

УДК 618.3-06:616.379-008.64:618.36:611.013.85]-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57149>

# Морфологическое строение плаценты при различных типах сахарного диабета

© Р.В. Капустин<sup>1, 2</sup>, Е.В. Коптеева<sup>2</sup>, Т.Г. Траль<sup>1</sup>, Г.Х. Толибова<sup>1, 3</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** — сравнить морфологические особенности строения плацент от женщин с различными типами сахарного диабета.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им Д.О. Отта». Проанализированы результаты исследования 3300 последов, которые составили следующие группы сравнения: сахарный диабет 1-го типа на постоянной подкожной инфузии инсулина ( $n = 60$ ), сахарный диабет 1-го типа на множественных подкожных инъекциях инсулина ( $n = 446$ ), сахарный диабет 2-го типа на диете ( $n = 95$ ), сахарный диабет 2-го типа на инсулинотерапии ( $n = 134$ ), гестационный сахарный диабет на диете ( $n = 1652$ ), гестационный сахарный диабет на инсулинотерапии ( $n = 735$ ), преэклампсия ( $n = 39$ ) и контрольная группа ( $n = 139$ ). Плаценты взвешивали, оценивали их размеры — два диаметра и толщину, котилодонное строение, наличие дефектов. Определяли место прикрепления пуповины, внешние характеристики плодовых оболочек. Фрагменты плаценты (5 кусочков) фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (рН 7,2), проводили гистологическую обработку с помощью автоматической станции проводки материала Leica TP1020, заливали в парафин и готовили гистологические срезы толщиной 3–4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Статистический анализ результатов выполняли с использованием программ SPSS 23.0 и GraphPad Prism 8.0.

**Результаты.** Для плацент при всех типах сахарного диабета характерно увеличение массометрических показателей, хроническая плацентарная недостаточность, патологическая незрелость ворсин с преимущественно диссоциированным типом их созревания, инволютивно-дистрофические и циркуляторные нарушения различной степени выраженности по сравнению с плацентами от женщин без нарушений углеводного обмена. В плацентах от женщин с сахарным диабетом 1-го типа преобладают промежуточные незрелые ворсины, фиброз стромы стволовых ворсин. Частота псевдоинфарктов в плаценте и содержание фибриноида в межворсинчатом пространстве были сопоставимы с таковыми при сахарном диабете 2-го типа. При сахарном диабете 2-го типа наиболее часто выявляли воспалительные изменения и умеренную степень кальциноза плаценты, в то время как при гестационном сахарном диабете — более «мягкие» изменения. Для плацент при преэклампсии характерно преждевременное созревание ворсин с формированием компенсированной плацентарной недостаточности и отложением фибриноида в межворсинчатом и субхориальном пространствах.

**Заключение.** Понимание связи между особенностями гистологической структуры плаценты и клиническим течением сахарного диабета во время беременности позволяет не только уточнить патофизиологические процессы, происходящие при данной патологии, но и оптимизировать алгоритм рационального ведения неонатального периода детей от матерей с нарушениями углеводного обмена.

**Ключевые слова:** плацента; сахарный диабет; гестационный сахарный диабет; преэклампсия; патоморфология.

## Как цитировать:

Капустин Р.В., Коптеева Е.В., Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Морфологическое строение плаценты при различных типах сахарного диабета // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 2. С. 13–26. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57149>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57149>

# Placental morphology in different types of diabetes mellitus

© Roman V. Kapustin<sup>1, 2</sup>, Ekaterina V. Kopteyeva<sup>2</sup>, Tatyana G. Tral<sup>1</sup>, Gulrukhsor Kh. Tolibova<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**AIM:** The aim of this study was to compare placental morphological features from women with different types of diabetes mellitus considering method of DM correction.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, single-center, cohort study was carried out. We analyzed morphological examination results of 3300 placentas, which made up the following comparison groups: type 1 diabetes mellitus on continuous subcutaneous insulin infusion ( $n = 60$ ), type 1 diabetes mellitus on multiple subcutaneous insulin injections ( $n = 446$ ), type 2 diabetes mellitus on diet ( $n = 95$ ), type 2 diabetes mellitus on insulin therapy ( $n = 134$ ), gestational diabetes mellitus on diet ( $n = 1652$ ), gestational diabetes mellitus on insulin therapy ( $n = 735$ ), preeclampsia ( $n = 39$ ), and the control group ( $n = 139$ ). The examined placentas were weighed, with their sizes (two diameters and thickness), cotyledon structure and defects assessed. We determined the umbilical cord junction and external characteristics of extraembryonic membranes. Fragments of the placenta (5 pieces) were fixed in 10% neutral buffered formalin (pH 7.2), processed with the Leica TP1020 tissue processor and embedded in paraffin. Histological sections (3–4  $\mu\text{m}$  thick) were prepared and stained with hematoxylin-eosin. Statistical analysis was performed using the SPSS 23.0 and GraphPad Prism 8.0 software.

**RESULTS:** Following characteristics were typical for all types of diabetes mellitus: increased placental mass metrics, chronic placental insufficiency, *dissociated villous maturation* disorder with prevalent *immaturity*, as well as involutive-dystrophic and circulatory disorders of varying severity. Placentas from women with type 1 diabetes mellitus had the specific sings: the predominance of intermediate immature villi and stem villi stromal fibrosis. The frequency of placental infarcts and fibrinoid content in the intervillous space were comparable to those in placentas from women with type 2 diabetes mellitus. Inflammatory changes and moderate placental calcification were most consistently associated with type 2 diabetes mellitus, while gestational diabetes mellitus was characterized by “soft” damages. Placentas with preeclampsia showed higher prevalence of premature villous maturation, compensated placental insufficiency, and fibrinoid depositions in the intervillous and subchorionic spaces.

**CONCLUSIONS:** Understanding relationships between placental histological features and clinical aspects of diabetes mellitus makes it possible not only to clarify the pathophysiological processes occurring in this pathology but also to optimize the algorithm for the rational management of the neonatal period of children from mothers with diabetes mellitus.

**Keywords:** placenta; diabetes mellitus; gestational diabetes mellitus; preeclampsia, pathomorphology.

**To cite this article:**

Kapustin RV, Kopteyeva EV, Tral TG, Tolibova GK. Placental morphology in different types of diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(2):13–26. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57149>

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее неблагоприятных заболеваний, влияющих на течение и исходы беременности [1]. Беременные с различными типами СД относятся к группе высокого риска развития акушерских и перинатальных осложнений, ведущими из которых являются синдром задержки роста плода, макросомия, дистоция плечиков плода и преэклампсия (ПЭ) [2]. Распространенность ПЭ у беременных с СД составляет от 8 до 20 % в зависимости от типа нарушений углеводного обмена (СД 1-го типа, СД 2-го типа, гестационный сахарный диабет — ГСД) и других значимых факторов (диабетическая нефропатия, ожирение, хроническая артериальная гипертензия) [3]. Как и сам СД, так и ассоциированная с ним ПЭ оказывают повреждающее действие на плаценту, формируя в ней различные морфофункциональные нарушения.

Плацента человека — важный орган, отвечающий за обмен питательных веществ, элиминацию продуктов метаболизма, газообмен между матерью и плодом, синтез гормонов и других биологически активных веществ [4]. Сосудистая сеть плаценты состоит из материнской и плодовой частей, границей между которыми служит синцитиотрофобласт, определяющий обмен газов и нутриентов.

Прегестационные типы СД ассоциированы с нарушением ремоделирования спиральных маточных артерий, что в дальнейшем является важным фактором развития ПЭ [5]. С одной стороны, это связано с наличием прегестационных васкулопатий, с другой — с состоянием хронической гипоксии, обусловленной длительной ишемизацией плаценты [5]. Гипоксия еще больше усугубляет окислительный стресс, приводящий к повреждению белков, липидов и ультраструктур плацентарного комплекса [6].

Длительное течение гипергликемии стимулирует формирование адаптационных структурно-функциональных механизмов в плаценте. Плаценты беременных, страдающих прегестационными типами СД, подвержены воздействию гипергликемической среды уже на ранних этапах формирования — в первую волну инвазии трофобласта, вследствие чего наблюдаются ее структурные изменения. Напротив, при ГСД, когда гипергликемия развивается во вторую половину беременности, чаще встречаются функциональные нарушения [7].

Ключевым фактором нарушения развития плода во время беременности на фоне гипергликемии при СД является избыточный трансплацентарный перенос глюкозы [8]. Основную роль в этом процессе играет белок-переносчик 1-го типа (GLUT1), который переносит глюкозу от матери плоду благодаря снижению градиента концентрации [9]. При СД 1-го типа увеличивается содержание GLUT1 на базальной мембране по сравнению с поверхностью микроворсинок синцитиотрофобласта [10]. При

ГСД содержание переносчиков глюкозы различается в зависимости от степени компенсации углеводного обмена: у женщин, получавших диетотерапию, содержание транспортеров в плаценте не изменяется, тогда как при инсулинотерапии оно увеличивается [11]. Разница в продолжительности воздействия гипергликемии, наличие прегравидарной подготовки и вид инсулинотерапии могут влиять на степень изменений сосудистой сети плаценты. В основном структурные изменения происходят в ворсинах плаценты. Это проявляется утолщением базальной мембраны их сосудов, уменьшением количества микроворсинок синцитиотрофобласта, нарушением активности различных белков-переносчиков и, как следствие, изменением каскада всех метаболических реакций [12].

Основная проблема для патолога при исследовании плацент от матерей с СД состоит в сложности дифференцировки изменений, характерных именно для гипергликемических состояний. Это связано с частым наличием других, сопряженных с СД, осложнений во время беременности: гестационной артериальной гипертензией, ПЭ, хронической плацентарной недостаточностью. Степень патоморфологических изменений в плаценте зависит не только от типа СД, но и от выраженности углеводных нарушений во время беременности, поэтому строение плаценты при «мягких» типах гипергликемии (например, при ГСД) может не отличаться от нормы.

В недавнем систематическом обзоре Hupn и соавт. [13] выявили, что наиболее частыми нарушениями в плаценте при прегестационных типах СД и ГСД являются патологическая незрелость ворсин и повышенные показатели ангиогенеза, а именно увеличение общей площади поверхности капилляров в терминальных ворсинах. Вышеперечисленные изменения независимо связаны с неблагоприятными исходами беременности, такими как макросомия, синдром задержки роста плода, мертворождение [13].

Плацента отражает метаболическую среду как матери, так и плода, будучи ценным индикатором метаболических нарушений. Понимание связи между структурно-функциональными характеристиками плаценты и клиническим течением СД во время беременности позволит уточнить алгоритм рационального ведения неонатального периода у данной группы пациентов [14].

Учитывая противоречивость и немногочисленность данных литературы, целью нашего исследования было сравнение морфофункциональных особенностей плацент у беременных с различными типами СД с учетом метода его коррекции.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им Д.О. Отта». Проанализированы результаты морфологического

исследования 3300 плацент. Подгруппы сравнения формировали на основании типа СД, метода его коррекции и с учетом режимов инсулинотерапии: метод постоянной инъекции инсулина (ППИИ), метод множественных инъекций инсулина (МИИ), диетотерапия.

#### **СД 1-го типа:**

- первая группа — женщины, получавшие ППИИ ( $n = 60$ );
- вторая группа — женщины, получавшие МИИ ( $n = 446$ );

#### **СД 2-го типа:**

- третья группа — диета ( $n = 95$ );
- четвертая группа — инсулин ( $n = 134$ );

#### **ГСД:**

- пятая группа — диета ( $n = 1652$ );
- шестая группа — инсулин ( $n = 735$ );

**Презеклампсия** — седьмая группа ( $n = 39$ ).

**Контрольная группа** — восьмая группа ( $n = 139$ ).

Морфологические исследования выполнены в лаборатории морфологии ФГБНУ «НИИ АГиР им Д.О. Отта». Плаценты взвешивали, оценивали их размеры — два диаметра и толщину, котиledonное строение, наличие дефектов. Определяли место прикрепления пуповины, внешние характеристики плодовых оболочек. Фрагменты плаценты (5 кусочков) фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (рН 7,2), проводили гистологическую обработку с помощью автоматической станции проводки материала Leica TP1020, заливали в парафин и готовили гистологические срезы толщиной 3–4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1. Средний возраст пациенток различался. Женщины с СД 2-го типа были старше по сравнению с пациентками других групп. Наибольший возраст — 34,0 года (95 % ДИ 33,1–36,9) наблюдался у беременных с СД 2-го типа на инсулинотерапии, наименьший — у беременных с ПЭ и СД 1-го типа, получавших МИИ. При оценке индекса массы тела наибольшие значения отмечены среди женщин с СД 2-го типа: на диете — 33,8 кг/м<sup>2</sup> (95 % ДИ 32,4–35,2), на инсулинотерапии — 33,8 кг/м<sup>2</sup> (95 % ДИ 32,7–34,8), а наименьшие — у обследуемых контрольной группы — 24,0 кг/м<sup>2</sup> (95 % ДИ 22,1–27,1) ( $p < 0,0001$ ). Этот показатель был также достоверно выше у беременных с ГСД по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Сопутствующие заболевания были распределены неоднородно. Варикозная болезнь, хроническая артериальная гипертензия и ожирение наиболее распространены в группах СД 2-го типа и ГСД. При анализе акушерских и перинатальных осложнений отмечено, что преждевременные роды чаще встречались в группах СД 1-го типа (20–24 %), СД 2-го типа на инсулинотерапии

(19,4 %) и в группе ПЭ (13 %), что значимо отличалось от показателей в группе контроля (0,7 %) ( $p < 0,0001$ ). Гипертензивные осложнения чаще развивались у беременных с СД. Так, гестационная артериальная гипертензия сопровождала 13 % беременностей у женщин с СД 2-го типа и 6,7 % в группах ГСД, что достоверно отличалось от группы контроля (0,7 %). ПЭ развилась у 23,7 % беременных с СД 1-го типа, у 14,5 % — с ГСД и у каждой третьей женщины с СД 2-го типа (35,4 %). В группе сравнения 61,5 % случаев ПЭ оценивались как тяжелые. Причем более тяжелые формы ПЭ чаще развивались у женщин с более выраженными метаболическими нарушениями, по поводу которых была назначена инсулинотерапия (см. табл. 1). У каждой седьмой женщины с СД 2-го типа рождались дети, малые к сроку гестации (13,9 %). Помимо беременностей с СД, это осложнение отмечено у новорожденных от матерей с ПЭ (7,7 %). Задержка роста плода сопровождала 3 % диабетических беременностей, несколько чаще она диагностирована у женщин с ПЭ (5 %).

Родоразрешение путем операции кесарева сечения проведено у большей части пациенток с СД 1-го типа: на ПИИ — 63,3 %, получавших МИИ — 42,4 % и с ПЭ — 56,4 %. Это достоверно превышало частоту абдоминального родоразрешения у женщин контрольной группы (13,7 %). Среди пациенток с СД 2-го типа кесарево сечение было осуществлено в 46,3 % случаев, причем у женщин на диете беременность чаще заканчивалась родами через естественные родовые пути. При ГСД операцию кесарева сечения проводили реже (27,8 %) по сравнению с женщинами с другими типами СД и из группы сравнения. Более половины всех случаев кесарева сечения у женщин с СД были выполнены в экстренном порядке. Наибольшее число случаев перинатальной смертности наблюдалось у женщин с СД 1-го типа, получавших терапию МИИ. Антенатальная гибель плода являлась основным компонентом этого показателя при всех типах СД (см. табл. 1).

При макроскопической оценке плацент исследуемых групп было установлено, что масса плацент во всех группах СД превышала таковую в группе контроля. Максимальная масса — 665,5 г (95 % ДИ 626,8–704,2) и размеры зарегистрированы у пациенток с СД 1-го типа на ПИИ. Размеры плацент (большой и малый диаметр, толщина) от женщин с нарушениями углеводного обмена также были закономерно больше по сравнению с данными показателями группы контроля (табл. 2). Наименьший вес и размеры плацент определялись в группе беременных с ПЭ ( $p < 0,05$ ).

Хроническая плацентарная недостаточность была характерна для всех групп СД и ПЭ в отличие от группы контроля ( $p < 0,0001$ ). Плацентарная недостаточность в 39,6 % случаев встречалась в четвертой группе (СД 2-го типа на диете), в 37,2 % в группе СД 1-го типа на МИИ, в этих же группах чаще отмечалась патологическая

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	СД 1-го типа (n = 506)			СД 2-го типа (n = 229)			ГСД (n = 2387)			ПЗ (n = 39)	Контроль (n = 139)	F	p-level
	ППИИ (n = 60)	МИИ (n = 446)	диета (n = 95)	инсулин (n = 134)	диета (n = 1652)	инсулин (n = 735)							
Возраст, лет (95 % ДИ)	28,7 (27,6–29,8)	28,4 (27,9–28,8)	33,6 (32,5–34,7)	34,0 (33,1–36,9)	31,2 (30,1–31,5)	31,3 (30,9–31,7)	28,4 (25,6–31,2)	30,8 (29,3–32,2)	55,3	<0,0001			
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (95 % ДИ)	27,1 (26,4–27,9)	27,1 (26,8–27,5)	33,8 (32,4–35,2)	33,8 (32,7–34,8)	28,8 (28,6–29,1)	28,4 (28,1–28,8)	27,4 (25,7–29,1)	24,0 (22,1–27,1)	74,6	<0,0001			
Масса новорожденного, г	3640 (3506–3776)	3518 (3452–3583)	3359 (3221–3497)	3304 (3166–3443)	3504 (3476–3473)	3516 (3473–3559)	3275 (3095–3454)	3334 (3259–3409)	8,4	<0,0001			
Длина новорожденного, см	51,8 (51,2–52,5)	51,0 (50,6–51,3)	50,6 (50–51,3)	51 (50,3–51,7)	51,6 (51,5–51,8)	51,7 (51,5–51,9)	50,9 (50–51,8)	50,8 (50,4–51,2)	9,105	<0,0001			
<i>Сопутствующая соматическая патология</i>													
Варикозная болезнь, (n, %)	8 (13,3)	49 (11)	23 (24,2)	36 (27,1)	275 (16,6)	148 (20,2)	5 (12,8)	14 (10,1)	29,7	<0,0001			
Хроническая АГ, (n, %)	2 (3,3)	31 (7)	24 (25,3)	30 (22,4)	68 (4,1)	26 (3,5)	2 (5,1)	0	73,48	<0,0001			
Избыток массы тела (n, %)	36 (60)	222 (49,8)	23 (25,6)	28 (21,1)	633 (40,2)	272 (37,2)	13 (33,3)	24 (17,3)	59,7	<0,0001			
Ожирение I степени (n, %)	10 (16,7)	77 (17,3)	22 (24,4)	39 (29,3)	395 (25,1)	180 (24,6)	2 (5,1)	0	27,2	<0,0001			
Ожирение II степени (n, %)	0	14 (3,1)	20 (22,2)	38 (28,6)	139 (8,8)	67 (9,2)	2 (5,1)	0	104,7	<0,0001			
Ожирение III степени (n, %)	0	2 (0,4)	17 (18,9)	18 (13,5)	48 (3)	15 (2)	0	0	125,8	<0,0001			
<i>Гестационные осложнения</i>													
Преждевременные роды (n, %)	12 (20)	107 (24)	12 (12,6)	26 (19,4)	115 (7)	75 (10,2)	5 (13)	1 (0,7)	126,44	<0,0001			
Гестационная АГ (n, %)	1 (1,7)	19 (4,3)	12 (12,6)	18 (13,4)	98 (5,9)	62 (8,4)	0	1 (0,7)	32,77	<0,0001			
Умеренная ПЗ (n, %)	11 (17,2)	52 (11,7)	20 (21,1)	26 (19,4)	170 (10,3)	71 (9,7)	15 (38,5)	0	63,75	<0,0001			
Тяжелая ПЗ (n, %)	3 (4,7)	53 (11,8)	14 (14,7)	21 (15,7)	70 (4,2)	36 (4,9)	24 (61,5)	0	259,63	<0,0001			
Малый к сроку плод (n, %)	1 (1,7)	22 (5,0)	12 (12,6)	20 (14,9)	49 (3,0)	47 (6,4)	3 (7,7)	0	6,37	0,042			
Задержка роста плода (n, %)	1 (1,7)	15 (3,4)	4 (4,3)	5 (4,5)	58 (3,6)	21 (2,9)	2 (5,1)	0	9,1	0,011			
Антенатальная гибель плода (n, %)	1 (0,19)	5 (0,98)	0	4 (1,74)	1 (0,041)	2 (0,084)	0	0	12,3	0,03			
Кесарево сечение (n, %)	38 (63,3)	189 (42,4)	37 (38,9)	69 (51,5)	443 (26,8)	190 (25,8)	22 (56,4)	19 (13,7)	156,9	<0,0001			

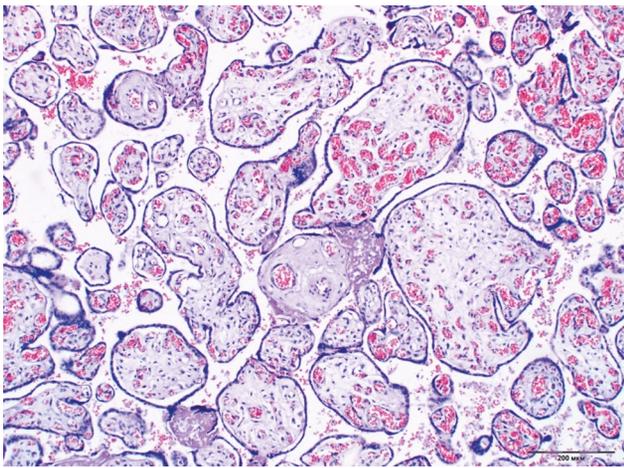
Примечание. ППИИ — постоянная инъекция инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина; СД — сахарный диабет; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЗ — преэклампсия; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 2. Морфологические характеристики плацент

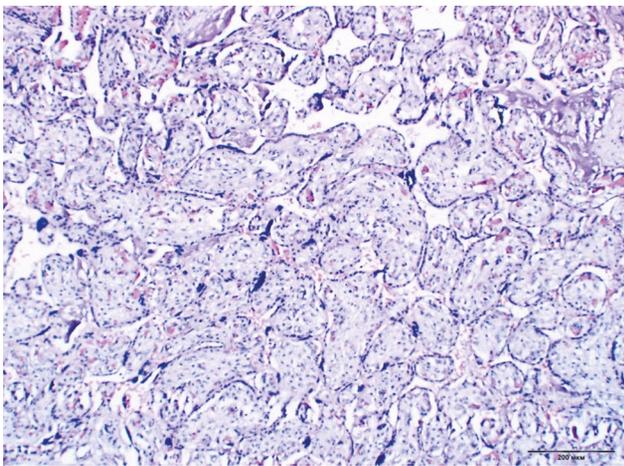
Показатель	СД 1-го типа (n = 506)			СД 2-го типа (n = 229)			ГСД (n = 2387)			ПЗ (n = 39)	Контроль (n = 139)	F	p-level
	ППИИ (n = 60)	МИИ (n = 446)		диета (n = 95)	инсулин (n = 134)		диета (n = 1652)	инсулин (n = 735)					
Масса последа, г	665,5 (626,8–704,2)	647,1 (630,1–664,1)	627,7 (593,7–661,8)	594,3 (557,9–630,7)	627,7 (593,7–661,8)	619,7 (611,9–627,4)	620,7 (607,2–634,2)	576,5 (518,2–634,7)	605,9 (551–660,9)	7,66	0,01		
Большой диаметр, см	21,2 (20,3–22,1)	20,3 (20–20,7)	19,3 (18,7–20,0)	20,6 (19,5–21,6)	19,3 (18,7–20,0)	20,7 (20,5–21)	20,7 (20,3–21)	18,6 (16,7–20,5)	19,2 (18,1–20,3)	3,42	0,04		
Малый диаметр, см	22,7 (21,9–23,6)	21,7 (21,3–22,1)	20,8 (20,1–21,5)	21,8 (20,7–22,9)	20,8 (20,1–21,5)	21,9 (21,7–22,2)	22 (21,6–22,4)	19,8 (17,7–21,8)	20,8 (19,6–21,9)	2,66	0,048		
Толщина плаценты, см	35,4 (30,4–40,2)	38,4 (31,5–43,2)	38,2 (32,5–44,5)	33,6 (28,9–38)	38,2 (32,5–44,5)	35,2 (30,4–39,2)	38,4 (31,5–43,2)	32,3 (28,9–36,4)	33,4 (29,4–36,1)	8,24	0,01		
<i>Несоответствие плацент гестационному сроку</i>													
ХПН (n, %)	20 (33,3)	166 (37,2)	53 (39,6)	30 (31,6)	53 (39,6)	384 (23,2)	194 (26,4)	10 (25,6)	10 (7,2)	79,92	<0,0001		
Патологическая незрелость ворсин (n, %)	9 (15)	87 (19,5)	19 (14,2)	13 (13,7)	19 (14,2)	157 (9,5)	96 (13,1)	2 (5,1)	3 (2,2)	50,86	<0,0001		
Преобладание промежуточных ворсин (n, %)	8 (13,3)	27 (6,1)	7 (5,2)	9 (9,5)	7 (5,2)	87 (5,3)	31 (4,2)	2 (5,1)	3 (2,2)	14,9	0,036		
Диссоциированное созревание ворсин (n, %)	10 (16,7)	113 (25,3)	35 (26,1)	21 (22,1)	35 (26,1)	269 (16,3)	136 (18,5)	4 (10,3)	5 (3,6)	47,89	<0,0001		
Преобладание склерозированных ворсин (n, %)	2 (3,3)	6 (1,3)	3 (2,2)	2 (2,1)	3 (2,2)	6 (0,4)	8 (1,1)	0	1 (0,7)	15,67	0,028		
Преждевременное созревание ворсин (n, %)	3 (5)	22 (4,9)	3 (2,2)	2 (2,1)	3 (2,2)	7 (0,4)	5 (0,7)	3 (7,7)	1 (0,7)	73,14	<0,0001		
<i>Инволютивно-дистрофические изменения в плаценте</i>													
Отсутствие (n, %)	0	53 (11,9)	9 (6,7)	9 (9,5)	9 (6,7)	236 (14,3)	158 (21,5)	17 (43,6)	99 (71,2)	328,34	<0,0001		
Низкая степень (n, %)	19 (31,7)	224 (50,2)	82 (61,2)	44 (46,3)	82 (61,2)	625 (37,8)	308 (42)	2 (5,1)	11 (7,9)	115,44	<0,0001		
Умеренная степень (n, %)	39 (65)	132 (29,6)	40 (29,9)	34 (35,8)	40 (29,9)	692 (41,9)	223 (30,4)	18 (46,2)	25 (18)	82	<0,0001		
Высокая степень (n, %)	2 (3,3)	37 (8,3)	3 (2,2)	8 (8,4)	3 (2,2)	100 (6)	45 (6,1)	2 (5,1)	4 (2,9)	11,96	0,1		
<i>Степень фиброза стromы стволочных ворсин</i>													
Низкая (n, %)	2 (3,3)	9 (2)	0	4 (4,2)	0	47 (2,8)	24 (3,3)	0	1 (0,7)	9,69	0,21		
Умеренная (n, %)	29 (48,3)	54 (12,1)	21 (15,7)	5 (5,3)	21 (15,7)	54 (3,3)	25 (3,4)	14 (35,9)	3 (2,2)	302,12	<0,0001		
Высокая (n, %)	1 (1,7)	16 (3,6)	0	3 (3,2)	0	13 (0,8)	12 (1,6)	2 (5,1)	1 (0,7)	27,87	0,001		
<i>Гиперваскуляризация капилляров терминальных ворсин</i>													
Есть	38 (63,3)	211 (47,3)	81 (60,4)	56 (58,9)	81 (60,4)	1260 (76,3)	580 (77)	15 (38,5)	32 (23)	326	<0,0001		
Нет	22 (33,7)	235 (52,7)	53 (39,6)	39 (41,1)	53 (39,6)	392 (22,7)	173 (23)	24 (61,5)	107 (77)	65,7	0,001		

<i>Степень кальциноза плаценты</i>										
Низкая (n, %)	6 (10)	37 (8,3)	8 (8,4)	9 (6,7)	227 (13,7)	75 (10,2)	4 (10,3)	9 (6,5)	21,38	0,003
Умеренная (n, %)	1 (1,7)	61 (13,7)	21 (22,1)	15 (11,2)	295 (17,8)	86 (11,7)	2 (5,1)	4 (2,9)	51,18	<0,0001
Высокая (n, %)	2 (3,3)	22 (4,9)	2 (2,1)	2 (1,5)	60 (3,6)	23 (3,1)	1 (2,6)	3 (2,2)	6,27	0,51
<i>Степень циркуляторных нарушений в плаценте</i>										
Низкая (n, %)	16 (26,7)	176 (39,5)	33 (34,7)	58 (43,3)	454 (27,5)	210 (28,6)	2 (5,1)	16 (11,5)	69,84	<0,0001
Умеренная (n, %)	31 (51,7)	108 (24,2)	36 (37,9)	46 (34,3)	574 (34,7)	176 (24)	12 (30,8)	22 (15,8)	63,58	<0,0001
Высокая (n, %)	10 (16,7)	69 (15,5)	10 (10,5)	17 (12,7)	244 (14,8)	100 (13,6)	7 (17,9)	2 (1,4)	21,94	0,003
<i>Частота псевдоинфарктов в плацентах</i>										
Инфаркты (n, %)	2 (3,3)	36 (8,1)	7 (7,4)	8 (6)	102 (6,2)	30 (4,1)	2 (5,1)	3 (2,2)	13,57	0,059
<i>Содержание фибриноида в межворсинчатом пространстве</i>										
Высокая степень отложения (n, %)	4 (6,7)	74 (16,6)	18 (18,9)	13 (9,7)	252 (15,2)	97 (13,2)	5 (12,8)	7 (5)	21,3	0,003
<i>Содержание фибриноида в субхориальном пространстве</i>										
Высокая степень отложения (n, %)	10 (16,7)	118 (26,5)	37 (38,9)	29 (21,6)	667 (40,4)	212 (28,9)	5 (12,8)	7 (5)	128,61	<0,0001
<i>Степень компенсаторно-приспособительных реакций</i>										
Низкая (n, %)	16 (26,7)	190 (42,6)	40 (42,1)	78 (58,2)	533 (32,2)	266 (36,2)	2 (5,1)	9 (6,5)	102,5	<0,0001
Умеренная (n, %)	1	141 (31,6)	37 (38,9)	34 (25,4)	687 (41,6)	235 (32)	18 (46,2)	29 (20,9)	74,8	<0,0001
Высокая (n, %)	2 (3,3)	61 (13,7)	9 (9,5)	12 (9)	191 (11,6)	80 (10,9)	1 (2,6)	4 (2,9)	21,25	0,003
<i>Воспалительные изменения в плаценте</i>										
Присутствие воспалительных изменений (n, %)	11 (18,3)	110 (24,7)	32 (33,7)	25 (18,7)	608 (36,8)	202 (27,5)	6 (15,4)	7 (5)	102,1	<0,0001
<i>Структура плацентарной недостаточности</i>										
Острые нарушения кровообращения (n, %)	2 (3,3)	35 (7,8)	6 (6,3)	2 (1,5)	192 (11,6)	61 (8,3)	1 (2,6)	1 (0,7)	40,82	<0,0001
Компенсированная (n, %)	8 (13,3)	29 (6,5)	4 (4,2)	10 (7,5)	146 (8,8)	75 (10,2)	9 (23,1)	5 (3,73)	22,63	<0,0001
Субкомпенсированная (n, %)	9 (15)	64 (14,3)	12 (12,6)	21 (15,7)	110 (6,7)	47 (6,4)	7 (17,9)	0	51,42	<0,0001
Декомпенсированная (n, %)	0	0	0	0	2 (0,1)	0	0	0	1,99	0,96

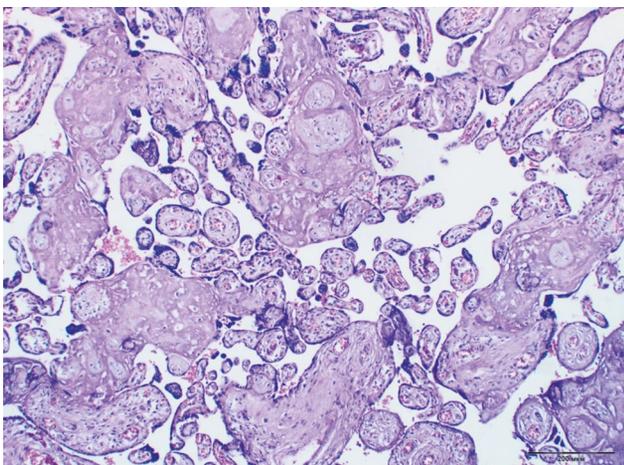
*Примечание.* ППИИ — постоянная инъекция инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина; СД — сахарный диабет; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия; ХПН — хроническая плацентарная недостаточность.



**Рис. 1.** Хроническая плацентарная недостаточность с преобладанием промежуточных незрелых ворсин хориона с гиперваскуляризацией и застойным полнокровием при сахарном диабете 1-го типа. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$



**Рис. 2.** Диссоциированная форма хронической плацентарной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$



**Рис. 3.** Фибриноидная альтерация ворсин при сахарном диабете 1-го типа на множественных инъекциях инсулина. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$

незрелость ворсин (14,2 и 19,5 % соответственно). В целом патологическая незрелость ворсин была характерна для всех групп СД (9,5–19,5 %,  $p < 0,0001$ ). Преобладание промежуточных незрелых ворсин было более характерно для СД 1-го типа на МИИ (13,3 %,  $p = 0,036$ ) (рис. 1). Наиболее часто при СД определялась диссоциированная форма хронической плацентарной недостаточности (16,3–26,1 %) (рис. 2). Менее часто выявляли преобладание склерозированных ворсин (0,4–3,3 %) и преждевременное созревание ворсин (0,4–5,0 %). В группе ПЭ преждевременное созревание ворсин отмечено чаще (7,7 %,  $p < 0,0001$ ). В группе контроля 93 % плацент соответствовали гестационному сроку (табл. 2).

Инволютивно-дистрофические изменения в плаценте различной степени выраженности представлены как среди прегестационных типов СД, так и при ГСД. Низкая степень инволютивно-дистрофических изменений чаще встречалась в четвертой группе (СД 2-го типа на инсулинотерапии) — 61,2 %, умеренная степень — в первой группе (СД 1-го типа на МИИ) — 65 % и группе ПЭ (46,2 %), высокая — во второй и в третьей группах (8,3 и 8,4 % соответственно).

Фиброз стромы стволовых ворсин был наиболее характерен для групп СД 1-го и ПЭ. Достоверно чаще выраженный фиброз стромы стволовых ворсин наблюдался в группе ПЭ (5,1 %,  $p = 0,001$ ), умеренный — в группах СД 1-го типа на ПИИ — 48,3 % и ПЭ — 35,9 % ( $p < 0,0001$ ).

Кальциноз последа, в свою очередь, чаще регистрировали среди групп СД 2-го типа и ГСД. Низкая степень кальциноза последа встречалась во всех исследуемых группах СД и ПЭ, чаще всего в группе ГСД на диете (13,7 %,  $p = 0,003$ ), умеренная — в 22,1 % случаев в третьей группе (СД 2-го типа на диете). Не было выявлено различий в частоте встречаемости высокой степени кальциноза в исследуемых группах по сравнению с контролем ( $p = 0,51$ ).

Циркуляторные нарушения в последе характеризовались спазмом и облитерацией стволовых артерий, сочетающихся с гиперваскуляризацией капилляров терминальных ворсин, которые чаще выявляли у женщин с СД и были более выражены при ГСД (77 %). Циркуляторные нарушения низкой и умеренной степеней выраженности чаще встречались среди прегестационных типов СД: низкая степень — во второй (39,5 %) и в четвертой (43,3 %) группах, умеренная — в первой группе (51,7 %), высокая — достоверно чаще в группе ПЭ (17,9 %,  $p = 0,003$ ). Во второй и в третьей группах отмечалась большая частота псевдоинфарктов в плацентах (8,1 и 7,4 % соответственно), но различия не были статистически значимыми ( $p = 0,059$ ).

Во второй (СД 1-го типа на МИИ) и в третьей (СД 2-го типа на диете) группах достоверно чаще, чем в других группах, обнаруживалась высокая степень отложения фибриноида в межворсинчатом пространстве (16,6 и 18,9 % случаев соответственно), в то время

как отложение фибриноида в субхориальном пространстве было более характерно для третьей (СД 2-го типа на диете) и пятой (ГСД на диете) групп — 38,9 и 40,4 % соответственно (рис. 3).

Компенсаторно-приспособительные реакции в плацентах при СД характеризовались увеличением синцитиальных узлов, пролиферацией синцитиотрофобласта, сужением межворсинчатого пространства, гиперплазией и полнокровием терминальных ворсин. При этом наиболее высокая степень компенсаторно-приспособительных реакций была характерна для СД 1-го на МИИ (13,7 %), умеренная — для СД 1-го на ПИИ (70 %), а низкая встречалась в 58,2 % случаев в четвертой группе (СД 2-го типа на инсулинотерапии) (рис. 4, 5).

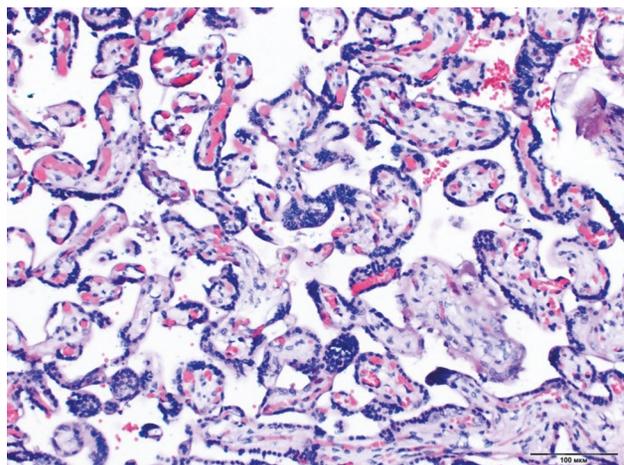
При гистологической оценке воспалительных процессов в последах установлено, что воспалительные изменения были характерны для всех типов СД (18,3–36,7 %) по сравнению с контролем ( $p < 0,0001$ ), но наиболее часто встречались в группах СД 2-го типа на инсулине (33,7 %) и ГСД на инсулине (36,8 %),  $p < 0,0001$ .

При оценке плацентарной недостаточности острые нарушения кровообращения чаще выявляли среди пациенток из группы ГСД на диете (пятая группа) — 11,6 % случаев. В то же время плацентарная недостаточность компенсированная (23,1 %) и субкомпенсированная (17,9 %) была наиболее характерна для ПЭ ( $p < 0,0001$ ) (рис. 6). Декомпенсированная плацентарная недостаточность была зафиксирована в 2 случаях в пятой группе, различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,96$ ).

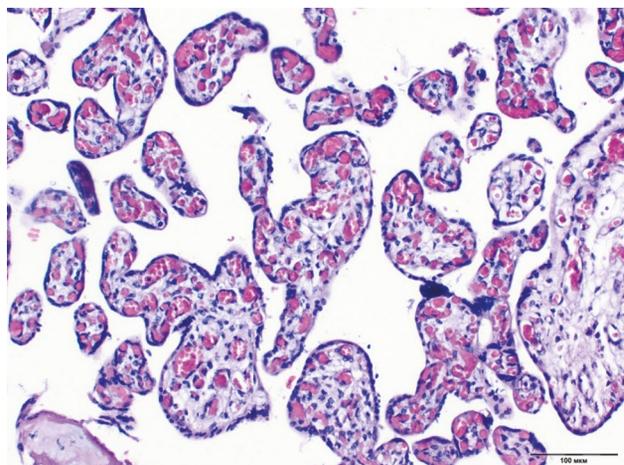
## ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в отечественной практике проведен детальный анализ морфологического строения достаточно большой выборки плацент от женщин с различными типами СД и ПЭ (3300). Данное исследование продемонстрировало, что массо-метрические показатели плацент и детей, рожденных от матерей с различными типами СД, достоверно превышают аналогичные показатели в контрольной группе, что соответствует данным других работ [15].

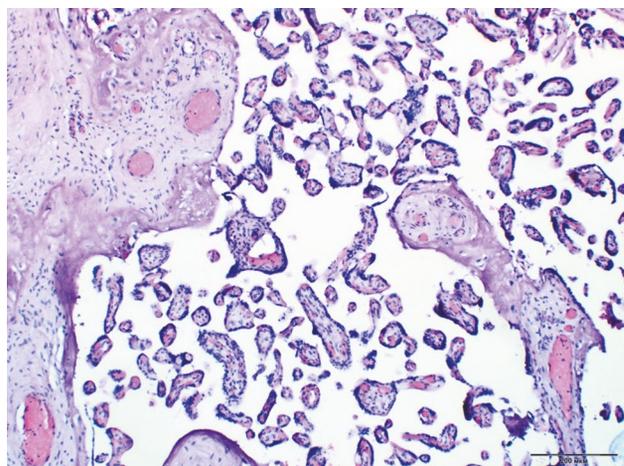
Патогномичными изменениями структурных характеристик плацент при СД любого типа являются хроническая плацентарная недостаточность, гиперваскуляризация (хориоангиоз) и патологическая незрелость ворсин по типу диссоциированного созревания [13, 16]. Гиперваскуляризация ворсин возникает в ответ на хроническую гипоксемию в условиях гипергликемии [17]. Другие особенности строения плаценты при СД заключаются в развитии различной степени выраженности компенсаторно-приспособительных реакций: увеличенной поверхности синцитиотрофобласта, избыточном формировании синцитиальных узлов и увеличении диаметра сосудов, что обуславливает общее увеличение плацентарной эндотелиальной поверхности [18]. Кроме того,



**Рис. 4.** Повышенное количество синцитиальных узлов при сахарном диабете 1-го типа. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 200$



**Рис. 5.** Полнокровие сосудистого русла промежуточных и терминальных ворсин хориона в плаценте при гестационном сахарном диабете. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 200$



**Рис. 6.** Гипопластическая форма хронической плацентарной недостаточности. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$

метаболические нарушения при СД влияют на развитие плаценты, о чем свидетельствует патологическая незрелость ворсин, выявляемая как при прегестационных типах СД [16, 19], так и при ГСД [20, 21]. При этом патологическая незрелость плаценты при нормогликемии составляет 14 %, а прегестационный СД почти вдвое увеличивает риск задержки ее созревания [22]. Патологическая незрелость ворсинчатого дерева может служить связующим звеном между материнским СД и повышенным риском внутриутробной смерти плода [23].

Несмотря на обнаруженные структурные сходства плацент при СД 1-го, СД 2-го типа и ГСД, различная патофизиология этих трех диабетических состояний может по-разному влиять на функцию плаценты. Течение беременности при СД 1-го типа характеризуется своими особенностями: вместе с ростом фето-плацентарного комплекса снижается уровень гликемии, вплоть до эпизодов гипогликемии [17]. При микроскопическом исследовании плаценты преобладают незрелые ворсины с сохранением центральных сосудов и бедной дифференцировкой синцитиального слоя, в то же время снижается количество терминальных ворсин и увеличивается число промежуточных ворсин относительно данного гестационного срока [20]. В стловых ворсинах и ворсинах промежуточного типа повышено количество мезенхимных стромальных клеток, выявляются отек стромы с очагами отложения фибриноида, большое количество синцитиальных узелков. Характерно преобладание умеренной и высокой степени фиброза стловых ворсин. В утолщенной базальной пластинке обнаруживают крупноочаговые скопления фибриноида и моноклеарную инфильтрацию [17].

Циркуляторные нарушения различной степени также характерны для СД 1-го типа, растущие сосуды неполноценны, что проявляется эндотелиальной и васкулярной дисфункцией: в артериальном русле стловых и якорных ворсин наблюдается пролиферация эндотелия с частичной или полной облитерацией просвета и формированием сосудистых анастомозов [24]. Ангиогенез, определяемый как процесс образования новых кровеносных сосудов из уже существующих, необходим для нормального роста плода и развития плаценты в условиях гипоксии. Как правило, различают две фазы ангиогенеза: ветвящийся ангиогенез с образованием петлевых капилляров и неразветвленный ангиогенез с образованием удлинённых капилляров [25]. Mayhew и соавт. [26] сообщили об усилении неразветвленного ангиогенеза без изменения диаметра или формы капилляров в поперечном сечении среди плацент СД 1-го типа, несмотря на адекватные уровни гликированного гемоглобина в течение беременности. Jirkovska и соавт. [27] обнаружили усиление ангиогенеза, увеличенную площадь поверхности капилляров в терминальных ворсинах плаценты, пораженных материнским СД 1-го типа, с хорошим гликемическим контролем.

Особенностью СД 2-го типа является его сочетание с сопутствующими нарушениями липидного обмена, артериальной гипертензией и хроническим вялотекущим воспалением, что проявляется преобладанием воспалительных и циркуляторных изменений в последах [28]. Нами установлено, что плацентам при СД 2-го свойственна низкая степень компенсаторно-приспособительных реакций, сочетающаяся с воспалительными изменениями. Гистологическое строение плацент характеризуется патологической незрелостью ворсин и диссоциированным их созреванием. По нашим данным, при СД 2-го типа отмечается преждевременное созревание ворсин плаценты, фиброзирование их соединительнотканной стромы, хориальный эпителий в большей степени однослойный и представлен в основном синцитиотрофобластом [17]. Для сосудистого русла ворсин также характерны гиперваскуляризация, отек интимы сосудов и утолщение их базальной мембраны. Beauharnais et al. [29] в плацентах беременных с СД 2-го типа обнаружили значительное увеличение плацентарных инфарктов по сравнению с плацентами беременных с СД 1-го типа. Более того, эта разница уменьшилась после контроля гипертензии [29]. Huynh и соавт. [19] у женщин с СД 2-го типа или ГСД выявили общие морфологические нарушения плаценты, связанные с маточно-плацентарной мальперфузией, признаки которой включают инфаркты плаценты, ускоренное созревание ворсин и увеличение сосудистых изменений, таких как децидуальная васкулопатия.

Продолжительность нахождения в условиях гипергликемии также может влиять на выраженность морфофункциональных нарушений плаценты. Метаболические нарушения при ГСД могут обнаруживаться только на поздних сроках беременности, что связано с меньшим количеством тяжелых поражений плаценты [18]. Rudge и соавт. [30] обнаружили большее количество гистопатологических поражений у женщин с прегестационным СД по сравнению с ГСД и сообщили, что большинство из них уже присутствовали до 37 недель гестации. Морфологические изменения плаценты при ГСД характеризуются незрелостью ворсинчатого дерева с неравномерно выраженным отеком стромы ворсин и персистенцией ворсин промежуточного незрелого типа [17, 18, 20]. В ворсинах наблюдаются значительная гиперплазия, дегенеративные изменения цитотрофобласта и гиперваскуляризация ворсин всех уровней [17]. Другие исследователи сообщали об увеличении содержания фибриноида в субхориальном пространстве и утолщении базальной мембраны синцитиотрофобласта у женщин с ГСД по сравнению с прегестационным СД [31, 32]. Для ГСД также характерно ремоделирование преимущественно микроциркуляторного русла ворсин с появлением избыточных разветвлений микрососудов и пролиферацией эндотелиальных клеток [17]. Воспалительные изменения и степень выраженности кальциноза последов при ГСД

в нашем исследовании была сопоставима с таковыми изменениями при СД 2-го типа.

Недостаточный гликемический контроль до зачатия и в I триместре беременности связан с рядом неблагоприятных исходов у матери (гестационная артериальная гипертензия, ПЭ, кесарево сечение, гипогликемия), а также с многочисленными неблагоприятными исходами для плода, включая мертворождение, задержку роста плода, макросомию и синдром респираторного дистресса [33]. Интересно, что коррекция гипергликемии не всегда может предотвратить развитие аномалий плаценты, поскольку ее гистопатологические изменения сохраняются даже при беременностях с хорошо контролируемым СД [13]. По данным Calderon и соавт. [34], при «мягких» степенях нарушений углеводного обмена отсутствуют значительные различия в отношении размеров и количества терминальных ворсин плаценты по отношению к этим показателям в контрольной группе. Однако степень васкуляризации ворсин положительно коррелирует с показателями гликемии [34]. При недостаточном контроле ГСД в плаценте определяются отек стромы ворсин, массивные фибриноидные отложения в синцитиотрофобласте, гиперплазия цитотрофобласта [31]. По данным другого нашего исследования, в плацентах от матерей с ГСД, которым была назначена диетотерапия, нарушено созревание виллезного дерева с преобладанием диссоциированных ворсин, отмечены гиперплазия промежуточных зрелых ворсин с увеличением синцитиальных узлов, пролиферация синцитиотрофобласта, полнокровие сосудов и капилляров терминальных ворсин [35]. При ГСД на инсулинотерапии наблюдались несоответствие строения плацент с преобладанием промежуточного типа ворсин, склероз и фиброз стромы стволых ворсин, спазм и облитерация стволых артерий, сужение и массивное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве и более частые признаки субкомпенсированной плацентарной недостаточности [35]. Очевидно, эти изменения зависят от степени компенсации углеводного обмена во время беременности.

При ПЭ гистологические изменения паренхимы плаценты формируются в результате ишемии, вызванной, недостаточностью перфузии материнских сосудов (например, децидуальной артериопатией, отслойкой и инфарктом) [3]. Инфаркты плаценты возникают в результате окклюзии спиральных артерий, ущемления ворсин плаценты из-за увеличения перивиллярного или межворсинчатого отложения фибрина и васкулопатии плода [36]. Vinnars и соавт. [37] сообщили, что инфаркты, поражающие более 5 % плацент, могут возникать у 39 % пациенток с тяжелой ПЭ. В нашем исследовании при макроскопическом морфометрическом исследовании плаценты при ПЭ выявлены более низкие средние значения веса и площади поверхности плаценты, чем у пациенток с СД и группой контроля. Для ПЭ наиболее характерно преждевременное созревание ворсин, в которых расположе-

ны многочисленные артериосклеротические кровеносные сосуды с эндотелиальной дегенерацией, проявляющейся прогрессирующим фиброзом стромы, периваскулитом стволых ворсин и последующей облитерацией их просвета [38, 39]. Отложение фибриноида в межворсинчатом и субхориальном пространствах также выявляют в плацентах при ПЭ. Для плацент при ПЭ характерна хроническая плацентарная недостаточность различной степени выраженности. Наблюдаются уменьшение диаметра артерий ворсин и частичная их закупорка, в результате чего сами ворсины обладают меньшей площадью и диаметром, что указывает на их гипоплазию [40]. Многочисленные терминальные ворсины с облитерированными сосудами окружают стволые ворсины, тем самым нарушая адекватную перфузию в ткани плаценты [37, 38].

Сильными сторонами данного исследования является анализ большой выборки плацент от пациенток с различными типами СД и способами его коррекции. В исследование также оценивали патологию плацент при ПЭ и нормально протекающих беременностях. Ограничения настоящего исследования включают возможное негативное влияние смешанных факторов (ожирение, хроническая артериальная гипертензия и другая сопутствующая соматическая патология) на морфофункциональное строение плаценты.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило выявить отличительные особенности морфологического строения плацент при различных типах СД. Нами показано, что для всех типов СД строение плацент характеризуется увеличением массо-метрических показателей, более высокой частотой хронической плацентарной недостаточности по типу диссоциированного созревания, инволютивно-дистрофических и циркуляторных нарушений различной степени выраженности по сравнению с плацентами женщин без нарушений углеводного обмена. При этом в плацентах женщин с СД 1-го типа преобладают промежуточные ворсины, развивается фиброз стромы стволых ворсин. Частота псевдоинфарктов в плаценте и содержание фибриноида в межворсинчатом пространстве были сопоставимы с таковой при СД 2-го типа. Для плацент женщин из группы СД 2-го наиболее характерны воспалительные изменения и умеренная степень кальциноза плаценты, в то время как для плацент у женщин с ГСД — более «мягкие» изменения. В плацентах пациенток с ПЭ выявлены преждевременное созревание ворсин и отложение фибриноида в межворсинчатом и субхориальном пространствах.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках выполнения НИР по ФНИ (регистрационный номер: АААА-А19-119030490046-1).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Starikov R.S., Inman K., Has P. et al. Correlation of placental pathology and perinatal outcomes with Hemoglobin A1c in early pregnancy in gravidas with pregestational diabetes mellitus // *Placenta*. 2017. Vol. 52. P. 94–99. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.02.024
2. International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas. 9<sup>th</sup> ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2019. [дата обращения: 18.12.20]. Доступ по ссылке: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
3. Khong T.Y., Mooney E.E., Ariel I. et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2016. Vol. 140. P. 698–713. DOI: 10.5858/arpa.2015-0225-CC
4. Blackburn S. Maternal, fetal neonatal physiology. 4<sup>th</sup> ed. Maryland Heights: Saunders, 2013.
5. Cuffe J.S.M., Holland O., Salomon C. et al. Review: Placental derived biomarkers of pregnancy disorders // *Placenta*. 2017. Vol. 54. P. 104–110. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.01.119
6. Schoots M.H., Gordijn S.J., Scherjon S.A. et al. Oxidative stress in placental pathology // *Placenta*. 2018. Vol. 69. P. 153–161. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.03.003
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014 // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. Suppl. 1. P. 14–80. DOI: 10.2337/dc14-s014
8. Hod M., Jovanovic L.G., Di Renzo G.C. et al. Textbook of diabetes and pregnancy. 3<sup>rd</sup> ed. London: CRC Press, 2016. DOI: 10.1201/9781315382104
9. Hahn T., Barth S., Weiss U. et al. Sustained hyperglycemia in vitro down-regulates the GLUT1 glucose transport system of cultured human term placental trophoblast: a mechanism to protect fetal development? // *FASEB J.* 1998. Vol. 12. No. 12. P. 1221–1231. DOI: 10.1096/fasebj.12.12.1221
10. Osmond D.T., Nolan C.J., King R.G. et al. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilization // *Diabetologia*. 2000. Vol. 43. No. 5. P. 576–582. DOI: 10.1007/s001250051346
11. Cetin I., de Santis M.S., Taricco E. et al. Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. No. 2. P. 610–617. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.08.011
12. Капустин Р.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н. и др. Патология плаценты и плода при сахарном диабете // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018. Т. 67. № 6. С. 79–92. DOI: 10.17816/JOWD67679-92
13. Huynh J., Dawson D., Roberts D. et al. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus // *Placenta*. 2015. Vol. 36. No. 2. P. 101–114. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.11.021
14. Roescher A.M., Hitzert M.M., Timmer A. et al. Placental pathology is associated with illness severity in preterm infants in the first twenty-four hours after birth // *Early Hum. Dev.* 2011. Vol. 87. No. 4. P. 315–319. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.040
15. Taricco E., Radaelli T., Nobile de Santis M.S. et al. Fetal and placental weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes // *Placenta*. 2003. Vol. 24. No. 4. P. 343–347. DOI: 10.1053/plac.2002.0913
16. Evers I.M., Nikkels P.G., Sikkema J.M. et al. Placental pathology in women with type 1 diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational-age infants // *Placenta*. 2003. Vol. 24. No. 8–9. P. 819–825. DOI: 10.1016/s0143-4004(03)00128-0
17. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Мусина Е.В. и др. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета // *Сахарный диабет*. 2020. Т. 23. № 2. С. 185–191. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM10228>
18. Desoye G., Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. Suppl 2. P. 120–126. DOI: 10.2337/dc07-s203
19. Huynh J., Yamada J., Beauharnais C. et al. Type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus differentially impact placental pathologic characteristics of uteroplacental malperfusion // *Placenta*. 2015. Vol. 36. No. 10. P. 1161–1166. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.08.004
20. Daskalakis G., Marinopoulos S., Krielesi V. et al. Placental pathology in women with gestational diabetes // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008. Vol. 87. No. 4. P. 403–407. DOI: 10.1080/00016340801908783
21. Madazli R., Tuten A., Calay Z. et al. The incidence of placental abnormalities, maternal and cord plasma malondialdehyde and vascular endothelial growth factor levels in women with gestational diabetes mellitus and nondiabetic controls // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008. Vol. 65. No. 4. P. 227–232. DOI: 10.1159/000113045
22. Higgins M.F., Russell N.M., Mooney E.E. et al. Clinical and ultrasound features of placental maturation in pre-gestational diabetic pregnancy // *Early Hum. Dev.* 2012. Vol. 88. No. 10. P. 817–821. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.06.001
23. Tennant P.W., Glinianaia S.V., Bilous R.W. et al. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study // *Diabetologia*. 2014. Vol. 57. No. 2. P. 285–294. DOI: 10.1007/s00125-013-3108-5
24. Leach L., Taylor A., Sciota F. Vascular dysfunction in the diabetic placenta: causes and consequences // *J. Anat.* 2009. Vol. 215. No. 1. P. 69–76. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2009.01098.x
25. Mayhew T.M. Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodelling of vascular endothelial cells // *Placenta*. 2002. Vol. 23. No. 10. P. 742–750. DOI: 10.1016/s0143-4004(02)90865-9
26. Mayhew T.M. Enhanced fetoplacental angiogenesis in pre-gestational diabetes mellitus: the extra growth is exclusively longitudinal and not accompanied by microvascular remodelling // *Diabetologia*. 2002. Vol. 45. No. 10. P. 1434–1439. DOI: 10.1007/s00125-002-0927-1
27. Jirkovská M., Janáček J., Kaláb J. et al. Three-dimensional arrangement of the capillary bed and its relationship to microrheology in the terminal villi of normal term placenta // *Placenta*. 2008. Vol. 29. No. 10. P. 892–897. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.07.004
28. Shams F., Rafique M., Samoo N.A. et al. Fibrinoid necrosis and hyalinization observed in normal, diabetic and hypertensive placentae // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2012. Vol. 22. No. 12. P. 769–772.
29. Beauharnais C.C., Roberts D.J., Wexler D.J. High rate of placental infarcts in type 2 compared with type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. No. 7. P. E1160–1164. DOI: 10.1210/jc.2011-3326

30. Rudge M.V., Lima C.P., Damasceno D.C. et al. Histopathological placental lesions in mild gestational hyperglycemic and diabetic women // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2011. Vol. 3. No. 1. P. 19. DOI: 10.1186/1758-5996-3-19
31. al-Okail M.S., al-Attas O.S. Histological changes in placental syncytiotrophoblasts of poorly controlled gestational diabetic patients // *Endocr. J.* 1994. Vol. 41. No. 4. P. 355–360.
32. Younes B., Baez-Giangreco A., al-Nuaim L. et al. Basement membrane thickening in the placentae from diabetic women // *Pathol. Int.* 1996. Vol. 46. No. 2. P. 100–104. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1996.tb03585.x
33. Negrato C.A., Mattar R., Gomes M.B. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2012. Vol. 4. No. 1. P. 41. DOI: 10.1186/1758-5996-4-41
34. Calderon I.M., Damasceno D.C., Amorin R.L. et al. Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational or overt diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007. Vol. 78. No. 1. P. 65–71. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.01.023
35. Айламазян Э.К., Абашова Е.И., Аржанова О.Н. и др. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
36. Predoi C.G., Grigoriu C., Vladescu R. et al. Placental damages in preeclampsia – from ultrasound images to histopathological findings // *J. Med. Life.* 2015. Vol. 8. Spec issue. P. 62–65.
37. Vinnars M.T., Nasiell J., Ghazi S. et al. The severity of clinical manifestations in preeclampsia correlates with the amount of placental infarction // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2011. Vol. 90. P. 19–25. DOI: abs/10.1111/j.1600-0412.2010.01012.x
38. Zigić Z., Marković S., Grbesa D. et al. Quantitative research of capillaries in terminal villi of mature placentae // *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2010. Vol. 10. P. 147–152. DOI: 10.17305/bjms.2010.2714
39. Fitzgerald B., Shannon P., Kingdom J. et al. Rounded intraplacental haematomas due to decidual vasculopathy have a distinctive morphology // *J. Clin. Pathol.* 2011. Vol. 64. P. 729–732. DOI: 10.1136/jcp.2010.087916
40. Burton G.J., Jauniaux E., Charnock-Jones D.S. The influence of the intrauterine environment on human placental development // *Int. J. Dev. Biol.* 2010. Vol. 54. P. 303–312. DOI: 10.1387/ijdb.082764gb

## REFERENCES

1. Starikov RS, Inman K, Has P, et al. Correlation of placental pathology and perinatal outcomes with hemoglobin A1c in early pregnancy in gravidas with pregestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2017;52:94–99. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.02.024
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9<sup>th</sup> edn. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. [cited: 2020 Dec 18]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
3. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:698–713. DOI: 10.5858/arpa.2015-0225-CC
4. Blackburn S. Maternal, fetal neonatal physiology. 4<sup>th</sup> ed. Maryland Heights: Saunders; 2013.
5. Cuffe JSM, Holland O, Salomon C, et al. Review: Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. *Placenta.* 2017;54:104–110. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.01.119
6. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, et al. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta.* 2018;69:153–161. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.03.003
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1):S14–80. DOI: 10.2337/dc14-s014
8. Hod M, Jovanovic LG, Di Renzo GC, et al. Textbook of diabetes and pregnancy. 3<sup>rd</sup> ed. London: CRC Press; 2016. DOI: 10.1201/9781315382104
9. Hahn T, Barth S, Weiss U, et al. Sustained hyperglycemia in vitro down-regulates the GLUT1 glucose transport system of cultured human term placental trophoblast: a mechanism to protect fetal development? *FASEB J.* 1998;12(12):1221–1231. DOI: 10.1096/fasebj.12.12.1221
10. Osmond DT, Nolan CJ, King RG, et al. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilisation. *Diabetologia.* 2000;43(5):576–582. DOI: 10.1007/s001250051346
11. Cetin I, de Santis MS, Taricco E, et al. Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):610–617. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.08.011
12. Kapustin RV, Onopriyuchuk AR, Arzhanova ON, et al. Pathophysiology of placenta and fetus in diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(6):79–92. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD67679-92
13. Huynh J, Dawson D, Roberts D, et al. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta.* 2015;36(2):101–114. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.11.021
14. Roescher AM, Hitzert MM, Timmer A, et al. Placental pathology is associated with illness severity in preterm infants in the first twenty-four hours after birth. *Early Hum Dev.* 2011;87(4):315–319. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.040
15. Taricco E, Radaelli T, Nobile de Santis MS, et al. Fetal and placental weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes. *Placenta.* 2003;24(4):343–347. DOI: 10.1053/plac.2002.0913
16. Evers IM, Nikkels PG, Sikkema JM, et al. Placental pathology in women with type 1 diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational-age infants. *Placenta.* 2003;24(8–9):819–825. DOI: 10.1016/s0143-4004(03)00128-0
17. Tral TG, Tolibova GK, Musina EV, et al. Molecular and morphological peculiarities of chronic placental insufficiency formation caused by different types of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(2):185–191. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM10228
18. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl 2):120–126. DOI: 10.2337/dc07-s203
19. Huynh J, Yamada J, Beauharnais C, et al. Type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus differentially impact placental pathologic characteristics of uteroplacental malperfusion. *Placenta.* 2015;36(10):1161–1166. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.08.004
20. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, et al. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(4):403–407. DOI: 10.1080/00016340801908783

21. Madazli R, Tuten A, Calay Z, et al. The incidence of placental abnormalities, maternal and cord plasma malondialdehyde and vascular endothelial growth factor levels in women with gestational diabetes mellitus and nondiabetic controls. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65(4):227–232. DOI: 10.1159/000113045
22. Higgins MF, Russell NM, Mooney EE, et al. Clinical and ultrasound features of placental maturation in pre-gestational diabetic pregnancy. *Early Hum Dev.* 2012;88(10):817–821. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.06.001
23. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, et al. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia.* 2014;57(2):285–294. DOI: 10.1007/s00125-013-3108-5
24. Leach L, Taylor A, Sciota F. Vascular dysfunction in the diabetic placenta: causes and consequences. *J Anat.* 2009;215(1):69–76. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2009.01098.x
25. Mayhew TM. Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodelling of vascular endothelial cells. *Placenta.* 2002;23(10):742–750. DOI: 10.1016/s0143-4004(02)90865-9
26. Mayhew TM. Enhanced fetoplacental angiogenesis in pre-gestational diabetes mellitus: the extra growth is exclusively longitudinal and not accompanied by microvascular remodelling. *Diabetologia.* 2002;45(10):1434–1439. DOI: 10.1007/s00125-002-0927-1
27. Jirkovská M, Janáček J, Kaláb J, et al. Three-dimensional arrangement of the capillary bed and its relationship to microthrombosis in the terminal villi of normal term placenta. *Placenta.* 2008;29(10):892–897. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.07.004
28. Shams F, Rafique M, Samoo NA, et al. Fibrinoid necrosis and hyalinization observed in normal, diabetic and hypertensive placentae. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012;22(12):769–772.
29. Beauharnais CC, Roberts DJ, Wexler DJ. High rate of placental infarcts in type 2 compared with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):E1160–1164. DOI: 10.1210/jc.2011-3326
30. Rudge MV, Lima CP, Damasceno DC, et al. Histopathological placental lesions in mild gestational hyperglycemic and diabetic women. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3(1):19. DOI: 10.1186/1758-5996-3-19
31. al-Okail MS, al-Attas OS. Histological changes in placental syncytiotrophoblasts of poorly controlled gestational diabetic patients. *Endocr J.* 1994;41(4):355–360.
32. Younes B, Baez-Giangreco A, al-Nuaim L, et al. Basement membrane thickening in the placentae from diabetic women. *Pathol Int.* 1996;46(2):100–104. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1996.tb03585.x
33. Negrato CA, Mattar R, Gomes MB. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4(1):41. DOI: 10.1186/1758-5996-4-41
34. Calderon IM, Damasceno DC, Amorin RL, et al. Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational or overt diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(1):65–71. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.01.023
35. Ajlamazjan JeK, Abashova EI, Arzhanova ON, et al. Saharnyj diabet i reproduktivnaja sistema zhenshhiny: rukovodstvo dlja vrachej. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)
36. Predoi CG, Grigoriu C, Vladescu R, et al. Placental damages in preeclampsia – from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life.* 2015;8 Spec Issue:62–65.
37. Vinnars MT, Nasiell J, Ghazi S, et al. The severity of clinical manifestations in preeclampsia correlates with the amount of placental infarction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:19–25. DOI: abs/10.1111/j.1600-0412.2010.01012.x
38. Žigić Z, Marković S, Grbesa D, et al. Quantitative research of capillaries in terminal villi of mature placentae. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10:147–152. DOI: 10.17305/bjbm.2010.2714
39. Fitzgerald B, Shannon P, Kingdom J, et al. Rounded intraplacental haematomas due to decidual vasculopathy have a distinctive morphology. *J Clin Pathol.* 2011;64:729–732. DOI: 10.1136/jcp.2010.087916
40. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol.* 2010;54:303–312. DOI: 10.1387/ijdb.082764gb

## ОБ АВТОРАХ

**\*Роман Викторович Капустин**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д. 3;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>;  
Researcher ID: G-3759-2015; eLibrary SPIN: 7300-6260;  
e-mail: kapustin.roman@gmail.com

**Екатерина Вадимовна Коптеева**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-8909>;  
eLibrary SPIN: 9421-6407; e-mail: ekaterina\_kopteeva@bk.ru

**Татьяна Георгиевна Траль**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>;  
Scopus Author ID: 37666260400; eLibrary SPIN: 1244-9631;  
e-mail: ttg.tral@yandex.ru

**Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова**, д-р мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>;  
Researcher ID: Y-6671-2018; Scopus Author ID: 23111355700;  
eLibrary SPIN: 7544-4825; e-mail: gulyatolibova@yandex.ru

## AUTHORS INFO

**\*Roman V. Kapustin**, MD, PhD;  
address: 3 Mendeleevskaya line,  
Saint Petersburg, 199034, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>;  
Researcher ID: G-3759-2015; eLibrary SPIN: 7300-6260;  
e-mail: kapustin.roman@gmail.com

**Ekaterina V. Kopteeva**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-8909>;  
eLibrary SPIN: 9421-6407; e-mail: ekaterina\_kopteeva@bk.ru

**Tatyana G. Tral**, MD, PhD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>;  
Scopus Author ID: 37666260400; eLibrary SPIN: 1244-9631;  
e-mail: ttg.tral@yandex.ru

**Gulrukhsor Kh. Tolibova**, MD, PhD, DSci (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>;  
Researcher ID: Y-6671-2018; Scopus Author ID: 23111355700;  
eLibrary SPIN: 7544-4825; e-mail: gulyatolibova@yandex.ru