

КЛІНІЧНО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ, СХИЛЬНИХ ДО ТЮТЮНОПАЛІННЯ

Л.В. Дудченко¹, І.Т. Луківська², С.Д. Луківський²

¹Одеський міський пологовий будинок №7

²Чернівецька обласна клінічна лікарня

Ключові слова:
тютюнопаління,
ускладнення,
дисфункція
плаценти,
плацентарний
лактоген.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.18, №1
(67). С.54-58.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVIII.1.67.2019.206

E-mail: Greaterth42
@ukr.net

Мета роботи - визначити морфологічні маркери плацентарної дисфункції у вагітних за умов тютюнопаління.

Матеріали і методи. Обстежено 75 вагітних (основна група), які знаходилися на обліку і народжували в Одеському пологовому будинку №7. Вагітні основної групи розподілені на 2 підгрупи: 1-А групу сформували із 45 вагітних, що палили сигарети протягом вагітності; 1-Б групу - із 30 вагітних, що палили сигарети до вагітності і не зловживали тютюном впродовж теперішньої вагітності. До контрольної групи увійшли 40 здорових вагітних, які не перебували під впливом тютюнопаління під час вагітності. Обстеження вагітних проводили відповідно до локальних протоколів Одеського ПБ №7 та регламентуючих наказів МОЗ України.

Результати. У статті наведені дані клінічно-морфологічної характеристики плацентарної дисфункції у вагітних, схильних до тютюнопаління. Показано, що тютюнопаління у вагітних призводить до підвищення частоти акушерських ускладнень, порушення функціонування фетоплацентарного комплексу і стану плода. Встановлено особливості морфо-функціональних змін у ворсинчастому хоріоні, які служать підґрунтям для розвитку хронічної плацентарної дисфункції за умов тютюнопаління. Визначено зниження концентрації маркера дисфункції плаценти - плацентарного лактогену у синцитіотрофобласті, що засвідчує порушення дозрівання трофобласта хоріальних ворсин.

Висновки. 1. Вагітні, схильні до тютюнопаління, належать до групи високого ризику виникнення плацентарної дисфункції та акушерських ускладнень. 2. У вагітних, які зловживають тютюнопалінням, прояви фетоплацентарної дисфункції відбуваються шляхом затримки дозрівання хоріальних ворсин, проліферація цитотрофобласта проміжних зрілих та термінальних ворсин посилюється.

Ключевые слова:
табакокурение,
осложнения,
дисфункция
плаценты,
плацентарный
лактоген.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.18, №1
(67). С.54-58.

КЛИНИЧЕСКИ-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ В БЕРЕМЕННЫХ, СКЛОННЫХ К ТАБАКОКУРЕНИЮ

Л.В. Дудченко, И.Т. Лукивская, С.Д. Лукивский

Цель работы - определить морфологические маркеры плацентарной дисфункции в беременных при условии табакокурения.

Материалы и методы. Обследовано 75 беременных (основная группа), которые находились на учете и рожали в Одесском родильном доме №7. Беременные основной группы разделены на 2 подгруппы: 1-А группу составили 45 беременных, которые курили сигареты на протяжении беременности; 1-Б группу составили 30 беременных, которые курили сигареты до беременности и не злоупотребляли табаком на протяжении данной беременности. Контрольную группу составили 40 здоровых беременных, которые не находились под влиянием табакокурения во время беременности. Исследование беременных проводили согласно локальных протоколов Одесского родильного дома №7 и регламентирующих наказов МЗ Украины.

Результаты. В статье приведены данные клинически-морфологической характеристики плацентарной дисфункции в беременных, склонных к табакокурению. Показано, что табакокурение в беременных приводит к повышению частоты акушерских осложнений, нарушению функционирования фетоплацентарного комплекса и состояния плода. Встановлены особенности морфо-функціональних змін у ворсинчастом хоріоне, которые служат основой для развития хронической плацентарной дисфункции при условии табакокурения. Определено снижение концентрации маркера дисфункции плаценты - плацентарного лактогена в синцитиотрофобласте, что свидетельствует о нарушении созревания трофобласта хоріальних ворсин.

Выводы. 1. Беременные, которые склонны к табакокурению, составляют группу высокого риска возникновения плацентарной дисфункции и акушерских

осложнений. 2. В беременных, которые злоупотребляют табакокурением, проявления фетоплацентарной дисфункции проявляются путем задержки созревания хориальных ворсин, пролиферация цитотрофобласта промежуточных зрелых и терминальных ворсин усиливается.

Key words:

tobacco smoking, complications, placental dysfunction, placental lactogen.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №1 (67). P.54-58.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PLACENTA DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN PRONE TO TOBACCO SMOKING

L.V. Dudchenko, I.T. Lukivska, S.D. Lukivskij

The aim is to determine the morphological markers of placental dysfunction in pregnant women under conditions of tobacco smoking.

Material and methods. We examined 75 pregnant women (main group) who were registered and gave birth in the Odessa Maternity Hospital №7. Pregnant women in the main group were divided into 2 subgroups: 1-A group consisted of 45 pregnant women who smoked cigarettes during pregnancy; The 1-B group consisted of 30 pregnant women who smoked cigarettes before pregnancy and did not abuse tobacco during their current pregnancies. The control group consisted of 40 healthy pregnant women who were not under the influence of tobacco smoking during pregnancy. The examination of pregnant women was conducted in accordance with local protocols of the Odessa Maternity Hospital №7 and regulating orders of the Ministry of Health of Ukraine.

Results. The article presents the data of the clinical-morphological characteristics of placental dysfunction in pregnant women who are predisposed to tobacco smoking. It has been shown that smoking in pregnant women leads to an increase in the frequency of obstetric complications, a malfunction of the fetoplacental complex and the condition of the fetus. The peculiarities of morpho-functional changes in villi chorion, which serve as the basis for the development of chronic placental dysfunction under the conditions of tobacco smoking, are established. Decreased concentration of marker of placental dysfunction - placental lactogen in syncytiotrophoblast indicate a violation of maturation of trophoblast of the chorial villi.

Conclusions. 1. Pregnant women, prone to tobacco smoking are a high-risk group of placental dysfunction and obstetric complications. 2. In pregnant women, who abuse smoking, manifestations of fetoplacental dysfunction occur by delaying the maturation of the chorial villi, proliferation of cytotrophoblast of intermediate mature and terminal villi increases.

Вступ

Проблема тютюнопаління (ТП) у жінок репродуктивного віку набула актуального значення через відсутність ефективних профілактичних методів, які здатні зменшити його вплив на репродуктивну функцію [5,7,8]. Нині у світі налічується близько 1,3 млрд людей, що палять. За даними МОЗ України, в останні роки у нашій державі нараховується майже 9 млн курців. Спостерігаються небезпечні тенденції до збільшення кількості курців серед молодого населення, особливо серед дівчат віком до 18 років [3,6,7]. Статистичні дані стверджують, що серед жінок кількість осіб, залежних від ТП, зросла до рівня 20%, що становить найвищий показник серед країн СНД [4,6]. Тютюновий дим містить близько 1900 складових, більшість з яких зумовлюють токсичний, мутагенний, канцерогенний вплив на органи і тканини, через що ТП у вагітних суттєво підвищує ризик материнської та перинатальної патології, знижує безпеку репродуктивного здоров'я жінок і майбутнього покоління [1,2,8].

Мета роботи

Визначити морфологічні маркери плацентарної дисфункції у вагітних за умов тютюнопаління.

Матеріал і методи дослідження

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

Обстежено 75 вагітних (основна група), які знаходилися на обліку і народжували в Одеському пологовому будинку №7. Вагітні основної групи розподілені на 2 підгрупи: 1-А групу сформували із 45 вагітних, що палили сигарети протягом вагітності; 1-Б групу - із 30 вагітних, що палили сигарети до вагітності і не зловживали тютюном впродовж теперішньої вагітності. До контрольної групи ввійшли 40 здорових вагітних, які не перебували під впливом тютюнопаління під час вагітності. Обстеження вагітних проводили відповідно до локальних протоколів Одеського ПБ №7 та регламентуючих наказів МОЗ України. Для морфологічних досліджень плаценти зрізи депарафінізували і забарвлювали гематоксиліном-еозином (з оглядовою метою), хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слинченко (для ідентифікації фібрину та волокнистого компонента стромы), хромотропом-світловим зеленим (для диференціювання колагенових волокон, фібрину та відкладень солей кальцію при інфрачервоній мікроскопії). Для визначення плацентарного лактогену препарат фіксували 22 години у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів і готували парафінову заливку при t 560C. На зрізах ставили імуногістохімічні реакції з моноклональними антитілами виробників DakoCytomation (Denmark-USA) на гормон плацентарний лактоген із використанням

ням стрептавідинбіотинової системи візуалізації антитіл LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин) виробника DakoCytomation (Denmark-USA).

Результати та їх обговорення

Аналіз перебігу вагітності жінок основної групи показав, що у 49 (65,3%) осіб спостерігалася хронічна плацентарна дисфункція (ХПД), яка у 34 (45,3%) осіб перебігала на фоні анемії вагітних, гестозів I половини вагітності - у (26,6%), загрози переривання вагітності - у (49,3%), загрози передчасних пологів - у (32,0%) вагітних.

Пологи без ускладнень мали місце у 27 (36,0±18,2%) жінок I-A підгрупи і 21 (28,0±16,1%) I-B підгрупи, у контрольній - у 36 (90±10,9%). В основній групі жінок у 58 (77,3%) вагітних завершилися в термін, а у 17 (22,6%) пацієнток - передчасними пологами, у контрольній групі вказані показники становили 38 (95%) і 2 (5,0%), ($p>0,05$). Серед вагітних основної групи пологи ускладнилися передчасним розривом плідних оболонок (ПРПО) - у 11 (14,6±6,2%) вагітних I-A і у 6 (8,0±3,4%) I-B підгруп та 5 (12,5±5,4%) у контрольній групі. Слабкість пологової діяльності виникла відповідно у I-A підгрупі вагітних - у 16 (21,3±11,1%), та у I-B підгрупі - у 7 (9,3±5,6%) осіб, у вагітних контрольної групи - у 4 (10,0%). Значно частіше спостерігали кровотечі в після-

пологовому періоді - у 27 жінок (36,0%) проти трьох пацієнток контрольної групи (7,5%, $p=0,05$), порушення процесів фізіологічного відділення та видалення посліду в основній групі - у 27 породілей (36,0%) проти п'яти вагітних (12,5%, $p=0,006$) контрольної групи.

Дефект плацентарної тканини діагностували у 9 (12±4,9%) породілей основної групи і 13 (17,3±7,9%) випадки пошкодження м'яких тканин пологових шляхів. Щільне прикріплення плаценти спостерігали в однієї породілі (1,3±0,3%) основної групи. Середня величина крововтрати під час пологів у I-A підгрупі становила 397±52,3 мл, у I-B - 293 ± 41,7 мл і контрольній - 250 ± 37,9 мл. Рівень ускладнень післяпологового періоду в основній групі жінок перевищив такий у 1,5 раза.

Ультразвуковою ознакою зрілості плаценти є чітке формування котиледонів. Материнська поверхня плацент за фізіологічної вагітності характеризувалася переважно (79,5±6,9%) чіткими межами між котиледонами з утворенням глибоких борозен. У більшості випадків жінок основної групи материнська поверхня плаценти не мала чітких меж котиледонів, лише у 1-4 котиледонах виявляли межі. Кількість плацент з чіткою межею котиледонів становила: у I-B підгрупі - 5 (22,7±9,1% - $P=0,003$), I-A - 3 (14,3±7,8%; $P=0,002$). Параметри плаценти обстежених жінок наведені у таблиці.

За фізіологічної вагітності нефункціонуючі зони

Таблиця

Параметри плаценти обстежених груп вагітних у термін гестації 38-40 тижнів (M ± m)

Показник	Вагітні I-A підгрупи (n=25)	Вагітні I-B підгрупи (n=20)	Вагітні контрольної групи (n=25)
Об'єм плаценти (см ³)	457±8,3	476±6,5	475±5,3
Площа найбільшого перетину (см ²)	216±5,3 P _K =0,003	245±5,8 P _K =0,002	209±5,3
Периметр найбільшого перетину (см)	57,9±1,49 P _K =0,006	66,3±1,58 P _K =0,004	55,6±1,63
Середня товщина (см)	2,12±0,042 P _K =0,005 P _I =0,011	1,93±0,041 P _K <0,001	2,28±0,034
Форма площинної фігури	0,25±0,004	0,25±0,003	0,26±0,003
Ексцентриситет еліпса	0,44±0,009	0,44±0,008	0,45±0,010
Площинно-товщинний індекс	6,93±0,068 P _I <0,001	8,14±0,068 P _K <0,001	6,33±0,06

Примітка. P_K – вірогідність розбіжності з контрольною групою; P_I – розбіжності з I-B підгрупою вагітних

відзначалися у двох спостереженнях (8,3±5,8%), також у двох (9,1±6,3%; $P_K>0,05$) - у I-B підгрупі жінок, у I-A підгрупі - у восьми (44,4±12,0%; $P_K=0,022$, $P_I=0,031$).

Дослідження з використанням оглядових, гістохімічних (на колагенові волокна) та імуногістохімічних (з антитілами проти Пл) методів дало змогу з'ясувати особливості морфо-функціональних змін у ворсинчастому хоріоні, які можуть бути підґрунтям для розвитку ХПД за умов ТП.

У плацентах мали місце явища неспецифічного віллузиту та інтервіллузиту із злипанням ворсин, або базального децидуїту у вигляді лімфоїдної інфільтрації з невеликою кількістю поліморфоядерних лейкоцитів з

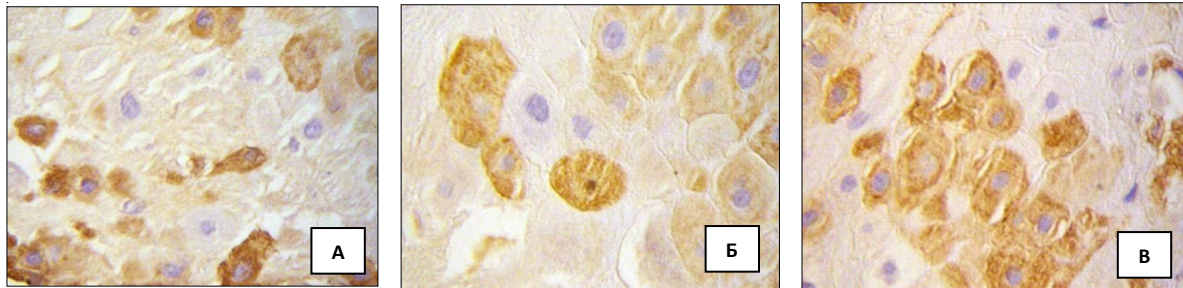
набряком тканин та венозним повнокров'ям. Морфологічні ознаки плацентарної дисфункції (ПД) корелювали з ознаками акушерських ускладнень вагітних I-A підгрупи, де були сильніше виражені. Виявлені ознаки затримки дозрівання ворсинчастого хоріону проявлялися підвищеною часткою проміжних незрілих хоріальних ворсин (ХВ) та персистенцією клітин Гофбауера та цитотрофобласта в проміжних зрілих та термінальних ворсинах і значно більшою товщиною синцитіотрофобласта, що не характерно для фізіологічної вагітності. При ФПД порушення дозрівання ХВ відзначали у всіх спостереженнях.

Визначення ступеня специфічного забарвлення по-

казало зниження концентрації Пл у синцитіотрофобласті - одного із молекулярних маркерів ХПД, що можна пов'язати з порушенням дозрівання трофобласта ХВ. Спостерігалася позитивна кореляція ($r=0,828$, $p<0,01$) між ступенем тяжкості ФПД і скороченням відстані між капілярами ХВ і їх епітелієм, концентрацією Пл у синцитіотрофобласті ворсин. Не спостерігалася скорочення відстані між капілярами ХВ та їх епітелієм, що є ознакою незрілості хоріального дерева, характерною для доношеної вагітності, порушувалося утворення так званих синцитіокапілярних мембран, що

вказувало на прояви хронічної гемодинамічної ПД. Відстежувалися стази в інтервільозних просторах плаценти з явищами накопичення еритроцитів.

Незрілість ХВ супроводжувалася збільшенням частоти та розмірів кальцинатів базальної пластинки, іноді хоріальної пластинки або ворсин. Серед спостережень виявляли виражений дифузний склероз строми стовбурових ворсин, який траплявся і в окремих дрібних ворсинах та супроводжувався абсолютною відсутністю кровоносних судин, внаслідок чого неможливо встановити тип ворсин (термінальні чи проміжні).



**Рисунок. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарного лактогену та візуалізацію первинних антитіл стрептавідин-біотинним методом з використанням діамінобензидину. Дофарбовування клітинних ядер гематоксином Майєра. Інвазивний трофобласт матково-плацентарної ділянки (базальна пластинка плаценти). Об.40х. Ок.10х.
А - група контролю; А, Б, В - плаценти жінок основної групи**

У всіх плацентах породілей основної групи відзначали посилене утворення синцитіальних вузликів та інтервільозного фібриноїду. Іноді відзначали посилене утворення фібриноїду Ланганса та Рора.

Таким чином, морфологічна характеристика плацент у жінок основної групи характеризується поєднанням ознак незрілості хоріального дерева та тривалої альтерації різних плацентарних структур. Вказані зміни є проявом ХПД з порушенням гормональної функції трофобласта і несприятливими змінами материнсько-плодового кровообігу у плаценті, внаслідок чого спостерігалася метаболічна недостатність структурного компонента плаценти. Вказані ознаки патології плаценти, безперечно, сприяли розвитку загрози переривання вагітності, виникненню ускладнень у пологах та зниженню компенсаторно-приспосувальних можливостей плода.

Висновки

1. Вагітні, схильні до ТП, становлять групу високого ризику виникнення плацентарної дисфункції та акушерських ускладнень.

2. У вагітних, які зловживають ТП, прояви ФПД відбуваються шляхом затримки дозрівання хоріальних ворсин, проліферація цитотрофобласта проміжних зрілих та термінальних ворсин посилюється.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення молекулярно-генетичних механізмів впливу ТП на структури плаценти у жінок відкриває перспективи для розв'язання питань запобігання патологічних станів у плацентах.

Список літератури

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

1. Глуховець БІ, Глуховець НГ. Патологія послєда. Санкт-Петербург: Грааль; 2002. 448 с.

2. Давиденко ІС. Проліферативна активність цитотрофобласта в хоріальних ворсинах при залізодефіцитній анемії вагітних у термін гестації 5-27 тижнів. Запорозький медичний журнал. 2006;1:37-40.

3. Красовський КС, Андрєєва ТІ, Григоренко АА, Поліщук МС, Скіпальський АП, Стойка ОО. Контроль над тютюном в Україні. Другий Національний звіт. Київ: МОЗ України; 2014. 128 с.

4. Новикова СВ, Краснопольський ВІ, Логотова АС, Петрухин ВА, Титченко ЛІ, Пырскова ЖЮ, и др. Диагностическое и прогностическое значение комплексного ультразвукового исследования при фетоплацентарной недостаточности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2005;5(5):39-42.

5. Луценко НС, Мельник ОД, Островський КВ. Течение гестационного периода и функциональное состояние плода на фоне пассивного табакокурения беременной. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2010, с. 208-212.

6. Тяжка ОВ, Ванханова ТО. Пасивне куріння дітей раннього віку. Медицина транспорту України. 2012;1:93-9.

7. Lee KW, Richmond R, Hu P, French L, Shin J, Bourdon C, et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age. Environ Health Perspect. 2015;123(2):193-9. doi: 10.1289/ehp.1408614

8. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 941 p.

References

1. Glukhovets BI, Glukhovets NG. Patologiya posleda [Pathology of the placenta]. Sankt-Peterburg: Graal'; 2002. 448 p. (in Russian).

2. Davydenko IS. Proliferatyvna aktyvnist' tsytotrofoblasta v khorial'nykh vorsynakh pry zalizodefitsytnii anemii vahitnykh u termin hestatsii 5-27 tyzhniv [Proliferative activity of cytotrophoblast in choral villi with iron deficiency anemia in pregnant women during gestation period of 5-27 weeks]. Zaporozhye

medical journal. 2006;1:37-40. (in Ukrainian).

3.Krasovs'kyi KS, Andrieieva TI, Hryhorenko AA, Polischuk ME, Skopal's'kyi AP, Stoika OO. Kontrol' nad tiutiumom v Ukraini. Druhyi Natsional'nyi zvit [Tobacco control in Ukraine. Second National Report]. Kiev: MOZ Ukrainy; 2014. 128 p. (in Ukrainian).

4.Novikova SV, Krasnopol'skiy VI, Logutova AS, Petrukhin VA, Titchenko LI, Pyrsikova ZhYu, i dr. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie kompleksnogo ul'trazvukovogo issledovaniya pri fetoplastentarnoy nedostatochnosti [Diagnostic and prognostic value of complex ultrasound in placental insufficiency]. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2005;5(5):39-42. (in Russian).

5.Lutsenko NS, Mel'nik OD, Ostrovs'kiy KV. Tehenie gestatsionnogo perioda i funktsional'noe sostoyanie ploda na fone passivnogo tabakokureniya beremennoy [During the gestational

period and the functional state of the fetus on the background of passive smoking pregnant]. V: Zbirnyk naukovykh prats' Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy. Kiev: Intermed; 2010, p. 208-212. (in Russian).

6.Tyazka OV, Vankhanova TO. Pasyvne kurinnia ditei rann'oho viku [Passive smoking of children of the first years of life]. Medytsyna transportu Ukrainy. 2012;1:93-9. (in Ukrainian).

7.Lee KW, Richmond R, Hu P, French L, Shin J, Bourdon C, et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replscation in an independet cohort at birth throung 17 years of age. Environ Heath Perspect. 2015;123(2):193-9. doi: 10.1289/ehp.1408614

8. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 941 p.

Відомості про авторів:

Дудченко Л. В. - заочний аспірант кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету, завідувача 2 акушерським відділенням Одеського пологового будинку №7,

Лукивська І. Т. - лікар акушер-гінеколог Чернівецької обласної клінічної лікарні

Лукивський С. Д. - лікар акушер-гінеколог Чернівецької обласної клінічної лікарні

Информация об авторах:

Дудченко Л. В. - заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета, заведующая 2 акушерским отделением Одесского родильного дома №7

Лукивская И.Т. - врач акушер-гинеколог Черновицкой областной клинической больницы

Лукивский С. Д. - врач акушер-гинеколог Черновицкой областной клинической больницы

Information about authors:

Dudchenko L. V. - corresponding postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 of the Odessa National Medical University, head of the 2nd Obstetric Department of the Odessa maternity hospital №

Lukivska I. T. - Obstetrician-gynecologist, Chernivtsi Regional Clinical Hospital

Lukivskij S. D. - Obstetrician-gynecologist, Chernivtsi Regional Clinical Hospital

Стаття надійшла до редакції 15.02.2019

Рецензент – проф. О.В. Кравченко

© Л.В. Дудченко, І.Т. Лукивська, С.Д. Лукивський, 2019