
**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ЭМБРИОХОРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА
В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И СТАДИИ КОМПЕНСАЦИИ**

И.А. Буренкова, И.М. Ордиянц, Л.Р. Бурганова

Российский университет дружбы народов
Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, Москва, Россия, 117198

Ф.Г. Забозлаев

Российская медицинская академия постдипломного образования
Кафедра патологической анатомии

Т.В. Златовратская, М.А. Сармосян

Городская клиническая больница № 29
Госпитальная пл., 2, Москва, Россия, 111020

Формирование маточно-плацентарного комплекса при беременности, осложненной инсулинзависимым сахарным диабетом, происходит в условиях предсуществующей ангиопатии и хронической гипергликемии, что отражается на его морфофункциональном состоянии. Сочетание неполноценной гестационной перестройки спиральных артерий, дисхонии ворсинчатого хориона, а также тромбоза и формирования неполноценного межворсинчатого пространства, отражают раннюю недостаточность эмбриохориальной системы и являются предикторами развития плацентарной недостаточности, выявляемой во II и III триместрах беременности.

Ключевые слова: I триместр беременности, эмбриохориальный комплекс, инсулинозависимый сахарный диабет.

Беременность, осложненная инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД), относится к группе высокого риска ранних репродуктивных потерь, акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности, несмотря на очевидные достижения во всех областях изучения сахарного диабета и их практическую реализацию в современном акушерстве.

Течение беременности на фоне ИЗСД, начиная с ранних сроков, сопровождается рядом особенностей, которые находятся в прямой зависимости от

степени тяжести, длительности заболевания и компенсации углеводного обмена, отражающие, в свою очередь, выраженность сосудистых расстройств [3; 5; 7; 13]. ИЗСД является своеобразной моделью гемической гипоксии. Непосредственной матрицей всех процессов, протекающих в системе «мать–плацента–плод», является плацента, о чем свидетельствует ее морфофункциональное состояние [8; 9]. По мнению U. Hiden, аналогичная корреляция наблюдается и в I триместре, однако это остается «неуловимым» [12].

При сахарном диабете эмбриохориальный комплекс существует в условиях нарушенной микроциркуляции, клеточного метаболизма и, как результат, хронической гипоксии [4]. Особенно уязвим эмбриональный период, приходящийся на первый триместр беременности, – основополагающий этап формирования осложнений, выявляемых в более поздние сроки гестации.

Необходимым условием для адекватного роста плаценты в I триместре беременности является активный ангиогенез с ответвлением новых капилляров [6; 10]. Нарушение маточно-плацентарного кровотока играет ключевую роль в патогенезе плацентарной недостаточности. Его этапами являются недостаточность эндovasкулярной миграции трофобласта и инвазии вневорсинчатого хориона, неполная гестационная трансформация спиральных артерий, нарушения дифференцировки ворсин плаценты [1].

Беременность на фоне ИЗСД в 91,1–100% случаев сопровождается плацентарной недостаточностью [2], в основе которой лежит формирование деструктивных, склеротических и некротических процессов на фоне сосудистых расстройств [7], что, вероятно, приводит к отклонению от нормального развития ворсинчатого дерева, элементов плацентарного ложа и фетальных сосудов. В дальнейшем это реализуется в виде хронической гипоксии плода, задержки его роста и перинатального поражения ЦНС [6; 11; 14].

Цель исследования. Оценить морфофункциональное состояние эмбриохориального комплекса и формирование ворсинчатого дерева в I триместре беременности у женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом различной степени тяжести и стадии компенсации.

Материал и методы исследования. Обследовано 56 беременных в сроки 5–12 нед., прервавших данную беременность, из них основную группу составили 26 беременных с инсулинозависимым сахарным диабетом различной степени тяжести и стадии компенсации (обследование проводилось совместно с эндокринологом, офтальмологом и терапевтом). Контрольная группа – 30 беременных без экстрагенитальной патологии и нормальным тестом толерантности к глюкозе. В основной группе у 7 (27,0%) женщин аборт проведен по медицинским показаниям – осложнения течения основного заболевания, у 3 (11,5%) диагностирована неразвивающаяся беременность, у 16 (61,5%) – искусственный аборт по желанию пациенток.

Гистологическое исследование материала, полученного в ходе инструментального удаления плодного яйца и выскабливания полости матки при

искусственном прерывании и неразвивающейся беременности, проводили путем изучения соскоба. Материал фиксировали в 10%-нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм депарафинизировали и окрашивали гематоксилин-эозином.

Гистостереометрические исследования проводили с помощью сетки Автандилова с подсчетом количества точек, приходящихся на фибриноид, строму ворсин, межворсинчатое пространство, плотность сосудистого русла. Оценивали степень гестационной перестройки эндометриальных сегментов спиральных артерий, патологических изменений и афункциональных зон.

Для повышения объективности оценки степени структурной гестационной трансформации эндометриальных сегментов спиральных артерий применялся разработанный нами морфологический индекс гестационной перестройки (МИГП), отражающий сумму пяти морфологических признаков гестационной перестройки, оцененных полуколичественным способом и выраженных в баллах:

1) просвет артерии: 0 баллов – не расширен или расширен незначительно, 1 балл – умеренно расширен, 2 балла – широкий, 3 балла – значительно расширен (мешковидный);

2) эндотелиальная выстилка: 0 баллов – сохранена на всем протяжении, 1 балл – сохранена на большей части интимы, 2 балла – сохранена на меньшей части интимы, 3 балла – отсутствует;

3) внутрисосудистый цитотрофобласт: 0 баллов – отсутствует, 1 балл – единичные клетки, 2 балла – группы и пласты клеток перекрывают менее половины просвета артерии, 3 балла – группы и пласты клеток перекрывают более половины просвета артерии;

4) интерстициальный цитотрофобласт: 0 баллов – отсутствует, 1 балл – единичные и немногочисленные клетки при преобладании клеточных элементов стромы, 2 балла – умеренное количество клеток в примерно равном соотношении с клеточными элементами стромы, 3 балла – большое количество клеток с преобладанием над клеточными элементами стромы;

5) фибриноид: 0 баллов – отсутствует, 1 балл – замещает меньшую часть стенки артерии, 2 балла – замещает большую часть стенки артерии, 3 балла – полное замещение стенки артерии.

Рассчитывали среднее значение МИГП и ошибку среднего значения для каждой из групп.

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с использованием стандартной программы STATISTICA for Windows, Release 6,0.

Результаты исследования. Клиническая характеристика пациенток. Группы беременных были сопоставимы по возрасту, менархе, паритету.

Средний возраст обследованных женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом составил $26,3 \pm 1,16$ лет. У 14 (53,9%) из них отмечалось

среднетяжелое течение сахарного диабета, у 9 (34,6%) – тяжелое, у 3 (11,5%) – легкое, при этом 13 (50,0%) беременных находились в стадии субкомпенсации и 13 (50,0%) – в декомпенсации. Комы в анамнезе были у 7 (26,9%) беременных. Средний стаж инсулинозависимого сахарного диабета составил $11,3 \pm 6,4$ лет. В случае легкого течения – $1,3 \pm 0,58$ лет, при средней степени тяжести – $10,4 \pm 1,51$ лет и тяжелом течении – $16,1 \pm 1,21$ лет. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести сахарного диабета и стажем заболевания ($r = 0,46$, $p < 0,05$). Гликированный гемоглобин при субкомпенсированном течении диабета в первом триместре беременности составил $8,6 \pm 2,7\%$, при декомпенсированном – $9,6 \pm 1,8\%$. Гипогликемические состояния отмечались у 14 (53,8%) пациенток, у одной беременной – кома.

Микроангиопатические осложнения сахарного диабета (диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия) отмечались у 21 (80,8%) беременной. Диабетическая ретинопатия I степени непролиферативная имела место у 14 (53,8%) пациенток, II и III степени – у 5 (19,2%), 4 степени – у 2 (7,7%), при этом препролиферативная стадия у 3 (11,5%), пролиферативная – у 4 (15,4%). Диабетическая нефропатия и симптомы полинейропатии диагностированы в 50% случаев.

В анамнезе все беременные основной группы имели указания на различные инфекционные заболевания (ветряная оспа, краснуха, эпидемический паротит, скарлатина, ангина, ОРВИ), инфекционный индекс составил 3,1 балла.

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания выявлены в 76,9% беременностей, осложненных инсулинозависимым сахарным диабетом: заболевания мочевыделительной системы – у 15 (57,7%) пациенток, гипертоническая болезнь – у 4 (15,4%), с равной частотой встречались хронический бронхит, заболевания желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы – у 2 (7,7%), миопия средней или высокой степени – у 15 (57,7%), у 3 (11,5%) – катаракта. Индекс сопутствующей сахарному диабету соматической заболеваемости составил 1,8 для каждой пациентки. В группе контроля экстрагенитальная заболеваемость встречалась в 3,4 раза реже ($p = 0,0001$) – в 22,4%. Преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта – у 4 (13,3%) пациенток, почек – у 2 (6,7%), ВСД по гипотоническому или смешанному типу – у 2 (6,7%), миопия средней степени – у 1 (3,3%).

Гинекологические заболевания в анамнезе отмечали 61,5% женщин, беременность которых протекала на фоне инсулинозависимого сахарного диабета, в отличие от контрольной группы – 18,2% ($p = 0,0014$): аднекситы – у 7 (26,9%) пациенток основной группы и у 2 (6,7%) – контрольной, кольпиты – у 16 (61,5%) и 5 (16,7%), доброкачественные заболевания шейки матки – у 7 (26,9%) и 4 (13,3%), нарушения менструального цикла – у 6 (23,1) и 1 (3,3%) соответственно. Индекс гинекологической заболеваемости беременных основной группы составил 1,6.

Беременности в анамнезе были у 15 (57,7%) женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом: одна – у 5 (19,2%), две – у 6 (23,1%), три – у 1 (3,8%), четыре – у 2 (7,8%), пять – у 1 (3,8%). Благополучный исход беременностей родами отмечен в 11 случаях (33,3%), неблагоприятный исход в ранние сроки беременности в виде неразвивающейся беременности или самопроизвольного выкидыша в 9 случаях (27,3%) беременностей, в 13 (39,4%) – искусственные аборты, из которых 6 (46%) выполнены по медицинским показаниям. Беременности не планировались в 93% случаев.

Те или иные осложнения течения I триместра беременности, протекающей на фоне инсулинозависимого сахарного диабета, имелись у 80,7% женщин, в отличие от группы контроля – 13,4% ($p = 0,0001$), где с равной частотой встретились ранний токсикоз и угроза прерывания. В основной группе отмечались следующие осложнения: признаки угрозы прерывания или начавшегося выкидыша – у 15 (57,7%) женщин, причем в 2/3 случаев приходилось на декомпенсированное течение диабета; ранний токсикоз – у 6 (23,1%); обострение хронического пиелонефрита – у 2 (13,3%); кольпит – у 5 (33,3%), анемия I степени – у 5 (19,2%).

Таким образом, пациентки с инсулинозависимым сахарным диабетом – репродуктивно активные женщины, как правило, не планирующие предстоящую беременность, с высокой частотой сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, лабильным течением диабета в ранние сроки гестации и более высокой частотой осложнений I триместра беременности, коррелирующей со степенью тяжести и уровнем компенсации углеводного обмена.

Патоморфологическая характеристика материала из области плацентарного ложа матки. При проведении морфологического исследования в основной группе у женщин, которым производили аборт по медицинским показаниям, в области плацентарного ложа выявлено, что просвет эндометриальных сегментов спиральных артерий в большинстве наблюдений расширен незначительно. При этом эндотелиальная выстилка сохранена на всем протяжении или на большей части интимы. Внутрисосудистый цитотрофобласт в просвете спиральных артерий выявлен только в половине наблюдений, причем преимущественно в период 9–12 нед. гестации – в виде разрозненных клеток или небольших групп. Отложения фибриноида в большинстве наблюдений замещают мышечно-эластические волокна стенки спиральных артерий частично или субтотально. Многоядерные гигантские клетки в маточно-плацентарной области обнаружены лишь в трех наблюдениях в период 9–12 недель беременности.

При морфологическом исследовании ворсинчатого дерева определялось диссоциированное нарушение его созревания в виде несоответствующих сроку гестации гиповаскуляризованных ворсин эмбрионального типа с двухслойным эпителиальным покровом. В стромах отдельных ворсин – вы-

раженный фиброз стромы с неравномерной гипертрофией стенок немногочисленных сосудов. В образующемся межворсинчатом пространстве выявлялись участки формирующегося тромбоза.

Оценка морфологического индекса гестационной перестройки, суммирующего вклад всех морфологических признаков в структурную перестройку спиральных артерий, определяла умеренные значения при положительной динамике от 5-й до 12-й нед. гестации, а среднее значение МИГП в основной группе при аборте по медицинским показаниям по поводу осложнения течения основного заболевания составило $8,47 \pm 0,4$ балла.

У беременных с неразвивающейся беременностью структурные изменения в области плацентарного ложа носили более выраженный характер. Просвет спиральных артерий был не расширен, а местами – облитерирован. При этом эндотелиальная выстилка сохранена на большей части интимы. Внутрисосудистый цитотрофобласт в просвете спиральных артерий выявлен крайне слабо в виде отдельных разрозненных клеток. Отложения фибриноида в большинстве случаев замещают мышечно-эластические волокна стенки артерий частично. Многоядерные гигантские клетки в маточно-плацентарной области не были обнаружены ни в одном наблюдении.

При морфологическом исследовании ворсинчатого дерева отмечены ворсины мезенхимального типа с истонченным эпителиальным покровом и отечной бессосудистой стромой.

Оценка морфологического индекса гестационной перестройки определяла низкие значения при слабой положительной динамике от 5-й до 12-й нед. гестации, а его среднее значение составило $4,96 \pm 0,3$ балла.

В контрольной группе наблюдалась полноценная гестационная перестройка эндометриальных сегментов спиральных артерий с нарастающей инвазией внутрисосудистого цитотрофобласта, что сопровождалось утратой эндотелиальной выстилки спиральных артерий, увеличением отложений фибриноида в их стенке вплоть до тотального замещения мышечно-эластических волокон. При этом выраженность инвазии интерстициального цитотрофобласта постепенно уменьшалась.

Строение ворсинчатого дерева соответствовало сроку гестации. Отмечалось повышение степени дифференцировки ворсинчатого дерева и специализации ворсин.

При этом средние значения морфологического индекса гестационной перестройки эндометриальных сегментов спиральных артерий имели стабильную положительную динамику и достаточно высокие средние значения $11,68 \pm 0,4$ балла.

Обсуждение. Проведенные морфологические исследования, с учетом МИГП, дополняют и расширяют представления о патогенезе и степени патофизиологических изменений плацентарного ложа и будущей плаценты. Разработанный МИГП повышает объективность оценки степени морфоло-

гических изменений в ранние сроки беременности.

Полученные клинические данные согласуются с исследованиями отечественных и зарубежных авторов. В вопросах, касающихся ранних сроков беременности, осложненной инсулинозависимым сахарным диабетом, акушерская и эндокринологическая составляющие неотъемлемо связаны между собой. Степень тяжести и стаж сахарного диабета отражают выраженность микроангиопатических изменений в сосудистом русле матки, что в сочетании с отсутствием компенсации углеводного обмена, усугубляет неоангиогенез, становление нормального маточно-плацентарного кровотока и правильное формирование ворсинчатого дерева.

Ранняя недостаточность формирующегося эмбриохориального комплекса, проявлениями которой являются неполноценная гестационная перестройка спиральных артерий, дисхония ворсинчатого хориона, тромбоз и формирование неполноценного межворсинчатого пространства, выступает предиктором развития хронической плацентарной недостаточности и других гестационных осложнений, выявляемых только во II и III триместрах беременности.

Реализация терапевтических компенсаторных возможностей должна быть именно в ранние сроки беременности. Выявленные изменения формирующегося эмбриохориального комплекса позволяют обосновать, в отсутствии противопоказаний, целесообразность применения гипербарической оксигенации на этапе первой волны инвазии цитотрофобласта, избирательно улучшающей микроциркуляцию и способствующей неоангиогенезу в маточно-плацентарном звене.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М.:, 2007.
2. Будыкина Т.С. Аутоиммунные аспекты патогенеза и профилактики перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери: Автореф. дис. ... д.м.н. – М., 2010.
3. Демидова И.Ю., Арбатская Н.Ю., Мельникова Е.П. Актуальные проблемы компенсации сахарного диабета при беременности // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 32–38.
4. Доброхотова Ю.Э., Милованов А.П., Хейдар Л.Х., Юшина М.В. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 5.
5. Есаян Р.М., Григорян О.Р., Пекарева Е.В. Роль компенсации углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом I типа в развитии перинатальных осложнений // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 23–28.
6. Лукьянова Е.В., Волощук И.Н., Липман А.Д. и др. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 5–8.
7. Малютина Е.С., Степаненко Т.А., Ермаков В.Д., Павлова Т.В. Проблема плацентарной недостаточности при сахарном диабете у матери // Фундаментальные исследо-

- вания. – 2007. – № 12.
8. Павлова Т.В., Малютина Е.С. Клинико-морфологические особенности системы «мать–плацента–плод» при течении беременности на фоне инсулинзависимого сахарного диабета // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 28–30.
 9. Ранние сроки беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М., 2009.
 10. Buhimshi C.S., Norwitz E.R., Funai E. et al. // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2005. – V. 192. – № 3. – P. 734–741.
 11. Del Rio M., Bennazar M., Martinez J.M. et al. // Ultrasound Obstetr. Gynecol. – 2007. – V. 30. – № 4. – P. 523–527.
 12. Hiden U., Glitzner E., Ivanisevic M. et al. MT1-MMP expression in first-trimester placental tissue is upregulated in type 1 diabetes as a result of elevated insulin and tumor necrosis factor- alpha levels // Diabetes. – 2008. – Jan. – V. 57 (1). – P. 150–157.
 13. Maly A., Goshen G., Sela J. et al. Histomorphometric study of placental villi vascular volume in toxemia and diabetes // Hum. Pathol. – 2005. – V. 36. – № 10. – P. 1074–1079.
 14. Redline R.W. // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2005. – V. 192. – № 2. – P. 452–457.

PATHOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE EMBRIOCHORIONIC COMPLEX IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY THAT COMPLICATED BY INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS OF VARIOUS SEVERITY AND STAGE OF COMPENSATION

I.A. Burenkova, I.M. Ordiyants, L.R. Burganova

Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology
Peoples Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya Str., 8, Medical faculty, Moscow. Russia, 117198

F.G. Zabozaev

Department of Pathological anatomy
Russian Medical Academy of Postgraduate Education

T.V. Zlatovratskaya, M.A. Sarmosyan

Clinical Hospital № 29
Gospitalnaya sq., 2, Moscow. Russia, 111020

The uterine-placental complex in insulin-dependent diabetes mellitus develops under conditions of preexisting angiopathy and chronic hyperglycemia, affecting its morphofunctional state. Inadequate gestational re-structuring of spiral arteries combined with villous-chorion dyschonia, thrombosis, and intervillous-space incompetence suggest early insufficiency of the embryonal system, thus being predictors of placental insufficiency developing in the second and third trimesters of pregnancy.