

Статья поступила в редакцию 15.02.2024 г.

Мурзин А.В., Мелкозерова О.А., Чистякова Г.Н., Гришкина А.А.
Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,
Екатеринбург, Россия

ВЛИЯНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Влияние гестационного сахарного диабета (ГСД) на организм матери и плода определяется повышенным риском развития акушерских и перинатальных осложнений. Беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), также может нести акушерские риски, связанные с влиянием гормональной стимуляции на процессы имплантации и формирование маточно-плацентарного комплекса. Патогенетические механизмы развития данных осложнений беременности связаны с дисфункцией плаценты, которая проявляется на разных сроках гестации и влияет на развитие осложнений.

Цель исследования – изучить патоморфологические особенности плацент у пациенток с гестационным сахарным диабетом, беременность которых наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Материал и методы. Проведено патоморфологическое исследование 86 плацент у женщин после ВРТ. Пациентки были поделены на 2 группы исследования. I группу (основная группа) составили пациентки с ГСД после ВРТ ($n = 45$), II группу (группа сравнения) – пациентки после ВРТ без ГСД ($n = 41$). Первая группа, в зависимости от наличия или отсутствия перинатальных осложнений беременности, была поделена на две подгруппы: 1 – пациентки с перинатальными осложнениями ($n = 29$), 2 – пациентки без перинатальных осложнений ($n = 32$). В зависимости от вида программ ВРТ, выделены подгруппы: 3 – пациентки, которым проведена программа переноса эмбриона (ПЭ) в криопроводе ($n = 58$) и 4 – пациентки, которым выполнен ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции ($n = 29$). Всем пациенткам была проведена клинико-анамнестическая оценка беременности и родов, а также морфологическое исследование плацент после родоразрешения.

Результаты. Пациентки исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям ($p > 0,05$). Наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (медицинский аборт, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, при $p = 0,001$) и экстрагенитальных заболеваний (патология сердечно-сосудистой системы (OR 3,84; 1,23–11,96; $p = 0,003$), гипотиреоз (OR 5,53; 1,42–21,29; $p = 0,008$), патология мочевыделительной системы (OR 4,96; 1,47–16,92; $p = 0,007$)) статистически значимо чаще наблюдалось у пациенток основной группы. При морфологической оценке плацент у женщин после ВРТ с ГСД верифицированы значимо большая масса плацент ($p = 0,042$), повреждения микроструктуры плаценты в виде тромбоза сосудов ($p = 0,033$), признаки материнской мальперфузии ($p = 0,011$). У пациенток после ВРТ с развитием перинатальных осложнений на фоне ГСД статистически значимо чаще отмечена дистальная незрелость ворсин ($p = 0,021$), избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве ($p = 0,047$), компенсаторное образование синцитиальных узлов ($p = 0,034$), высокая частота встречаемости материнской мальперфузии ($p = 0,011$) и хронического базального децидуита ($p = 0,029$).

При микроскопическом исследовании плацент у пациенток с ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции отмечена значимо более высокая по сравнению с группой криопереноса частота отложения фибриноида в межворсинчатом пространстве ($p = 0,044$) с компенсаторным образованием синцитиотрофобластных узлов ($p = 0,044$), замедление созревания ворсин ($p = 0,010$), что реализовывалось в виде материнской и плодовой мальперфузии ($p = 0,023$), тромбоза сосудов межворсинчатого пространства ($p = 0,041$), а также сопровождалось воспалительными изменениями децидуальной ткани ($p = 0,029$).

Заключение. Существует определенный синергизм в отношении влияния ГСД и применения методов ВРТ на морфофункциональное состояние фето-плацентарного комплекса, что может дополнительно повышать риски акушерских и перинатальных осложнений у данной категории пациенток.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет; вспомогательные репродуктивные технологии; осложнения беременности; материнская сосудистая мальперфузия; плацентарная патология

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-2-20-29



WDAZPB

Мурзин А.В., Мелкозерова О.А., Чистякова Г.Н., Гришкина А.А. ВЛИЯНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №2(97). С. 20–29.



Murzin A.V., Melkozerova O.A., Chistyakova G.N., Grishkina A.A.

Ural Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia

THE INFLUENCE OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF PLACENTAS IN PATIENTS AFTER THE USE OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

The effect of gestational diabetes mellitus (GSD) on the mother and fetus is determined by an increased risk of obstetric and perinatal complications. Pregnancy resulting from assisted reproductive technologies (ART) may also carry obstetric risks associated with the effect of hormonal stimulation on implantation processes and the formation of the uteroplacental complex. The pathogenetic mechanisms of the development of these pregnancy complications are associated with placental dysfunction, which manifests itself at different gestation periods and affects the development of complications.

Purpose of the study – to study the pathomorphological features of placentas in patients with gestational diabetes mellitus, whose pregnancy occurred because of assisted reproductive technologies.

Material and methods. A pathomorphological study of 86 placentas in women after ART was performed. The patients were divided into 2 study groups. Group I (main group) consisted of patients with GSD after ART ($n = 45$), group II (comparison group) – patients after ART without GSD ($n = 41$). The first group, depending on the presence or absence of perinatal complications of pregnancy, was divided into two subgroups: 1 – patients with perinatal complications ($n = 29$), 2 – patients without perinatal complications ($n = 32$). Depending on the type of ART programs, subgroups were identified: 3 patients who underwent an embryo transfer program (PE) in a cryoprotocol ($n = 58$) and 4 patients who underwent PE in a superovulation stimulation cycle ($n = 29$). All patients underwent a clinical and anamnestic assessment of pregnancy and childbirth, as well as a morphological examination of the placentas after delivery.

Results. The patients of the study groups were comparable in age and anthropometric parameters ($p > 0.05$). The presence of a burdened obstetric and gynecological history (medical abortion, spontaneous miscarriage, non-developing pregnancy, $p = 0.001$) and extragenital diseases (pathology of the cardiovascular system (OR 3.84; 1.23–11.96; $p = 0.003$), hypothyroidism (OR 5.53; 1.42–21.29; $p = 0.008$), pathology of the urinary system (OR 4.96; 1.47–16.92; $p = 0.007$) was statistically significantly more often observed in patients of the main group. Morphological assessment of placentas in women after ART with GDM verified a significantly larger mass of placentas ($p = 0.042$), damage to the microstructure of the placenta in the form of vascular thrombosis ($p = 0.033$), signs of maternal malperfusion ($p = 0.011$). In patients after ART with the development of perinatal complications against the background of GDM, distal villous immaturity ($p = 0.021$), excessive fibrinoid deposition in the intervillous space ($p = 0.047$), compensatory formation of syncytial nodes ($p = 0.034$), a high incidence of maternal malperfusion ($p = 0.011$) and chronic basal deciduitis ($p = 0.029$). Microscopic examination of placentas in patients with PE in the superovulation stimulation cycle revealed a significantly higher frequency of fibrinoid deposition in the intervillous space ($p = 0.044$) with compensatory formation of syncytiotrophoblastic nodes ($p = 0.044$) compared to the cryotransfer group, and delayed villous maturation ($p = 0.010$), which was realized in the form of maternal and fetal malperfusion ($p = 0.023$), thrombosis of vessels in the intervillous space ($p = 0.041$), and was also accompanied by inflammatory changes in the decidual tissue ($p = 0.029$).

Conclusion. There is a certain synergy regarding the effect of GDM and the use of ART methods on the morphofunctional state of the feto-placental complex, which may further increase the risks of obstetric and perinatal complications in this category of patients.

Key words: gestational diabetes mellitus; assisted reproductive technologies; pregnancy complications; maternal vascular malperfusion; placental pathology

Гестационный сахарный диабет (ГСД) характеризуется высоким риском формирования акушерских и перинатальных осложнений. Различные факторы риска, такие как этническая принадлежность, экологические факторы, генетическая предрасположенность, приводят к развитию ГСД [1]. Высокий уровень глюкозы в крови у беременных женщин может приводить к неблагоприятным исходам как для матери, так и для ребенка, таким как преждевременные роды, увеличение частоты кесарева сечения, макросомия и дистония плечевых суставов у плода [2].

Женщины, у которых беременность наступает в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), имеют более высокий риск развития ГСД и преждевременных родов [3]. По мнению Bianchi C. и соавт., применение программ ВРТ сопровождается развитием преждевременных родов, более низкими баллами по шкале Апгар и снижением массы тела новорожденных [4].

Систематический обзор и метаанализ Bosdou с коллегами за период с 1978 по 2019 год показал более высокий риск ГСД у женщин после ВРТ по сравнению с женщинами, которые забеременели спонтанно (OR 1,53, 95% ДИ 1,39–1,69; I² 78,6%, $n = 37$, 1 893 599 женщин) [5].

Celik A.O. и соавт. [6] в исследовании случай-контроль у 40 женщин выявили критически значимые функциональные и морфологические изменения в плацентах у пациенток с ГСД по сравнению с женщинами со спонтанной беременностью. В исследовании Li Y.X. и соавт. [7] установлено, что ГСД повышает риск неонатальной инфекции из-за воспаления и аутофагии в плаценте.

Изучение патоморфологических особенностей плацент у пациенток после применения ВРТ на фоне ГСД может обеспечить в дальнейшем значительные клинические преимущества в диагностике и лечении данной категории пациенток.

Цель исследования – изучить патоморфологические особенности плацент у беременных после вспомогательных репродуктивных технологий на фоне гестационного сахарного диабета.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Патоморфологическое исследование плацент проведено на базе отделения патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России после утверждения на заседании Локального этического комитета № 5 от 22.06.2021 года. Все участники подписали письменное информированное

согласие на участие в исследовании. Изучить патоморфологические особенности плацент у пациенток с гестационным сахарным диабетом, беременность которых наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Проведено патоморфологическое исследование 86 плацент у женщин после ВРТ. Пациентки были поделены на 2 группы исследования. I группу (основная группа) составили пациентки с ГСД после ВРТ ($n = 45$), II группу (группа сравнения) — пациентки после ВРТ без ГСД ($n = 41$).

Первая группа, в зависимости от наличия или отсутствия перинатальных осложнений беременности, была поделена на две подгруппы: 1 — пациентки с перинатальными осложнениями ($n = 29$), 2 — пациентки без перинатальных осложнений ($n = 32$). К перинатальным осложнениям, анализируемым в исследовании, были отнесены преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, малый размер плода для гестационного срока. Всем пациенткам была проведена клиничко-анамнестическая оценка беременности и родов, а также морфологическое исследование плацент после родоразрешения.

В зависимости от вида программ ВРТ, выделены подгруппы: 3 — пациентки, которым проведена программа переноса эмбриона (ПЭ) в криопроводе ($n = 58$) и 4 — пациентки, которым выполнен ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции ($n = 29$).

Морфологическое исследование плацент проводилось по стандартной методике. В работе использовался модульный микроскоп AxioScope A1 с 5-мегапиксельной фотокамерой AxioCamERc 5s, оснащенный базовой программой обеспечения AxioVision Rel.4.8.2. Исследование плацент включало макроскопическое и микроскопическое описание. Общую морфологию плаценты оценивали под световым микроскопом. Для обзорной гистологии были взяты и препарированы из центральной части плацентарного ложа образцы тканей плаценты. Участки плаценты после фиксации в 10%-ном нейтральном формалине иссекались через все слои, толщиной 5 мкм, включая децидуальную пластинку, плодные оболочки, пуповину. Образцы фрагментов помещали на предметные стекла для окрашивания гематоксилин-эозином. Микроскопическое описание плацент проводили в компьютерной системе получения изображений, подключенной к фотомикроскопу цифровой камерой.

Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием прикладных программ «Microsoft Excel» (2010), «StatSoft Statistica 10.0» (StatSoft) и SPSS Statistics версия 26.0 (IBM Microsoft). Отличия исследуемых параметров определяли с помощью критерия Вилкоксона (статистически значимым при $p < 0,05$). Для качественной оценки исследующих признаков применяли абсолютное значение и относительную величину в процентах. При нормальном распределении данных использовали $M \pm \sigma$; для выборок, отличающихся от нормального — Me [25; 75].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям ($p > 0,05$). У пациенток основной группы показатель индекса массы тела (ИМТ) ($30,3$ [$26,0$; $32,3$] кг/м²) был значимо выше, чем в группе сравнения ($26,1$ [$24,3$; $30,0$] кг/м²), при $p < 0,05$.

Наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток первой группы с ВРТ на фоне ГСД было выявлено статистически чаще против группы с ВРТ без ГСД: медицинский аборт в $21,9\%$ ($27/123$) против $22,9\%$ ($24/105$), самопроизвольный выкидыш в $26,8\%$ ($33/123$) против $20,0\%$ ($21/105$), неразвивающаяся беременность в $21,9\%$ ($9/123$) против $8,6\%$ ($9/105$), при $p = 0,001$.

У женщин основной группы значимо чаще диагностировались экстрагенитальные заболевания, такие как патология сердечно-сосудистой системы (OR $3,84$; $1,23$ – $11,96$; $p = 0,003$), гипотиреоз (OR $5,53$; $1,42$ – $21,29$; $p = 0,008$), патология мочевыделительной системы (OR $4,96$; $1,47$ – $16,92$; $p = 0,007$).

Течение настоящей беременности у пациенток с ВРТ на фоне ГСД значимо чаще сопровождалось развитием умеренной (OR $1,083$; $1,11$ – $77,52$; $p = 0,04$) и тяжелой преэклампсии (OR $1,038$; $1,08$ – $69,52$; $p = 0,04$), кровотечения в послеродовом периоде (OR $9,27$; $1,11$ – $75,21$; $p = 0,016$).

Сроки родоразрешения в основной группе составили $38,89 \pm 2,69$ недель, в группе сравнения $38,54 \pm 2,24$ недель ($p > 0,05$). У пациенток первой группы с ВРТ на фоне ГСД беременность завершилась срочными родами в $87,8\%$ ($108/123$) случаев, преждевременными родами — в $12,2\%$ ($15/123$), тогда как в группе с ВРТ без ГСД срочными родами — в $94,4\%$ ($99/105$) случаев, преждевременными родами — в $5,71\%$ ($6/105$), при $p > 0,05$.

Антропометрические данные новорожденных и оценка состояния по шкале Апгар на момент родоразрешения в исследуемых группах значимо не различалась ($p > 0,05$).

При патоморфологической оценке плацент у женщин после ВРТ были выявлены следующие особенности. На основании анализа масса плацент в группе пациенток с ВРТ на фоне ГСД была значимо больше и составляла $672,0 \pm 59,6$ г по сравнению с $556,7 \pm 49,6$ г у беременных после ВРТ без ГСД ($p = 0,042$). При оценке линейных размеров плацент и частоты аномалии прикрепления пуповины в группах наблюдения статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$).

У женщин с ВРТ отмечают нарушение плацентации в связи с нарушением регуляции нескольких молекулярных факторов и путей, регулирующих инвазию трофобласта и ремоделирование сосудов. В исследовании Haavaldsen С. и соавт. [8] установлено, что плаценты от беременностей, наступивших в результате применения ВРТ, имели значительно больший вес и более высокое соотношение массы плаценты к массе тела плода при рождении, чем плаценты от спонтанных беременностей.

На материнской поверхности плацент у пациенток основной группы значимо чаще диагностировались очаги инфарктов (64,4 % против 41,4 % в группе сравнения; $p = 0,033$) (табл. 1). Гематомы в плацентарной ткани регистрировались только в группе сравнения.

У пациенток после ВРТ на фоне ГСД на материнской поверхности плацент отмечалось утолщение базальной пластинки за счет увеличения количества децидуальных клеток с наличием очагов инфарктов и кальцинатов.

Избыточное отложение фибриноида в межворсинковом пространстве (МВП) с формированием афункциональных зон и, как следствие, компенсаторная пролиферация ворсин с формированием крупных синцитиальных узлов статистически значимо чаще отмечались в группе женщин после ВРТ с ГСД (75,6 % против 53,7 % в группе ВРТ без ГСД; $p = 0,032$). Развитие тромбоза в МВП (46,7 % против 17,1%; $p=0,007$) и отек стромы ворсин (33,7 % против 7,3 %; $p = 0,004$) значимо чаще встречались у пациенток основной группы против женщин группы сравнения, что свидетельствует о снижении функциональных возможностей плаценты у пациенток на фоне осложненного гестационным сахарным диабетом течения беременности, наступившей в результате ВРТ (рис. 1).

По данным некоторых источников, нарушение созревания ворсин является распространенной гистопатологической находкой при ГСД с уменьшением количества и общей площади поверхности терминальных ворсин, утолщением базальных мембран и более центрально расположенными капиллярами [9-11]. Авторами было доказано, что незрелые вор-

синки также связаны с формированием аномальных (крупных и малочисленных) и синцитиальных узлов на поверхности синцитиотрофобласта [12, 13]. Все эти изменения замедляют прохождение кислорода и питательных веществ от матери к плоду.

Другими авторами [14] было установлено, что у плацентах от женщин с ГСД чаще отмечено развитие тромбоза сосудов створочных ворсин.

При микроскопической оценке плацент патологическая незрелость терминальных ворсин верифицировалась чаще у пациенток основной группы, чем у женщин группы сравнения. Обращает на себя внимание дефицит терминальных ворсин за счет задержки их созревания на стадии промежуточных зрелых ворсин (66,6 %) по сравнению с группой женщин после ВРТ без ГСД (36,7 %), $p = 0,045$.

При морфологическом исследовании плацент от женщин с ГСД отмечаются признаки как материнской (МVM), так и плодовой сосудистой мальперфузии (FVM). Материнская мальперфузия развивалась вследствие нарушения инвазии трофобласта и процесса ремоделирования спиральных артерий на стадии первичной инвазии трофобласта. Признаки MVM статистически чаще отмечались у женщин после ВРТ с ГСД (66,7 %), чем у пациенток без ГСД (39,0 %), $p = 0,011$. Плодовая мальперфузия типа low grade у пациенток в группах наблюдения выявлена не была. Также не было получено статистически значимых различий в частоте верификации острого и хронического хориоамнионита и хронического базального децидуита.

При проведении патоморфологического исследования плацент у беременных после применения ВРТ в подгруппах с перинатальными осложнениями на

Таблица 1
Патоморфологическая оценка плацент исследуемых групп, абс. (%)

Table 1
Pathomorphological assessment of placentas of the studied groups, abs. (%)

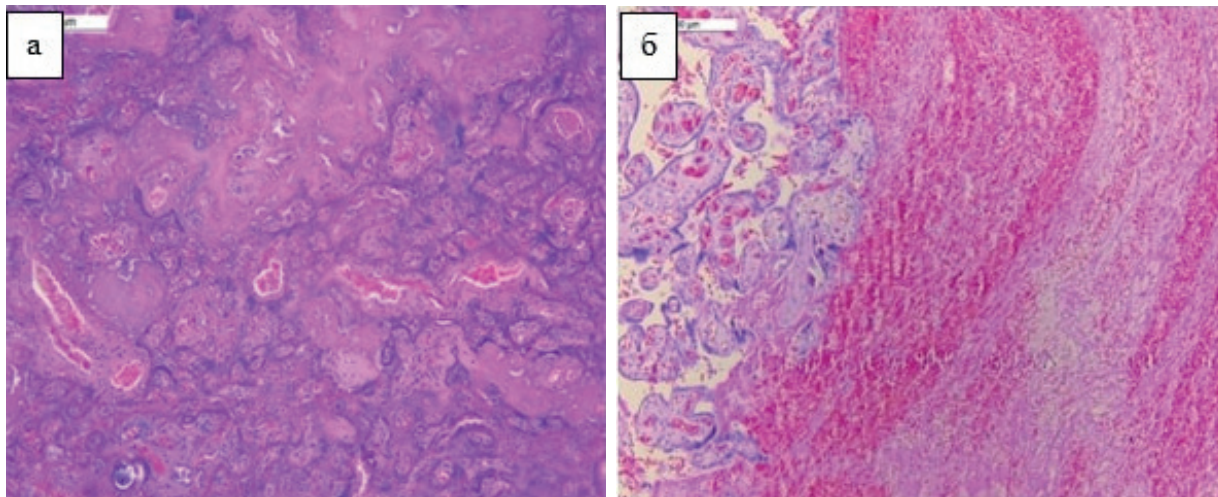
Морфологические признаки	Основная группа ВРТ+ГСД (n = 45)		Группа сравнения ВРТ без ГСД (n = 41)		Уровень значимости различий, p
	абс.	%	абс.	%	
Макроскопическая картина					
Инфаркты на поверхности плацент	29	64,4	17	41,4	0,033
Гематомы в плацентарной ткани	0	0,0	2	4,9	NS
Микроскопическая картина					
Избыток фибриноида	34	75,6	22	53,7	0,032
Задержка созревания ворсин	30	66,6	15	36,7	0,045
Ускоренное созревание ворсин	7	15,5	6	14,6	NS
Пролиферация ворсин	33	73,3	21	51,2	0,036
Недостаток СКМ	1	2,2	0	0	NS
Синцитиальные узлы	34	75,6	22	53,7	0,032
Отек стромы ворсин	15	33,7	3	7,3	0,004
Тромбоз МВП	21	46,7	7	17,1	0,007
Морфологическая оценка					
Плодовая мальперфузия low grade	6	13,3	8	19,5	NS
Материнская мальперфузия	30	66,7	16	39,0	0,011
Острый хориоамнионит	3	6,7	2	4,9	NS
Хронический хориоамнионит	17	37,8	17	41,5	NS
Хронический базальный децидуит	9	20,0	6	14,6	NS

Рисунок 1

Инфаркт на плодовой поверхности плацент (а) и крупный участок тромбоза в МВП (б) у пациенток после ВРТ на фоне ГСД. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$

Figure 1

Infarction on the fetal surface of the placenta (a) and a large area of thrombosis in the urinary tract (b) in patients after ART with GDM. Hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 200$



фоне ГСД (подгруппа 1) и без перинатальных осложнений (подгруппа 2) были выявлены следующие особенности. Статистически значимых различий при сопоставлении линейных размеров и масс плацент, особенностях прикрепления пуповины в подгруппах наблюдения не выявлено. Исследования многих авторов показали, что умеренное увеличение веса и линейных размеров плацент наблюдалось чаще у пациенток после применения различных программ ВРТ [9, 10, 15, 16].

Увеличение объема является результатом увеличения количества ворсин и расширения межворсинчатого пространства, а также пролиферации трофобласта, но не плацентарных оболочек или материнской децидуальной ткани, что позволяет предположить увеличение уровня обмена между матерью и плодом [17]. На клеточном уровне увеличение размера плаценты связано с изменениями в процессах пролиферации и гибели клеток трофобласта, но нет информации об этих процессах при ГСД до родов, поскольку плацента может расти в этот период [18].

У беременных после ВРТ в подгруппе 1а значимо чаще отмечались повреждения микроструктуры плаценты (наличие очагов инфарктов на материнской поверхности плацент): 65,56 % против 34,37 % в подгруппе 2 без перинатальных осложнений, $p = 0,016$ (табл. 2). Изменения в виде утолщения базальной пластинки за счет избыточного отложения фибриноида на материнской поверхности плацент чаще наблюдались в подгруппе пациенток с перинатальными осложнениями, однако различия не достигали статистической значимости, $p > 0,05$.

При микроскопической оценке плацент у пациенток после ВРТ в подгруппе 1 значимо чаще диагностировалось избыточное отложение фибриноида

в межворсинчатом пространстве (64,52 % против 50 %, $p = 0,047$), что уменьшало их активную поверхность, создавая неблагоприятные условия для плодово-плацентарной перфузии.

Дистальная ворсинчатая незрелость в виде преобладания ворсин промежуточной степени зрелости с уменьшением значения плодово-плацентарного индекса, центральным расположением капилляров в строме и неполноценным состоянием синцитио-капиллярных мембран у пациенток после ВРТ в подгруппе 1 встречалась значимо чаще, чем в подгруппе 2 без перинатальных осложнений (75,86 % против 44,88 %; $p = 0,021$), как и формирование избыточного образования синцитиальных узлов (61,29 % против 31,25 %; $p = 0,034$).

Отек стромы ворсин наблюдался только в плацентах женщин с перинатальными осложнениями после ВРТ на фоне ГСД (6,45 %). Литературные данные свидетельствуют, что отек стромы ворсин коррелирует со снижением функциональных возможностей плаценты [19, 20]. Хотя причина таких изменений недостаточно ясна, авторы отмечают повышенную экспрессию аквапорина 9 в строме ворсин и указывают, что причинами подобных изменений могут быть также сосудистые аномалии или воспаление [21].

Тромбоз сосудов межворсинчатого пространства значимо чаще развивался у пациенток после ВРТ с перинатальными осложнениями (27,59 %), чем в подгруппе без перинатальных осложнений (6,25 %), $p = 0,025$. Некоторые авторы отмечают высокую частоту поражения плацент сосудистого компонента у женщин, беременность которых осложнилась формированием ГСД [22].

MVM развивается как следствие недостаточной трофобластической инвазии и ремоделирования

Таблица 2
Патоморфологическая оценка плацент исследуемых подгрупп основной группы, абс. (%)
Table 2
Pathomorphological assessment of placentas of the studied subgroups of the main group, abs. (%)

Морфологические признаки	Подгруппа 1 ВРТ с ГСД и перинатальными осложнениями (n = 29)		Подгруппа 2 ВРТ с ГСД без перинатальных осложнений (n = 32)		Уровень значимости различий, p
	абс.	%	абс.	%	
	Макроскопическая картина				
Инфаркты на поверхности плацент	19	65,56	11	34,37	0,016
Гематомы в плацентарной ткани	0	0,00	0	0	NS
Микроскопическая картина					
Избыток фибриноида	20	64,52	14	43,75	0,047
Задержка созревания ворсин	22	75,86	15	46,88	0,021
Синцитиальные узлы	19	61,29	10	31,25	0,034
Отек стромы ворсин	2	6,45	0	0	NS
Тромбоз МВП	8	27,59	2	6,25	0,025
Морфологическая оценка					
Плодовая мальперфузия по типу low grade	4	12,90	4	12,50	NS
Материнская мальперфузия	22	70,97	14	43,75	0,011
Острый хориоамнионит	2	6,45	0	0,00	NS
Хронический хориоамнионит	9	29,03	18	56,25	NS
Хронический базальный децидуит	13	44,83	6	18,75	0,029

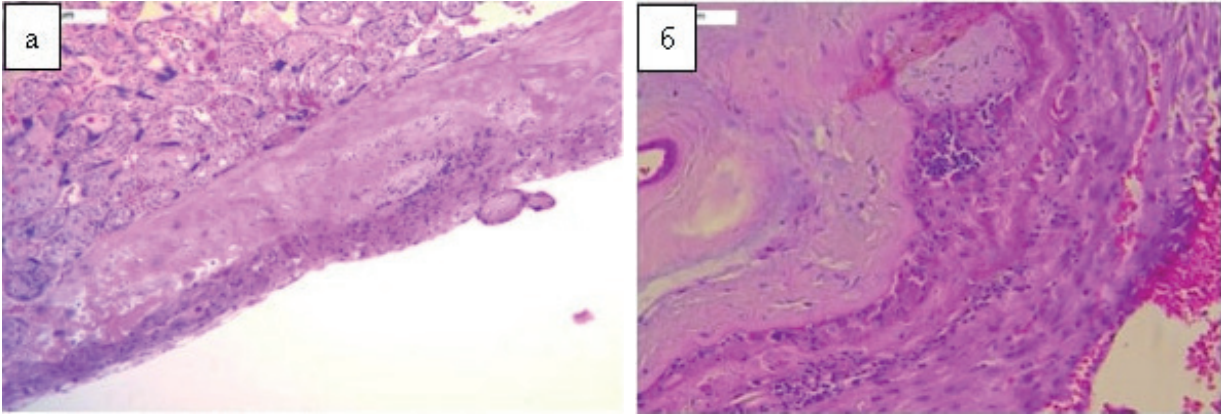
спиральных артериол на ранних сроках беременности, что может приводить к развитию плацентарной гипоксии и задержки роста плода (ЗРП) [22]. Чаще в плацентах отмечались именно признаки MVM, так инфаркты на материнской поверхности плацент и задержка созревания ворсин регистрировались чаще в подгруппе женщин после ВРТ с перинатальными осложнениями (70,97 % против 43,75 % в подгруппе 1b без перинатальных осложнений; $p = 0,011$).

Согласно полученным нами данным частота развития плодовой мальперфузии в виде склероза стромы ворсин и облитерации сосуда в группах была сопоставима и составила 4 (12,90 %) и 4 (12,50 %) соответственно.

Частота встречаемости хронического базального децидуита статистически значимо чаще ($p = 0,029$) отмечена в плацентах женщин с перинатальными осложнениями после ВРТ на фоне ГСД: 44,83 % против 18,75 % у женщин без перинатальных осложнений. Это может определять неблагоприятные перинатальные исходы в данной подгруппе пациенток (рис. 2).

Не было получено статистически значимых различий по частоте развития инфекционных осложнений в виде острого и хронического хориоамнионита.

Рисунок 2
Хронический базальный децидуит (а) и хронический хориоамнионит (б) у пациенток после ВРТ с перинатальными осложнениями. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$
Figure 2
Chronic basal deciduitis (a) and chronic chorioamnionitis (b) in patients after ART with perinatal complications. Hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 200$



Эти данные согласуются с исследованиями Li Y.X. и соавт. [7].

При сравнительном анализе патоморфологической картины плацент в подгруппах наблюдения, выделенных в зависимости от типа протокола ВРТ установлено, что в плацентах женщин, беременность которых наступила в результате ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции отмечается значимо более высокая частота отложения фибриноида в межворсинчатом пространстве и компенсаторное образование синцитиотрофобластных узлов (75,86 % против 53,45 % в подгруппе пациенток с ПЭ в цикле криопротокола; $p = 0,044$).

Данные изменения сопровождаются уменьшением объема межворсинчатого пространства и нарушением локальной микроциркуляции за счет обеднения сосудистого русла плаценты. При этом высокая частота встречаемости патологической незрелости ворсин с преобладанием промежуточных по степени зрелости структур достигала у пациенток с ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции 68,97 %, тогда как в цикле криопереноса она составляла всего 39,6 %; $p = 0,010$ (табл. 3).

Фиброз стромы ворсин у пациенток групп наблюдения чаще образован временной активацией мезенхимы терминальных ворсинок: 3,44 % в цикле криопереноса и 3,44 % в цикле стимуляции суперовуляции. Отек стромы ворсин проявлялся в диффузном или очаговом поражении терминальных ворсинок плаценты.

В подгруппе пациенток, беременность которых наступила в результате переноса эмбриона в цикле стимуляции суперовуляции, тромбоз сосудов межворсинчатого пространства наблюдался значимо чаще, чем у пациенток в подгруппе криопереноса — 51,17 % против 29,31 %; $p = 0,041$ (рис. 3).

В подгруппе пациенток с ПЭ в цикле криопереноса статистически значимо реже встречались морфологические признаки плодовой мальперфузии типа low grade (10,34 %), чем у пациенток с ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции (31,03 %); $p = 0,017$. Плацентарные сосудистые нарушения,

реализуемые в виде материнской мальперфузии, также значимо реже встречались у женщин в подгруппе ПЭ в цикле криопротокола (36,20 %) по сравнению с подгруппой женщин с ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции (62,06 %), $p = 0,023$.

У женщин в подгруппе ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции в плацентарной ткани значимо чаще наблюдались воспалительные изменения. В этой подгруппе хронический базальный децидуит диагностирован в 37,93 % случаев в сравнении с 15,51 % у пациенток с ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции; $p = 0,029$ (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая увеличение числа программ ВРТ в мире, а также обнаружение эпигенетических, акушерских и неонатологических рисков, связанных с данным заболеванием, необходимо на этапе прегравидарной подготовки рассмотреть возможность профилактики нарушения плаценты с улучшением метаболизма у женщин.

Развитие перинатальных осложнений на фоне ГСД сопровождается более значимыми морфо-функциональными изменениями плацентарной ткани в виде повреждения микроструктуры плаценты с формированием очагов инфарктов на материнской поверхности плаценты, утолщения базальной пластинки за счет избыточного отложения фибриноида на материнской поверхности и в межворсинчатом пространстве, что уменьшает их активную поверхность, создавая неблагоприятные условия для питания и газообмена между матерью и плодом. Эти изменения могут повлиять на развитие плода в дальнейшем, а также привести к метаболическим и сердечно-сосудистым нарушениям у потомства.

Изучение патоморфологических процессов в плацентах у пациенток с ГСД является ключом к разработке терапевтических вмешательств с целью предотвращения развития различных осложнений беременности и будущих сердечно-сосудистых, метаболических патологий у последующих поколений.

Таблица 3
Микроскопическая оценка последов в исследуемых группах, абс. (%)
Table 3
Microscopic assessment of placenta in the study groups, abs. (%)

Морфологические признаки	Подгруппа 3		Подгруппа 4		Уровень значимости различий, р
	ВРТ (ПЭ в цикле криопротокола)		ВРТ (ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции)		
	(n = 58)		(n = 29)		
	абс.	%	абс.	%	
Избыток фибриноида	31	53,45	22	75,86	0,044
Задержка созревания ворсин	23	39,66	20	68,97	0,010
Ускоренное созревание ворсин	7	12,07	6	20,68	NS
Пролиферация ворсин	23	39,66	9	31,03	NS
Недостаток СКМ	0	0	1	3,44	NS
Синцитиальные узлы	31	53,45	22	78,86	0,044
Фиброз стромы ворсин	2	3,44	1	3,44	NS
Отек стромы ворсин	5	8,62	1	3,44	NS
Тромбоз МВП	17	29,31	15	51,17	0,041

Рисунок 3

Малососудистые ворсины (а) у пациенток в цикле криопереноса и избыточное отложение фибриноида (б) у пациенток с ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$

Figure 3

Poorly vascular villi (a) in patients in a cryotransfer cycle and excessive fibrinoid deposition (b) in patients with PE in a superovulation stimulation cycle. Hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 200$

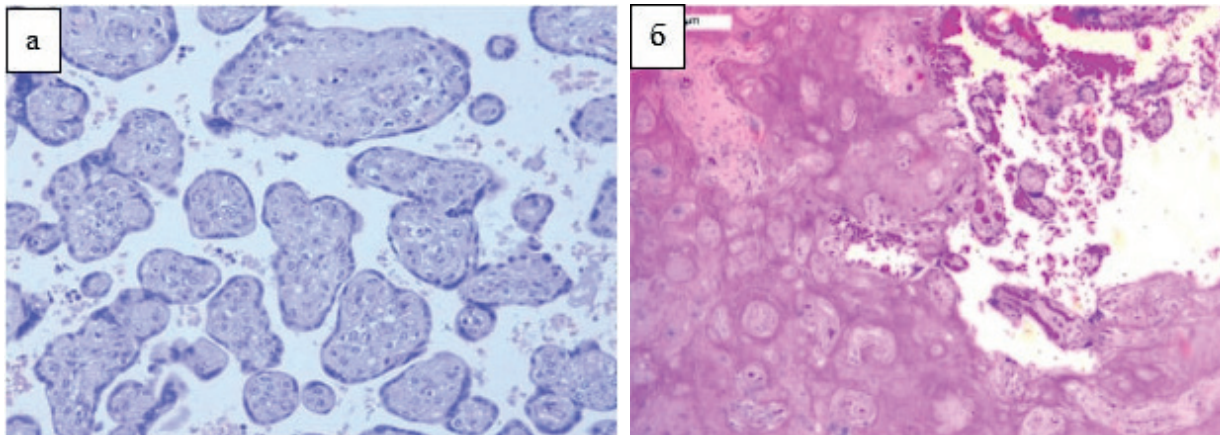
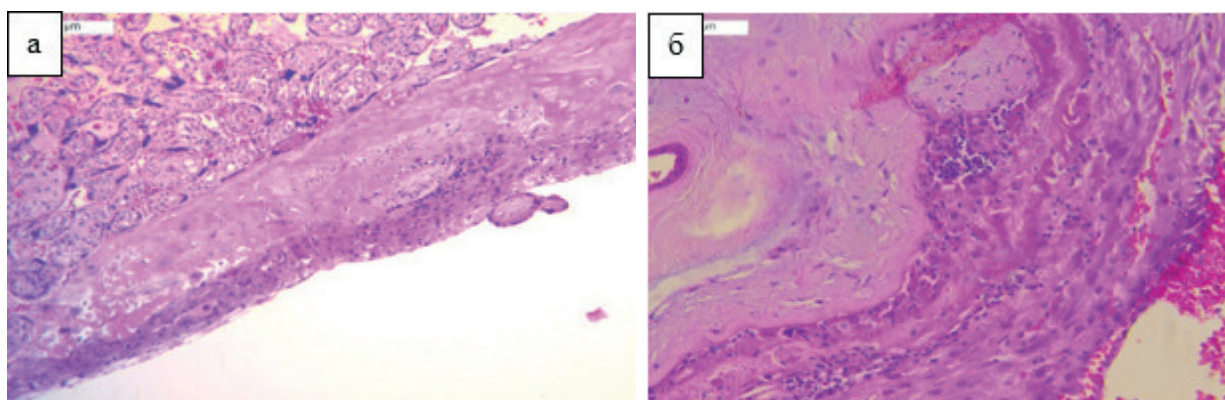


Рисунок 4

Хронический базальный децидуит (а) и хронический хориоамнионит (б) у пациенток с беременностью, наступившей в результате ПЭ в цикле стимуляции суперовуляции. Окраска Гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$

Figure 4

Chronic basal deciduitis (a) and chronic chorioamnionitis (b) in patients with pregnancy resulting from PE in the superovulation stimulation cycle. Hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 200$



Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена в рамках Государственного задания по научно-исследовательской работе Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

1. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Lapolla A. Genetics and epigenetics: new insight on gestational diabetes mellitus. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2020; 11: 602477. doi: 10.3389/fendo.2020.602477
2. Billionnet C, Mitanchet D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, Jacqueminet S. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017; 60(4): 636-644. doi: 10.1007/s00125-017-4206-6
3. Gao R, Zhao K, Zhou J, Wang X, Liu T, Lian S, et al. Effects of gestational diabetes mellitus and assisted reproductive technology treatment on the risk of preterm singleton birth. *Front Nutr*. 2022; 14(9): 977195. doi: 10.3389/fnut.2022.977195
4. Bianchi C, Brocchi A, Baronti W, Nicolì F, Citro F, Aragona M, et al. Assisted reproductive technology, risk of gestational diabetes, and perinatal outcomes in singleton pregnancies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023; 39(5): e3625. doi: 10.1002/dmrr.3625

5. Bosdou JK, Anagnostis P, Goulis DG, Lainas GT, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020; 26(4): 514-544. doi: [10.1093/humupd/dmaa011](https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa011)
6. Çelik AO, Günay B, Çoker GB, Ustaşioğlu FE, Ateş S, Tunçbilek N. Evaluation of placenta in patients with gestational diabetes using shear wave elastography and superb microvascular imaging. *Acta Radiol*. 2023; 18: 2841851231217201. doi: [10.1177/02841851231217201](https://doi.org/10.1177/02841851231217201)
7. Li YX, Long DL, Liu J, Qiu D, Wang J, Cheng X, et al. Gestational diabetes mellitus in women increased the risk of neonatal infection via inflammation and autophagy in the placenta. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(40): e22152. doi: [10.1097/MD.00000000000022152](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022152)
8. Haavaldsen C, Tanbo T, Eskild A. Placental weight in singleton pregnancies with and without assisted reproductive technology: A population study of 536,567 pregnancies. *Hum Reprod*. 2012; 27: 576-582. doi: [10.1093/humrep/der428](https://doi.org/10.1093/humrep/der428)
9. Kovo M, Granot Y, Schreiber L, Divon M, Ben-Haroush A, Bar J. Pregnancy outcome and placental pathology differences in term gestational diabetes with and without hypertensive disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(9): 1462-1467. doi: [10.3109/14767058.2015.1051024](https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1051024)
10. Zhao YJ, Zhang HJ, Li CX, Wu T, Shen XM, Zhang J. Selecting placental measures that have clinical implications in child development and diseases. *Placenta*. 2014; 35(3): 178-187. doi: [10.1016/j.placenta.2014.01.006](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.01.006)
11. Huynh J, Yamada J, Beauharnais C, Wenger JB, Thadhani RI, Wexler D, 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](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.08.004)
12. Akarsu S, Bagirzade M, Omeroglu S, Büke B. Placental vascularization and apoptosis in Type-1 and gestational DM. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30(9): 1045-1050. doi: [10.1080/14767058.2016.1199676](https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1199676)
13. Meng Q, Shao L, Luo X, Mu Y, Xu W, Gao C, et al. Ultrastructure of placenta of gravidas with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Int*. 2015; 2015: 283124. doi: [10.1155/2015/283124](https://doi.org/10.1155/2015/283124)
14. Goto T, Sato Y, Kodama Y, Tomimori K, Sameshima H, Aman M, et al. Association between fetal vascular malperfusion and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022; 48(1): 80-86. doi: [10.1111/jog.15046](https://doi.org/10.1111/jog.15046)
15. Ashfaq M, Janjua MZ, Channa MA. Effect of gestational diabetes and maternal hypertension on gross morphology of placenta. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005; 17(1): 44-47.
16. Saha S, Biswas S, Mitra D, Adhikari A, Saha C. Histologic and morphometric study of human placenta in gestational diabetes mellitus. *Ital J Anat Embryol*. 2014; 119(1): 1-9.
17. Memon S, Goswami P, Lata H. Gross and histological alteration in the placenta of mothers suffering from gestational diabetes. *J Liaquat Uni Med Health Sci*. 2015; 14(1): 16-20.
18. Carrasco-Wong I, Moller A, Giachini FR, Lima VV, Toledo F, Stojanova J, et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020; 1866(2): 165535. doi: [10.1016/j.bbdis.2019.165535](https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2019.165535)
19. Catov JM, Peng Y, Scifres CM, Parks WT. Placental pathology measures: can they be rapidly and reliably integrated into large-scale perinatal studies? *Placenta*. 2015; 36(6): 687-692. doi: [10.1016/j.placenta.2015.03.001](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.03.001)
20. Edu A, Teodorescu C, Dobjanschi CG, Socol ZZ, Teodorescu V, Matei A, et al. Placenta changes in pregnancy with gestational diabetes. *Rom J Morphol Embryol*. 2016; 57(2): 507-512.
21. Vilariño-García T, Pérez-Pérez A, Dietrich V, Fernández-Sánchez M, Guadix P, Dueñas JL, et al. Increased expression of aquaporin 9 in trophoblast from gestational diabetic patients. *Horm Metab Res*. 2016; 48(8): 535-539. doi: [10.1055/s-0042-105152](https://doi.org/10.1055/s-0042-105152)
22. Hung TH, Huang SY, Chen SF, Wu CP, Hsieh TT. Decreased placental apoptosis and autophagy in pregnancies complicated by gestational diabetes with large-for-gestational age fetuses. *Placenta*. 2020; 90: 27-36. doi: [10.1016/j.placenta.2019.12.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.12.003)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

МУРЗИН Александр Викторович

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России

Тел: 8 (3433) 71-87-68 E-mail: exeleris@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

МУРЗИН Александр Викторович, аспирант, науч. сотрудник
отделения антенатальной охраны плода, ФГБУ «НИИ ОММ»
Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия.
E-mail: exeleris@yandex.ru

МЕЛКОЗЕРОВА Оксана Александровна, доктор мед. наук, доцент,
зам. директора по научной работе, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава
России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: abolmed1@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

MURZIN Alexander Viktorovich, graduate student, researcher of the
department antenatal fetus protection, Urals Scientific Research
Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: exeleris@yandex.ru

MELKOZEROVA Oxana Alexandrovna, doctor of medical sciences,
docent, deputy director for science, Ural Science Research Institute
for Maternity and Child Care, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: abolmed1@mail.ru

ЧИСТЯКОВА Гузель Нуховна, доктор мед. наук, профессор, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: 7@niiomm.ru	CHISTYAKOVA Guzel Nukhovna, doctor of medical sciences, professor, honored scientist, head of the scientific department of microbiology, immunology, pathomorphology and cytodiagnosics, Ural Science Research Institute for Maternity and Child Care, Ekaterinburg, Russia. E-mail: 7@niiomm.ru
ГРИШКИНА Анастасия Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: xumukyc.ru@mail.ru	GRISHKINA Anastasia Aleksandrovna, candidate of medical sciences, senior researcher, acting head of the laboratory of pathomorphology and cytodiagnosics, Ural Science Research Institute for Maternity and Child Care, Ekaterinburg, Russia. E-mail: xumukyc.ru@mail.ru