

УДК: 618.5-06:616.24-002.5

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ВАГІТНИХ З АНЕМІЄЮ, ІНФІКОВАНИХ МІКОБАКТЕРІЯМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Польова С.П., Давиденко І.С.*

Кафедра акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології, *кафедра патологічної анатомії та судової медицини Буковинського державного медичного університету (Театральна пл., 2, м.Чернівці, 58000, Україна)

Резюме. На підставі клініко-морфологічного аналізу встановлено, що у вагітних із залізодефіцитною анемією, інфікованих мікобактеріями туберкульозу, плацентарна недостатність характеризується поєднанням ознак незрілості хоріального дерева та тривалої альтерації різних плацентарних структур на фоні специфічного або неспецифічного туберкульозного запалення посліду. Зазначені морфологічні зміни є проявом хронічної недостатності плаценти з порушенням, у першу чергу, гормональної функції трофобласта та несприятливими змінами фетального і материнського кровоносних руслів у плаценті. Існує чітка залежність патології плаценти від ступеня тяжкості анемії.

Ключові слова: анемія, туберкульоз, вагітність, плацентарна недостатність.

Вступ

Проблема захворюваності на туберкульоз серед жінок дитородного віку посіла чільне місце серед екстрагенітальної патології. Туберкульоз веде себе агресивно, вражаючи всі версти населення, причому, слід відмітити його негативний вплив на перебіг вагітності та виникнення ускладнень. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) на фоні туберкульозного ураження та інтоксикації залишається основним ускладненням вагітності [Гусева, 2006; Казюкова с соавт., 2006]. Зважаючи на динамічну ферокінетику під час вагітності втрати заліза становлять 700-900 мг [Орджоникидзе с соавт., 2006; Серов, 2006]. ЗДА середнього та тяжкого ступенів реєструється у 3 рази частіше при наявності деструктивних форм туберкульозу у вагітних, а ступінь тяжкості ЗДА корелює з активністю й розповсюдженням туберкульозного процесу.

Наявність анемії, викликаної туберкульозним ураженням, часто сприяє змінам у плаценті, порушуючи її функцію, а фетоплацентарна недостатність вважається постійним супутником у вагітних з екстрагенітальною патологією та ускладненнями вагітності. Оскільки функціональна неспроможність плаценти є основною причиною порушень стану плода, слід впроваджувати нові наукові методи досліджень для профілактики акушерських ускладнень [Кулаков с соавт., 2004; Польова, 2005; Давиденко, Задорожна, 2005].

Мета роботи: встановити морфологічні особливості плаценти при плацентарній недостатності у вагітних із залізодефіцитною анемією, інфікованих мікобактерією туберкульозу на фоні специфічного або неспецифічного туберкульозного запалення посліду.

Матеріали та методи

Проведено клінічний аналіз 86 карт вагітних та історій пологів жінок, інфікованих мікобактеріями туберкульозу (МБТ), за період з 2000 по 2007 роки. Проаналізовано стан ФПН, перебіг даної вагітності та внутрішньо-утробний стан плода за умов поєднання екстрагенітальної патології: анемії та туберкульозного ураження вагітних. Обстеження проводили відповідно до Наказу МОЗ

України № 503 від 28.12.2002 року. Функціональний стан ФПК оцінювали за допомогою ІФА тест-систем, стан ФПК та біофізичну активність плода визначали за результатами ультразвукового дослідження (УЗД) апаратом Aloka-1100, оцінку стану плода проводили за шкалою Апгар.

Матеріал для гістопатологічних досліджень (шматочки плаценти) фіксували 22 години у 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, а після зневодження у висхідній батареї етанолу заливали в парафін. На парафінованих зрізах завтовшки 5 мкм ставили імуногістохімічну реакцію з первинними антитілами виробника DakoCytomation (Denmark-USA) проти гормону плацентарного лактогена. Для візуалізації первинних антитіл, які приєдналися до відповідних антигенів на структурах плаценти, застосовували стрептавідин-біотинову систему візуалізації LSAB2 з діамінобензидином вищевказаного виробника.

За допомогою мікроскопа ЛЮАМ-Р8 та цифрової камери Olympus C740UZ оптичні зображення ХВ переводили у цифрові (формат комп'ютерного графічного файлу TIFF без компресії), а останні аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми ВидеоТест - Размер 5.0 (ООО Видеотест, Санкт-Петербург, Росія) з вимірюванням зондовим методом показника "оптична щільність" (метод комп'ютерної мікроденситометрії) у позитивно забарвлених ділянках цитоплазми трофобласта ХВ [Давиденко, Задорожна, 2005]. Зазначений показник кількісно віддзеркалює концентрацію гормону, тому застосовували параметричні методи статистики. Зокрема, статистичні порівняння між групами дослідження здійснювали за допомогою критерію Ньємена-Кейлса (адекватного для задачі порівняння між кількома вибірками), попередньо перевіривши гіпотезу про нормальність розподілу у вибірках за методом Уїлкі-Хана-Шапіро. Статистичні обрахунки виконані за допомогою ліцензійних копій комп'ютерних програм Statistica® (StatSoft, Inc., Release 5.1, 1996) та Primer of Biostatistics, Version 4.03, by S.A.Glanz, 1998.

З оглядовою метою інші зрізи фарбували гематоксином та еозином, а для оцінки стану сполучнотканинних волокон, базальних мембран та відкладань фібрину (фібриноїду) - хромотропом 2Б - світловим зеленим з дофарбуванням залізним гематоксином Бруссі. З метою ідентифікації кислотостійких бактерій (якими є мікобактерії туберкульозу) застосовували методику Ціль-Нільсена з наступною бактеріоскопією препаратів з масляною імерсією (імерсійний об'єктив 100 \times).

Результати. Обговорення

Ретроспективний аналіз захворюваності на туберкульоз вагітних показав, що дисемінований туберкульоз легень мав місце у 53 жінок, вогнищевий - у 22 та фіброзно-кавернозний у 11. Первинний туберкульоз спостерігався у 63 жінок, вторинний - у 23. Активізація туберкульозного процесу під час вагітності спостерігалась у 7 жінок, виділення МБТ під час вагітності й пологів - у 5 пацієнок. Специфічне лікування до вагітності отримували 68 пацієнок. Флюорографічне обстеження після пологів проводили всім породіллям.

Вагітність в обох групах найчастіше ускладнювалася анемією. У вагітних основної групи анемія II ступеня відмічалася у 2,7 раза, а III ступеня у 4,8 раза частіше, ніж у контрольній групі. Анемія вагітних, інфікованих МБТ, носила змішаний характер. У контрольній групі переважали вагітні з анемією I ступеня (Hb 109-90 г/л), яка піддавалася медикаментозній корекції. Аналіз ускладнень вагітності показав, що у хворих на туберкульоз фетоплацентарна недостатність траплялася у 6,5 раза частіше, ніж у контрольній групі, загроза передчасних пологів - у 2,7 раза, токсикоз першої половини вагітності - у 1,9 раза. ФПН у 90,2% випадків супроводжувала вагітність на тлі перенесеного туберкульозу, а у 79,2% - хронічна ФПН.

Задовільний стан ФПК був у 34,4% вагітних, інфікованих МБТ, підтверджено ультразвуковим дослідженням. У 33,6% відмічали різну патологію плаценти: гіпер- або гіпоплазію, наявність кальцинатів, передчасне або уповільнене її дозрівання.

Для оцінки стану ФПК у 33-34 тижні вагітності проводили доплерометричне дослідження. У переважній більшості вагітних (59 осіб) діагностували патологічні криві кровотоку в маткових та спіральних артеріях із невисокими значеннями діастолічного компонента. При тому, якісні показники кровотоку перевищували на 28-30% фізіологічні величини. Індекси судинного опору переважали аналогічні у здорових вагітних на

32-35%, а дикротична зазублина у фазі ранньої діастолі свідчила про істотні порушення матково-плацентарного кровотоку у 13 вагітних, хворих на туберкульоз. Тільки у 11 вагітних не спостерігалися гемодинамічні порушення.

Зростання діастолічної швидкості кровотоку і зниження індексу судинного опору спостерігали у 17 вагітних, що клінічно відображало прогресування внутрішньоутробної гіпоксії плода. При тому реєструвалася висока резистентність течії крові в артерії пуповини та аорті плода. Виявлення у 26 вагітних ФПН із компенсованою і субкомпенсованою стадіями дозволило медикаментозно пролонгувати вагітність до 35-36 тижнів. У 9 вагітних з низьким матково-плацентарним кровотоком проведена терапія забезпечила нормалізацію плодово-плацентарної гемодинаміки, в результаті чого діти народилися живими із середньою оцінкою за Апгар 6-7 балів.

Гістопатологічне дослідження дозволило в одних випадках підтвердити туберкульозне ушкодження плаценти, в інших - з'ясувати морфофункціональні зміни у ворсинчастому хоріоні, які сприяють розвитку хронічної плацентарної недостатності.

У 16 (18,6%) досліджених плацентах мали місце специфічні морфологічні ознаки туберкульозного запалення плаценти: ділянки казеозного некрозу, локалізовані в базальній пластинці й оточені епітеліюідними клітинами, лімфоцитами та велетенськими багатоядерними

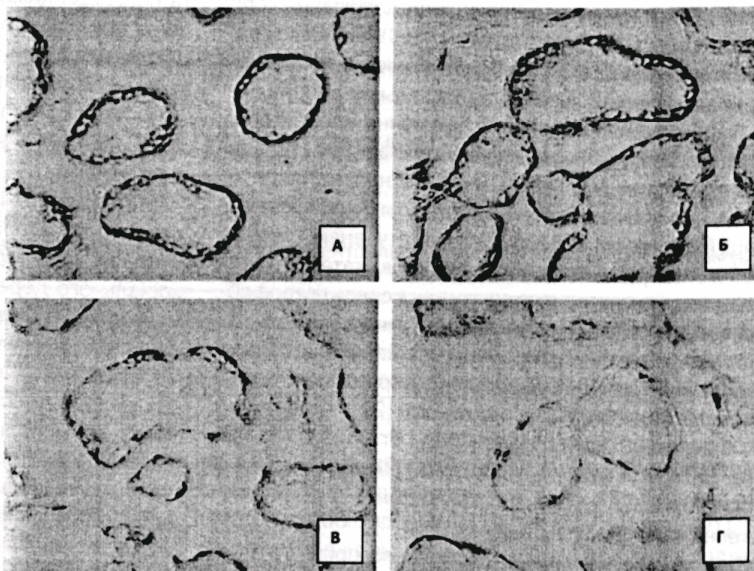


Рис. 1. Різна концентрація плацентарного лактогену у синцитіотрофобласті хоріальних ворсин плаценти. А) фізіологічна вагітність; Б), В), Г) анемія у вагітних, інфікованих мікобактерією туберкульозу відповідно I, II та III ст. Імуногістохімічна методику з первинними антитілами проти плацентарного лактогену та візуалізацією первинних антитіл стрептавідин-біотиновим методом із використанням діамінобензидину. Дофарбовування клітинних ядер не проведено для акцентування специфічного забарвлення. $\times 140$.

клітинами Лангганса. Кислотостійкі бактерії при фарбуванні гістологічних зрізів за методом Ціль-Нільсена підтверджували туберкульозний характер запалення.

В інших плацентах спостерігали явища неспецифічного віллузиту та інтервіллузиту зі злипанням ворсин або базального децидуїту у вигляді лімфоїдної інфільтрації з незначним вмістом поліморфноядерних лейкоцитів, венозним повнокров'ям та набряком тканин. Подекуди в базальній пластинці та на окремих хоріальних ворсинах траплялися дрібні вогнища коагуляційного некрозу з перифокальною перивазальною ексудативною або проліферативною реакцією. У таких плацентах, як і при специфічному туберкульозному запаленні, визначали незначну кількість кислотостійких бактерій.

Суттєвої кореляції між тяжкістю ЗДА та специфічністю запалення не виявлено. Проте, морфологічні ознаки плацентарної недостатності добре корелювали зі ступенем тяжкості ЗДА і були значно виражені при поєднанні ЗДА з туберкульозом.

Ознаки затримки дозрівання ворсинчастого хоріона були найбільш вираженими і являлись постійними ознаками плацентарної недостатності. Спостерігалася підвищена кількість проміжних незрілих хоріальних ворсин, нехарактерна персистенцією клітин Гофбауера та цитотрофобласта в проміжних зрілих та термінальних ворсинах, більша, ніж зазвичай, товщина синцитіотрофобласта. Поєднання ЗДА II-III ступенів з інфікуванням МБТ призвело до порушення дозрівання хоріальних ворсин у всіх спостереженнях. Лише у двох вагітних, інфікованих МБТ, з анемією I ступеня не було виявлено порушень дозрівання хоріальних ворсин.

Імуногістохімічно виявлено зниження концентрації плацентарного лактогену в синцитіотрофобласті, який є молекулярним маркером недостатності плаценти. Відмічалася пряма позитивна кореляція (коефіцієнт кореляції Пірсона $r=0,828$, $p<0,01$) між ступенем тяжкості анемії (концентрацією гемоглобіну крові матері) та концентрацією плацентарного лактогену в синцитіотрофобласті ворсин (рис. 1). Зокрема, оптична щільність забарвлення цитоплазми синцитіотрофобласта, яка віддзеркалює концентрацію плацентарного лактогену, становила: при фізіологічній вагітності (24 спостереження) - $0,341 \pm 0,0018$ ум.од., при ЗДА I ст. - $0,308 \pm 0,0021$ ум.од., при ЗДА II ст. - $0,142 \pm 0,0024$ ум.од., при ЗДА III ст. - $0,098 \pm 0,0027$ ум.од. (розбіжності між групами дослідження всі $p<0,001$).

Відстань між капілярами хоріальних ворсин та їх епітелієм не скорочувалась, що є характерним для завершення вагітності. Слід відмітити порушення утворення, так званих синцитіокапілярних мембран, що є ознакою стійкої гемодинамічної недостатності плаценти при по-

єднанні ЗДА з туберкульозом. Указані зміни найбільше проявляли себе при ЗДА III ступеня. Практично при всіх ступенях анемії відмічали стази в інтервіллових просторах плаценти з явищами складу еритроцитів та часткового їх зруйнування.

Незрілість хоріальних ворсин часто супроводжувалася збільшенням частоти та розмірів кальцинатів базальної пластинки, іноді хоріальної пластинки або ворсин. За умов поєднання туберкульозу та ЗДА при фарбуванні зрізів хромотропом-водним зеленим у плацентах спостерігався виражений дифузний склероз строми стовбурових ворсин. Окрім того, виражений склероз визначався і в окремих дрібних ворсинах, супроводжуючись повним зникненням кровоносних судин, що не дало можливості визначити тип таких ворсин (термінальні чи проміжні).

Посилене утворення синцитіальних вузликів та інтервіллових фібриноїдів відмічали у всіх плацентах від породіль, інфікованих мікобактеріями туберкульозу. Іноді відзначали посилене утворення фібриноїду Лангганса та Рора, що виражалось у потовщенні смуг фібриноїду, які вкривали базальну та хоріальну пластинки. Посилене утворення різних видів плацентарного фібриноїду може свідчити про більш активні імунопатологічні процеси при поєднанні туберкульозу та ЗДА у вагітних, що, вочевидь, пов'язано з одночасною комбінованою антигенною стимуляцією мікобактеріями туберкульозу та пошкодженими тканинами плодкових (хоріальні ворсини, хоріальна пластинка) та материнських структур (базальна пластинка, материнські еритроцити - спровокованих залізодефіцитним станом).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У вагітних із залізодефіцитною анемією, інфікованих мікобактеріями туберкульозу, плацентарна недостатність характеризується поєднанням ознак незрілості хоріального дерева та тривалої альтерації різних плацентарних структур на тлі специфічного або неспецифічного туберкульозного запалення посліду.

2. Зазначені морфологічні зміни є проявом хронічної недостатності плаценти з порушенням, в першу чергу, гормональної функції трофобласта та несприятливими змінами фетального і материнського кровоносного русла в плаценті. Такі порушення в плаценті часто призводять до ускладнень вагітності, пологів та пuerперія.

В подальшому планується з'ясувати молекулярно-генетичні причини порушення дозрівання хоріальних ворсин при анемії у вагітних, інфікованих мікобактеріями туберкульозу.

Література

Гусева С.А. Железодефицитная анемия - многогранность проблемы //Новости медицины и фармации.- 2006.- №19 (201).- С.15.

Давиденко І.С., Задорожна Т.Д. Иммуногистохимия плацентарного лактогена с помощью компьютерной микроденситометрии в синцитиот-

рофобласте плаценты в связи с железомдефицитной анемией беременных //Здоровье женщины.- 2005.- №2 (22).- С.35-38.

Казюкова Т.В., Левина А.А., Цветаева
Н.В. Регуляция метаболизма желе-
за //Педиатрия.- 2006.- №6.- С.94-
98.

Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тю-
тюник В.Л. Плацентарная недоста-
точность и инфекция.- М., 2004.-

494 с.

Орджоникидзе Н.В., Соколова М.Ю., Су-
лейманова И.Г. Современные ас-
пекты железодефицитной анемии у
беременных //Жіночий лікар.-
2006.- №6.- С.27-30.

Серов В.Н. Анемия при беременности //

Репродуктивное здоровье женщины.-
2006.- №1 (25).- С.63-68.

Польова С.П. Особливості перебігу по-
логів і пuerперію в жінок, які хворі-
ють на туберкульоз легень //Вісник
наук. досліджень.- 2005.- №2.-
С.114.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С АНЕМИЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА
Польова С.П., Давиденко И.С.

Резюме. На основании клинко-морфологического анализа установлено, что у беременных с железодефицитной анемией, инфицированных микобактериями туберкулеза, плацентарная недостаточность характеризуется сочетанием признаков незрелости хориального дерева и длительной альтерации разных плацентарных структур на фоне специфического либо неспецифического туберкулезного воспаления последа. Установленные морфологические изменения являются проявлением хронической недостаточности плаценты с нарушением, в первую очередь, гормональной функции трофобласта и неблагоприятными изменениями фетального и материнского кровеносного русла в плаценте. Существует четкая зависимость патологии плаценты от степени тяжести анемии.

Ключевые слова: анемия, туберкулез, беременность, плацентарная недостаточность.

CLINICO-MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN GRAVIDAS WITH ANEMIA INFECTED WITH TUBERCULOUS MYCOBACTERIA
Poliova S.P., Davydenko I.S.

Summary. It has been established on the basis of a clinico-morphological analysis that placental insufficiency is characterized with a combination of signs of the immaturity of the chorial tree and a prolonged alteration of various placental structures against a background of specific and nonspecific tuberculous inflammation of the afterbirth in gravidas with iron deficiency anemia infected with tuberculous mycobacteria. The mentioned morphologic changes is a manifestation of chronic placental insufficiency with a dysfunction, above all, of the hormonal function of the trophoblast and unfavorable changes of the fetal and maternal blood channel in the placenta. There exists a dependence of placental pathology on the degree of anemia severity.

Key words: anemia, tuberculosis, pregnancy, placental insufficiency.