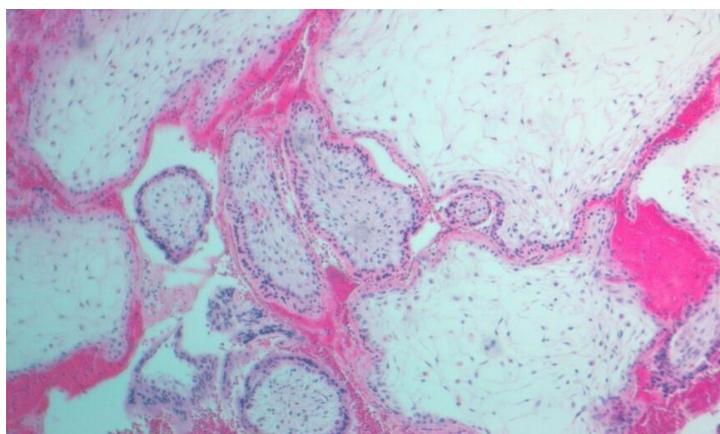


Рис. 3. Сочетание отека и склероза ворсин хориона, некроз трофобласта и поля фибриноидного некроза вокруг ворсин при полиплоидии.  
Окраска гематоксилином-эозином, ув.×100

Децидуальная ткань была представлена большими, малыми децидуальными клетками и К-клетками, хорошо снабжена сосудами, среди которых различались спиральные артерии и сеть тонкостенных капилляров. Местами наблюдался отек стромы, гиалиноз стенок спиральных артерий, некроз децидуальной ткани. От-

мечалась разная степень лимфо-макрофагальной инфильтрации децидуальной ткани от слабой до выраженной, в некоторых случаях с формированием скоплений по типу «микроабсцессов». Более выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация децидуальной ткани наблюдалась при трисомиях и полиплоидиях

( $p < 0,05$ ) (табл. 6). Скопления лейкоцитов по типу «микроабсцессов» при полиплоидиях наблюдалось в 80,77% (21 из 26), что достоверно выше, чем при нормальном кариотипе (36,54% – 38 из 104) и трисомиях (44,74% – 51 из 114) ( $p < 0,05$ ) (табл. 6). При полиплоидиях децидуальная ткань в 100% случаев была некротизирована, при этом в большинстве случаев (57,69% – 15 из 26) наблюдались умеренные некрозы, при трисомиях выра-

женные и умеренные фибриноидные некрозы децидуальной ткани наблюдались примерно с одинаковой частотой (35,96% – 41 из 114; 36,84% – 42 из 114 соответственно), а в группе с нормальным кариотипом некрозы встречались реже (72,12% – 75 из 104) и среди них в большинстве случаев отмечались слабые некрозы (48% – 36 из 75) (рис. 4). Между всеми тремя группами имеются достоверные различия ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

Таблица 6

**Морфологические особенности децидуальной ткани при неразвивающейся беременности с различными вариантами кариотипа хориона**

Признак	Группа А (нормальный кариотип) n=104		Группа В (трисомии) n=114		Группа С (полиплоидии) n=26	
	n	%	n	%	n	%
Лимфо-макрофагальная инфильтрация децидуальной ткани:						
- слабая	26	25***	4	3,51	0	0***
- умеренная	54	51,92	69	60,53	16	61,54
- выраженная	24	23,08***	41	35,96	10	38,46
Наличие скоплений лейкоцитов по типу «микроабсцессов» в децидуальной ткани	38	36,54***	51	44,74	21	80,77***
Некроз децидуальной ткани:						
- нет некроза	29	27,88***	14	12,28	0	0***
- слабый	36	34,62	17	14,91***	9	34,62
- умеренный	21	20,19***	42	36,84	15	57,69***
- выраженный	18	17,31	41	35,96***	2	7,69

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,05$  между всеми группами

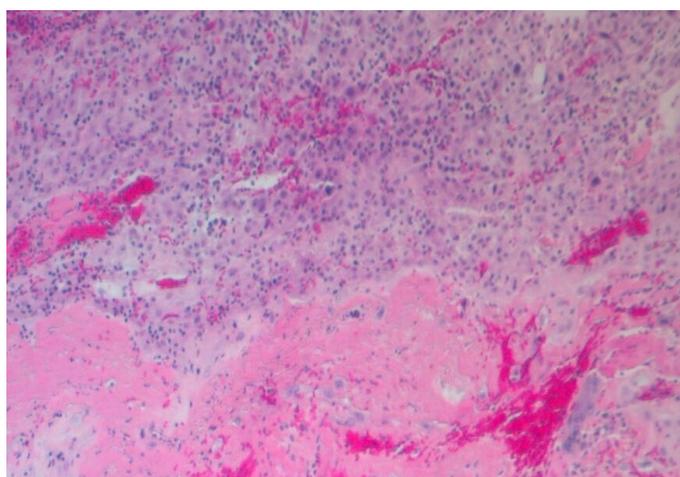


Рис. 4. Выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация и некроз децидуальной ткани при полиплоидии. Окраска гематоксилином-эозином, ув.×100

Наиболее характерные изменения эндометрия при неразвивающейся беременности раннего срока (феномен Ариас-Стеллы и светлые железы Овербека) наблюдались во всех исследуемых случаях. Неполноценность гравидарной трансформации эндометрия при нормальном кариотипе наблюдалась в 35,58% случаев (37 из 104), при полиплоидиях – в 30,77% (8 из 26) – без достоверных отличий ( $p>0,05$ ), достоверно реже данный признак встречался в группе трисомий (11,4% – 13 из 114) ( $p<0,05$ ) (рис. 5).

Умеренная и выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация эндометрия отмечалась при полиплоидиях в

65,38% (17 из 26) и 34,62% (9 из 26) соответственно и трисомиях в 55,26% (63 из 114) и 33,33% (38 из 114) соответственно, а в группе с нормальным кариотипом хориона достоверно чаще, чем в других группах, выявлялась слабая инфильтрация (30,77% – 32 из 104) ( $p<0,05$ ) (табл. 7).

При этом скопления лейкоцитов по типу микроабсцессов в эндометрии чаще всего наблюдалось при полиплоидиях (69,23% – 18 из 26), реже при трисомиях (42,98% – 49 из 114), а при нормальном кариотипе только в 15,38% случаев (16 из 104), между всеми тремя группами имеются достоверные различия ( $p<0,05$ ) (табл. 7) (рис. 6).

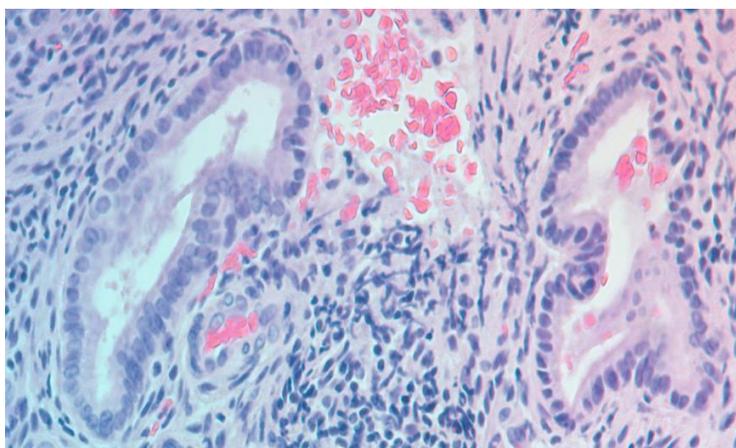


Рис. 5. Недостаточность гравидарной трансформации эндометрия при нормальном кариотипе хориона. Окраска гематоксилином-эозином, ув.×100

Таблица 7

**Морфологические особенности эндометрия при неразвивающейся беременности с различными вариантами кариотипа хориона**

Признак	Группа А (нормальный кариотип) n=104		Группа В (трисомии) n=114		Группа С (полиплоидии) n=26	
	n	%	n	%	n	%
Недостаточность гравидарной трансформации эндометрия	37	35,58	13	11,4***	8	30,77
Лимфо-макрофагальная инфильтрация эндометрия:						
- слабая	32	30,77***	13	11,4	0	0
- умеренная	41	39,42	63	55,26	17	65,38
- выраженная	31	29,81	38	33,33	9	34,62
Наличие скоплений лейкоцитов по типу «микроабсцессов» в эндометрии	16	15,38	49	42,98	18	69,23***

Примечание: \*\*\* –  $p<0,05$  между всеми группами

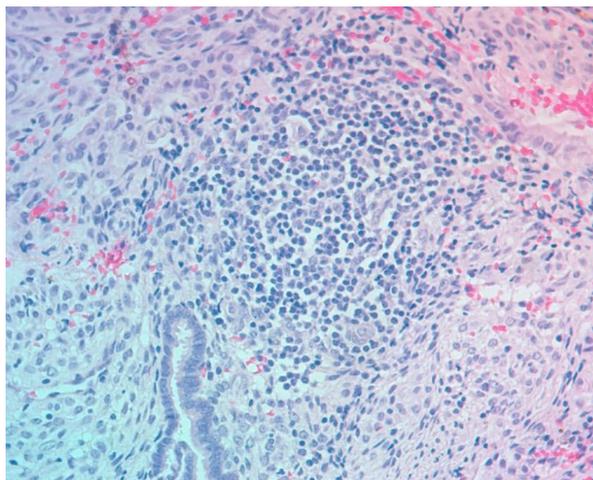


Рис. 6. Выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация эндометрия с формированием «микроабсцесса» при полиплоидии. Окраска гематоксилином-эозином, ув.×100

### Выводы

1. При сравнительном анализе частоты встречаемости различных типов хромосомных аномалий хориона у пациенток, обследованных в 2005–2008 и 2015–2019 годах в г. Санкт-Петербурге, выявлено, что за 10-летний период их структура остается неизменной. Наиболее распространенными аномалиями являются трисомии (67,44%) и полиплоидии (15,38%). В структуре трисомий ведущее место занимают трисомии по 16, 22, 21, 13 и 15 хромосомам.

2. Анализ клинико-анамнестических данных показал, что привычное невынашивание беременности в анамнезе достоверно чаще встречалось у пациенток группы с нормальным кариотипом хориона, что вероятно обусловлено наличием у женщин данной группы негенетической патологии, являющейся причиной замирания беременности.

3. Более частое выявление хромосомных аномалий хориона и врожденных пороков развития плода во время предыдущих беременностей у пациенток, у которых в данную беременность диагностирован нормальный кариотип хориона, подтверждает, что хромосомные аномалии являются спонтанным явлением и не повторяются в последующие беременности.

4. Ворсины хориона всех исследуемых групп имели особенности, позволяю-

щие заподозрить наличие и тип хромосомной аномалии в условиях отсутствия возможности выполнения цитогенетического исследования. При трисомиях хориона ворсины в основном были отечными, причем отмечалась тенденция к выраженному отеку ворсин хориона, в отдельных случаях наблюдалась гистологическая картина, схожая с пузырьным заносом. При полиплоидиях наблюдалось сочетание отека и выраженного склероза ворсин хориона, а также наблюдались более грубые воспалительные изменения в виде некроза трофобласта и полей фибриноидного некроза в межворсинчатом пространстве.

5. В абортусах группы А (с нормальным кариотипом хориона) выявлялись наименее выраженные воспалительные изменения эндометрия, децидуальной ткани и ворсин хориона, по сравнению с другими группами, однако чаще встречались признаки гормональных нарушений в виде недостаточной гравидарной трансформации эндометрия.

6. У пациенток в группе С (с полиплоидиями хориона) анамнестически чаще выявлялся хронический эндометрит и связанные с ним гинекологические заболевания. При морфологическом исследовании данная группа характеризовалась наиболее грубыми воспалительными изменениями ворсин хориона, более выраженной лимфомакрофагальной инфильтрацией эндомет-

рия и децидуальной ткани с большим количеством в них скоплений лейкоцитов по типу «микроабсцессов» и некрозов. При этом длительность нахождения нежизнеспособного плодного яйца в полости матки не различалась между группами. Это может иметь значение в хронизации воспалительного процесса в эндометрии после перенесенной неразвивающейся беременности с хромосомными аномалиями (особенно при полиплоидиях). Поэтому таким пациенткам обязательно необходимо проводить предгравидарную подготовку при планировании следующей беременности, вопреки распространенному мнению о том, что после неразвивающейся беременности с хромосомными аномалиями не

требуется никаких дальнейших лечебно-профилактических мероприятий.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

**Этика.** Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол №10 от 07.11.2018 г.). Всеми пациентками подписано информированное согласие.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Участие авторов:

Каждый из авторов внес равноценный вклад в работу над рукописью.

### Литература

1. Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., и др. Иммуногенетические аспекты проблемы невынашивания беременности // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 2. С. 194-200.
2. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Сердюков С.В., и др. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. 62, № 3. С. 83-87.
3. Нигаметзянова Г.Р. Неразвивающаяся беременность // Лечение и профилактика. 2017. № 2 (22). С. 47-55.
4. Sahoo T., Dzidic N., Strecker M.N., et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges // *Genetics in Medicine*. 2017. Vol. 19, № 1. P. 83-89. doi:10.1038/gim.2016.69
5. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Канивец И.В., и др. Современные возможности выявления хромосомных аномалий в абортивном материале // Уральский медицинский журнал. 2016. № 11 (144). С. 5-8.
6. Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К. Проблема невынашивания беременности в современном акушерстве (обзор литературы) // Известия ВУЗов Кыргызстана. 2017. № 7. С. 71-73.
7. Соловова Л.Д., Линева О.И., Артюх Ю.А., и др. Ретрохориальная гематома: принципы комплексной терапии // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. 61, № 4. С. 104-108.
8. Яроцкий Н.Е., Воронкова Н.М. Этиологические аспекты развития неразвивающейся беременности // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016. Т. 6, № 1. С. 67-74.
9. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: СОТИС; 2004.
10. Marquard K., Westphal L.M., Milki A.A. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years // *Fertility and Sterility*. 2010. Vol. 94, № 4. P. 1473-1477. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.06.041

### References

1. Gankovskaya LV, Bakhareva IV, Svitich OA, et al. Immunogenetic aspects of miscarriage. *Russian Journal of Immunology*. 2015;9(2):194-200. (In Russ).
2. Tral TG, Tolibova GH, Serdiukov SV, et al. Morpho-functional evaluation of the causes of stilled pregnancy in the first trimester. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(3):83-7. (In Russ).
3. Nigametzyanova GR. Non-developing pregnancy. *The Journal of Disease Treatment and Prevention*. 2017;(2):47-55. (In Russ).
4. Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genetics in Medicine*. 2017;19(1):83-9. doi:10.1038/gim.2016.69
5. Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Kanivets IV, et al. Modern abilities to detect chromosomal abnormalities in the abortive material. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2016;(11):5-8. (In Russ).
6. Samigullina AE, Kushubekova AK. The problem of abortion in modern obstetrics (survey of literature). *Izvestiya VUZov Kyrgyzstana*. 2017;(7):71-3. (In Russ).
7. Solovova LD, Lineva OI, Artych YA, et al. Retrochorial hematoma: principles of complex therapy.

- Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;61(4):104-8. (In Russ).
8. Iarotskii NE, Voronkova NM. Etiological aspects of developing pregnancy of missed abortion. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2016;6(1):67-74. (In Russ).
9. Khmel'nitskiy OK. *Tsitologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolevaniy sheyki i tela matki*. Saint-Petersburg: SOTIS; 2004. (In Russ).
10. Marquard K, Westphal LM, Milki AA. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertility and Sterility*. 2010;94(4):1473-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.06.041

---

#### Информация об авторах [Authors Info]

\***Романова Ольга Алексеевна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. e-mail: romanova-roa@yandex.ru  
SPIN: 5740-7953, ORCID ID: 0000-0003-2637-5620, Researcher ID: AAB-2136-2021.

**Olga A. Romanova** – PhD-Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation. e-mail: romanova-roa@yandex.ru  
SPIN: 5740-7953, ORCID ID: 0000-0003-2637-5620, Researcher ID: AAB-2136-2021.

**Печеникова Виктория Анатольевна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация.  
SPIN: 9603-5645, ORCID ID: 0000-0001-5322-708X, Researcher ID: AAB-2105-2021.

**Victoria A. Pechenikova** – MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation.  
SPIN: 9603-5645, ORCID ID: 0000-0001-5322-708X, Researcher ID: AAB-2105-2021.

---

**Цитировать:** Романова О.А., Печеникова В.А. Клинико-морфологический анализ трисомий и полиплоидий, как наиболее распространенных хромосомных аномалий хориона при неразвивающейся беременности // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 2. С. 244-257. doi:10.23888/HMJ202192244-257

**To cite this article:** Romanova OA, Pechenikova VA. Polyploidies as most common chromosomal abnormalities of chorion in missed abortion. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(2):244-57. doi:10.23888/HMJ202192244-257

Поступила / Received: 28.12.2020  
Принята в печать / Accepted: 01.06.2021