

## **ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И СПИРАЛИЗАЦИИ АРТЕРИЙ ГРАВИДАРНОГО ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ, СОПРЯЖЕННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ**

**Перетьятко Л.П.<sup>1</sup>, Фатеева Н.В.<sup>1</sup>, Кузнецов Р.А.<sup>1</sup>, Малышкина А.И.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, Иваново, e-mail: ivniimid@inbox.ru

С учетом актуальности и социальной значимости проблемы привычного невынашивания в первом триместре проведено исследование биопсийного материала, полученного при выскабливании полости матки 54 беременных репродуктивного возраста с диагнозом привычное невынашивание беременности, сопровождающееся хроническим эндометритом в сроки 5-12 недель, составивших основную группу. В контрольную группу вошли соскобы эндометрия от 35 соматически и гинекологически здоровых женщин детородного возраста, решивших прервать физиологически протекающую беременность с помощью искусственного аборта в сроки 5-12 недель. Для изучения биологического материала использован комплекс морфологических методик, включающий обзорную гистологию, морфометрию и иммуногистохимию. Полученные результаты в группах сопоставлены между собой. Выявлены три стадии спирализации и четыре последовательные фазы ремоделирования спиральных артерий при неосложненном течении беременности. При привычном невынашивании беременности, сопровождающемся хроническим эндометритом, морфологически подтверждено замедление темпов спирализации и нарушение ремоделирования эндометриальных сегментов спиральных артерий в первую волну инвазии сосудистого цитотрофобласта. Обнаруженные структурные изменения сосудов gravidарного эндометрия, вероятно, являются одной из причин привычного прерывания беременности, сочетающегося с хроническим эндометритом в сроки 5-12 недель.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, хронический эндометрит, спирализация, ремоделирование, дифференцировка.

## **FEATURES OF REMODELING OF HELIX ARTERIES OF THE GRAVIDARUM ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS OF EARLY PERIODS PREGNANCY ASSOCIATED WITH CHRONIC ENDOMETRITIS**

**Peretyatko L.P.<sup>1</sup>, Fateeva N.V.<sup>1</sup>, Kuznetsov R.A.<sup>1</sup>, Malishkina A.I.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Federal State Budget Establishment "Ivanovo Scientific Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo, e-mail: ivniimid@inbox.ru

Taking into account the relevance and social significance of the problem recurrent pregnancy loss in the first trimester, a study of biopsy material obtained by scraping the uterine cavity in 54 pregnant women of reproductive age with a diagnosis of recurrent pregnancy loss, accompanied by chronic endometritis in the period of 5-12 weeks, which made up the main group. The control group included endometrial scrapings from 35 somatically and gynecologically healthy women of childbearing age who decided to terminate a physiologically proceeding pregnancy with the help of an artistic abortion within 5-12 weeks. For the study of biological material used a set of morphological techniques, including overview histology, morphometry and immunohistochemistry. The results obtained in the groups were compared with each other. Three stages of spiralization and four successive phases of remodeling of spiral arteries in uncomplicated pregnancy were revealed. With the recurrent pregnancy loss, accompanied by chronic endometritis morphologically confirmed slowdown in the rate of spiralization and violation of remodeling of the endometrial segments of the spiral arteries in the first wave of invasion of the vascular cytotrophoblast. The detected structural changes in the vessels of the gravid endometrium are probably one of the reasons for the recurrent pregnancy loss, combined with chronic endometritis in the period of 5-12 weeks.

Keywords: recurrent pregnancy loss, chronic endometritis, spiralization, remodeling, differentiation.

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) относится к важнейшей медико-социальной и междисциплинарной проблеме. Ранние привычные репродуктивные потери в

супружеских парах составляют 2-5% [1]. Установлено [2], что прерывание беременности в 75-80% случаев происходит до 10-й недели и сопровождается прогрессирующим увеличением самопроизвольных абортов в последующем. Репродуктивные потери при повторной беременности составляют 13-17%, при третьей беременности ПНБ у женщин увеличивается до 40-45% [3]. В литературе в достаточном объеме отражены многообразные этиологические факторы ПНБ. Несмотря на относительно благоприятную диагностическую реальность в, 50% случаев этиология ПНБ остается неустановленной [2].

Особое место в этиологии и патогенезе ПНБ отводится хроническому эндометриту (ХЭ), вызванному ассоциациями различных классов возбудителей [1]. Хронический эндометрит, имеющий зачастую бессимптомное клиническое течение, приводит к ПНБ ранних сроков и бесплодию [2].

В многочисленных публикациях [4-6] существует разночтение сроков (5-7, 8-10, 5-12 нед. и др.) первой волны инвазии эндovasкулярного цитотрофобласта в спиральные артерии (СА) с формированием цитотрофобластических пробок и замещением мышечно-эластических структур фибриноидом. Известно [7], что нарушение гестационного ремоделирования СА матки приводит к широкому спектру акушерских осложнений: от задержки внутриутробного роста плода до его гибели и/или преэклампсии. Перестройка СА, приводящая к стойкой вазодилатации, профилактирует неблагоприятные исходы вазомоторных спазмов в организме матери в критических ситуациях, предотвращая тем самым осложнения беременности [6]. Преобразования сосудов гравидарного эндометрия у женщин с ПНБ в условиях персистирующего ХЭ до настоящего времени не изучены.

Цель исследования: установить особенности ремоделирования и спирализации сосудов гравидарного эндометрия при привычном невынашивании беременности, сопряженном с хроническим эндометритом в сроки 5-12 недель.

#### **Материалы и методы исследования**

Соскобы эндометрия, полученные от 54 беременных репродуктивного возраста ( $32,19 \pm 3,78$  года) с 2 и более выкидышами подряд на ранних сроках (5-12 нед.) в сочетании с ХЭ, включены в основную группу. Биологический материал от 35 соматически и гинекологически здоровых женщин детородного возраста ( $27,63 \pm 1,037$  года), прервавших беременность путем хирургического аборта, составил группу контроля. Для изучения спирализации артерий биопсийный материал в группах разделили на 3 подгруппы (5, 6-10 и 11-12 нед.) в соответствии со сроками формирования вторичных, третичных мезенхимальных и дифференцирующихся стволовых ворсин хориона [4]. Последовательность ремоделирования артерий гравидарного эндометрия с учетом

постепенного вовлечения в трансформацию сосудов разного калибра изучена в четырех подгруппах (5, 6-8, 9-10 и 11-12 нед.).

Критериями исключения из основной группы служили пузырьный занос, экстракорпоральное оплодотворение, многоплодная беременность, анэмбриония, антифосфолипидный синдром, пороки развития и миомы матки. Критерии исключения из группы контроля: репродуктивные потери в анамнезе и хронический эндометрит.

Антифосфолипидный синдром исключали на основании диагностированных в соскобах эндометрия специфических патоморфологических изменений [8]: патологии щеточной каймы синцитиотрофобласта, разобщения синцитио- и цитотрофобласта фибриноидом, микродефектов эпителия с «заплатками» из фибриноида, реологических нарушений с формированием ретрохориальных гематом и кровоизлияний в базальную пластинку.

Диагноз хронического эндометрита у женщин с ПНБ подтвержден клиническими данными, выкопированными из историй болезни, гистологическими изменениями в виде полиморфноклеточной инфильтрации стромы эндометрия с участием плазматических клеток, очаговым или диффузным фиброзом стромы, склеротическими изменениями СА [1] и положительными результатами иммуногистохимического (ИГХ) исследования с антителами к CD38 - маркеру плазматических клеток.

Срок беременности определяли по первому дню последней менструации.

Нативный материал, полученный от женщин основной и контрольной групп, фиксировали в 10% нейтральном (pH=7) формалине для обзорной гистологии и морфометрии и забуференном нейтральном (pH=7) формалине, приготовленном на фосфатном буфере, для проведения ИГХ-реакции. После последовательного обезвоживания в спиртах и просветления в ксилолах ткань заливали в парафин с последующим приготовлением срезов толщиной 3-4 мкм и их окраской гематоксилином и эозином. Наряду с морфометрическим исследованием при увеличениях микроскопа x200 и x400 определяли периметр (P) и площадь (S) просвета поперечного сечения спиральных артерий эндометрия, используя программу «ВидеоТест-Мастер Морфология 4,0» и микроскоп Axiostar plus фирмы Carl Zeiss (Германия) с цифровой камерой ProgRes C3. Полуколичественным способом «плюсами» и «минусами» оценивали степень замещения фибриноидом сосудистой стенки: полное - «+++», наполовину - «++», очаговое - «+», отсутствие - «-». Для статистического анализа полученных результатов использовали лицензионную программу Statistika 10,0. Определяли медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). Статистически значимыми считали различия между параметрами при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

На 5-й неделе физиологически протекающей беременности эндометриальные фрагменты вертикальных ветвей СА гравидарного эндометрия, многократно скручиваясь вдоль своей оси, формируют «сосудистые клубки», включающие 5-9 отдалённо расположенных друг от друга сосудов. В устьях единичных (1-2), наиболее крупных по калибру СА (S просвета = 700,9 [699;702] мкм<sup>2</sup>, Р СА = 126,5 [121;132] мкм) формируются очаговые скопления интерстициального трофобласта (таблицы 1, 2). Спиральные артерии более мелкого калибра без признаков трансформации, т.е. их мышечно-эластический каркас и эндотелий сохраняются полностью (таблица 3). Согласно существующему мнению [9], ремоделирование и спирализация СА предшествуют инвазии внутрисосудистого цитотрофобласта, а первое незначительное расширение просвета СА, обусловленное снижением тонуса сосудистой стенки, происходит благодаря синтетической активности периваскулярно расположенных клеток стромы эндометрия и иммунной системе.

Таблица 1

Изменение периметра спиральных артерий при физиологическом течении и привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита в сроки 5-12 недель

Срок беременности (нед.). Количество случаев – n= 35	Периметр (мкм) спиральных артерий (СА) различного калибра при физиологическом течении беременности, Me [25;75]			Срок беременности (нед.). Количество случаев - n= 54	Периметр (мкм) спиральных артерий (СА) различного калибра при привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита, Me [25;75]			Достоверность различий между группами (p <0,05)		
	крупные СА	средние СА	мелкие СА		крупные СА	средние СА	мелкие СА	крупные СА	средние СА	мелкие СА
5 (n=2)	126,5 [121;132]	61,52 [55;67]	44,61 [44;45]	5 (n=5)	87,56 [80;95]*	55,13 [46;59]*	21,57 [20;25]*	0,0004	0,0349	0,0004
6-8 (n=19)	206,5 [171;221]*	114,6 [87;122]*	66,45 [52;79]*	6-8 (n=24)	149,0 [137;160]*	75,60 [63;87]*	58,65 [39;69]*	0,0001	0,0001	0,0114
9-10 (n=10)	291,7 [274;350]*	133,4 [131;162]*	95,74 [89;101]*	9-10 (n=12)	196,2 [182;217]*	102,1 [92;105]*	83,78 [79;87]*	0,0001	0,0001	0,0161
11-12 (n=4)	493,7 [468;638]*	305 [213;397]*	145,9 [133;179]*	11-12 (n=13)	276,6 [225;330]*	143,4 [121;184]*	120,5 [111;142]*	0,0001	0,0001	0,0001

Статистическая достоверность результатов внутри группы - \* p <0,05.

Таблица 2

Изменение площади спиральных артерий при физиологическом течении и привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита в сроки 5-12 недель

Срок беременности (нед.). Количество случаев – n= 35	Площадь (мкм <sup>2</sup> ) спиральных артерий (СА) различного калибра при физиологическом течении беременности, Me [25;75]			Срок беременности (нед.). Количество случаев – n = 54	Площадь (мкм <sup>2</sup> ) спиральных артерий (СА) различного калибра при привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита, Me [25;75]			Достоверность различий между группами (p <0,05)		
	крупные СА	средние СА	мелкие СА		крупные СА	средние СА	мелкие СА	крупные СА	средние СА	мелкие СА
	5 (n=2)	700,9 [699;702]	267,6 [264;270]		91,13 [78;103]	5(n=5)	287,9 [285;319]*	189,3 [176;198]*	33,95 [28;52]*	0,0001
6-8 (n=19)	1418 [1194;1626]*	555,3 [521; 589]*	293,5 [256;420]*	6-8 (n=24)	895,8 [616;1001]*	458,3 [255;543]*	134,4 [125;152]*	0,0001	0,0003	0,0001
9-10 (n=10)	2533 [2390;3468]*	991,6 [986;1002]*	584,9 [488;663]*	9-10 (n=12)	1455 [1343;1623]*	705,7 [576;763]*	342,8 [219;427]*	0,0001	0,0001	0,0001
11-12 (n=4)	5476 [4605;6834]*	1548 [1075;1851]*	1030 [827;1202]*	11-12 (n=13)	3003 [2594;4736]*	972 [909;1189]*	681,6 [515;802]*	0,0005	0,0009	0,0002

Статистическая достоверность результатов внутри подгруппы - \* p <0,05.

Таблица 3

Последовательность ремоделирования спиральных артерий гравидарного эндометрия при физиологическом течении и привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита в сроки 5-12 недель

Срок беременности (нед.), количество случаев (n)	Физиологическое течение беременности			Срок беременности (нед.), количество случаев (n)	Привычное невынашивание беременности на фоне хронического эндометрита		
	крупные СА	средние СА	мелкие СА		крупные СА	средние СА	мелкие СА
5 (n=2)	-	-	-	5 (n=5)	-	-	-
6-8 (n=19)	+	+	-	6-8 (n=24)	+	-	-
9-10 (n=10)	++	+	-	9-10 (n=12)	+	-	-
11-12 (n=4)	+++	++	+	11-12 (n=13)	++	+	-

Условные обозначения: «+++» - полное замещение сосудистой стенки фибриноидом; «++» - замещение сосудистой стенки фибриноидом наполовину; «+» - очаговое замещение сосудистой стенки фибриноидом; «-» - отсутствие признаков замещения сосудистой стенки фибриноидом.

На 6-10 неделях беременности спирализация артерий характеризуется количественным увеличением (7-13) и сближением сосудов между собой.

Гестационному ремоделированию за счет инвазии внутрисосудистого цитотрофобласта в первую очередь подвергаются СА крупного (S просвета = 1418[1194;1626] мкм<sup>2</sup>, P = 206,5[171;221] мкм) и среднего (S просвета = 555,3[521;589] мкм<sup>2</sup>, P = 114,6[87;122] мкм) калибров. В 6-8 недель физиологически протекающей беременности очаговое замещение сосудистой стенки фибриноидом происходит не более чем на 1/3 (таблицы 1-3).

К концу 8-й недели беременности инвазивный цитотрофобласт образует скопление клеток в просвете крупных СА. В процесс ремоделирования не вовлечены сосуды мелкого калибра с S просвета = 293,5[256;420] мкм<sup>2</sup> и периметром = 66,45[52;79] мкм (таблицы 1-3). Согласно литературным данным [10], специфический белок - фибриноид, замещающий лизированные мышечно-эластические волокна в стенках артерий, синтезируется и секретируется эндovasкулярным цитотрофобластом. Полученные нами результаты не противоречат мнению авторов [5] о сроках реализации первой волны цитотрофобластической инвазии.

Продолжающаяся на 9-10 неделях беременности миграция сосудистого цитотрофобласта сопровождается формированием обтурирующих просвет крупных артерий, с площадью поперечного среза 2533[2390;3468] мкм<sup>2</sup> и периметром 291,7[274;350] мкм, цитотрофобластических «пробок» с замещением фибриноидом сосудистой стенки на 2/3 (таблицы 1-3). Ремоделирование СА среднего калибра, с площадью просвета 991,6[986;1002] мкм<sup>2</sup> и периметром 133,4[131;162] мкм, происходит за счет отложения фибриноида на протяжении 1/3 периметра с частичным сохранением эндотелиальной выстилки. Мелкие СА (S = 584,9[488;663] мкм<sup>2</sup>, P = 95,74[89;101] мкм) остаются интактными (таблицы 1-3). Некоторые авторы [6] выделяют 2 механизма инвазии цитотрофобласта. Согласно первому мнению, эндovasкулярный цитотрофобласт «ползет» по эндотелиальной выстилке от устья артерий к миомеральным сегментам артерий и вызывает равномерную дилатацию просвета. Второй механизм предполагает миграцию эндovasкулярного цитотрофобласта по интерстицию в миомерий, а затем повторную инвазию в сосуды, приводящую к ремоделированию миомеральных сегментов СА.

Спирализация артерий на 11-12 неделях физиологически протекающей беременности сопровождается количественно-качественными изменениями в «клубках» сосудов. Количество сосудов увеличивается до 17, а их расположение достигает максимальной компактности. Мышечные, эластические, коллагеновые волокна соединительной ткани совместно с эндотелием в крупных артериях (S просвета = 5476[4605;6834] мкм<sup>2</sup>, P

=493,7[468;638]) мкм) на всем протяжении лизированы и полностью замещены фибриноидом (таблица 3). Периметр сосудистой стенки и площадь просвета крупных СА увеличены в 3,9 и 7,8 раза соответственно (таблицы 1, 2). Соединительнотканые компоненты в сосудах среднего калибра, с S просвета 1548[1075;1851] мкм<sup>2</sup> и периметром 305[213;397] мкм, замещены фибриноидом не более чем на 2/3, мелкого, с S просвета 1030[827;1202] мкм<sup>2</sup> и периметром 145,9[133;179] мкм, - на 1/3 (таблицы 1-3). К особенностям СА среднего калибра следует отнести сохранившуюся эндотелиальную выстилку. При глубокой инвазии интерстициального цитотрофобласта в компактный слой клетки трансформируются в многоядерные. Их считают [4] основным признаком завершения первой волны цитотрофобластической инвазии. Существует и другая точка зрения [11], согласно которой инвазию вневорсинчатого цитотрофобласта относят к непрерывному процессу, продолжающемуся до завершения беременности.

Согласно анализу полученных результатов, при неосложненном течении беременности в эндометрии осуществляется последовательная трехстадийная спирализация СА (5, 6-10 и 11-12 недели), завершающаяся увеличением их количества и плотности расположения в сосудистых «клубках». На основании динамики гестационного ремоделирования СА, вызванного инвазией внутрисосудистого цитотрофобласта и проявляющейся замещением сосудистой стенки фибриноидом, возможно выделить 4 фазы: начальную (5 нед.), раннюю (6-8 нед.), среднюю (9-10 нед.) и позднюю (11-12 нед.).

Согласно литературным данным [5], гестационная трансформация СА обеспечивает увеличение маточного кровотока в межворсинчатом пространстве, тем самым способствует удовлетворению потребностей развивающегося эмбриона. Считается, что ремоделирование эндометриальных сегментов СА заканчивается в сроки 13-18 недель, т.е. по завершении второй волны инвазии цитотрофобласта.

Стадии спирализации и этапы перестройки СА эндометрия при неосложнённой беременности позволяют обосновать динамику структурных нарушений при ПНБ на фоне ХЭ.

Гравидарный эндометрий женщин основной группы, независимо от срока гестации, характеризовался распространенной лимфо-плазмо-лейко-гистиоцитарной инфильтрацией, крупноочаговыми кровоизлияниями, зонами фибриноидного некроза и периваскулярного склероза.

Процессы спирализации и ремоделирования СА при ПНБ на фоне ХЭ существенно отличались от таковых группы контроля.

В эндометрии 5 недель гестации визуализировались изолированные и хаотично расположенные единичные (3-4) СА с существенно уменьшенными параметрами площади

(287[285;319] мкм<sup>2</sup>) и периметра (87,56[80;95] мкм) по сравнению с параметрами группы сравнения (таблицы 1, 2). Учитывая литературные данные [6] о положительном влиянии децидуализирующихся клеток эндометрия на процесс ремоделирования СА, можно предположить, что выявленное отставание трансформации сосудов связано с задержкой дифференцировки фибробластоподобных клеток gravidарного эндометрия при ПНБ на фоне ХЭ [12]. Отсутствие трансформации спиральных артерий установлено при неразвивающейся беременности, при этом спирализация имеет опережающий характер [13].

Нарушение спирализации сосудов эндометрия на протяжении 6-10 недель при ПНБ и ХЭ проявляется количественным уменьшением СА в клубках (4–8) и их изолированным расположением друг от друга. Другие исследователи [14] доказали недостаточность спирализации и трансформации СА при ранних спонтанных выкидышах.

Ремоделирование эндометриальных сегментов СА на 6-8 неделях беременности отстает от группы сравнения, поскольку лишь в 1-2 крупных артериях с площадью равной 895,8[616;1001] мкм<sup>2</sup> и периметром 149[137;160] мкм соединительнотканый компонент сосудистой стенки замещен фибриноидом лишь на 1/3. Стенки СА утолщены, просвет достоверно ( $p=0,0001$ ) меньше, чем в группе контроля (таблицы 1, 2). Трофобластическая инвазия в артерии среднего калибра, с S просвета 458,3[255;543] мкм<sup>2</sup> и P 75,60[63;87] мкм, на начальных этапах, при этом клетки эндоваскулярного трофобласта не проникают в просвет сосудов. Артерии мелкого калибра без признаков трансформации.

Поверхностная локализация в строме эндометрия интерстициальных клеток свидетельствует о трофобластической недостаточности [4]. Несостоятельность первой волны инвазии цитотрофобласта при ПНБ подтверждается достоверным снижением параметров площади ( $p=0,0001$ ) и периметра ( $p=0,0001$ ) СА (таблицы 1, 2). Недостаточность первой волны инвазии трофобласта при спонтанном выкидыше проявляется снижением площади артерий с завершённой трансформацией в 32 раза [15].

На 9-10 неделях беременности при привычном невынашивании на фоне ХЭ СА эндометрия, несмотря на внутригрупповое увеличение площади и периметра разнокалиберных сосудов, указанные параметры достоверно меньше, чем в группе сравнения (таблицы 1, 2). В крупных артериях, с S равной 1455[1343;1623] мкм<sup>2</sup> и P - 196,2[182;217] мкм, инвазия внутрисосудистого цитотрофобласта завершается образованием сливающихся очагов фибриноида на протяжении 1/3 периметра (таблица 3). В просвете артерий - единичные цитотрофобластические клетки. Артерии среднего и мелкого калибра не вовлечены в процесс трансформации. Согласно литературным данным [11], существенная задержка формирования внутрисосудистых цитотрофобластических «пробок» приводит к опережающему притоку материнской крови. Обогащенная кислородом кровь оказывает



токсическое действие, приводя к нарушениям пролиферации ворсинчатого трофобласта и ангиогенеза в ворсинах хориона, что в конечном итоге ведет к прерыванию беременности, ЗРП и/или преэклампсии.

К 11-12 неделям при ПНБ на фоне ХЭ максимальное количество СА в сосудистых «клубках» достигает 9, что в 1,9 раза меньше по сравнению с неосложненным течением беременности. Соединительнотканый компонент в стенках крупных артерий, с S просвета 3003[2594;4736] мкм<sup>2</sup> и периметром 276,6[225;330] мкм, замещен фибриноидом лишь на 2/3, в средних, с S равной 972[909;1189] мкм<sup>2</sup> и P - 143.4[121;184] мкм, на 1/3. В связи с недостаточной инвазией эндovasкулярного цитотрофобласта просветы сосудов, при сопоставлении с параметрами группы контроля, достоверно сужены, что подтверждается снижением параметров площади и периметра СА (таблицы 1, 2). Механизмы недостаточной инвазии сосудистого трофобласта практически не изучены. Однако известно, что глубина инвазии трофобласта и спирализация артерий зависят от состояния эндометрия. Фибропластические, склеротические изменения в эндометрии и СА в исходе хронического воспаления не только препятствуют глубокой инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта и спирализации, но и инвазии сосудистого трофобласта.

### **Заключение**

Сопоставление морфологических изменений на протяжении 5-12 недель в гравидарном эндометрии при физиологическом течении и привычном невынашивании беременности, сопровождающемся хроническим эндометритом, свидетельствует о существенной задержке спирализации и нарушении фаз ремоделирования эндометриальных сегментов спиральных артерий в первую волну инвазии сосудистого цитотрофобласта, что, вероятно, является одной из причин постимплантационного прерывания беременности в ранние сроки.

### **Список литературы**

1. Sahasrabudhe N., Mobasseri M., Reznik S., Williams Z. Chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Current obstetrics and gynecology reports. 2017. vol. 6. no. 1. P. 55-61.
2. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U., Ziegler D., Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Reprod sci. 2014. vol. 21. no. 5. P. 640–647.
3. Тетруашвили Н.К. Привычный выкидыш // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2017. № 4. С. 1-18.

4. Милованов А.П. Патология системы мать—плацента—плод: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 446 с.
5. Милованов А.П., Кириченко А.К. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности. Красноярск: Литера – принт, 2009. 188 с.
6. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biology of reproduction*. 2003. vol. 69. no. 1. P. 1-7.
7. Lykke J.A., Paidas M.J., Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstetrics gynecology*. 2009. vol. 113. no 6. P. 1217-1224.
8. Милованов А.П. Антифосфолипидный синдром как причина гибели эмбриона и плода // Труды III Съезда Российского общества детских патологов (Санкт-Петербург, 19-20 мая 2008 г.). СПб.: Издательство Петербургского государственного университета путей сообщения, 2008. С. 81-85.
9. Craven C.M., Morgan T., Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta*. 1998. vol. 19. P. 241-252.
10. Kaufmann P., Huppertz B., Frank H.G. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance. *Annals of anatomy*. 1996. vol. 178. P. 485-501.
11. Huppertz B. Trophoblast Invasion: Remodelling of Spiral Arteries and Beyond. In: Saito S. (eds) Preeclampsia. *Comprehensive gynecology and obstetrics*. Springer, Singapore. 2018. vol. 4. P. 47-62.
12. Фатеева Н.В., Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П. Особенности дифференцировки фибробластоподобных клеток при привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита // *Детская медицина Северо-Запада*. 2018. Т. 7. № 1. С. 326-327.
13. Перетятко Л.П., Фетисова И.Н., Голубева А.Л., Кузнецов Р.А., Рачкова О.В., Дюжев Ж.А., Липин М.А. Морфологические изменения эндометрия и ворсин хориона при неразвивающейся беременности // *Морфологические ведомости*. 2009. Т. 1. № 1-2. С.140-142.
14. Рачкова О.В., Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П. Морфологическая характеристика эндометрия и ворсинчатого хориона при спонтанном аборте и физиологической беременности // *Врач-аспирант*. 2011. Т. 45. № 2.3. С. 463-469.
15. Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П., Рачкова О.В., Круглова Л.В. Морфологическая характеристика эндометрия и ворсинчатого хориона при самопроизвольных абортах, вызванных урогенитальной инфекцией // *Вестник морфологии*. 2010. Т. 16. № 2. С. 316-320.