

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 2

**Методы исследования
шейки матки
у беременных женщин**

РОЛЬ СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Волкова Е.В., Копылова Ю.В.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Резюме: в настоящее время плацентарная недостаточность продолжает оставаться важнейшей проблемой не только акушерства, перинатологии, педиатрии, но и здоровья нации в целом, являясь одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Исходом плацентарной недостаточности для плода являются синдром задержки роста плода, внутриутробная гипоксия или гибель. В статье отражены современные представления по вопросам этиологии, патогенеза и морфогенеза плацентарной недостаточности. Приведены последние данные о роли сосудистых факторов роста и их рецепторов в регуляции плацентарного ангиогенеза и их влияние на формирование плаценты.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, ангиогенез, сосудистые факторы роста.

Плацентарная недостаточность (ПН) и синдром задержки роста плода (СЗРП) являются наиболее распространенными осложнениями беременности. По данным литературы, их частота при привычном невынашивании колеблется от 50 до 77%, при преэклампсии этот показатель достигает 66,3%, при сочетании беременности с экстрагенитальной патологией – 24-45%, у беременных, перенесших вирусную и бактериальную инфекции – более чем в 60% наблюдений [6,7,11].

Плацентарная недостаточность – клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушениями компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих функциональную полноценность органа. Она представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма и проявляется комплексом нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного [10].

Исходом ПН для плода являются СЗРП в 60% случаев, внутриутробная гипоксия или гибель плода [5].

Плацентарная недостаточность имеет мультифакториальную этиологию. Нарушения формирования плаценты обусловлены заболеваниями сердца и сосудистой системы беременной (пороки сердца, недостаточность кровообращения, артериальная гипертензия и гипотензия), патологией почек, печени, легких, крови, хронической инфекцией, заболеваниями нейроэндокринной системы (сахарный диабет, гипо- и гиперфункция щитовидной железы, патология гипоталамуса и надпочечников), акушерско-гинекологической патологией, социально-бытовыми факторами и целым рядом других патологических состояний [6].

Среди осложнений беременности, которые наиболее часто приводят к развитию ПН, первое место принадлежит преэклампсии [22]. Хроническая плацентарная недостаточность при преэклампсии встречается в 30,6-51,5%, внутриутробная задержка роста плода – в 22,7-43,9%, гипоксия плода в 28,0-51,5% наблюдений [20]. Второе место по частоте встречаемости среди осложнений гестационного периода, приводящих к ПН, находится длительная угроза прерывания беременности. Также повышенную частоту плацентарной недостаточности сопровождают аномалии расположения плаценты (низкое прикрепление и предлежание плаценты), многоплодная беременность. Особое место среди причин плацентарной недостаточности занимает рубец на матке [10].

Несмотря на многофакторную природу ПН, практически невозможно выделить какую-либо единственную причину данного осложнения. Перечисленные патологические состояния не в одинаковой мере оказывают влияние на развитие ПН. Чаще всего в развитии этой патологии участвуют несколько этиологических факторов, один из которых может быть ведущим.

В результате воздействия повреждающих факторов происходит реализация патогенетических механизмов, что в итоге приводит к формированию ПН, и, как следствие, к гипоксии и гипотрофии плода [1,2].

Одним из наиболее значимых патогенетических факторов, приводящих к развитию ПН, является недостаточность инвазии цитотрофобласта. Если к окончанию I триместра беременности не полностью реализуется первая волна инвазии, то это приводит к тому, что уже с ранних сроков беременности имеет место сниженный объем притекающей материнской крови к плаценте. При недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта в миоэметральные сегменты спиральных артерий сосуды сохраняют эндотелий, среднюю оболочку и эластические мембраны. Узкий просвет спиральных артерий, их резистентность и чувствительность к сосудодвигательным раздражителям препятствуют нормальному кровотоку, что не обеспечивает адекватного прироста маточно-плацентарного кровообращения и, в конечном итоге, приводит к уменьшению кровоснабжения плаценты и ишемии ворсин.

Нарушение кровотока в спиральных артериях сопровождается также геморрагическими нарушениями в межворсинчатом пространстве. Патология спиральных артерий может привести как к преждевременной отслойке плаценты, так и к ее острому геморрагическому инфаркту [5].

Немаловажное значение в патогенезе ПН отводится и состоянию ворсинчатого дерева, определяющего второй этап транспорта в плаценте. Известно, что различные типы ворсин обладают существенными различиями в способности транспорта кислорода и питательных веществ. В связи с этим очевидно, что нарушение формирования ворсинчатого дерева может сопровождаться такими проявлениями ПН, как внутриутробная гипоксия и СЗРП [3].

Наиболее тяжело ПН протекает в случае сочетания нарушения материнского кровотока и незрелости ворсинчатого дерева, однако ведущая роль тех или иных патогенетических механизмов в развитии ПН во многом обусловлена ее этиологическими факторами [6].

Существует несколько типов классификаций ПН. С учетом времени по отношению к срокам формирования плаценты выделяют первичную и вторичную плацентарную недостаточность [11].

Первичная ПН развивается в ранние сроки беременности. Гистологическим субстратом первичной ПН является нарушения ангиогенеза, ветвления и созревания ворсин хориона. Вторичная плацентарная недостаточность возникает на фоне уже сформировавшейся плаценты во второй половине беременности под влиянием экзогенных факторов. Морфологическим субстратом вторичной ПН являются нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения и связанные с ними инволютивно-дистрофические изменения ворсин хориона, сочетающиеся с клеточными и тканевыми компенсаторно-приспособительными реакциями плаценты. По клиническому течению ПН подразделяют на острую и хроническую. Острая ПН развивается при остром нарушении

децидуальной перфузии и нарушении маточно-плацентарного кровообращения. Хроническая ПН протекает более длительно вследствие нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов в сочетании с циркуляторными расстройствами, инволютивно-дистрофическими изменениями, связанными с заболеваниями женщины во время беременности. По состоянию компенсаторно-приспособительных реакций ПН проявляется в виде компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формы [11].

Нарушение формирования ворсинчатого дерева играет важную роль в развитии ПН, что опосредуется нарушением ангиогенеза в ворсинах. Это приводит к уменьшению площади структур, обеспечивающих обмен кислородом между кровью матери и плода или увеличению расстояния между межворсинчатым пространством, содержащим кровь матери и фетальными капиллярами, что, в конечном итоге, приводит к развитию гипоксии плода и СЗРП [3].

От процессов ангиогенеза и васкулогенеза напрямую зависит нормальное развитие плаценты. Васкулогенез – образование и развитие кровеносных сосудов *de novo* из мезодермальных клеток-предшественников, тогда как ангиогенез – это создание новых сосудов из уже существующих сосудистых структур, которые в период беременности последовательно отражают формирование сосудистой системы зародыша и плаценты [13]. Оба процесса имеют решающее значение, потому что от них зависит эффективная транспортировка кислорода, питательных веществ и выведение продуктов обмена веществ [9]. Васкулогенез и ангиогенез представляют собой сложные процессы, которые регулируются множеством сигнальных молекул: цитокинами, ростовыми факторами, а также характером взаимодействия эндотелиальных клеток друг с другом, компонентами экстрацеллюлярного матрикса и клетками микроокружения, такими как макрофаги, гладкомышечные клетки, фибробласты и тучные клетки. Инициация, развитие и завершение ангиогенеза в плаценте зависит от баланса проангиогенных и антиангиогенных факторов в микроокружении эндотелиальных клеток. Особое значение для развития сосудистой сети плаценты и ее нормального функционирования имеют факторы, стимулирующие пролиферацию эндотелиальных клеток и увеличивающие их жизнеспособность. С другой стороны, апоптоз эндотелиальных клеток – физиологический процесс, необходимый для нормального развития сосудистой сети плаценты путем ангиогенеза и ремоделирования сосудов [9].

Сосудистая сеть плаценты обладает пластичностью и динамически изменяется в течение беременности. В ходе васкулогенеза новые капилляры образуются путем миграции и дифференцировки клеток-предшественников эндотелиальных клеток. Эти процессы находятся под контролем таких сосудистых факторов, как эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF),

фактор роста фибробластов (bFGF) и их рецепторов VEGF-R и FGF-R. Установлено, что эндотелиальные клетки экспрессируют рецепторы VEGF-R, в то время как VEGF экспрессируют клетки трофобласта, обеспечивая дифференцировку, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, формирование новой сосудистой сети [24]. Материнские сосуды трансформируются так, чтобы обеспечить маточно-плацентарную циркуляцию крови. Инвазия трофобласта происходит глубоко в материнские спиральные артерии, которые полностью разрушаются, а плацентарный лабиринт представляет собой открытые окончания спиральных артерий. Дальнейшее формирование сосудистой сети плаценты идет путем ангиогенеза [9].

В эндогенной регуляции ангиогенеза участвуют такие факторы роста, как bFGF, VEGF и PlGF (плацентарный фактор роста). Основными источниками этих цитокинов в плаценте могут быть как сами эндотелиальные клетки, так и плацентарные макрофаги. VEGF оказывает ангиогенное действие, стимулируя миграцию, пролиферацию и протеолитическую активность эндотелиальных клеток. PlGF потенцирует пролиферацию стимулирующего действия VEGF, а также увеличивает проницаемость сосудов [9,24].

На поздних стадиях ангиогенеза макрофаги, фибробласты и гладкомышечные клетки секретируют антиангиогенные факторы, тормозящие миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, не снижая их жизнеспособности.

Следовательно, для нормального развития и функционирования плаценты важно равновесие между различными механизмами ангиогенеза, а также баланс между процессами ангиогенеза и апоптоза, который поддерживается соотношением проангиогенных и антиангиогенных факторов, секретируемых как самими эндотелиальными клетками, так и клетками микроокружения. Изменение баланса цитокинов и сосудистых факторов роста в микроокружении эндотелиальных клеток лежит в основе патологических нарушений плацентации, гестации на различных сроках беременности и преждевременных родов [9].

Ключевыми факторами, регулирующими ангиогенез гестационного периода, являются VEGF и PlGF [17]. Семейство VEGF включает несколько групп: A, B, C, D, E. Существует несколько изоформ VEGF: VEGF165, VEGF180 VEGF183 VEGF145 VEGF206, которые различаются по способности взаимодействовать с компонентами экстрацеллюлярного матрикса и рецепторами клеточной поверхности. Преобладающими изоформами VEGF являются растворимые VEGF165 и VEGF121, а VEGF 189 и VEGF206, которые находятся в связанном состоянии и мобилизуются только в результате протеолиза [17].

VEGF повышает выработку NO и PGI₂ (простациклин), вызывая вазодилатацию, антитромботический эффект, снижает адгезию лейкоцитов, обладает противовоспалительными свойствами. Эти данные

свидетельствуют о защитных функциях сосудистых факторов роста [15].

VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов и выживание незрелых сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептор-1 VEGF и рецептор-2 VEGF) и активируя их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенок кровеносных сосудов. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов как капилляров, так и вен или артерий [16].

VEGF взаимодействует с тремя видами рецепторов тирозинкиназы — flt-1, flk-1, flt-4 [14]. Имеются данные о наличии рецепторов для этого фактора роста только на поверхности эндотелиальных клеток, тогда как рецепторы для большинства других проангиогенных молекул найдены и в других тканях [18].

Установлено, что VEGF-A, отвечающий за формирование, рост и агрегацию предшественников эндотелиальных клеток при образовании ангиогенных тяжей, начинает экспрессироваться на ранних сроках беременности. Основными источниками этого фактора являются трофобласт и стромальные макрофаги ворсин. Предположение, что продуцируемый макрофагами ангиогенный фактор роста, каковым является VEGF-A, участвует в васкулогенезе, подтверждает и тот факт, что макрофаги локально дифференцируются в строме ворсин еще до развития ангиогенных тяжей [17]. Иммуноферментный анализ сыворотки крови беременных показал, что уровень VEGF незначительно меняется в течение беременности, но резко возрастает в послеродовом периоде. В свою очередь, при иммуногистохимических исследованиях установлено, что экспрессия VEGF-A и его рецепторов наиболее интенсивна на ранних сроках беременности. С течением беременности выраженность их уменьшается. На поздних сроках беременности одной из основных функций VEGF является обеспечение повышенной жизнеспособности эндотелиоцитов и стабилизации сосудистого русла [12].

VEGF и PlGF конкурентно взаимодействуют с рецептором VEGF-R1. Поэтому в условиях повышенной секреции VEGF и PlGF это приводит к истощению VEGF-R1 [21].

Плацентарный фактор роста (PlGF) осуществляет свое воздействие на эндотелий через специфическое связывание с рецептором VEGF-R1. По данным литературы, PlGF воздействует больше на процессы ангиогенеза, чем васкулогенеза, однако также отмечается, что PlGF и VEGF-R1 влияют на мобилизацию мезенхимальных предшественников эндотелиальных клеток, которые участвуют в васкулогенезе [21].

Неотъемлемой частью нормального ангиогенеза является продукция антиангиогенных факторов. В результате «молекулярного диалога», возникающего в процессе васкуляризации, продукция ингибиторов служит сдерживающим фактором для избыточной инвазии клеток трофобласта, а также препятствием для дальнейшего развития сосудистого русла и формирования васкуляризованных участков тканей, подвергшихся патологическим изменениям. Антиангиогенные факторы характеризуются высокой специфической экспрессией на эндотелии [23].

К антиангиогенным факторам относятся VEGF-R1 (Flt-1), также известный как FMS-подобная тирозинкиназа, VEGF-R2 (Flk-1, KDR), VEGF-R3 (Flt-4) и эндоглин. Растворимые формы этих рецепторов способны связывать сосудистые факторы роста в циркуляции, замедляя или блокируя процессы ангиогенеза [23].

sFlt-1 представляет собой растворимую изоформу Flt-1, которая является трансмембранным рецептором VEGF. Хотя sFlt-1 лишен трансмембранного домена, он содержит лигандсвязывающий участок и способен связывать циркулирующие VEGF и PlGF, предотвращая связывание фактора роста с трансмембранным рецептором. Таким образом, sFlt-1 обладает антиангиогенным эффектом [8,20].

Растворимый эндоглин (Seng) является изоформой корцептора трансформирующего фактора роста бета (TGF-бета). Так как растворимая изоформа эндоглина содержит TGF-бета-связывающий домен, он может связывать циркулирующий TGF-бета, соответственно, уменьшать его уровень в плазме крови. TGF-бета является проангиогенной молекулой, но при высоком уровне Seng, обладающим антиангиогенным эффектом, он утрачивает свои свойства и инактивируется. Следовательно, Seng играет важную роль в развитии дисфункции эндотелия и в патогенезе плацентарной недостаточности [19,22].

Растворимые формы сосудистых факторов, участвующие в процессах васкулогенеза и ангиогенеза, более доступны для исследования в материнской циркуляции. Изменение содержания их в крови матери

также отражает изменение содержания этих факторов в циркуляции и тканях плода. Следовательно, изучение данных факторов в материнском кровотоке имеет особо важное значение для понимания процессов морфогенеза и гистофизиологического развития плаценты, а также прогнозирования происходящих в ней нарушений.

В настоящее время патогенез ПН еще недостаточно изучен. Многие отечественные и зарубежные исследователи отводят важную роль в развитии плацентарной недостаточности дисбалансу проангиогенных и антиангиогенных факторов [9,17,19].

Ряд исследователей полагают, что плацента является пусковым механизмом для возникновения повреждения эндотелиальных клеток. Ишемизированная плацента продуцирует различные факторы, которые способны вызвать повреждение эндотелиальных клеток и привести к дисбалансу сосудистых факторов роста, что способствует дальнейшему прогрессивному нарастанию тяжести плацентарной недостаточности [22,23].

Анализ литературы показал, что в настоящее время достаточно активно ведутся исследования, посвященные влиянию проангиогенных и антиангиогенных сосудистых факторов на морфогенез плаценты при нормально протекающей беременности и при различных патологических состояниях, однако отсутствуют фундаментальные работы по количественным характеристикам сосудистых факторов при беременности, осложненной плацентарной недостаточностью. Недостаточно сравнительных данных об уровне сосудистых факторов роста в зависимости от степени тяжести ПН, в различные сроки гестации.

Таким образом, детальное изучение основ фетоплацентарного ангиогенеза, причин нарушений формирования плаценты и развития плода позволит разработать комплекс мероприятий по ранней диагностике плацентарной недостаточности для своевременного лечения и выработке оптимальной тактики ведения беременности с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Литература:

1. Блинов Д.В., Сандуковская С.И. Статистико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 4: 12-22.
2. Блинов Д.В., Терентьев С.С. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. Нейрохимия. 2013; 30(1): 22-28
3. Лукьянова Е.В., Волошук И.Н., Липман А.Д. и др. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2009; 2: 5-8.
4. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности. М. 2005; 448 с.
5. Савельева Г.М., Курцер М.А., Шалина Р.И. Материнская смертность и пути ее снижения. Акушерство и гинекология. 2009; 3: 11-15.
6. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. М. 2009; 352 с.
7. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробные инфекции. М. 2006; 146 с.
8. Сидорова И.С., Милованов А.П., Боровкова Е.И., Солоницын А.Н. Иммуногистохимическая оценка распределения фактора роста эндотелия сосудов в плаценте, плацентарном ложе матки при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией. Архив патологии. 2008; 1: 12-15.
9. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 3: 129-133.
10. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р., Рыбин М.В. Выбор оптимального метода родоразрешения в снижении перинатальных потерь. Акушерство и гинекология. 2000; 5: 8-12.
11. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода. М. 2012; 120 с.
12. Ali K.Z., Burton G.J., Khalid M.E., Moosa R. Effects of Radix et Rhizoma Rhodiola Kirilowii on expressions of von Willebrand. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 144 Suppl 1: 128-33.
13. Burton G.I., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. Reproduction. 2009; 138 (6): 895-902.

14. Collinson D., Donnelly R. Therapeutic angiogenesis in peripheral arterial disease: can biotechnology produce an effective collateral circulation? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 28: 9-23.
15. Del Rio M., Martinez J.M., Bennasar M., Palacio M., Figueras F., Puerto B. et al. Prenatal diagnosis of a right ventricular diverticulum complicated by pericardial effusion in the first trimester. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2005; 25: 409-11.
16. Dias S., Shmelkov S.V., Lam G., Rafii S. VEGF(165) promotes survival of leukemic cells by Hsp90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition. *Blood.* 2002 Apr. 1; 99 (7): 2532-40.
17. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of placental development and fetal growth. *Journal of Endocrinology*, 2010; 207: 1-16.
18. Hertig A., Berkane N., Lefevre G. et al. Maternal serum sFlt-1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1701.
19. Hoffmann P., Saoudi Y., Benharouga M., Graham C.H., Schaal J.P., Mazouni C., Feige J.J., Alfaidy N. Role of EG-VEGF in human placentation: Physiological and pathological implications. *J. Cell. Mol. Med.* 2009 Aug; 13 (8B): 2224-35.
20. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 649-658.
21. Plaisier M., Dennert I., Rost E. et al. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. *Hum. Reprod.* 2009 Jan; 24 (1): 185-97.
22. Redman C.W., Sargent I.I. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308:1592-4.
23. Sugimoto H., Hamano Y., Charytan D., Cosgrove D., Kieran M., Sudhakar A., Kalluri R. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J. Biol. Chem.* 2003 Apr 11; 278 (15): 12605-8.
24. Wilson H., Wiegand S.J., Rudge J.S., Fraser H.M. Prevention of thecal angiogenesis, antral follicular growth, and ovulation in the primate by treatment with vascular endothelial growth factor Trap R1R2. *Endocrinology.* 2002; 143: 2797-2807.

THE ROLE OF VASCULAR GROWTH FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY

Volkova E.V., Kopylova Yu.V.

GOU VPO RNIMU named after N.I. Pirogov of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: Presently, the placental insufficiency still remains an important issue not only in obstetrics, perinatology and pediatrics, but also it has impact on public health in general being one of the major causes of perinatal morbidity and mortality. The outcome of placental insufficiency for the fetus is the fetal growth retardation syndrome, intrauterine hypoxia or death. This article presents modern concepts of the etiology, pathogenesis and morphogenesis of placental insufficiency including the latest information about the role of vascular growth factors and their receptors in the regulation of placental angiogenesis and their effect on formation of the placenta.

Key words: placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome, angiogenesis, vascular growth factors.