

11. Тимербаева С.Л. Эффективность длительной патогенетической терапии при гепатоцеребральной дистрофии (клинико-катамнестическое исследование): дис.... канд. мед. наук. – М., 1991.
12. Чуркина И.Г., Дамулин И.В., Артемьев Д.В. Гепатоцеребральная дегенерация // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 4. – С. 3-8.
13. Ferenci P. Wilson's disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, № 8. – P. 726-733.
14. Haster D., Finegold M., Morgan C. T. Consequences of copper accumulation in the livers of the ATP7b (Wilson disease gene) knockout mice // Amer J. Pathol. – 2006. – Vol. 168, № 2. – P. 423-427.
15. Iorio R., Sepe A., Giannattasio R. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders // Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40, № 8. – P. 859-860.
16. Iwata M. MRI diagnosis of neurodegenerative disorders // Rinsho Shinkeigaku. – 2005. – Vol. 45, № 11. – P. 947-951.
17. Kitzberger R., Madi C., Ferenci P. Wilson's disease // Metab. Brain Dis. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 295-302.
18. Mdicci V., Mirante V.G., Fassati L.R. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders // Liver Transpl. – 2005. – Vol. 11, № 9. – P. 1056-1063.
19. Mochizuki H., Kamakura K., Masaki T. Atypical MRI features of Wilson's disease: high signal in globus pallidus on T1-weighted images // J. Neurol. – 1997. – Vol. 39. – P. 171-174.
20. Nichol D.J., Ferenci P., Polli C. et al. Wilson's disease presenting in a family with an apparent dominant history of tremor // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 2001. – Vol. 70, № 4. – P. 514-516.
21. Pears J. M. Wilson's disease. Historical note // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1997. – Vol. 63, № 2. – P. 174-175.
22. Peter A., Le Witt. Neurologik aspects of Wilson's disease // Parkinson's disease and movement disorders / Ed. By J. Jancovic, E. Tolosa. – 3rd ed. – Williams and Wilkins, 1998.
23. Schiisky M.L. Wilson's disease: genetic basis of copper toxicity and natural history // Sem. Liv. Dis. – 1996. – Vol. 16, № 8. – P. 83-95.

Координаты для связи с авторами: Вялова Надежда Викторовна – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, тел.: +7-962-584-58-96, e-mail: nvjalova@gmail.com; Проскокова Татьяна Николаевна – профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, тел.: 8-(4212)-98-02-29; Хелимский Александр Маркович – профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, тел.: 8-(4212)-98-02-29.



УДК 618.36 - 091

Д.С. Лысяк, Н.Н. Волкова

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, д. 95, тел.: 8-(4162)-319-020, г. Благовещенск*

Резюме

В статье представлены данные о роли предимплантационного эндометрия в васкулогенезе и ангиогенезе сосудистой системы плаценты; механизмы, регулирующие ангиогенез в плаценте, показана роль ангиогенных (VEGF и PlGF) и антиангиогенных (VEGFR-1 и VEGFR-2) факторов в патологической плацентации и развитии плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: беременность, плацента, плацентарная недостаточность, сосудистые эндотелиальные факторы роста.

D.S. Lysyak, N.N. Volkova

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY

Amur state medical academy, Blagoveshchensk

Summary

The article presents data about the role of preimplantation endometrium in vasculogenesis and angiogenesis of placenta. The mechanisms that regulate angiogenesis in the placenta. The role of angiogenetics (VEGF and PlGF) and antiangiogenetics (VEGFR-1 and VEGFR-2) factors in pathological placentation and placental insufficiency.

Key words: pregnancy, placenta, placental insufficiency, vascular endothelial growth factors.

Нормальное развитие плаценты зависит от достаточной оксигенации и обмена веществ через плаценту, который обеспечивается гемохориальной плацентацией. Для этого необходима соответствующая трансформация материнских спиральных артерий миометрия трофобластом при его инвазии. В результате формируются оптимальный контакт между маткой и плацентой и хорошо развитая сосудистая сеть, которая напрямую зависит от удачной инвазии трофобласта, процессов васкулогенеза и ангиогенеза [10, 16, 18, 20, 22].

Бластоциста может имплантироваться в эндометрий в течение относительно короткого промежутка времени, называемого «окно имплантации». Кроме эндокринной регуляции гормонами яичников, на подготовку функционального слоя эндометрия также влияет рецептивность клеток эндометрия. Правильные количественные и качественные взаимоотношения между стероидными гормонами яичников и рецепторами к ним в эндометрии позволяют создать оптимальные условия для имплантации бластоцисты. Готовность эндометрия определяется процессами апоптоза клеток эндометрия, регулируемого факторами роста и провоспалительными цитокинами [15]. На ультрамикроскопическом уровне изменения в клетках эндометрия в период «окна имплантации» сопровождаются формированием пиноподий – микроскопических выростов на поверхности эпителиальных клеток. Установлено, что пиноподии появляются с середины лютеиновой фазы и в месте их образования происходят сигнальные взаимодействия между эндометрием и эмбрионом. Предполагают, что основные рецепторы для прикрепления бластоцисты находятся на поверхности пиноподий [19, 21, 35].

На готовность эндометрия к имплантации также влияет состояние кровообращения в сосудах матки. Васкуляризация эндометрия постоянно меняется в зависимости от фазы менструального цикла и тесно связана с изменениями самого эндометрия в ответ на воздействие половых стероидов. Эстрогены стимулируют экспрессию VEGF, и они значительно выше в железистой ткани, чем в стромальной [24]. Наиболее интенсивное кровоснабжение матки отмечается при максимальной функциональной активности желтого тела, т.е. в момент наиболее вероятной имплантации [2, 23]. У ряда пациенток с нарушенным менструальным циклом в период «окна имплантации» определяется истончение эндометрия менее 7мм, при котором выявлен высокорезистентный кровоток в сосудах матки и значительное снижение визуализации базальных и спиральных артерий. Высокий индекс сопротивления в артериях среднего калибра приводит к ухудшению роста железистого эпителия и снижению уровня VEGF в эндометрии, что способствует дальнейшему снижению скорости кровотока и нарушению рецептивности эндометрия. Однако зависимости между кровотоком в сосудах матки и гистологическим строением эндометрия не выявлено [2, 28]. Накопление VEGF связано с физиологическим циклическим ангиогенезом в эндометрии и имеет значение в развитии субэпителиального капиллярного сплетения и микрососудов функционального слоя в пролиферативную фазу менструального цикла. Внутрисосудистым источником VEGF являются нейтрофилы, внесосудистым – железистый эпителий и клетки стромы эндометрия [1, 30]. Обсуждается вопрос о влиянии на рецептивность

эндометрия эндометриоза, хронического эндометрита, врожденных аномалий развития матки [8, 19].

В последнее время уделяется большое внимание изучению инвазивных процессов трофобласта и гестацонной перестройке спиральных артерий матки [3, 12]. Особенности плацентарного ложа матки посвящено фундаментальное исследование А.А. Оразмурадова [12]. Им определено, что в основе акушерских осложнений и перинатальных исходов лежит недостаточность плацентарного ложа матки вследствие неполных гестацонных изменений в эндо- и миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий. На основании гистометрического исследования предложен показатель степени гестацонной перестройки спиральных артерий, который отражает состояние кровоснабжения маточно-плацентарной области [3].

Изучена морфология плацентарной области на фоне компенсированной плацентарной недостаточности. Отмечается отсутствие полной гестацонной перестройки спиралевидных артерий, при преобладании артерий с эндосклерозом суженными просветами. Инвазия цитотрофобласта в прилежащий миометрий слабая. Усиление пролиферативной активности цитотрофобласта в условиях субкомпенсированной плацентарной недостаточности способствует более быстрому формированию маточно-плацентарных артерий, увеличению притока крови в межворсинчатое пространство, а также ускорению васкуляризации ворсин [6, 11, 25, 27].

В ходе васкулогенеза дифференцировка мезенхимальных клеток-предшественников в гемангиобласты, их дальнейшая дифференцировка в эндотелиальные клетки находятся под контролем ростовых факторов VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и его рецепторов VEGFR. Дальнейшее формирование сосудистой сети плаценты идет путем ангиогенеза. Ключевая роль в регуляции ангиогенеза сосудов плаценты и пролиферации эндотелиальных клеток принадлежит VEGF и PlGF (плацентарный фактор роста). По мере прогрессирования неосложненной беременности уровень VEGF в материнской крови возрастает на протяжении всего срока гестации, максимальными темпами после 30 нед. Уровень PlGF достигает пика к концу второго триместра беременности, затем снижается [17, 29]. На поздних стадиях ангиогенеза макрофаги, фибробласты и гладкомышечные клетки секретируют антиангиогенные факторы, тормозящие миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, не снижая их жизнеспособности. Выживание и апоптоз эндотелиальных клеток – противоположные, но необходимые для ангиогенеза процессы, которые регулируются балансом проангиогенных и антиангиогенных факторов. На начальных этапах развития плаценты наблюдается преобладание неразветвляющего ангиогенеза, который затем сменяется процессами разветвляющего ангиогенеза. На конечных этапах существования плаценты сосудистая сеть развивается благодаря балансу между разветвляющим и неразветвляющим ангиогенезом. Нарушение такого баланса приводит к патологической выраженности одного из механизмов ангиогенеза и нарушению нормального строения сосудистой сети плаценты. Таким образом, для нормального развития и функционирования плаценты важно равновесие между различными механизмами ангиогенеза, а также баланс между процессами ангиогенеза и апоптоза, которые поддерживаются соотношением проангиогенных и

антиангиогенных факторов, секретируемых как самими эндотелиальными клетками, так и клетками микроокружения. Изменение баланса цитокинов и ростовых факторов в микроокружении эндотелиальных клеток лежит в основе патологических нарушений плацентации [11, 14, 16]. Так, например, выявлено повышение активности VEGF на фоне уменьшения специфических рецепторов VEGFR-2 в образцах, полученных от пациенток с вращанием плаценты [4]. Наиболее выраженные изменения продукции сосудистых факторов роста выявлены у пациенток с тяжелыми формами гестоза, суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточностью. Определение уровня факторов роста в сыворотке крови беременных женщин позволяет прогнозировать развитие и уточнять степень тяжести гестоза и плацентарной недостаточности для выбора акушерской тактики и сроков родоразрешения [17]. У женщин с развившимися осложнениями во время беременности выявлены более низкие показатели факторов роста плаценты в ранние сроки. Снижение PLGF происходит за 2-3 нед. до начала метаболических нарушений в плаценте [13, 36].

Изучены особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в первом триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе. По результатам исследования установлен более высокий уровень VEGF в течение трех волн инвазии хориона у женщин с невынашиванием беременности, получивших прегравидарную подготовку гестагенами и метипреднизолоном. Отмечена повышенная секреция антиангиогенного VEGFR-1 в первую волну инвазии хориона по сравнению с женщинами, имевшими физиологические роды в анамнезе. Была выявлена сильная прямая связь уровня VEGF с толщиной хориона и уровня VEGFR-1 с формированием ретрохориальных гематом. Уровни PlGF и VEGFR-2 не отличались. Таким образом, стимулирующее ангиогенез воздействие метилпреднизолона обуславливает супрафизиологическую секрецию проангиогенного VEGF, сдерживает высокую секрецию антиангиогенного VEGFR-1 в формировании полноценной сосудистой сети хориона [18].

Проведено сравнение морфологической характеристики ворсинчатого хориона при спонтанном аборте и неразвивающейся беременности в первом триместре

беременности. Ворсинчатый хорион и эндометрий при спонтанном аборте характеризуются преобладанием ворсин с очагами некроза стромы, достоверным снижением васкуляризации ворсинчатого хориона, большим количеством минимальных по площади ворсин, замедлением трансформации децидуальных клеток с преобладанием клеток незрелого и созревающего типов. Морфологические критерии неразвивающейся беременности: преобладание ворсин хориона с явлениями склероза и фиброза стромы, гипо- и аваскуляризации ворсин, нарушения дифференцировки и трансформации децидуальных клеток [7].

По результатам исследования плацент авторы выражают мнение о влиянии гестоза на хроническое расстройство материнского и плодового кровообращения, нарушении созревания ворсин, воспаление и дистрофические изменения, что в сочетании с постовспалительным склерозом стромы ворсин способствует развитию гипоксически-ишемических повреждений головного мозга и формированию задержки роста плода [9].

При иммуногистохимическом исследовании плацент у женщин с ожирением отмечена более выраженная экспрессия VEGF и его рецептора VEGFR-2 по сравнению с нормальными плацентами, при этом выявлено преобладание ангиогенеза без ветвления сосудов. Подобные изменения исследователи объясняют ингибирующим влиянием высоких концентраций липидов и глюкозы крови на связывание VEGF рецепторами [5, 26].

Таким образом, для нормальной плацентации и развития плаценты в процессе гестации необходима готовность эндометрия, которая определяется состоянием эндокринной регуляции гормонами яичников, рецептивностью и апоптозом клеток эндометрия, кровотоком на уровне базальных и спиральных артерий матки. Предимплантационная неполноценность эндометрия является причиной нарушения васкулогенеза и ангиогенеза в формировании сосудистой сети плаценты. В регуляции ангиогенеза имеют значение несколько механизмов, но ключевыми являются ангиогенные (VEGF и PlGF) и антиангиогенные (VEGFR-1 и VEGFR-2) факторы, нарушение равновесия между которыми приводит к развитию патологической плацентации и плацентарной недостаточности.

Литература

1. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Шишканова О.Л. Циклический ангиогенез эутопического эндометрия // Проблемы репродукции. – 2006. – № 6. – С. 22-30.
2. Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия // Проблемы репродукции. – 2012. – № 2. – С. 57-62.
3. Гриневич В.Н., Забозлаев Ф.Г. Применение показателя степени гестационной перестройки спиральных артерий для оценки кровоснабжения маточно-плацентарной области в I триместре беременности: IV Междунар. конгресс по репродуктивной медицине // Проблемы репродукции. – 2010. – Спец. выпуск. – С. 64-65.
4. Давыдов А.И., Агрба И.Б., Волощук И.Н. Патогенез патологии прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 48-54.
5. Дубова Е.А., Павлов К.А., Боровикова Е.И. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы в плаценте беременных с ожирением // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 2. – С. 218-223.
6. Кропмаер К.П., Безнощенко Г.Б., Любавина А.Е. и др. Плацентарная область при различных формах плацентарной недостаточности // Мать и дитя: мат-лы XI Всерос. науч. форума. – М., 2010. – С. 110.
7. Круглова Л.В., Рачкова О.В., Перетятко Л.П. и др. Морфологическая характеристика ворсинчатого хориона и эндометрия при спонтанном аборте и неразвивающейся беременности // Мать и дитя: мат-лы XI Всерос. науч. форума. – М., 2010. – С. 110-111.
8. Кузнецова И.В. Роль ангиогенеза в патогенезе эндометриоза // Акуш. и гин. – 2011. – № 5. – С. 16-22.
9. Кулида Л.В., Панова И.А., Перетятко Л.П. Клиническое значение плацентарных факторов в

генезе перинатальной патологии при беременности, осложненной гестозом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 25-28.

10. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод: рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.

11. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Золотухина И.А. и др. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 2. – С. 72-76.

12. Оразмурадов А.А. Особенности плацентарного ложа матки при осложнениях беременности и экстрагенитальных заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 47с.

13. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов-н/Д, 2006. – 49 с.

14. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста // Акуш. и гин. – 2011. – №3. – С. 11-16.

15. Сеидова Л.А., Яворовская К.А. Молекулярно-биологические основы имплантации // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9, № 3. – С. 79-83.

16. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты // Журн. акуш. и жен. бол. – 2007. – Т. 56, № 3. – С. 129-133.

17. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Налбандян С.П. Роль ангиогенных факторов роста в генезе плацентарной недостаточности на фоне гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 5-10.

18. Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе // Проблемы репродукции. – 2011. – № 2. – С. 30-34.

19. Шуршалина А.В., Демура Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» // Акуш. и гин. – 2011. – № 7-2. – С. 9-13.

20. Charnock-Jones D.S., Kaufmann P., Mayhew T.M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation // Placenta. – 2004. – Vol. 5. – P. 103-113.

21. Creus M., Ordi J. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18. – P. 683-693.

22. Demir R., Seval Y., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta // Acta Histochem. – 2007. – Vol. 109. – P. 257-265.

23. Goswamy R.K., Steptoe P.C. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles // Hum. Reprod. – 1988. – Vol. 3. – P. 721-726.

24. Lattuada D. Higher mitochondrial DNA content in human IUGR placenta // Placenta. – 2008. – Vol. 29, № 12. – P. 1029-1033.

25. Lisman B.A., Van den Hoff M.J., Alcasar J.L. et al. The architecture of first trimester chorionic villous vascularization and early pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 254-260.

26. Mayhew T. M., Charnock-Jones D. S., Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Part III. Changes in complicated pregnancies // Placenta. – 2004. – Vol. 25. – P. 127-139.

27. Merce L.T., Barco M.J., Boer K. et al. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy: a confocal laser scanning microscopical study // Amer. J. Obst. Gynecol. – 2009. – Vol. 200, № 3. – P. 315-320.

28. Miwa I., Tamura H., Takasaki A. et al. Pathophysiologic features of «thin» endometrium // Fertil. Steril. – 2007. – Vol. 88. – P. 74-81.

29. Mizejewski G.J. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome // Experiment Biol. Med. – 2007. – Vol. 232, №8. – P. 993-1004.

30. Molshkness T.A., Stouffer R.L., Burry K.A. Circulating levels of free and total vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, soluble VEGF receptor-1 and -2, and angiogenin during ovarian stimulation in non-human primates and women // Hum. Reprod. – 2004. – № 19. – P. 822-830.

31. Quinn C., Casper R. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15. – P. 229-236.

32. Roberts C.T. Distinct actions of insulin-like growth factors (IGFs) on placental development and fetal growth: lessons from mice and guinea pigs // Placenta. – 2008. – № 29. – P. 42-47.

Координаты для связи с авторами: Лысяк Денис Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии АГМА, тел.: +7-962-293-27-58, e-mail: denis_lysyak@mail.ru; Волкова Наталья Николаевна – доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии АГМА, e-mail: Natali.vj2012@yandex.ru.

