

## Потоморфологические Изменения Плаценты При Гестационном Сахарном Диабете. (Обзор Литературы)

*Умарова Наргиза Мирзаевна<sup>1</sup>, Абидова Назокатхон Бахтиеровна<sup>2</sup>*

**Плацента** — это промежуточный орган, расположенный между матерью и плодом, который поддерживает внутриутробную жизнь. Этот орган выполняет питательные, эндокринные и иммунологические функции, необходимые для развития плода. Правильное функционирование плаценты зависит от нескольких факторов, включая кровоток плода и матери, соответствующие питательные вещества, экспрессию и функцию рецепторов и транспортеров, а также морфологию самой плаценты. Морфология плаценты имеет решающее значение для понимания патофизиологии этого органа, поскольку она представляет собой физическую структуру, в которой происходит обмен питательными веществами. При таких патологиях беременности, как сахарный диабет у людей и животных, происходит ряд изменений в морфологии плаценты, связанных, в частности, с размером плаценты, гиперваскуляризацией, более разветвленными капиллярами ворсинок и повышенным отложением гликогена. Гестационный сахарный диабет связан с изменениями в структуре плаценты человека, включая изменения площади поверхности и объема, а также гистологические изменения, включая увеличение объема межворсинчатого пространства и терминальных ворсинок, количества синцитиотрофобластов, участков фибриноида и отложений гликогена. Эти модификации могут привести к функциональным изменениям в этом органе, тем самым ограничивая благополучие развивающегося плода. В этом обзоре представлен обзор повторяющихся морфологических изменений на макроскопическом и гистологическом уровнях, наблюдаемых в плаценте при гестационном диабете у людей и животных.

По оценкам, в 2017 году во всем мире число взрослых, живущих с сахарным диабетом, составило 425 миллионов человек (что составляет 8,8% от общей численности населения) (N.H. Cho, 2018). Ожидаемая распространенность этой патологии на 2040 год среди взрослого населения во всем мире (т. е. в возрасте от 20 до 79 лет) составляет 6,2 миллиарда человек, что соответствует 10,4% от общей ожидаемой численности населения (K. Ogurtsova, 2017). Вызывает тревогу тот факт, что в 2017 году 16,2% живорождений во всем мире в той или иной степени страдали от гипергликемии во время беременности (K. Ogurtsova, 2017), при этом 86,4% из них были связаны с гестационным сахарным диабетом (ГСД) (K. Ogurtsova, 2017).

Всемирная организация здравоохранения рекомендует диагностировать сахарный диабет во время беременности, когда у беременной женщины отмечается высокий уровень глюкозы в плазме крови (т.е. гипергликемия), в частности, при соблюдении одного или нескольких из следующих критериев (Organization, 2014): (i) уровень глюкозы в плазме натощак составляет 7,0 ммоль/л (126 мг/дл), (ii) уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа составлял 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) после приема внутрь 75 г глюкозы; и (iii) уровень глюкозы в плазме крови в случайном порядке составлял 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) при наличии симптомов диабета. Предполагается, что гипергликемия матери во время беременности приводит к структурным изменениям в сосудистой сети плаценты (J. Huynh, 2015), которые могут непосредственно влиять на развитие и рост плода (L. Ladfors, 2017). В этом обзоре мы кратко описываем

<sup>1</sup> Доктор медицинских наук Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Врач акушер-гинеколог и УЗД, Ташкентского городского филиала, Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка Ташкент, Узбекистан



события, связанные с возникновением плаценты, основные макро- и микроскопические изменения в плаценте при гипергликемии у людей.

## Развитие и морфология плаценты

### Имплантация и плацентация

Подробно описаны механизмы развития плаценты (К. Imakawa, 2017). После оплодотворения и формирования зиготы эмбрион вступает в стадию последовательных клеточных делений, которые включают в себя образование бластомеров. После последующих клеточных делений образуется бластоциста, которая состоит из двух типов клеток, то есть внутренней клеточной массы, расположенной во внутренней зоне бластоцисты, где будет развиваться эмбрион (J.F. Silva, 2016), и клеток трофобласта, расположенных в самом внешнем слое (E. Maltepe, 2015). Во время имплантации эмбриона клетки трофобласта проникают в децидуализированную строму и пролиферируют в ней (F.W. Bazer, 2009). У человека имплантация происходит на 6-7-й день после оплодотворения (P. Chavatte-Palmer, 2016).

### Морфология плаценты человека

В конце третьего триместра беременности плацента имеет средний диаметр и массу, которые различаются в зависимости от типа родов, положения пуповины и времени родов (К. Benirschke, 2012). Средний вес плаценты при нормальной беременности составляет ~530 г. (M. Higgins, 2011) ~16 диаметр в сантиметрах (G. Augustine, 2016), ~17 толщина в центре в сантиметрах (S.P. Hussain, 2013), ~450 объем в см<sup>3</sup> (S.P. Hussain, 2013) и ~18 семядолей (P. Saini, 2015). Зона хориона состоит из ворсинок хориона, которые содержат клетки трофобласта. Трофобласт образован двумя слоями клеток: цитотрофобластом (СТВ), образующим внутренний слой, и синцитиотрофобластом (СТБ), который представляет собой слой многоядерных клеток, находящихся в непосредственном контакте с материнской кровью (P. Bischof, 2005). В основе трофобласта лежит экстраэмбриональная мезодерма, эмбриональные макрофаги (клетки Хофбауэра) и капилляры, образованные эндотелиальными клетками (M.M. Manolea, 2015) (рис. 1). Эти слои образуют барьер между матерью и плодом, состоящий из нескольких ворсинок, которые регулируют передачу питательных веществ от матери к плоду (C. Blundell, 2016).

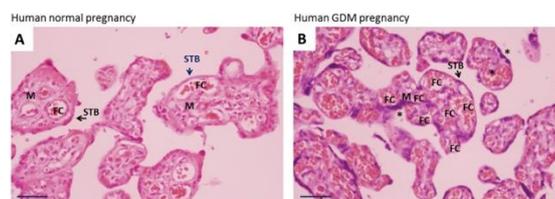


Рис. 1. Микрофотографии плаценты человека как в норме, так и при диабете. Доношенные плаценты были взяты у женщин с нормальной беременностью (возраст матери: 32-34 года, индекс массы тела (ИМТ) до беременности: 22,1–24 кг/м<sup>2</sup> (т.е. нормальный вес матери до беременности), гликемия натощак: 77-89 мг/дл, пероральный тест на толерантность к глюкозе (OGTT) через 2 ч после приема глюкозы (75 г натощак): 79-87 мг/дл, срок беременности: 37,5-40 недель, вагинальные роды, n = 5) или женщины с гестационным диабетом сахарный диабет (ГСД) (возраст матери: 32-38 лет, ИМТ: 23,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, гликемия натощак: 76-93 мг/дл, OGTT через 2 ч после приема глюкозы: 149-176 мг/дл, срок беременности: 37,8–40,3 недели, естественные роды, n = 5). Плаценты были отобраны из когорты, представленной в исследовании Субиабре и его коллег (M. Subiabre, 2017). У пациенток с базальной гликемией  $\geq 5,56$  ммоль/л ( $\geq 100$  мг/дл), через 8-9 ч после последнего кормления, по крайней мере, в течение двух разных дней, и с уровнем гликемии  $\geq 7,9$  ммоль/л ( $\geq 140$  мг/дл) через 2 ч после приема глюкозы во втором или третьем триместре беременности, был диагностирован GDM (omisión Nacional de Obstetricia y Neonatología que asesora al Ministerio de Salud - Chile, Guía Perinatal, 2015). Женщинам с ГСД назначалась диета (1500 ккал в день, максимум 200 г углеводов в день). Беременные женщины не курили, не употребляли наркотики или алкоголь, у



них не было внутриутробных инфекций или каких-либо других медицинских или акушерских осложнений. Этническая принадлежность пациентов была испаноязычной. Расследование соответствует принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Были получены одобрения Комитета по этике медицинского факультета Папского Католического университета Чили и информированное письменное согласие пациентов.

Ворсинки состоят из пяти различных типов ворсинок хориона, каждая из которых обладает особыми гистологическими и функциональными характеристиками, которые максимизируют их способность к обмену питательными веществами, обеспечивая правильное развитие плода (M. Arshad, 2015). Трехмерная микроскопия — это метод, который позволил изобразить влияние морфологии ворсинок на поступление кислорода (O<sub>2</sub>) и других питательных веществ в организм человека. Наиболее широко используемыми подходами были 3D-реконструкция структуры ворсинок на основе последовательной 2D-микрофотографии, основанной на конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (M. Jirkovská, 2008). Эти виды анализа позволили определить наиболее подходящее расширение концевых ворсинок, необходимое для притока O<sub>2</sub> (P. Pearce, 2016). Другие технические подходы, такие как использование высококачественной световой микроскопии на цельных препаратах изолированных ворсинок и компьютерная 3D-реконструкция, показали отрицательную корреляцию между углом наклона конечных ветвей ворсинок и соотношением массы тела при рождении и плаценты (E. Naeussner, 2014).

Морфология плаценты человека при гестационном сахарном диабете

### **Макроскопические изменения в плаценте**

Плаценту можно рассматривать как своего рода метаболическое зеркало, отражающее состояние здоровья плода и матери. Этот орган реагирует на окружающую среду, пытаясь сохранить жизнеспособность плода. Таким образом, подробное макроскопическое и микроскопическое описание плаценты имеет решающее значение для понимания патофизиологических процессов беременности. Действительно, сообщается, что изменения в структуре плаценты связаны с различными патологиями беременности (E. Meserve, 2018). Эффективность плаценты, один из наиболее часто используемых параметров для оценки правильного функционирования этого органа (T.Y. Khong, 2016), определяется как отношение массы тела при рождении к массе плаценты (BW/PW). Концептуально под эффективностью плаценты понимается то, как развитие плаценты и ее функции адаптируются к удовлетворению потребностей плода в питательных веществах (A.L. Fowden, 2009).

Плаценты при беременности с ГСД больше и тяжелее, чем при нормальной беременности (M. Subiabre, 2017). Однако маленькие размеры плаценты и снижение массы тела при рождении также были связаны с этим заболеванием во время беременности (M. Makhseed, 2002). Таким образом, изменение эффективности плаценты также может происходить при ГСД. Чтобы оценить, влияет ли курс ГСД на эффективность плаценты, было использовано сравнение среднего веса при рождении и веса плода, доступного в нескольких отчетах (M. Jakó, 2017) для расчета соотношения массы тела/PW. Таким образом, ГСД — это состояние, при котором растущая плацента сохраняет свою эффективность в ответ на повышенные потребности растущего плода в питательных веществах.

Толщина центральной области плаценты (M. Subiabre, 2017) и количество семядолей плаценты также выше при ГСД по сравнению с плацентами при нормальной беременности (L. Ladfors, 2017). Поскольку гипергликемия является фактором, приводящим к артериальному сосудистому сопротивлению в семядолях (L.C. Reed, 2018), рост плаценты может быть адаптивной реакцией в процессе ее развития, обеспечивающей надлежащий транспорт питательных веществ к плоду.

Интересно, что Джаннубило и др. показано, что неблагоприятные последствия ГСД усиливаются, когда плод мужского пола, включая большую площадь под кривой (AUC) глюкозы при пероральном тесте на толерантность к глюкозе (OGTT) у матери, а также более



высокую массу тела при рождении и плаценты (S.R. Giannubilo, 2018). Последнее говорит о том, что пол плаценты может играть решающую роль в структурных изменениях органа и проявлениях патологии. В нескольких отчетах были показаны не только зависящие от пола различия в уровнях плацентарных транскриптов, но и половой диморфизм эффектов и реакции плаценты на различные стрессоры (Rosenfeld, 2015). За исключением уменьшения объема лабиринта в плаценте самок, исключительно в середине беременности у мышей (с E13 по E15), нет сообщений, указывающих на зависящие от пола изменения структуры плаценты; предполагается, что половой диморфизм обусловлен дифференциальной экспрессией плацентарных белков.

### **Гистологические изменения в плаценте**

Ворсинки хориона находятся внутри семядоли. При нормальной беременности структура ворсинок хориона оптимизирована для обеспечения надлежащего поступления питательных веществ к плоду. При сахарном диабете в концевых ворсинках наблюдается несколько структурных изменений, включая незрелость ворсинок, что выражается в уменьшении количества концевых ворсинок, но увеличении количества незрелых ворсинок [15]. Последнее характеризуется большим расстоянием между межворсинчатым пространством и капиллярами плода. Образование незрелых ворсинок приводит к снижению переноса O<sub>2</sub> из крови матери в кровь плода (K. Ogurtsova, 2017). В других исследованиях сообщалось об увеличении образования синцитиальных узлов, перивиллезных отложениях фибрина, утолщении базальной мембраны трофобласта, фиброзе стромы ворсин, отеке ворсин, утолщении сосудов и наличии зародышевых эритроцитов (M. Arshad, 2015). В этом контексте происходит увеличение числа ответвлений на капилляр в терминальных ворсинках (т.е. гиперваскуляризация), известное как хорангиоз (omisión Nacional de Obstetricia y Neonatología que asesora al Ministerio de Salud - Chile, Guía Perinatal, 2015). Эти изменения неоднократно описывались в плацентах женщин с СД1, СД2 и ГСД (M. Higgins, 2011). Предполагается, что хорангиоз является структурной адаптацией для поддержания нормальной функциональности плаценты (M. Jakob, 2017). Однако полной нормализации структуры достичь не удалось, о чем свидетельствовала послеродовая ангиография плаценты, показавшая снижение соотношения объема фетоплацентарных сосудов к массе плаценты у пациенток с СД1 и инсулин-контролируемым ГСД (M.Ø. Thunbo, 2018).

На ультраструктурном уровне в плацентах матерей с гестационным сахарным диабетом описано значительное уменьшение микроворсинок тонкого гипервакуумизированного синцитиотрофобласта, толстого слоя цитотрофобласта и толстой базальной мембраны трофобласта (A.H. Abdelghany, 2018).

Неясно, являются ли гистологические изменения в терминальных ворсинках плаценты прямым или косвенным следствием сверхфизиологического уровня d-глюкозы при ГСД. Интересно, что в зависимости от подхода к лечению во время беременности величина микроскопических данных различается. До настоящего времени лечение ГСД исключительно инсулином ассоциировалось с увеличением числа синцитиальных узлов, фибриноидным некрозом, гиперваскуляризацией, отеком и фиброзом фолликулов (P. Bischof, 2005). С другой стороны, в плаценте женщин с ГСД, контролируемой диетой, по-прежнему наблюдались синцитиальные узлы и фибриноидный некроз (P. Chavatte-Palmer, 2016). Эти данные свидетельствуют о том, что гипергликемия является важным фактором в формировании гистологических аномалий. Однако контроль гипергликемии во время беременности, по-видимому, недостаточен для предотвращения гистологических изменений плаценты. К сожалению, механизмы, приводящие к морфологическим изменениям в плаценте человека, и то, как они поддерживаются во время беременности, еще предстоит раскрыть.

### **Выводы**

Плацента — это орган, который обеспечивает рост и развитие плода. Физиологические условия при нормальной беременности приводят к появлению здоровых новорожденных. Дефекты структуры плаценты, наряду с метаболическими изменениями в этом органе, приводят к



нарушению роста и развития плода и неблагоприятному исходу для новорожденных. ГСД - это заболевание беременных, связанное с несколькими метаболическими изменениями у матери, которые влияют на плод. К сожалению, по-прежнему имеется ограниченная информация о влиянии и значимости изменений, наблюдаемых в плаценте при ГСД. Неясно, какие гистологические изменения обусловлены патофизиологией, а какие являются компенсаторными приспособлениями к этому заболеванию. Толщина центральной части плаценты, гиперваскуляризация и более высокие разветвления капилляров ворсинок являются морфологической адаптацией к гистологическим дефектам, включая увеличение синцитиальных узлов, некроз и незрелость ворсинок. Интересно узнать, как фактические результаты исследования плацент у женщин с ГСД будут соотноситься с ультраструктурой плацент у женщин с ГСД и сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение до беременности, т. е. метаболическое состояние, отличное от ГСД, которое недавно назвали гестационным диабетом [104]. Хотя морфологические изменения плаценты считаются ключевыми в физиологии плаценты, особенно их влияние на плод, патофизиология еще далека от полного понимания, что ограничивает предложение новых и более эффективных терапевтических стратегий. Применение новых методов, включая математическое моделирование с использованием 3D-микроскопии, безусловно, поможет в достижении цели улучшения жизни плода, снижая воздействие этого заболевания во время беременности на будущие поколения.

### Список литературы:

1. N.H. Cho, J. S. (2018). *IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045.*
2. K. Ogurtsova, J. d. (2017). *IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040.*
3. Organization, W. H. (2014). *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy.*
4. J. Huynh, D. D.-L. (2015). *A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus.*
5. L. Ladfors, N. S. (2017). *Fetal overgrowth in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus.*
6. K. Imakawa, R. B. (2017). *Continuous model of conceptus implantation to the maternal endometrium.*
7. J.F. Silva, R. S. (2016). *Intrauterine trophoblast migration: a comparative view of humans and rodents.*
8. E. Maltepe, S. F. (2015). *Placenta: the forgotten organ.*
9. F.W. Bazer, T. S. (2009). *Comparative aspects of implantation.*
10. P. Chavatte-Palmer, A. T. (2016). *Placentation in different mammalian species.*
11. K. Benirschke, G. B. (2012). *Macroscopic features of the delivered placenta.*
12. M. Higgins, P. F. (2011). *Stereology of the placenta in type 1 and type 2 diabetes.*
13. G. Augustine, M. P. (2016). *A study of placental histological changes in gestational diabetes mellitus on account of fetal hypoxia, .*
14. S.P. Hussain, Z. I. (2013). *estational diabetes : effect on gross morphology of human placenta and birth weight.*
15. P. Saini, J. P. (2015). *Effect of gestational diabetes mellitus on gross morphology of placenta: a comparative study.*
16. P. Bischof, I. I.-F. (2005). *The human cytotrophoblastic cell, a mononuclear chameleon.*



17. M.M. Manolea, A. D. (2015). *Evaluation of the implantation site morphology in spontaneous abortion.*
18. C. Blundell, E. T. (2016). *A microphysiological model of the human placental barrier.*
19. M. Subiabre, L. S.-L. (2017). *Maternal insulin therapy does not restore foetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus.*
20. *omisión Nacional de Obstetricia y Neonatología que asesora al Ministerio de Salud - Chile, Guía Perinatal.* (2015).
21. M. Arshad, F. R. (2015). *Histoarchitectural study of chorionic villi in 1st and 2nd trimester placentas.*
22. M. Jirkovská, J. J. (2008). *Three-dimensional arrangement of the capillary bed and its relationship to microrheology in the terminal villi of normal term placenta.*
23. P. Pearce, P. B. (2016). *Image-based modeling of blood flow and oxygen transfer in feto-placental capillaries.*
24. E. Haeussner, A. B. (2014). *Novel 3D microscopic analysis of human placental villous trees reveals unexpected significance of branching angles.*
25. E. Meserve, M. P. (2018). *Gestational Diseases and the Placenta, in: C.P. Crum, H.K. Haefner, W.A.I. Peters.*
26. T.Y. Khong, E. M.-P. (2016). *Gordijn, Sampling and definitions of placental lesions Amsterdam placental workshop group consensus statement.*
27. A.L. Fowden, A. S.-P. (2009). *Placental efficiency and adaptation: endocrine regulation.*
28. M. Makhseed, V. M.-H. (2002). *Placental pathology in relation to the White's classification of diabetes mellitus.*
29. M. Jakó, A. S. (2017). *The correlation of ultrasonographic and pathophysiologic measurements of umbilical vessels in gestational diabetes I,.*
30. L.C. Reed, S. E. (2018). *Evaluating maternal hyperglycemic exposure and fetal placental arterial dysfunction in a dual cotyledon, dual perfusion model.*
31. S.R. Giannubilo, A. P. (2018). *Fetal sex, need for insulin, and perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus: an observational cohort study.*
32. Rosenfeld, C. (2015). *Sex-specific placental responses in fetal development.*
33. M.Ø. Thunbo, M. S. (2018). *Postpartum placental CT angiography in normal pregnancies and in those complicated by diabetes mellitus.*
34. A.H. Abdelghany, T. E. (2018). *Study of the ultrastructure of the placenta in gestational diabetes mellitus.*

