

ROLUL FACTORILOR VASCULARI ÎN COMPLICAȚIILE SARCINII DETERMINATE DE PATOLOGIA PLACENTARĂ

**Olga Cernețchi – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Irina Sagaidac - asist. univ.,
Cătălin Cauș - asist. univ.,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Obstetrică și ginecologie FECMF**

Rezumat

În articolul dat sunt prezentate date actualizate privind etiologia, patogenia și morfogeneza insuficienței placentare. Este demonstrat rolul factorilor vasculari și receptorilor lor în reglarea angiogenezei și vasculogenezei și rolul lor în dezvoltarea placentei. Insuficiența placentară se dezvoltă în cadrul complicațiilor gestaționale ca preeclampsia, restricția de creștere intrauterină a fătului, nașterile premature, decolarea de placentă normal inserată.

Cuvinte-cheie: placenta, decolare prematură a placentei normal inserate, factori vasculari

Summary. Role of vascular factors in pregnancy complications caused by placental pathology

Up to date information on the etiology, pathogenesis and morphogenesis of placental insufficiency is presented in this paper. The role of vascular factors and their receptors in the regulation of angiogenesis and vasculogenesis and their role in placental development has been proven. Placental insufficiency develops within gestational complications like preeclampsia, intrauterine growth restriction of the fetus, premature births, abruptio placentae.

Key words: placenta, abruptio placentae, vascular factors

Резюме. Роль сосудистых факторов при осложнениях беременности связанных с патологией плаценты

В статье представлены современные данные, которые отражают вопросы этиологии, патогенеза и морфогенеза плацентарной недостаточности. Представлены убедительные данные о роли сосудистых факторов роста и их рецепторов в регуляции ангиогенеза и васкулогенеза и их влияние на формирование плаценты. Чаще всего плацентарную недостаточность ассоциируют с такими осложнениями беременности как преэклампсия, внутриутробная задержка роста плода, преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Ключевые слова: плацента, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, сосудистые факторы

Insuficiența placentară (IP), cât și restricția de creștere fetală (RDIU) sunt cele mai frecvente complicații ale sarcinii. Conform literaturii de specialitate, frecvența lor la pacientele cu avorturi spontane recurente variază de la 50 la 75%, la cele cu preeclampsie acest indicator se ridică la 65%. În cadrul asocierii sarcinii cu patologii extragenitală circa 25-40% dintre femeile gravide dezvoltă aceste forme patologice. Mai frecvent sunt afectate gravidele care au suferit infecții virale și bacteriene. Ele dezvoltă IP în mai mult de 60% din cazuri [6,8].

Astfel, insuficiența placentară reprezintă un sindrom clinic cauzat de modificările morfofiziologice în placentă și tulburarea mecanismelor compensatorii, care asigură buna funcționare a organului. Ea este rezultatul unei reacții complexe a fătului și placentei la diferite stări patologice ale organismului matern și se manifestă prin dereglări evidente ale funcțiilor complexe trofice, de transport, metabolice și endocrine ale placentei, care stau la baza patologiei fătului și nou-născutului [8]. Ca rezultat al IP se dezvoltă RDIU la făt în circa 50-60% din cazuri sau survine hipoxia și moartea antenatală a fătului [2].

Etiologia insuficienței placentare este multifactorială. Dereglările în formarea și funcționarea placentei sunt determinate de maladiile cardiovasculare ale gravidei, patologia renală, hepatică, pulmonară, sanguină, cât și bolile sistemului neuroendocrin (diabetul zaharat, hipo- și hipertiroidismul, patologia hipotalamusului și a glandelor suprarenale), de patologia obstetricală și ginecologică, factorii sociali etc. [5,6].

Printre complicațiile sarcinii, care conduc mai fervent la dezvoltarea IP, locul de frunte aparține preeclampsiei [5,7]. Frecvența insuficienței placentare cornice în preeclampsie constituie 30-51,5%, RDIU - 23-44%, hipoxia fetală - 28 - 50% cazuri [8]. Cu o frecvență semnificativă în apariția complicațiilor gestaționale, care conduc la IP, se înregistrează iminența persistent de întrerupere a sarcinii. De asemenea, o incidență crescută a insuficienței placentare este caracteristică anomaliilor de inserare a placentei (inserare joasă sau placenta praevia), sarcinii multiple. Un loc aparte printre cauzele insuficienței placentare

ocupă uterul cicatrizat după operațiile cezariene precedente sau reconstructiv-plastice [6,8,10].

În pofida caracterului multifactorial al IP, este aproape imposibil de a identifica o singură cauză a acestei complicații. Este clar, că stările patologice enumerate nu în egală măsură influențează dezvoltarea insuficienței placentare. Mai frecvent dezvoltarea acestei patologii implică mai mulți factori etiologici, dintre care unul poate fi dominant. Ca urmare a impactului factorilor nocivi, se realizează mecanismele patogenice, care conduc în final la formarea IP, și, în consecință, la hipoxia și malnutriția fetală [4,9].

Unul dintre cei mai importanți factori patogenici care contribuie la dezvoltarea IP este insuficiența invaziei citotrofoblastului. În cazul în care către finele I trimestru de sarcină nu este pe deplin realizată prima etapă a invaziei lui, se va înregistra un debit redus al sângelui matern la placentă chiar de la termenii precoce de sarcină. La insuficiența unui al doilea val de invazie a citotrofoblastului în segmentele miometrale ale arterelor spiralate, ultimele vor păstra endoteliul și membranele elastice. Lumenul îngust al arterelor spiralate, rezistența și sensibilitatea lor împiedică circuitul sanguin normal, fapt care nu asigură o menținere adecvată a circulației utero-placentare și, în cele din urmă, conduce la o diminuare a alimentării sanguine a vilozităților placentare și la ischemia țesutului. Dereglările fluxului sanguin în arterele spiralate sunt însoțite de hemoragii în spațiul intervillozitar.

Patologia arterelor spiralate poate conduce la decolarea prematură a placentei și ischemia ei hemoragică [12]. La fel de importantă în patogeneza IP este și starea arborelui vilozitar, care definește funcția de transport a placentei. Este cunoscut faptul că diferite tipuri de vilozități au diferențe semnificative în capacitatea de a transporta oxigen și substanțe nutritive. Deci, o tulburare a formării arborelui vilozitar poate fi însoțită de astfel de manifestări ale IP ca hipoxia intrauterină a fătului și RDIU [8]. Cea mai gravă formă a IP se dezvoltă în cazul unei combinații de tulburare a fluxului sanguin matern și imaturitatea arborelui vilozitar, dar rolul mecanismelor patogene în apariția

insuficienței placentare este determinat de factorul etiologic [6].

Există mai multe clasificări ale IP. Reieșind din termenii de formare a placentei este definită insuficiența placentară primară și cea secundară. IP primară se dezvoltă în termene precoce ale sarcinii. Substratul histologic al IP primare este o tulburare a angiogenezei, ramificării și maturizării vilozităților coriale. Insuficiența placentară secundară apare în a doua jumătate a sarcinii sub influența factorilor exogeni. Ca substrat morfologic al IP secundare apar dereglările fluxului sanguin uteroplacentar și fetoplacentar asociate cu modificările involutiv-degenerative ale vilozităților coriale, urmate de dezvoltarea reacțiilor celulare și tisulare adaptive compensatorii ale placentei.

După evoluția clinică IP este divizată în acută și cronică. IP acută se dezvoltă în tulburările acute ale perfuziei deciduale și circulației uteroplacentare. IP cronică persistă o lungă perioadă de timp din cauza unor dereglări ale mecanismelor compensatorii-adaptive în combinație cu tulburările circulatorii, modificările involutiv-degenerative asociate cu patologia obstetricală și extragenitală în timpul sarcinii. În funcție de gradul de compensare IP apare ca compensată, subcompensată și decompensată [8].

Starea precară a arborelui vilozitar, care este mediata de angiogeneză, joacă un rol important în dezvoltarea IP. Aceasta duce la o micșorare a suprafeței necesare pentru schimbul de oxigen între sângele mamei și a fătului sau la creșterea distanței dintre spațiul intervillozitar, care conține sângele matern și capilarele fetale, care conduce în cele din urmă la dezvoltarea hipoxiei fetale și RDIU [9].

De procesele de angiogeneză și vasculogeneză depinde direct dezvoltarea normală a placentei. Vasculogeneza reprezintă formarea și dezvoltarea vaselor de sânge din celulele mesodermale precursore, în timp ce angiogeneza determină crearea de noi vase sanguine din structurile vasculare existente, care reflectă formarea secvențială în timpul sarcinii a sistemului vascular al embrionului și placentei [10]. Ambele procese au o valoare critică, deoarece ele determină transportul efectiv de oxigen, nutrienți și excreția produselor metabolice [12]. Vasculogeneza și angiogeneza sunt procese complexe, reglementate printr-o varietate de molecule de semnalizare catictokinele și factorii de creștere, precum și prin capacitatea de interacțiune a celulelor endoteliale între ele, componentele matricei extracelulare și conținutul celular, determinat de macrofage, celule musculare netede, fibroblaste și mastocite.

În placenta umană, procesul de angiogeneză este bifazic, cu vârfuri la mijlocul gestației și la termen, care rezultă din proliferarea endotelială în termeni

precoce ai sarcinii și remodelarea vasculară în a doua jumătate a sarcinii.

Debutul, dezvoltarea și finalizarea angiogenezei în placenta depinde de echilibrul factorilor pro- și antiangiogenici în celulele endoteliale. De o importanță deosebită pentru vascularizarea placentei și funcționarea ei normală sunt factorii care stimulează proliferarea celulelor endoteliale și sporesc viabilitatea lor. Pe de altă parte, ea include și apoptoza celulelor endoteliale ca proces fiziologic necesar pentru dezvoltarea normală a rețelei vasculare prin angiogeneză și remodelare placentară [4,8,10]. Rețeaua vasculară placentară este supusă schimbărilor dinamice în timpul sarcinii. Astfel, în procesul vasculogenezei noile capilare sunt formate prin migrarea și diferențierea precursorilor de celule endoteliale. Aceste procese sunt controlate de factorii vasculari, cum ar fi factorul vascular endotelial de creștere (VEGF), factorul de creștere a fibroblastelor (bFGF) și receptorii VEGF-R și FGF-R. Este stabilit faptul că celulele endoteliale exprimă receptorii VEGF-R, în timp ce VEGF expresează celulele trofoblastice, asigurând diferențierea, migrarea și proliferarea celulelor endoteliale, formând noi rețele vasculare [3]. După pătrunderea adâncă a trofoblastului în arterele spiralate materne, dezvoltarea ulterioară a rețelei vasculare placentare se realizează prin angiogeneză [4].

În reglarea endogenă a angiogenezei sunt implicați factorii de creștere cum ar fi bFGF, VEGF și PIGF (factorul de creștere placentar). Principalele surse ale acestor citokine pot fi celulele endoteliale și macrofagele placentare. VEGF are un efect angiogen, stimulând migrarea, proliferarea și activitatea proteolitică a celulelor endoteliale. PIGF potențează proliferarea și sporește permeabilitatea vasculară [3]. În etapele ulterioare ale angiogenezei macrofagele, fibroblastele și celulele musculare netede secretă factorii angiogenici care inhibă migrarea și proliferarea celulelor endoteliale, fără a afecta viabilitatea lor.

Prin urmare, pentru dezvoltarea și funcționarea normală a placentei este important echilibrul dintre diversele mecanisme de angiogeneză, precum și echilibrul dintre procesele de angiogeneză și apoptoză. Dereglarea echilibrului de citokine și factori de creștere în celulele endoteliale vasculare stau la baza tulburărilor patologice ale placentății, complicațiilor obstetricale pe parcursul sarcinii și nașterilor premature [1,3].

Factorii de bază care reglementează angiogeneza gestațională sunt VEGF și PIGF [17]. Familia VEGF cuprinde mai multe grupe și izoforme, care diferă considerabil în capacitatea lor de a interacționa cu componentele matricei extracelulare și receptorilor de pe suprafața celulară.

VEGF crește producția de oxid nitric și PGI₂ (prostaciclina), provoacă vasodilatarea, efectul anti-trombotic, reduce adeziunea leucocitelor și are proprietăți antiinflamatorii. Aceste date demonstrează funcțiile de protecție ale factorilor de creștere vasculară [1,2]. VEGF, prin efectul de sprijin vascular, contribuie la dezvoltarea de noi vase sanguine și supraviețuirea vaselor sanguine imature prin legarea receptorilor membranari a tirozinkinazei (VEGF- 1 și VEGF-2) și activarea acestora. Acești receptori sunt exprimați de celulele endoteliale ale pereților vaselor sanguine. Interacțiunea VEGF cu acești receptori declanșează o cascadă de semnalizare, care stimulează, în final, supraviețuirea celulelor endoteliale vasculare și proliferarea. Celulele endoteliale sunt implicate și în diverse procese cum ar fi vasoconstricția și vasodilatarea [5].

Formele solubile ale factorilor vasculari implicați în procesele de vasculogeneză și angiogeneză, sunt mai disponibile pentru cercetare în circulația sanguină maternă. Pe lângă modificarea nivelului factorilor vasculari în sângele matern, se înregistrează și schimbări considerabile a conținutului lor în circulația și țesuturile fătului. Prin urmare, studiul acestor factori este deosebit de important pentru înțelegerea și predicția tulburărilor în procesele de morfogeneză și dezvoltare a placentei. Unii cercetători consideră, că placenta este un factor declanșator pentru deteriorarea celulelor endoteliale. Astfel, placenta ischemică produce o varietate de factori care pot provoca deteriorarea celulelor endoteliale, urmată de dezechilibrarea factorilor de creștere vasculare, care contribuie la creșterea progresivă a severității insuficienței placentare [6].

În preeclampsie, iar în unele cazuri și în restricția creșterii fetale, rețeaua vasculară uterină nu este supusă unor transformări vasculare adecvate, astfel încât debitul de sânge oxigenat către făt scade. Acest tip de insuficiență uteroplacentară a condus la apariția noțiunii de „hipoxieplacentară”, caracteristică pentru aceste două stări patologice obstetricale. Dovezile pentru instalarea hipoxiei placentare au fost bazate pe cercetarea histologică a placentelor, care arată o creștere a indicelui mitotic al celulelor citotrofoblastului, reducerea grosimii lui și creșterea numărului de noduri sincitiale. Pe de altă parte, ideea de „hipoxieplacentară” a fost contestată prin studiile morfologice ultrastructurale a placentelor de la femeile cu RDIU moderată și severă a fătului. În cadrul acestei patologii, caracterizate prin diminuarea sau absența fluxului diastolic și proliferarea redusă a citotrofoblastului, au crescut numeric nucleele sincitiale și vasele sanguine placentare cu capilare drepte, neramificate și congestia eritrocitară. Aceste fenomene au fost interpretate

ca probele „hiperoxie placentară”, care, de asemenea afectează angiogeneza placentară [7].

Analiza literaturii a arătat că, în prezent se desfășoară în mod activ cercetările cu privire la impactul factorilor pro- și antiangiogenici vasculari, morfogenezei placentei în timpul sarcinii normale și în diferite stări patologice. Cu toate acestea, lucrările privind caracteristicile cantitative ale factorilor vasculare în timpul sarcinii complicate cu așa stări patologice ca preeclampsia, RDIU, decolarea de placenta normal inserată, nașterile premature, sunt limitate. Lipsesc și unele date comparabile privind nivelul factorilor de creștere vasculară, în funcție de severitatea IP, în diferite perioade de gestație.

Astfel, un studiu detaliat al angiogenezei și morfogenezei fetoplacentare va permite elaborarea unui set de măsuri pentru diagnosticarea precoce a insuficienței placentare și aplicarea unor tactici optime de conduită a sarcinii pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea perinatală.

Bibliografie

1. Ali K.Z., Burton G.J., Khalid M.E. et al. *Concentrations of free vascular endothelial growth factor in the maternal and fetal circulations during pregnancy: A cross-sectional study* // J. Matern.-Fetal Neonatal Med. 2010; 23 (10): 1244–1248.
2. Andraweera P.H., Dekker G.A., Roberts C.T. *The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes*. Human Reproduction Update, 2012; 18 (4): 436–457.
3. 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.
4. Charnock-Jones D.S., Kaufmann P., Mayhew T.M. *Aspects of human feto placental vasculogenesis and angiogenesis*. Molecular regulation, 2004; 5: 103-113.
5. Furuya M., Ishida J., Aoki I., Fukamizu, A. *Vasc. Pathophysiology of placental abnormalities in pregnancy-induced hypertension*. Health Risk Manag. 2008; 4(6): 1301-13.
6. Kovo M., Schreiber L., Bar J. *Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications*. Thromb Res. 2013 Jan ;131 Suppl 1:S18-21.
7. McElrath T.F., Lim K.H., Pare E., et al. *Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy*. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207:407 e1–407 e7.
8. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. *Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 2: 29-33.
9. 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.
10. Лысяк Д.С., Волкова Н.Н. *Патофизиологиче-*

ские механизмы формирования плацентарной недостаточности. Дальневосточный медицинский журнал, 2012; 4: 134-137.

11. Соколов Д.И. *Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты* // Журн. акуш. и жен. бол. 2007; 56(3): 129-133.

12. 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; 10(1): 5-10.