



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2013107142/15, 20.02.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
20.02.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 20.02.2013

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2014 Бюл. № 24

(45) Опубликовано: 10.12.2014 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Морфологическая характеристика хориона при спонтанных абортах хромосомной этиологии / Пальцев М.А., Горбачева Ю.В., Волощук И.Н. и др.//Архив патологии. 2004. №6. С.11-15. KZ 24999 A4, 15.12.2011 . UA 80125 U, 13.05.2013 . RU 2130185 C1, 10.05.1999 . КУЗНЕЦОВ Р. А. Патоморфология, профилактика и коррекция. плацентарной недостаточности у крыс (экспериментальное исследование). Автореф. дисс. к.м.н. Москва, 2008, 23с**

Адрес для переписки:

153045, г.Иваново, ул. Победы, 20, ФГБУ  
"Ивановский НИИ материнства и детства им.  
В.Н. Городкова", патентный отдел

(72) Автор(ы):

**Кузнецов Роман Александрович (RU),  
Перетятко Любовь Петровна (RU),  
Рачкова Ольга Вадимовна (RU),  
Круглова Лариса Викторовна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)**

**(54) СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФОРМ ПЕРВИЧНОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к патологической анатомии, и позволяет проводить морфологическую дифференциальную диагностику трофобластической, эндометриальной и смешанной формы первичной плацентарной недостаточности при самопроизвольном прерывании беременности в первом триместре. Способ заключается в том, что при иммуногистохимическом исследовании ворсинчатого хориона и децидуальных клеток gravidарного эндометрия оценивают индекс экспрессии сосудисто-эндотелиального (СЭФР) и трансформирующего (ТФР-β2) факторов роста.

При индексе экспрессии в ворсинчатом хорионе СЭФР, равном или менее 1,5 у.е., а ТФР-β2, равном или менее 1,4 у.е., диагностируют трофобластическую форму первичной плацентарной недостаточности. При индексе экспрессии в децидуальных клетках СЭФР, равном или менее 1,6 у.е., а ТФР-β2, равном или более 2,7 у.е., диагностируют эндометриальную форму первичной плацентарной недостаточности; при одновременном выявлении вышеуказанных критериев диагностируют смешанную форму первичной плацентарной недостаточности. Предлагаемый способ является

высокоинформативным, повышает качество гистологического заключения, способствует индивидуальному подходу к дальнейшей диагностике, лечению и реабилитации

репродуктивного здоровья женщины в зависимости от патогенетической формы плацентарной недостаточности. 3 пр.

R U 2 5 3 5 0 1 1 C 2

R U 2 5 3 5 0 1 1 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013107142/15, 20.02.2013**(24) Effective date for property rights:  
**20.02.2013**

Priority:

(22) Date of filing: **20.02.2013**(43) Application published: **27.08.2014** Bull. № 24(45) Date of publication: **10.12.2014** Bull. № 34

Mail address:

153045, g.Ivanovo, ul. Pobedy, 20, FGBU "Ivanovskij  
NII materinstva i detstva im. V.N. Gorodkova",  
patentnyj otdel

(72) Inventor(s):

**Kuznetsov Roman Aleksandrovich (RU),  
Peretjatko Ljubov' Petrovna (RU),  
Rachkova Ol'ga Vadimovna (RU),  
Kruglova Larisa Viktorovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
uchrezhdenie "Ivanovskij nauchno-  
issledovatel'skij institut materinstva i detstva  
imeni V.N. Gorodkova" Ministerstva  
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC TECHNIQUE FOR PRIMARY PLACENTAL INSUFFICIENCY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to pathologic anatomy, and enables providing the morphological differential diagnosis of trophoblastic, endometrial and mixed forms of primary placental insufficiency in spontaneous miscarriage in the first trimester. The technique consists in performing an immunohistological analysis of the villous chorion and decidual cells of the gravidary endometrium to evaluate a vascular endothelial expression index (VEEI) and the transforming growth factor (TGF- $\beta$ 2). If the VEEI villous chorion expression index is 1.5 standard units or less, while the TGF- $\beta$ 2 expression index is 1.4 standard units or less, the trophoblastic form of primary

placental insufficiency is diagnosed. If the VEEI decidual cell expression index is 1.6 standard units or less, while TGF- $\beta$ 2 is 2.7 standard units or more, the endometrial form of primary placental insufficiency is diagnosed; if observing the above values simultaneously, the mixed form of primary placental insufficiency is diagnosed.

EFFECT: presented method is high-informative, increases the quality of a pathology report, promotes an individual approach to the further diagnosing, treatment and rehabilitation of the female reproductive health depending on the pathogenetic form of placental insufficiency.

3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к патологической анатомии, и позволяет проводить морфологическую дифференциальную диагностику трофобластической, эндометриальной и смешанной формы первичной плацентарной недостаточности при самопроизвольном прерывании беременности в первом триместре.

5     Актуальность

Актуальность предлагаемого способа определяется тем, что первичная плацентарная недостаточность является основной причиной самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре, удельная доля которого составляет, по оценке разных авторов, 75-80% от числа всех репродуктивных потерь. Применение заявляемого способа  
10     позволяет не только проводить морфологическую диагностику первичной плацентарной недостаточности, но и в каждом случае установить ее патогенетическую форму с целью разработки индивидуального подхода к дальнейшей диагностике и коррекции нарушений репродуктивной функции женщины.

Известен способ диагностики хронической плацентарной недостаточности, согласно  
15     которому при уровне фактора роста плаценты в крови 126-315 пкг/мл; уровне термостабильной щелочной фосфатазы 67-233 Ед/л; содержании лимфоцитов СД95+ 31-74%; концентрации ФНО $\alpha$  220-1710 пкг/мл диагностируют хроническую плацентарную недостаточность (Патент №2313795. Российская Федерация. Способ  
20     диагностики хронической плацентарной недостаточности. / Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В., и др. // Изобретения. Полезные модели. - 2007. - №36). Однако способ разработан для хронической плацентарной недостаточности, развивающейся в третьем триместре беременности. Является неморфологическим методом, о наличии плацентарной недостаточности судят косвенно, по факторам, определяемым в периферической крови. Не учитывается патогенетическая неоднородность синдрома.

Известно несколько способов диагностики плацентарной недостаточности с помощью  
25     ультразвукового исследования. Способ ранней диагностики плацентарной недостаточности, основанный на проведении доплерометрии спиральных артерий у беременных женщин в 20-24 недели гестации. При отношении индексов резистентности в спиральных артериях периферической к центральной части плаценты менее 1,0  
30     диагностируют плацентарную недостаточность (Патент №2257850. Российская Федерация. Способ ранней диагностики плацентарной недостаточности. / Посисеева Л.В., Зимина С.И., Перетятко Л.П., и др. // Изобретения. Полезные модели. - 2005. - №22). Способ диагностики фетоплацентарной недостаточности путем оценки системного и плацентарного кровотока при ультразвуковом доплерометрическом исследовании.  
35     Высчитывают плодово-материнский гематологический индекс, на основании которого судят о наличии фетоплацентарной недостаточности (Патент №2402271. Российская Федерация. Способ диагностики фетоплацентарной недостаточности. / Тривоженко О.В., Евтушенко И.Д. // Изобретения. Полезные модели. - 2010. - №30). Недостатками ультразвуковых методов являются: использование дорогостоящего оборудования,  
40     хронологические рамки, не позволяющие проводить диагностику первичной плацентарной недостаточности в первом триместре.

Наиболее близким по техническому решению является используемый в патологоанатомической практике способ дифференциальной диагностики первичной  
45     плацентарной недостаточности в первом триместре при самопроизвольных абортах (Морфологическая характеристика хориона при спонтанных абортах хромосомной этиологии / Пальцев М.А., Горбачева Ю.В., Волощук И.Н. и др. // Архив патологии. - 2004. - №6. - С.11-15). Способ осуществляется путем иммуногистохимического исследования ворсинчатого хориона с определением уровня экспрессии протеина Ki-

67 (маркера пролиферации) и протеина p53 (маркера апоптоза). При индексе пролиферации вневорсинчатого цитотрофобласта менее 4,2 и индексе апоптоза ворсинчатого цитотрофобласта выше 26,2 диагностируют самопроизвольный аборт с патологическим кариотипом, при других значениях индексов пролиферации и апоптоза - самопроизвольный аборт с нормальным кариотипом. Способ имеет ряд недостатков: оцениваются неспецифические факторы (пролиферация и апоптоз), не учитывает состояние гравидарного эндометрия, не проводится дифференциальная диагностика других форм первичной плацентарной недостаточности.

Указанные недостатки перечисленных способов предлагается устранить в заявляемом способе.

Заявляемым техническим результатом является разработка способа морфологической дифференциальной диагностики трофобластической, эндометриальной и смешанной форм первичной плацентарной недостаточности при самопроизвольном прерывании беременности в первом триместре. Технический результат достигается тем, что при иммуногистохимическом исследовании ворсинчатого хориона и децидуальных клеток гравидарного эндометрия оценивают индекс экспрессии сосудисто-эндотелиального (СЭФР) и трансформирующего (ТФР-β2) факторов роста. При индексе экспрессии в ворсинчатом хорионе СЭФР, равном или менее 1,5 у.е., а ТФР-β2, равном или менее 1,4 у.е., диагностируют трофобластическую форму первичной плацентарной недостаточности; при индексе экспрессии в децидуальных клетках СЭФР, равном или менее 1,6 у.е., а ТФР-β2, равном или более 2,7 у.е., диагностируют эндометриальную форму первичной плацентарной недостаточности; при одновременном выявлении вышеуказанных критериев диагностируют смешанную форму первичной плацентарной недостаточности.

Отличительные признаки способа

Установлены дифференциально-диагностические параметры экспрессии СЭФР и ТФР-β2 в ворсинчатом хорионе и децидуальных клетках гравидарного эндометрия. При индексе экспрессии в ворсинчатом хорионе СЭФР, равном или менее 1,5 у.е., а ТФР-β2, равном или менее 1,4 у.е., диагностируют трофобластическую форму первичной плацентарной недостаточности; при индексе экспрессии в децидуальных клетках СЭФР, равном или менее 1,6 у.е., а ТФР-β2, равном или более 2,7 у.е., диагностируют эндометриальную форму первичной плацентарной недостаточности; при одновременном выявлении вышеуказанных критериев диагностируют смешанную форму первичной плацентарной недостаточности.

Новизна способа

Впервые предложен способ морфологической дифференциальной диагностики трофобластической, эндометриальной и смешанной форм первичной плацентарной недостаточности, основанный на оценке результатов иммуногистохимической реакции с антителами к СЭФР и ТФР-β2. Дифференциальная диагностика первичной плацентарной недостаточности при самопроизвольном прерывании беременности в первом триместре будет способствовать разработке индивидуального подхода к дальнейшему лечению и реабилитации репродуктивного здоровья женщины в зависимости от патогенетической формы плацентарной недостаточности.

Факторы роста играют одну из ведущих ролей в регуляции процессов имплантации, плацентации и раннего эмбриогенеза в первом триместре беременности. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) обнаруживают в высоких концентрациях как в периферической крови беременных женщин, так и в тканях развивающейся плаценты и эндометрии (Иммунологическая загадка беременности / Под ред. Сотниковой Н.Ю.

- Иваново: Изд-во МИК, 2005. - 276 с.). Его продукция осуществляется клетками плаценты (синцитио- и цитотрофобласт, стромальные клетки ворсин), а также децидуальными клетками и эндотелиоцитами (Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy / Schiessl B., Innes V.A., Vulmer J.N., et al. // *Placenta*. - 2009. - Vol.30, №1. - P.79-87). Под контролем СЭФР находится не только васкуляризация ворсинчатого хориона. Показано, что вышеуказанный фактор стимулирует рост плацентарной ткани, контролирует процессы дифференцировки и пролиферации цитотрофобласта, активизирует цитотрофобластическую инвазию в гравидарный эндометрий (The effects of angiogenic growth factors on extravillous trophoblast invasion and motility / Lash G.E., Cartwright J.E., Whitley G. StJ., et al. // *Placenta*. - 1999. - Vol.20, №8. - P.661-667). Последний процесс является ключевым для ранних и последующих сроков беременности, поскольку инвазия клеток цитотрофобласта приводит к гестационному ремоделированию спиральных артерий матки (эндометриальных и миометриальных сегментов), преобразуя их в маточно-плацентарные артерии, т.е. обеспечивает установление адекватного маточно-плацентарного кровотока (Милованов А.П., Кириченко А.К. Цитотрофобластическая инвазия - ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности. - Красноярск: Литера-принт, 2009. - 188 с.). Данные о характере продукции СЭФР при плацентарной недостаточности и невынашивании беременности противоречивы: существуют исследования, демонстрирующие как снижение уровня экспрессии СЭФР (Expression of angiogenesis - and apoptosis-related genes in chorionic villi derived from recurrent pregnancy loss patients / Choi H.K., Choi B.C., Lee S.H., et al. // *Molecular Reproduction and Development*. - 2003. - Vol.66, №1. - P.24-31), так и, напротив, повышение (Крукиер И.И. Погорелова Т.Н. Продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста и эндотелина в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной беременности. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. - 2006. - Т.141, №2. - С.177-179). Различия, по нашему мнению, обусловлены рядом причин: применяемая методика, срок беременности, исследуемый материал (периферическая кровь, плацентарная ткань, эндометрий).
- Трансформирующий фактор роста (ТФР- $\beta$ 2) в настоящее время рассматривается в качестве основного иммуносупрессивного цитокина, обеспечивающего иммунную толерантность материнского организма к чужеродным антигенам плода (Nagaeva O., Jonsson L., Mincheva-Nilsson L. Dominant IL-10 and TGF- $\beta$ 2 mRNA expression in  $\gamma\delta$ T cells of human early pregnancy decidua suggests immunoregulatory potential // *American Journal of Reproductive Immunology*. - 2002. - Vol.48, №1. - P.9-17). По признаку продукции ТФР- $\beta$ 2 среди иммунных клеток выделяют регуляторные Т-лимфоциты. Однако, кроме лимфоцитов ТФР- $\beta$ 2 обнаруживают в синцитио- и цитотрофобласте, а также стромальных децидуальных клетках эндометрия (Transforming growth factor beta expression in human placenta and placental bed during early pregnancy / Simpson H., Robson S.C., Vulmer J.N., et al. // *Placenta*. - 2002. - Vol.23, №1. - P.44-58). Другой не менее важной функцией ТФР- $\beta$ 2, осуществляемой в зоне плацентации гравидарного эндометрия, является ограничение цитотрофобластической инвазии (Graham C.H. Effect of transforming growth factor-beta on the plasminogen activator system in cultured first trimester human cytotrophoblasts // *Placenta*. - 1997. - Vol.18, №2-3. - P.137-143). Исследованиями показано, что ТФР- $\beta$ 2 блокирует активность матричных металлопротеиназ цитотрофобластических клеток посредством увеличения продукции тканевого ингибитора (TIMP-1) (Cytokine-mediated regulation of 92-kilodalton type IV collagenase, tissue inhibitor or metalloproteinase-1 (TIMP-1), and TIMP-3 messenger ribonucleic acid expression in human endometrial stromal cells / Huang

Н.У., Wen Y., Irwin J.C., et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 1998. - Vol.83, №5. - P.1721-1729). Данные о характере изменений экспрессии ТФР-β2 при патологии беременности также противоречивы. На основании снижения уровня ТФР-β2 в сыворотке крови у женщин во втором триместре беременности прогнозируют невынашивание (Патент №2340899. Российская Федерация. Способ прогнозирования невынашивания во втором триместре беременности. / Левченко М.В., Орлов В.И. // Изобретения. Полезные модели. - 2008. - №34). При повышении уровня ТФР-β2, начиная с 5-й недели гестации, прогнозируют развитие фетоплацентарной недостаточности (Патент №2238567. Российская Федерация. Способ прогнозирования фетоплацентарной недостаточности. / Орлов А.В., Крукмер И.И., Погорелова Т.Н. и др. // Изобретения. Полезные модели. - 2004. - №29). Исследованиями, проведенными при угрозе и самопроизвольном прерывании беременности в первом триместре, показано повышение спонтанной продукции ТФР-β2 лимфоцитами как периферической крови, так и базальной децидуальной оболочки, однако общий уровень ТФР-β2 в экстрактах децидуальной ткани снижен по сравнению с неосложненным течением беременности (Иммунологическая загадка беременности / Под ред. Сотниковой Н.Ю. - Иваново: Изд-во МИК, 2005. - 276 с.).

Поскольку в процессе плацентации на ранних сроках беременности происходит тесное взаимодействие и интеграция развивающихся внезародышевых структур и базального эндометрия с формированием в последующем базальной пластинки плаценты и плацентарного ложа, то, вероятно, причиной развития первичной плацентарной недостаточности при самопроизвольном аборте является морфо-функциональная несостоятельность как трофобласта, так и эндометрия.

Трофобластическая недостаточность характеризуется выраженной задержкой роста и дифференцировки ворсинчатого хориона с преобладанием аваскуляризованных ворсин и редукцией ворсинчатого цитотрофобласта, а также слабовыраженной трофобластической инвазией в эндометрий. Резкое снижение индекса экспрессии СЭФР (равного или менее 1,5 у.е.) и ТФР-β2 (равного или менее 1,4 у.е.) в ворсинчатом хорионе отражает, по нашему мнению, функциональную недостаточность трофобласта вследствие его первичного повреждения, связанного прежде всего с генетическими аномалиями. Вышеуказанные значения индекса экспрессии обоих факторов роста предлагаем использовать в качестве диагностического критерия трофобластической формы первичной плацентарной недостаточности.

Эндометриальная недостаточность при самопроизвольном прерывании беременности в ранние сроки связана, прежде всего, с гормональными нарушениями и, в частности, с недостаточностью гравидарного желтого тела. Морфологический субстрат несостоятельности эндометрия составляют незавершенная децидуализация стромы эндометрия, неполноценная секреторная трансформация эндометриальных желез, слабая спирализация артерий эндометрия. Децидуальные клетки эндометрия посредством продукции факторов роста и других цитокинов оказывают регулирующее влияние на дифференцировку ворсинчатого хориона и цитотрофобластическую инвазию. По нашему мнению, иммуногистохимические признаки эндометриальной недостаточности при самопроизвольных абортах в первом триместре сочетают снижение экспрессии децидуоцитами СЭФР, оказывающего стимулирующее влияние на васкуляризацию, рост, дифференцировку ворсинчатого хориона и ремоделирование спиральных артерий, с одновременным увеличением экспрессии ТФР-β2, ингибирующим, как было сказано выше, цитотрофобластическую инвазию в эндометрий. Критериями эндометриальной формы первичной плацентарной недостаточности, согласно результатам проведенного

исследования, являются значение индекса экспрессии СЭФР в децидуальных клетках, равного или менее 1,6 у.е., а индекса экспрессии ТФР-β2, равного или более 2,7±0,08 у.е.

5 В ряде случаев самопроизвольного прерывания беременности при наличии, как правило, базального и париетального эндометрита и нарушениях дифференцировки ворсинчатого хориона с преобладанием склерозированных ворсин профиль экспрессии СЭФР и ТФР-β2 в ворсинах хориона и децидуальных клетках сочетает признаки трофобластической и эндометриальной несостоятельности, что позволяет на основании иммуногистохимического исследования и вышеуказанных критериев диагностировать смешанную форму первичной плацентарной недостаточности.

10 Таким образом, иммуноморфологическое исследование ворсинчатого хориона и гравидарного эндометрия с изучением экспрессии двух факторов роста (СЭФР и ТФР-β2) при самопроизвольных абортах в первом триместре позволяет дифференцировать три различные по патогенезу формы первичной плацентарной недостаточности: трофобластическую, эндометриальную и смешанную.

Способ осуществляется следующим образом.

15 Материал, полученный путем выскабливания полости матки при самопроизвольном прерывании беременности в первом триместре, фиксируют в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов. После гистологической проводки кусочки ткани заливают в парафин, изготавливают срезы толщиной 5 мкм, содержащие фрагменты ворсинчатого хориона и гравидарного эндометрия. Иммуногистохимическую реакцию проводят с использованием первичных антител фирмы Santa Cruz Biotechnology (моноклональные анти-VEGF антитела (клон С-1) в рабочем разведении 1:200 и поликлональные анти-ТОР-β2 антитела в рабочем разведении 1:400) и системы детекции LSAB + System HRP (Dako) по следующему протоколу:

1. Депарафинирование.
2. Демаскировка антигенных структур путем кипячения в скороварке в цитратном буфере рН 6,0 в течение 10 минут, остывание до комнатной температуры.
3. Блокирование эндогенной пероксидазы - инкубация с 3% перекисью водорода 20 минут во влажной камере при комнатной температуре.
4. Инкубация с первичными антителами в течение 20 часов (на ночь) во влажной камере при температуре +4°C.
5. Инкубация с вторичными биотинилированными антителами 20 минут во влажной камере при комнатной температуре.
- 35 6. Инкубация со стрептавидин-пероксидазным комплексом 20 минут во влажной камере при комнатной температуре.
7. Реакция с DAB-хромогеном 3 минуты при комнатной температуре.
8. Докраска ядер гематоксилином, заключение срезов. После каждого этапа срезы промывают в фосфатном буфере рН 7,4.

40 Оценку иммуногистохимической реакции проводят путем подсчета индекса экспрессии на 100 хориальных ворсин и 100 децидуальных клеток в 10 полях зрения микроскопа при увеличении ×100 и ×400 соответственно.

Предварительно оценивают интенсивность иммуногистохимической реакции в баллах по следующему алгоритму:

45 0 баллов - отсутствие реакции;

1 балл - слабое или умеренное окрашивание только цитотрофобластического слоя эпителиального покрова ворсин / слабое окрашивание цитоплазмы децидуальных клеток;



2 балла - слабое или умеренное окрашивание ворсинчатого синцитио- и цитотрофобласта / умеренное окрашивание цитоплазмы децидуальных клеток;

3 балла - выраженное окрашивание синцитио-, цитотрофобласта и стромы ворсин / выраженное окрашивание цитоплазмы децидуальных клеток.

5 Индекс экспрессии изучаемых факторов высчитывают по формуле:

$$\text{Индекс экспрессии} = \sum P(i) \cdot i / 100,$$

где  $i$  - интенсивность реакции в баллах от 0 до 3;

$P(i)$  - процент структур (ворсин хориона или децидуальных клеток), окрашенных с разной интенсивностью.

10 При индексе экспрессии СЭФР и ТФР- $\beta$ 2 в ворсинчатом хорионе, равном или менее 1,5 у.е. и равном или менее 1,4 у.е. соответственно, диагностируют трофобластическую форму первичной плацентарной недостаточности; при индексе экспрессии СЭФР в децидуальных клетках, равном или менее 1,6 у.е., а ТФР- $\beta$ 2, равном или более 2,7 у.е., диагностируют эндометриальную форму первичной плацентарной недостаточности;

15 при одновременном выявлении вышеуказанных критериев диагностируют смешанную форму первичной плацентарной недостаточности.

Сущность способа поясним следующими примерами.

#### Пример 1

Женщина Г-ва, 32 лет. Начавшийся самопроизвольный выкидыш в сроке 9 недель.

20 В анамнезе 2 беременности: 1 искусственный аборт, 1 самопроизвольный выкидыш в раннем сроке. В стационаре выполнено выскабливание полости матки.

При гистологическом исследовании отмечено преобладание крупных аваскуляризированных ворсин с отеком стромы, эпителиальный покров истончен в результате почти полного отсутствия цитотрофобластического слоя. В компактном

25 слое gravidарного эндометрия преобладают промежуточные децидуальные клетки, скудная диффузная инфильтрация лимфоцитами. В спонгиозном слое - вытянутые и пилообразные эндометриальные железы со светлым цилиндрическим эпителием. В зоне плацентации определяются небольшие разрозненные депозиты фибриноида, единичные

клетки инвазивного цитотрофобласта в поверхностных отделах компактного слоя.

30 Проведено иммуногистохимическое исследование. Индекс экспрессии в ворсинах хориона составил: СЭФР - 1,3 у.е., ТФР- $\beta$ 2 - 1,4 у.е. Индекс экспрессии в децидуальных клетках составил: СЭФР - 2,3 у.е., ТФР- $\beta$ 2 - 2,1 у.е. Согласно заявляемому способу диагностирована трофобластическая форма первичной плацентарной недостаточности. Даны рекомендации к генетическому обследованию супружеской пары.

35 Пример 2

Женщина Б-ва, 26 лет. Начавшийся самопроизвольный выкидыш в сроке 9 недель. Беременность первая. Выполнено выскабливание полости матки.

При гистологическом исследовании выявлено преобладание гиповаскуляризированных ворсин с незавершенным дихотомическим делением с

40 формированием синцитиальных почек и свободных симпластов. Цитотрофобластический слой в эпителии отдельных ворсин редуцирован. Признаки дифференцировки стволовых ворсин отсутствуют. В строме gravidарного эндометрия преобладают веретенообразные предецидуальные клетки, эндометриальные артерии слабо спирализованы, железы вытянутые и округлые с гладким внутренним контуром.

45 При проведении иммуногистохимического исследования индекс экспрессии в ворсинах хориона составил: СЭФР - 1,9 у.е., ТФР- $\beta$ 2 - 2,1 у.е. Индекс экспрессии в децидуальных клетках составил: СЭФР - 1,6 у.е., ТФР- $\beta$ 2 - 2,8 у.е. Согласно заявляемому способу диагностирована эндометриальная форма первичной плацентарной недостаточности.

Даны рекомендации о первоочередном исследовании гормональной функции системы гипоталамус-гипофиз-яичники.

#### Пример 3

Женщина К-ва, 20 лет. Начавшийся самопроизвольный выкидыш в сроке 12 недель.  
5 Беременность вторая, 1-я - искусственный аборт. Выполнено выскабливание полости матки.

При гистологическом исследовании диагностировано нарушение дифференцировки ворсинчатого хориона с преобладанием склерозированных аваскуляризированных ворсин. Гравидарный эндометрий с очаговыми некрозами и диффузной инфильтрацией  
10 полиморфно-ядерными лейкоцитами в компактном слое. В спонгиозном слое обнаружены очаговые перигландулярные воспалительные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов. Децидуализация стромы эндометрия недостаточна: преобладают промежуточные децидуальные и предецидуальные клетки.

При проведении иммуногистохимического исследования индекс экспрессии СЭФР  
15 в ворсинах хориона составил: - 1,2 у.е., ТФР-β2 в ворсинах хориона - 1,1 у.е. Индекс экспрессии в децидуальных клетках составил: СЭФР - 1,4 у.е., ТФР-β2 - 2,7 у.е. Согласно заявляемому способу диагностирована смешанная форма первичной плацентарной недостаточности. Даны рекомендации к диагностике генитальных инфекций и проведению антибактериальной и противовоспалительной терапии.

20 Преимущества способа

1. Является объективным иммуноморфологическим методом дифференциальной диагностики патогенетических форм первичной плацентарной недостаточности: трофобластической, эндометриальной и смешанной.

2. Проводится прямая оценка состояния ворсинчатого хориона и децидуальных  
25 клеток гравидарного эндометрия на местном уровне.

3. В диагностике используются специфические для ворсинчатого хориона и децидуальных клеток ростовые факторы, непосредственно контролирующие процессы развития плаценты в первом триместре.

4. Повышает качество гистологического заключения и позволяет в индивидуальном  
30 порядке определить первоочередные мероприятия диагностики и реабилитации нарушений репродуктивной функции.

5. Заявленный способ высокоинформативен и прост в осуществлении оценки результатов.

#### 35 Формула изобретения

Способ морфологической дифференциальной диагностики форм первичной плацентарной недостаточности при самопроизвольном прерывании беременности в первом триместре путем иммуногистохимического исследования ворсинчатого хориона, отличающийся тем, что дополнительно исследуют децидуальные клетки гравидарного  
40 эндометрия, при этом оценивают индекс экспрессии сосудисто-эндотелиального и трансформирующего факторов роста, и при индексе экспрессии в ворсинчатом хорионе сосудисто-эндотелиального фактора роста, равном или менее 1,5 у.е., а трансформирующего фактора роста, равном или менее 1,4 у.е., диагностируют трофобластическую форму первичной плацентарной недостаточности; при индексе  
45 экспрессии в децидуальных клетках сосудисто-эндотелиального фактора роста, равном или менее 1,6 у.е., а трансформирующего фактора роста, равном или более 2,7 у.е., диагностируют эндометриальную форму первичной плацентарной недостаточности; при одновременном выявлении вышеуказанных критериев диагностируют смешанную

форму первичной плацентарной недостаточности.

5

10

15

20

25

30

35

40

45