

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-10>

Новые аспекты в изучении клинико-морфологических особенностей плацентарной недостаточности при сахарном диабете типа 1 у матери

Т.В. Павлова¹, доктор медицинских наук, профессор,
Н.Б. Пилькевич¹, доктор медицинских наук, профессор,
Л.О. Землянская²,

А.Н. Каплин³, кандидат медицинских наук

¹Белгородский государственный национальный
исследовательский университет

²ООО «Клиника доктора Фомина», Белгород

³Курский государственный медицинский университет

E-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Под наблюдением находились 55 беременных с сахарным диабетом типа 1 (СД1), из которых у 8 течение беременности осложнилось преэклампсией. У всех этих пациенток течение заболевания было компенсированным; контрольную группу составили 10 женщин. Данные комплексных клинических и морфологических (с применением разных вариантов сканирующей микроскопии) исследований и их сопоставление подтверждают необходимость коррекции состояния плаценты при наличии СД1 у матери во всех случаях.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, эндокринология, сахарный диабет, плацента, атомно-силовая микроскопия, сканирующая электронная микроскопия.

Для цитирования: Павлова Т.В., Пилькевич Н.Б., Землянская Л.О. и др. Новые аспекты в изучении клинико-морфологических особенностей плацентарной недостаточности при сахарном диабете типа 1 у матери. Врач. 2020; 31 (7): 36–39. 53–56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-10>

В мире насчитывается около 130 млн больных сахарным диабетом (СД), причем их число каждые 12–15 лет удваивается [1, 2]. Таким образом, к 2025 г. общее число больных СД может составить 300 млн. В России распространенность этого заболевания среди беременных достигает 3,5%, что актуально с точки зрения ведения у них беременности и рождения здоровых детей [1, 3–5].

Плацентарная недостаточность (ПН) — самая распространенная патология беременности; она диагностируется у 30% беременных на фоне СД, сопровождается полипотентной патологией гестационного процесса, нарушением гормонопродуцирующей функции плаценты и ее морфологии и является одной из основных причин нарушения состояния плода, что обуславливает необходимость своевременной и адекватной терапии [6–8].

Большую роль в патогенезе ПН играет сосудистый фактор, что имеет особое значение при СД у матери, так как известно повреждающее влияние СД на состояние сосудов с частым развитием хронических макро- и микрососудистых осложнений [9, 10].

Нашей целью было изучить клинико-морфологические особенности ПН при СД типа 1 (СД1) у матери с использованием атомно-силовой (АСМ), сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Перинатального центра Белгорода проводились исследование, лечение и родоразрешение 45 беременных с СД1, у 8 из которых течение беременности осложнилось преэклампсией. У этих пациенток было компенсированное течение заболевания; контрольную группу составили 10 женщин без СД.

Все пациентки прошли клиническое и лабораторное обследование; полученные данные сопоставляли с морфологическими изменениями в плаценте. В наблюдении и лечении беременных с СД участвовали эндокринолог, терапевт, окулист, невролог. Анамнез пациенток изучали по картам беременных и историям родов. Использовались общепринятые в акушерской практике клинические методы обследования. Ультразвуковой (УЗ) мониторинг выполняли УЗ-аппаратах SSD-650 (Aloka Co., Ltd, Япония). С помощью УЗ-сканирования определяли положение и предлежание плода, проводили фетометрию, оценивали состояние плаценты (толщину, локализацию, соответствие «зрелости» плаценты сроку гестации, патологические структурные изменения), количество околоплодных вод. Каждой пациентке от 1 до 7 раз выполняли эхографию. Со второй половины беременности (с 20 нед) проводили доплерометрию кровотока в магистральных сосудах плода (артерия пуповины, грудной отдел нисходящей аорты плода, средняя мозговая артерия) и спиральных артериях матки.

Изучение морфологических особенностей плаценты начиналось с макроскопического анализа. Затем непосредственно после родов из плаценты брали образцы для световой, электронной (трансмиссионной и сканирующей) и АСМ и фиксировали их в соответствующих средах. Для ТЭМ кусочки плаценты заливали в смесь эпон-аралдит. Затем на микротоме LKB-Y выполняли полутонкие и ультратонкие срезы. Образцы для сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) использовали без обработки или их фиксировали в стандартном глутар-альдегидном фиксаторе и затем просматривали в растровом микроскопе FEI Quanta 200 3D. Ткани также анализировали; производились морфометрия и съемка в АСМ-микроскопе как после кратковременной фиксации в растворе формалина, так и на парафиновых блоках в зондовой лаборатории Ntegra-Aura. Для обработки и получения АСМ-изображений использовали программное обеспечение NOVA (НТ-МДТ,

Российская Федерация). АСМ и СЭМ применяли как экспресс-методы непосредственно после родов в целях качественно нового анализа состояния плаценты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определено, что происходящие в организме матери изменения приводят к неблагоприятному течению беременности и родов. Наиболее частыми видами экстрагенитальной патологии у пациенток с СД1 явились анемия, хронический пиелонефрит, ожирение, заболевания щитовидной железы, в первую очередь — зобы с эутиреоидным состоянием (15% случаев).

Из осложнений беременности наблюдались состояние преэклампсии (12%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (88%), угроза прерывания беременности (52%), многоводие. Согласно данным анализа течения родов у пациенток с СД1, частота преждевременных родов составила 36%. Роды путем кесарева сечения имели место в 79% случаев, несвоевременное излитие околоплодных вод — в 14% случаев. По результатам УЗИ накануне родов наиболее частыми видами патологии были многоводие и патологические структурные изменения плаценты (45%). Утолщение плаценты выявлено у 31% женщин, гемодинамические нарушения разной выраженности наблюдались у 42% пациенток.

Морфологическое исследование выявило, что при СД1 у матери сосуды пуповины были в основном в состоянии ишемии. В их стенке наблюдались альтернативные процессы, вплоть до некроза отдельных участков. Размеры эндотелиоцитов в контрольной группе состояли от 0,2 до 0,8 мкм ($0,4 \pm 1,5$ мкм), часто их форма была изменена. Были выявлены адгезия форменных элементов крови и отложение фибрина. Между собой эндотелиоциты соединялись отростками, меньшими, чем в контроле, по размеру и неоднородными по толщине. В 79% случаев в сосудах пуповины обнаружены стаз, сладж-феномен и тромбоз.

В плаценте при СД1 у матери значительную площадь занимали крупные инфаркты, гематомы, массивные межворсинчатые тромбы, функциональные зоны, каверны. При преэклампсии их площадь увеличивалась. В материнской поверхности плаценты в просвете сосудов обнаружены гемолизированные эритроциты, тромбы и нити фибрина. Нарушение кровообращения преобладало также при осложненной беременности.

При СД1 отмечался длительный процесс улучшения обмена между материнским и плодовым кровотоком — увеличение васкуляризации плаценты, а также активизация обмена (увеличение числа синцитиальных узелков, прогрессирование пиноцитоза, увеличение количества везикул в синцитиоцитотрофобласте эндотелиоцитов капилляров, площади плазмолеммы, доли диффузного хроматина, расширение эндоплазматического ретикулума). Переход гомеостаза на новый структурный уровень в связи со сложностями обмена сопровождался и такими экстренными мерами, как

десквамация синцитиотрофобласта с оголением базальных мембран капилляров для прямого обмена между материнским и плодовым кровотоком (рис. 1).

Строение плаценты при СД1 прямо зависит от тяжести и длительности заболевания; при высокой степени тяжести заболевания и его длительном течении на 1-е место выступают процессы дезадаптации с развитием ПН. Наблюдаются такие изменения, как увеличение содержания склерозированных и фибриноидноизмененных ворсин, деструкция органелл синцитиотрофобласта и эндотелия, развитие склероза и фибриноидного некроза стромы. Ворсинчатое дерево укорачивается. Преобладают стволовые и промежуточные ворсины. Стволовые ворсины преимущественно склерозированы. Значительно увеличивается длина промежуточных ворсин, лишенных терминального отдела и не выполняющих функцию обмена; она составляет 705 ± 41 мкм (315 ± 35 мкм — в контрольной группе), наблюдается перепад рельефа — соответственно $0,55 \pm 0,15$ мкм ($0,70 \pm 0,15$ мкм). В межворсинчатом пространстве (МВП) возрастает площадь, занятая скоплением эритроцитов и фибрина.

В терминальном отделе содержание фибриноидно-измененных ворсин увеличивается до $21,1 \pm 2,8\%$ ($8,5 \pm 1,6\%$ — в контрольной группе), содержание склерозированных ворсин — $24,2 \pm 1,8\%$ (в контрольной группе — $7,8 \pm 1,5\%$). Количество отечных ворсин возрастает более чем в 2 раза. Заметно повышается количество незрелых ворсин — $4,5 \pm 0,7\%$ (в контроле — $0,3 \pm 0,1\%$). Помимо этого, развиваются и нарушения в микроциркуляторном русле в виде стаза и тромбоза. Следует отметить увеличение количества ворсин с альтерацией, склерозом и фибриноидным некрозом. При изучении фибриноида в ворсинчатом дереве нами обнаружено, что его содержание доходило до $16,8 \pm 0,7\%$ (в контроле — $1,4 \pm 0,8\%$). При исследовании с помощью СЭМ хорошо видно формирование фибриноида на поверхности ворсин. Выявлены фибриновые тромбы в МВП (рис. 2).

Изменения в плаценте при СД1, осложненном преэклампсией, носят ту же направленность, что и у женщин с СД1 без преэклампсии, однако соотношение между адаптационными и дезадаптационными изменениями в плаценте становится крайне неустойчивым. Помимо этого, у таких

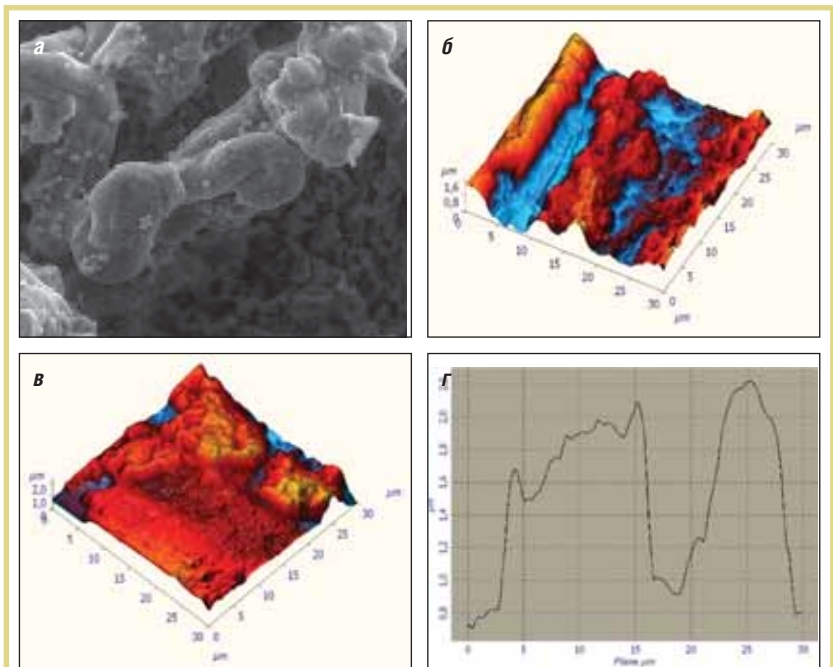


Рис. 1. Фрагменты терминального отдела ворсинчатого хориона плаценты с синцитиальными узелками при СД1 у матери: а — СЭМ ($\times 1000$); б, в — АСМ, трехмерное изображение; г — графическая схема

Fig. 1. Fragments of the terminal portion of the villous chorion of the placenta with syncytial nodules in maternal T1DM: а — scanning electron microscopy ($\times 1000$); б, в — atomic force microscopy (AFM), three-dimensional image; г — graphical scheme

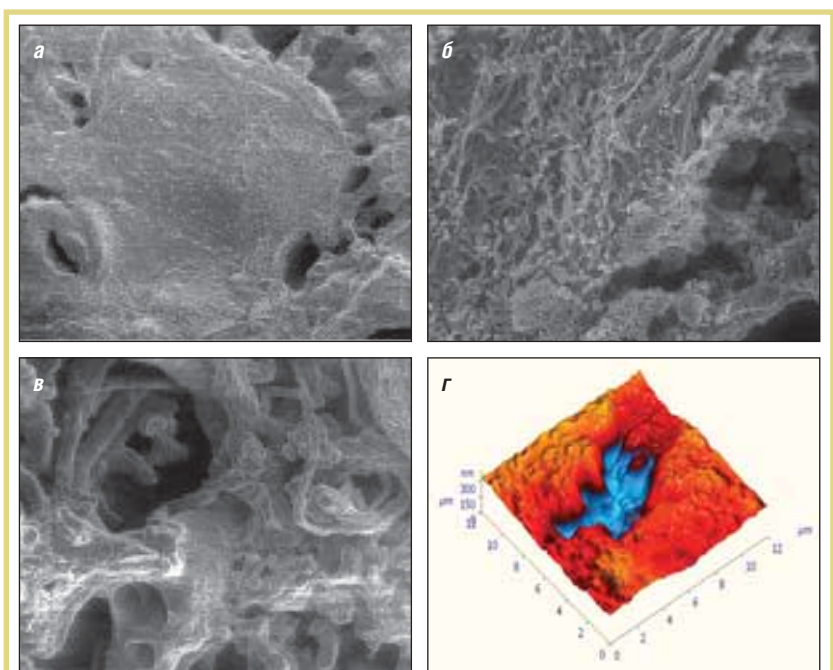


Рис. 2. Фрагменты ворсинчатого хориона плаценты при СД1 у матери: а — участок инфаркта ($\times 300$); б — образование фибриноида ($\times 300$); в, г — склерозированные терминальные ворсины с ишемичными сосудами; в — увеличение содержания промежуточных ворсин — $\times 800$; г — АСМ, микроскопия, трехмерное изображение

Fig. 2. Fragments of the placental villous chorion in maternal T1DM: а — infarction the site ($\times 300$); б — fibrinoid formation ($\times 300$); в, г — sclerotic terminal villi with ischemic vessels; в — an increase in the content of intermediate villi ($\times 800$); г — AFM, microscopy, three-dimensional image

пациенток проявляются изменения, которые реже наблюдались при СД1 в отсутствие преэклампсии — отек, выраженное полнокровие.

При исследовании ультраструктурных особенностей основного звена плацентарного метаболизма — терминальных ворсин — отмечено значительное снижение возможностей трансплацентарного обмена. Так, в синцитиотрофобласте уменьшалось количество микроворсинок и преобладала их деструкция, что наряду со значительным уменьшением пиноцитоза препятствовало поступлению питательных веществ из материнского кровотока. Слой синцитиотрофобласта со значительной деструкцией ультраструктур способствовал нарушению синтеза в плаценте белков (некроз ядер, уменьшение числа рибосом и шероховатого эндоплазматического ретикула), углеводов (снижение содержания гранул гликогена и гладкого эндоплазматического ретикула), появлению жировой дистрофии с накоплением жировых вакуолей. Помимо этого, расширение базальных мембран и увеличение площади фибриноидного некроза приводило к дополнительному нарушению трансплацентарного обмена. И, наконец, изменялась передача веществ уже непосредственно в плодовой кровотоке, чему способствовали нарушение строения базальной мембраны капилляра с развитием склероза и фибриноидного некроза, уменьшение площади эндотелиоцитов и деструкции ядер и цитоплазматических органелл. Пиноцитоз был выражен крайне незначительно наряду с инвагинациями плазмолеммы эндотелиоцитов. Наблюдался вариант незрелости ворсин. При СД1, осложненном эклампсией, развиты очаговые адаптационные реакции. Формирующаяся при этом картина (100% случаев) может быть охарактеризована как ПН. Все это утяжеляет и без того непростое состояние плода.

Таким образом, при СД1 изменения в плаценте носят характер неустойчивого равновесия между адаптационными процессами, направленными на улучшение обмена между матерью и плодом путем улучшения плацентарного кровообращения, и дезадаптационными, носящими характер альтерации на всех структурных уровнях. Результаты комплексных клинических и морфологических (с применением разных вариантов СЭМ) исследований и их сопоставление подтверждает необходимость коррекции состояния плаценты при наличии у матери СД1 во всех случаях. Выявленные основные механизмы поражения плаценты позволяют наметить патогенетически обоснованные схемы терапии ПН у таких больных.

Возможность применения СЭМ и АСМ в диагностических и скрининговых исследованиях и в качестве экспресс-методов делают эти исследования привлекательными для патологоанатомов, цитологов и акушеров-гинекологов.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии финансовых и иных конфликтных интересов.

Литература/Reference

1. Танько О.П., Кондратова И.Ю., Самойлова М.В. и др. Клинико-морфологические параллели гестационного процесса на фоне сахарного диабета. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16 (2–2): 119–21 [Tan'ko O.P., Kondratova I.Yu., SamoiloVA M.V. et al. Kliniko-morfologicheskie paralleli gestatsionnogo protsessa na fone sakharnogo diabeta. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2013;16 (2–2): 119–21 (in Russ.)].
2. Доброхотова Ю.В., Милованов А.П., Хейдера Л.Х. и др. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с сахарным диабетом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006; 6 (5): 37–42 [DobrokhotoVA Yu.E., Milovanov A.R., Kheidar E.Kh. et al. The fetoplacental complex in pregnant females with gestational diabetes mellitus. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2006; 6 (5): 37–42 (in Russ.)].
3. Бокарев И.Н., Великов В.К., Шубина О.И. Сахарный диабет: руководство для врачей. М.: МИА, 2006; 393 с. [Bokarev I.N., Velikov V.K., Shubina O.I. Sakharnyi diabet: rukovodstvo dlya vrachei. M.: MIA, 2006; 393 s. (in Russ.)].
4. Авраменко Т.В., Жданович О.И., Коломийченко Т.В. и др. Аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при фетоплацентарній недостатності у матерів, хворих на цукровий діабет. *Перинатологія і педіатрія*. 2008; 2 (34): 30–2 [Avramenko T.V., Zhdanovich O.I., Kolomiychenko T.V. et al. The analysis of pregnancy current, condition of a fetus and newborn at fetoplacental insufficiency at mothers with diabetes mellitus. *Perinatologiya i pediatriya*. 2008; 2 (34): 30–2 (in Ukrainian)].
5. Авраменко Т.В., Жданович О.И., Коломийченко Т.В. и др. Комплекс лікувально-профілактичних заходів для вагітних, хворих на цукровий діабет з плацентарною недостатністю. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2008; 2: 65–8 [Avramenko T.V., Zhdanovich O.I., Kolomiychenko T.V., et al. Kompleks likuval'no-profilaktichnikh zakhodiv dlya vagitnikh, khvorikh na tsukrovii diabet z platsentarnoyu nedostatnistyu. *Pediatriya, akusherstvo ta ginekologiya*. 2008; 2: 65–8 (in Ukrainian)].
6. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. М., 2009; 272 с. [Evsyukova I.I., Kosheleva N.G. Sakharnyi diabet: beremennye i novorozhdennye. M., 2009; 272 s. (in Russ.)].
7. Павлова Т.В., Куликовский В.Ф., Павлова Л.А. Клиническая и экспериментальная морфология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016; 256 с. [Pavlova T.V., Kulikovskii V.F., Pavlova L.A. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya. M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2016; 256 s. (in Russ.)].
8. Pavlova T., Malutina E., Petrukhin V., et al. Use of methods of scanning microscopy at pathology of placenta. *Virchows Archiv*. 2015; 67 (Suppl. 1): 1–144.
9. Pavlova T., Malyutina E., Petrukhin V. et al. Morphogenesis of placenta at endocrinopathies (diabetes and thyroid pathology) in mother // *VirchowsArchiv. The European Journal of Pathology*. 29th European Congress of Pathology. Pathology for Patient Care 2–6 September 2017. RAI Amsterdam, The Netherlands. *Virchows Archiv*. 2017; 471 (Suppl. 1): 328.
10. Baro A., Reifenberger R. Atomic force microscopy in liquid. *Biological Applications*. Wiley, 2012; 402 p.

NEW ASPECTS IN STUDYING THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN MATERNAL TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Professor T. Pavlova¹, MD; Professor N. Pilkevich¹, MD; L. Zemlyanskaya²;

A. Kaplin³, Candidate of Medical Sciences

¹Belgorod State National Research University

²OOO «Doctor Fomin's Clinic», Belgorod

³Kursk State Medical University

A follow-up was conducted in 55 pregnant women with type 1 diabetes mellitus (DM1), 8 of whom had a pregnancy complicated by preeclampsia. The course of the disease was compensated in all these patients; a control group consisted of 10 women. The data of comprehensive clinical and morphological (using different scanning microscopy options) studies and their comparison confirm the need to correct the placental status in the presence of maternal DM1 in all cases.

Key words: obstetrics and gynecology, endocrinology, diabetes mellitus, placenta, atomic force microscopy, scanning electron microscopy.

For citation: Pavlova T., Pilkevich N., Zemlyanskaya L. et al. New aspects in studying the clinical and morphological features of placental insufficiency in maternal type 1 diabetes mellitus. *Vrach*. 2020; 31 (7): 53–56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-10>