

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Анна Валентиновна ЯКИМОВА¹, Лилия Александровна ЧЕРДАНЦЕВА², Александр Петрович НАДЕЕВ¹, Вячеслав Алексеевич ШКУРУПИЙ^{1,2}

¹ГУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

²ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН
630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

Проведено сравнительное морфологическое исследование последов и плодов у 51 беременной женщины, больных туберкулезом легких, и 30 здоровых беременных женщин после прерывания беременности при сроке 22-27 недель. Показано отставание массы и длины плодов у беременных женщин, больных туберкулезом легких, обусловленное развитием у них хронической плацентарной недостаточности при недостаточно выраженных компенсаторно-приспособительных процессах в плаценте. В плаценте при морфометрии ее структур отмечено увеличение объемной плотности межворсинчатого фибриноида, уменьшение ворсин, содержащих сосуды, что свидетельствует о нарушении их васкуляризации у беременных женщин, больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез легких у беременных, плацентарная недостаточность, гипотрофия плода.

Введение

Известно, что из общего числа случаев туберкулеза у женщин их заболеваемость в детородном возрасте превышает 41 % [1], а общая неонатальная заболеваемость у детей, рожденных от матерей, больных туберкулезом, составляет около 23 % [2]. Показано отрицательное действие заболеваний легких у беременных женщин на функции фетоплацентарного комплекса, что увеличивает заболеваемость плода и обуславливает рождение детей с низким весом и преждевременные роды у беременных. Нелеченный туберкулез повышает материнскую смертность в 4 раза и частоту преждевременных родов - в 9 раз [3]. Первичная плацентарная недостаточность, обусловленная нарушением морфогенеза плаценты, чаще развивается у тех женщин, в анамнезе которых имеются указания на гинекологические заболевания, самопроизвольные аборт, и у беременных, которые в анамнезе имеют 3 и более медицинских абортов [4]. Однако морфогенез плаценты при туберкулезе легких у беременных

женщин изучен недостаточно. В связи с этим, исследование структурных основ плацентарной недостаточности, развивающейся у беременных женщин, страдающих туберкулезом, на ранних сроках беременности, является актуальным.

Целью работы было изучение структурных изменений в плаценте беременных женщин, больных туберкулезом легких, при сроке гестации 22-27 недель.

Материал и методы

В исследование были включены 2 группы беременных, чья беременность была прервана по медицинским показаниям в сроке гестации 22-27 недель. От всех пациентов было получено информированное согласие на проведение исследования.

Срок беременности, при котором проводили прерывание беременности, достоверно не отличался внутри групп, и составлял $24,4 \pm 0,3$ недели. Основная группа - 51 женщина, страдавшая туберкулезом легких, отнесенная к I А группе диспансерного учета. У всех беременных женщин диагноз клинически активного туберку-

Якимова А.В. — доцент кафедры акушерства и гинекологии НГМУ, к.м.н., e-mail: yakimova@hotmail.com

Черданцева Л.А. — аспирант НЦКЭМ, e-mail: cherdanceva@mail.ru

Надеев А.П. — профессор кафедры патологической анатомии НГМУ, д.м.н., профессор, e-mail: nadeevngma@mail.ru

Шкурупий В.А. — директор НЦ КЭМ, заведующий кафедрой патологической анатомии НГМУ, д.м.н., академик РАМН, e-mail: ccem@soramn.ru

Таблица 1

Длина и масса тела плодов ($M \pm m$)

Группа беременных женщин	Масса плода (г)	Длина плода (см)
Здоровые беременные	625,0 $\pm$ 20,2	29,5 $\pm$ 2,1
Беременные, больные туберкулезом легких	550,1 $\pm$ 22,01*	23,14 $\pm$ 1,8*

* — достоверные различия ($p < 0,05$), в сравнении с аналогичными показателями группы контроля.

Таблица 2

Результаты морфометрического исследования структурной организации плаценты ($M \pm m$)

Исследованные параметры (V_v)	Здоровые беременные	Беременные, больные туберкулезом легких
Межворсинчатое пространство	17,92 $\pm$ 0,86	17,12 $\pm$ 1,0
Межворсинчатый фибриноид	2,11 $\pm$ 1,02	6,88 $\pm$ 1,8*
Терминальные ворсины	50,3 $\pm$ 1,6	20,4 $\pm$ 1,8*
Бессосудистые терминальные ворсины	14,68 $\pm$ 0,82	35,99 $\pm$ 1,24*
Подтрофобластические капилляры	34,59 $\pm$ 1,02	24,44 $\pm$ 1,2*
Аксиальные капилляры	40,81 $\pm$ 1,03	29,69 $\pm$ 0,82*
Парацентральные капилляры	24,6 $\pm$ 0,86	45,87 $\pm$ 1,06*

* — достоверные различия ($p < 0,05$), в сравнении с аналогичными показателями группы контроля.

лезного процесса в легких установлен в 1 триместре. В группу сравнения включены 30 беременных женщин, не страдавших туберкулезом легких или другими воспалительными заболеваниями в острой стадии, чья беременность была прервана в те же сроки по медицинским показаниям (психическое заболевание матери, юные первородящие). В анамнезе у 11,2% беременных с туберкулезом легких было прерывание беременности по медицинским показаниям, самопроизвольные аборт — у 13,8%, тогда как в группе сравнения у женщин самопроизвольные аборт были лишь у 6,9 %, прерываний беременности по медицинским показаниям не было.

Объектом исследования была плацента. Кроме этого, измеряли массу и длину плода. Образцы плаценты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина через 2 часа после прерывания беременности. Материал для исследования проводили по общепринятой методике, гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином, по Ван-Гизону. Определяли соотношения в процентах типов ворсин в плацентах. Кроме

того, для морфометрического анализа применяли стереометрический метод точечного счета [5]. Подсчитывали объемную плотность (V_v) межворсинчатого пространства, межворсинчатого фибриноида, сосудистых и бессосудистых терминальных ворсин, в терминальных ворсинах - синцитиальных узелков, трофобластического эпителия, соединительной ткани стромы, капилляров; а также подтрофобластических, аксиальных и парацентральных капилляров терминальных ворсин [6]. Статистическая обработка произведена с применением пакета прикладных программ SPSS 11.5. Различия между сравниваемыми средними величинами в группах считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования выявили, что у плодов беременных женщин с туберкулезом легких в активной фазе наблюдается задержка внутриутробного развития (ЗВУР), что проявилось уменьшением массы плодов — на 12 % и длины тела — на 20 % в сравнении с величинами аналогичных показателей в группе сравнения (табл. 1). Отставание фетометрических показателей у плодов от должных для данного сро-

Таблица 3

Результаты морфометрического исследования структурной организации терминальных ворсин плацент ($M \pm m$)

Исследованные параметры (Vv)	Здоровые беременные	Беременные, больные туберкулезом легких
Трофобластический эпителий	26,32±0,86	30,25±0,91*
Соединительная ткань	4,97±1,21	8,09±1,68*
Сосуды	38,06±1,61	24,84±1,81*
Синцитиальные узелки	10,62±1,21	12,68±1,23*

* — достоверные различия ($p < 0,05$), в сравнении с аналогичными показателями группы контроля.

ка беременности свидетельствовало о хронической плацентарной недостаточности, обусловленной рядом причин, в том числе, инфекционным поражением плаценты.

Однако в данном исследовании, при гистологическом изучении плацент в основной группе беременных, не было обнаружено специфических туберкулезных гранул, в отличие от неоднократно описанных случаев их выявления в аналогичной ситуации [7]. Вместе с тем, во всех случаях, обнаруживали выраженные воспалительные изменения, которые были представлены в виде очагового и диффузного продуктивного париетального и базального децидуита, виллузита и интервиллузита. В плацентах преобладал промежуточный дифференцированный тип ворсин, характерный для 2 триместра беременности.

При морфометрическом исследовании было выявлено, что в плацентах беременных, больных туберкулезом легких возростала объемная плотность межворсинчатого фибриноида (табл. 2). Образование межворсинчатого фибриноида характерно для 3-его триместра нормально протекающей беременности и происходит за счет частичной гибели цитотрофобласта. Повышенное образования фибриноида свидетельствовало, видимо, о снижении антикоагуляционных свойств хориального эпителия у женщин с туберкулезом легких в связи с его деструкцией. Объемная плотность бессосудистых терминальных ворсин в плацентах у женщин основной группы была в 2,5 раза большей, в сравнении с величиной аналогичного показателя у женщин в группе сравнения. Объемная плотность терминальных ворсин плацент, содержащих сосуды, у беременных женщин при туберкулезе легких (табл. 2) была меньшей в 2,4 раза по сравнению с величиной

аналогичного показателя в группе сравнения.

Нарушение ангиогенеза в плаценте больных туберкулезом легкого, вероятно, обусловлено развитием синдрома эндогенной интоксикации и хронической гипоксией в связи с активностью туберкулеза у беременных женщин. Кроме того, возможным механизмом угнетения ангиогенеза является подавление выработки фактора роста плаценты, которое всегда развивается при задержке внутриутробного развития плода [8].

В плаценте больных туберкулезом женщин была значительно увеличена объемная плотность парацентральных капилляров (табл. 3), тогда как объемная плотность подтрофобластических и аксиальных капилляров была, наоборот, уменьшена в сравнении с величиной аналогичных показателей у беременных женщин в группе контроля. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении архитектоники сосудов матки в области плацентарной площадки у беременных с туберкулезом легких. Данное наблюдение совпадает с результатами исследования Cartwright J.E., et al. [9], показавшим отрицательное влияние перепадов давления кислорода в крови (при нарушениях оксигенации) на продукцию трофобластическим эпителием проапоптотических факторов при его инвазии. Так, при бронхиальной астме также было показано возникновение морфологических изменений плаценты, подобных тем, что наблюдали у больных туберкулезом беременных. У них было выявлено уменьшение абсолютного объема фетальных капилляров и снижение общей длины капилляров [10]. Кроме изменений притока/оттока крови в межворсинчатом пространстве и нарушений реологических свойств крови матери также в развитии хронической плацентарной недостаточности играет роль и развитие нарушений структуры и

функции трофобласта на фоне имеющейся соматической патологии.

В плацентах беременных, больных туберкулезом легких, объем плотной волокнистой соединительной ткани в ворсинах был в 2 раза большим, чем у беременных контрольной группы. Однако объемная плотность синцитиальных узелков (табл. 3) в плаценте беременных женщин, больных туберкулезом легких была большей на 20% в сравнении с величиной аналогичного показателя в плаценте здоровых беременных женщин. Тем не менее, выраженность компенсаторно-приспособительных процессов, представленных парацентральными и подтрофобластическими капиллярами терминальных ворсин и синцитиальными узелками, была недостаточной в плацентах у беременных с туберкулезом легких, что обусловило развитие ЗВУР плодов.

Заключение

Результаты морфологического исследования плаценты и антропометрические показатели плодов от женщин, больных туберкулезом легких во 2 триместре беременности, свидетельствовали о развитии у них декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности, сопровождающейся ЗВУР плодов. Показано, что в основе развития плацентарной недостаточности при туберкулезе легких лежит нарушение васкуляризации ворсин плаценты, что проявилось увеличением доли бессосудистых терминальных ворсин, межворсинчатого фибриноида, склеротических изменений ворсин. Увеличение объемов парацентральных капилляров терминальных ворсин и синцитиальных узелков, являющихся проявлением компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте, однако, не позволило в полной мере поддерживать адекватный уровень трофики плода, что обусловило

задержку его внутриутробного развития.

Литература

1. Cantwell, M. F., Shehab, Z. M., Costello, et al. Brief report: Congenital tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 1994. 330: 1051-1054.
2. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis *Arch. Med. Res.* 2001. 32: 66-69.
3. Goncalves Marcos IA. Pregnancy and lungs *Rev.Port.Pneumol.* 2007. 13: 213-237.
4. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. М.: Медицина, 1991. 276с.
5. Savel'eva G.N., Fedorova M.V., Klimenko P.A., Sichinava L.G. Placental insufficiency. М.: Meditsina, 1991. 276p.
6. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384с.
7. Avtandilov G.G. Medical morphometry. М.: Meditsyna, 1990. 384p.
8. Милованов А.Л. Патология системы мать – плацента – плод: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 448с.
9. Milovanov A.L. Pathology of system mother – placenta – fetus: handbook for physicians. М.: Meditsyna, 1999. 448p.
10. Song J.Y., Park C.W., Kee S.Y., et al. Disseminated Mycobacterium avium complex infection in an immunocompetent pregnant woman. *BMC Infect Dis* 2006. 22:154.
11. Romero R, Nien J.K, Espinoza J., et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008.21: 9-23.
12. Cartwright J.E., Keogh RJ, Tissot van Patot MC. et al. Hypoxia and placental remodelling // *Adv Exp Med Biol.* 2007. 618:113-26.
13. Mayhew T.M., Jenkins H., Todd B., et al. Maternal asthma and placental morphometry: effects of severity, treatment and fetal sex // *Placenta.* 2008. 29: 366-373.

THE MORPHOLOGICAL CHANGES OF PLACENTA AT SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY IN WOMEN, SUFFERED FROM LUNG TUBERCULOSIS

Anna Valentinovna YAKIMOVA¹, Lilya Aleksandrovna CHERDANCEVA², Aleksandr Petrovitch NADEEV¹, Vyacheslav Alekseevich SHKURUPIY^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk
52, Krasniy Prospekt, Novosibirsk, 630091

²SI SC for clinical and experimental medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences
2, Timakov str., Novosibirsk, 630117

Comparative morphological research of placenta and fetuses was transacted in 51 pregnant women, suffered from lung tuberculosis and in 30 healthy pregnant women after artificial abortion at gestational age from 22 to 27 weeks. Retardation of fetus's mass and height has been shown in women, suffered from lung tuberculosis, which was conditioned by chronic placental insufficiency at inadequate manifested compensatory-adaptive processes in placenta. During morphometry of placental structures, we registered the three-dimensional density increasing of intervilli's fibrinoid, three-dimensional density decreasing of vessel-contained villis, that was testify to abnormalities of their vascularization in pregnant women, suffered from lung tuberculosis.

Key words: lung tuberculosis in pregnant women, placental insufficiency, fetus hypotrophy.

Yakimova A.V. — associated professor OB/GYN department of Novosibirsk State Medical University, M.D., PhD, e-mail: yakimova@hotmail.com

Cherdanceva L.A. — postgraduate student of State Scientific center of clinical and experimental medicine SB RAMS, e-mail: cherdanceva@mail.ru

Nadeev A.P. — professor of pathology department Novosibirsk State Medical University, M.D., Ph.D, e-mail: nadeevngma@mail.ru

Shkurupiy V.A. — director of SI Scientific Center of clinical and experimental medicine SB RAMS, chief of the pathology department of Novosibirsk State Medical University, M.D., PhD, professor, academician of Russian Academy of Medical Sciences, e-mail: ccem@soramn.ru