

# Фетоплацентарный комплекс в норме и патологии

ДОЦ. ПРОХОРОВА ОЛЬГА ВАЛЕНТИНОВНА

УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

25 МАЯ 2017 ГОДА



русский врач,  
один из основоположников  
гинекологии как научной  
дисциплины в России

В. Ф. Снегирев  
«Беременность есть  
капитальная функция  
женского организма»



Питер Брайан Медавар  
«Беременность — это то,  
чего не должно быть»

- ❑ Иммунологический парадокс - сосуществование двух иммунологически разнородных организмов
- ❑ Биологический парадокс- взаимодействие двух разнородных эпителиев

# Учение о функциональных системах (Анохин П.К., 1898-1974)



- ▶ функциональная система как динамическая, саморегулирующаяся организация, избирательно объединяющая структуры и процессы на основе нервных и гуморальных механизмов регуляции для достижения важных для системы и организма в целом приспособительных результатов.

# Система мать-плацента-плод

- ▶ **единая функциональная система**, которая образуется сразу же после зачатия и обеспечивает поддержание оптимальных условий развития эмбриона и плода в организме беременной женщины.
- ▶ Ее формирование связано с возникновением сложных и взаимообусловленных **адаптационных процессов и образованием плаценты**, определяющих взаимосвязь организма матери и плода до момента его рождения.

# Особенности функциональной системы мать-плацента-плод

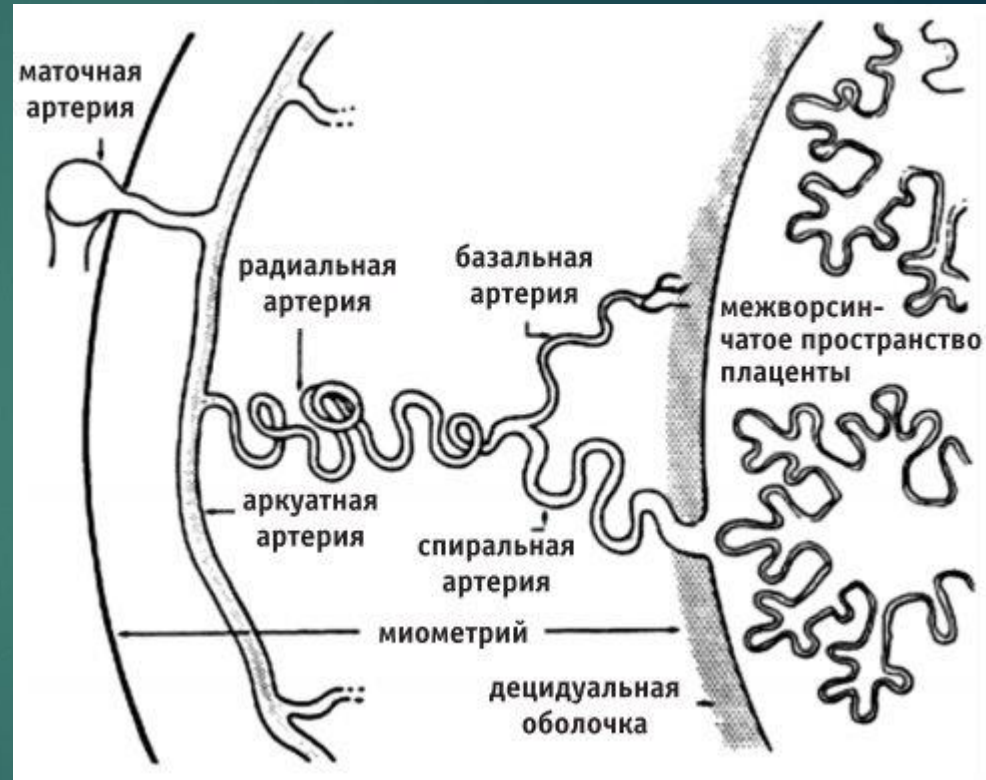
- ▶ время существования указанной системы **ограничено сроком беременности**, т.е. временем развития эмбриона/плода до окончания гестационного процесса (преждевременные, своевременные, запоздалые роды; самопроизвольное или искусственное прерывание беременности)
- ▶ **только организм женщины** с присущими ему физиологическими особенностями **способен к формированию данной функциональной системы**

# Особенности функциональной системы мать-плацента-плод

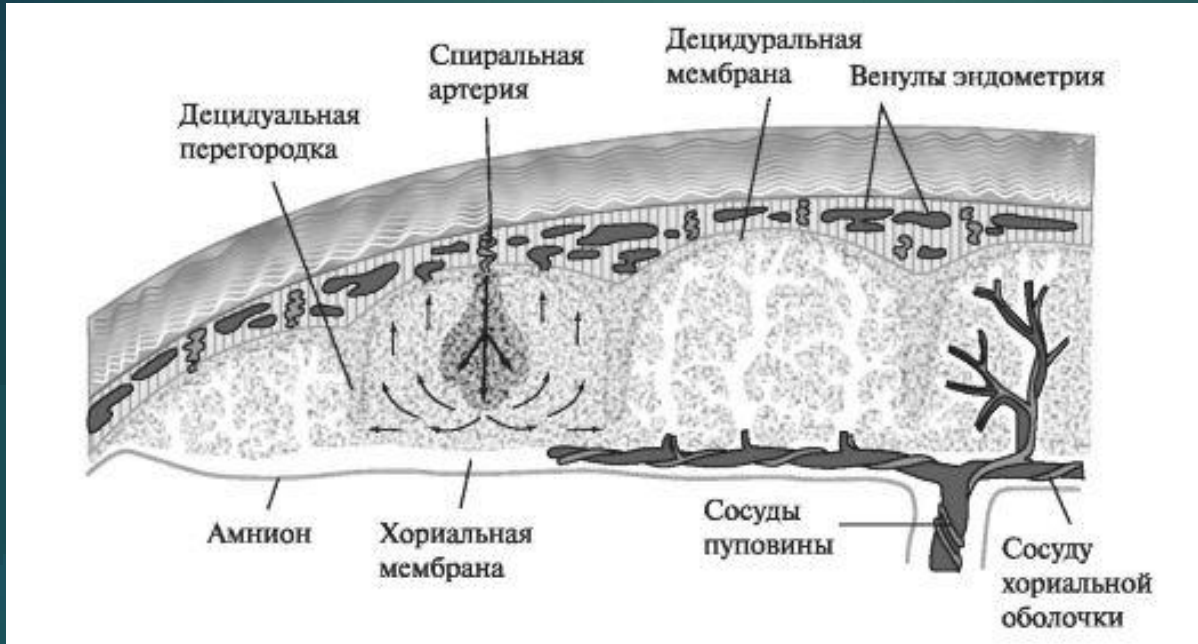
- ▶ в процессе становления и развития функциональной системы мать-плацента-плод принимают участие как **нормальные с точки зрения анатомии и физиологии процессы, так и патологические**, но необходимые для прогрессирования гестационного процесса и развития плода (инвазивный рост трофобласта, гестационные изменения спиральных артерий и др.)

# Маточно-плацентарное кровообращение

- Обильное кровоснабжение матки (маточные артерии, яичниковые артерии, артерии круглой маточной связки, крестцово-маточные) + пузырьные и ректальные артерии
- Наличие **большого количества анастомозов** между правой и левой половиной матки
- Особое строение **концевых артерий** - в толще миометрия - **радиальные артерии**, в эндометрии - **спиральные артерии**



# Строение плодово-плацентарной системы



## 1. Магистральные сосуды

(это артерии и вены в толще хориальной пластинки, они связаны с сосудами пуповины)

2. **Периферические сосуды** (это артерии и вены в створочных ворсинах и их разветвлениях)

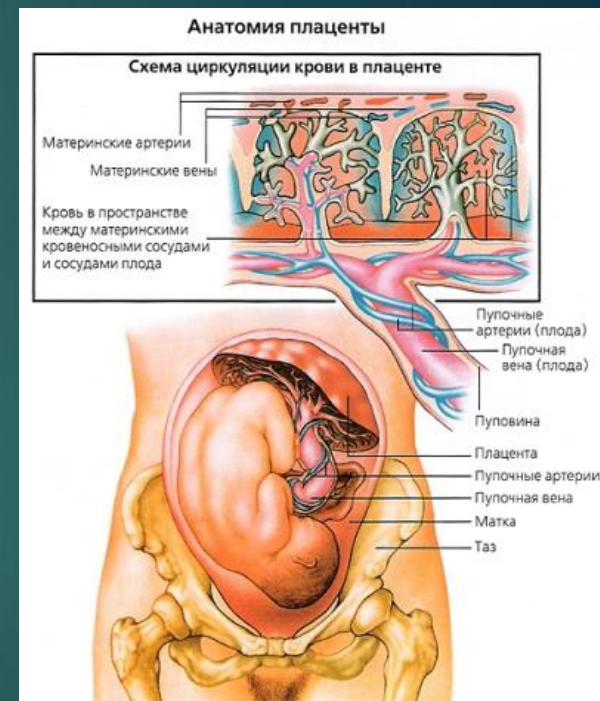
3. **Система капилляров** (в терминальных ворсинах).



# Интенсивность маточно-плацентарного кровообращения увеличивается с течением беременности

- ▶ В первом триместре она составляет 50 мл в минуту, в конце беременности – 500-700 мл в минуту.
- ▶ Из поступающей к матке крови 75-80% циркулирует непосредственно в месте прикрепления плаценты – это так называемая «плацентарная площадка».

Остальные 20-25% идут на питание собственно матки и плаценты– это «плацентарный сброс».



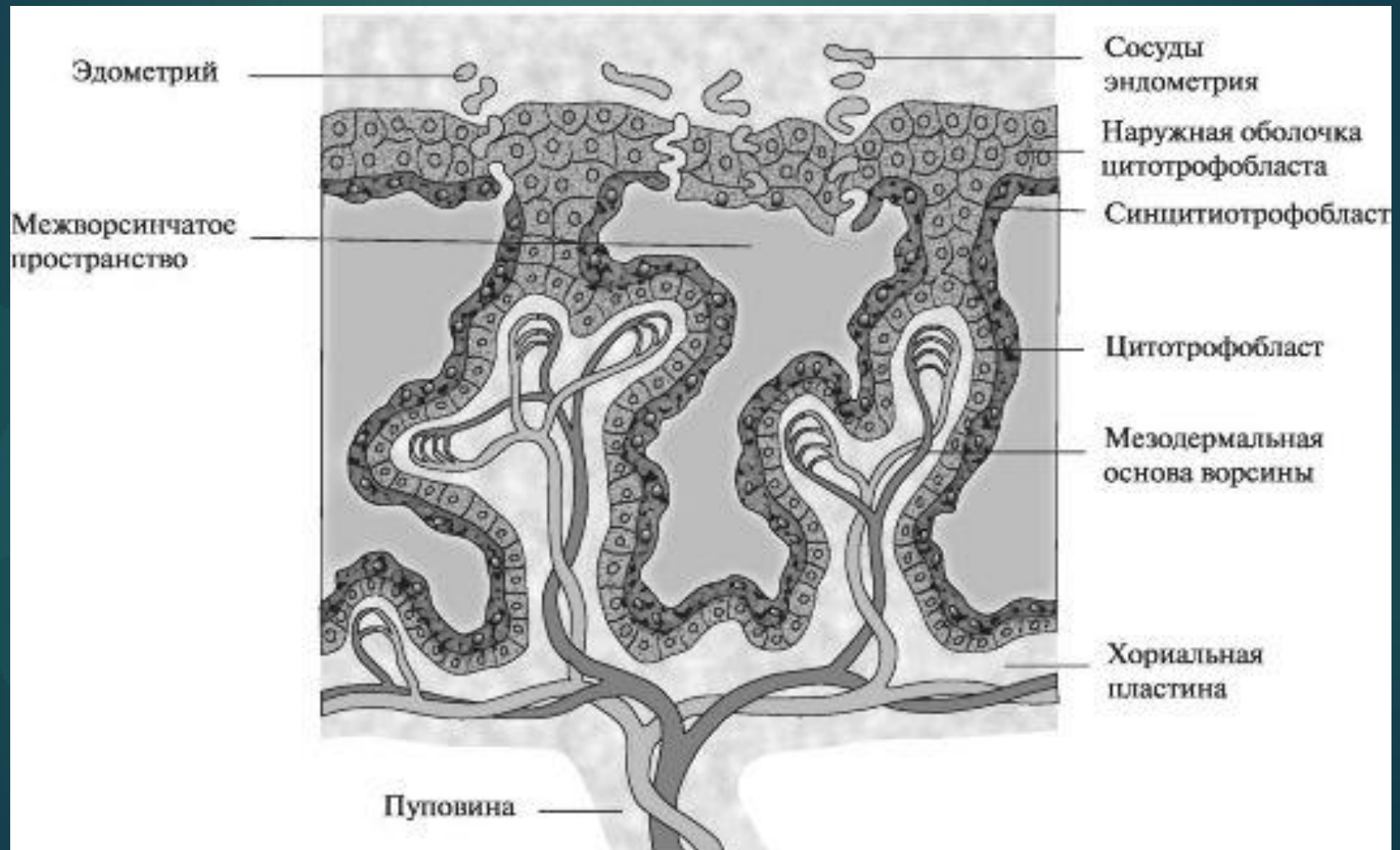
# Факторы, влияющие на интенсивность кровотока:

- ✓ артериальное давление матери
- ✓ сокращения матки  
(во время нормальной схватки в межворсинчатом пространстве давление равно 70-80 мм рт ст, что ведет ко временному нарушению кровотока)
- ✓ реологические свойства крови
- ✓ ритмичные сокращения спиральных артерий
- ✓ плацентарные факторы  
(состояние ворсин, сокращение коллагеновых волокон ворсин, постоянство пуповинного кровотока – 80 мл в минуту на 1 кг массы тела)

# Ворсины хориона

- ▶ К концу 2-й недели беременности (12-13-й день развития) со стороны хориона в первичные ворсины вырастает соединительная ткань, в результате чего образуются вторичные ворсины.
- ▶ С 3-й недели развития зародыша начинается период плацентации, который характеризуется васкуляризацией ворсин и превращением вторичных ворсин в третичные, содержащие сосуды.

# Строение ворсины в конце 3-й нед эмбрионального развития



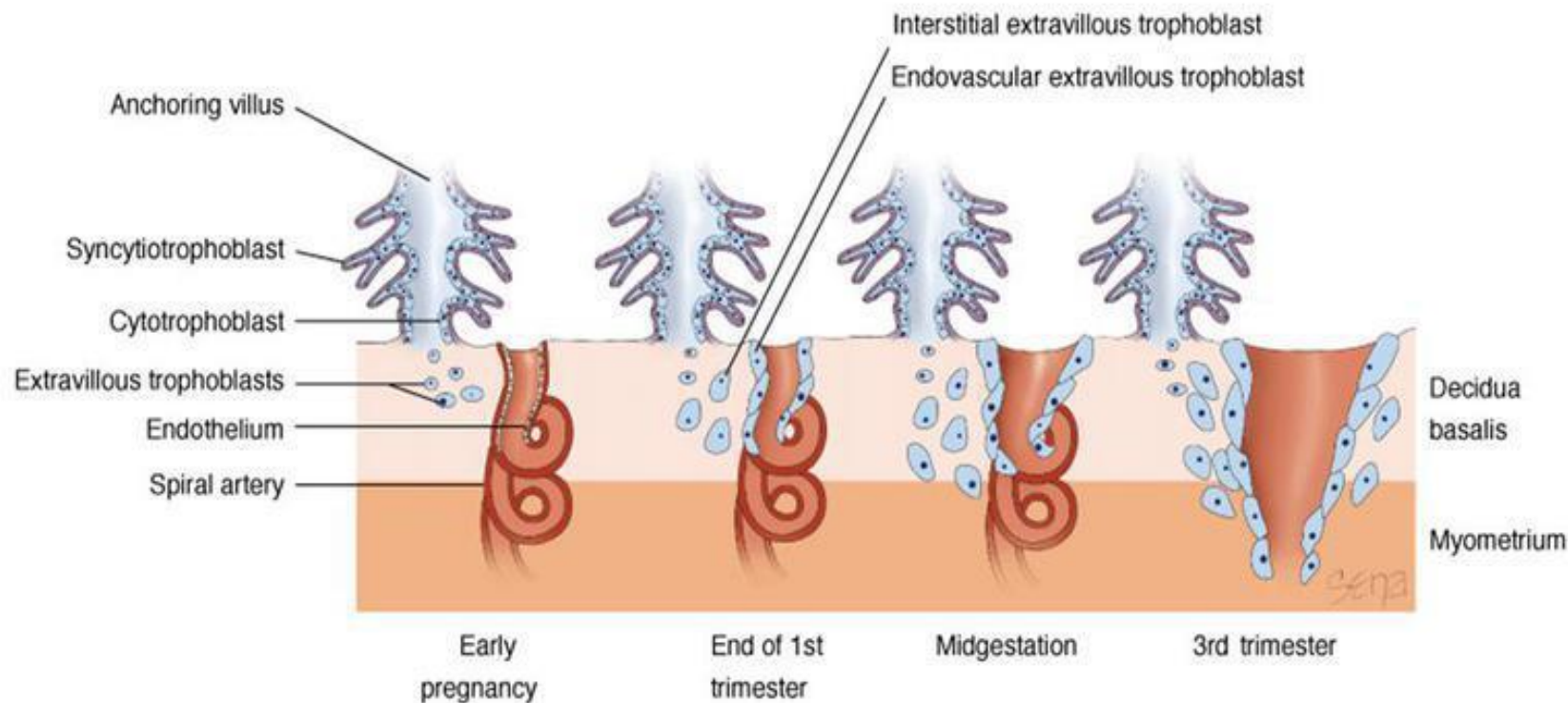
# Гестационная перестройка трофобласта

- ▶ I волна инвазии трофобласта – с 4 по 12 недели после оплодотворения – последовательное вскрытие устьев спиральных артерий эндометрия и формирование маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения.
- ▶ В процессе инвазии, под воздействием трофометаллопротеаз, происходит лизис мышечных и эластических элементов стенок артерий с замещением их массами фибриноида.
- ▶ Новообразующиеся плацентарные сосуды лишаются способности к сокращению, обеспечивая равномерный приток крови к плоду.

# Гестационная перестройка трофобласта

- ▶ II волна инвазии трофобласта: ранее вскрытых устьев маточно-плацентарных артерий становится недостаточно для дальнейшего развития плода.
- ▶ Возникает гипоксический стимул к возобновлению инвазии цитотрофобласта — второй волны его миграции (16—18-я неделя п.м.).
- ▶ Кроме интерстициального цитотрофобласта, появляется его внутрисосудистый вариант, проникающий в новые просветы спиральных и радиальных артерий, расположенных в прилежащих слоях миометрия.

# Волны инвазии трофобласта в децидуальную оболочку матки



Цитотрофобласт целенаправленно мигрирует в стенки спиральных артерий эндометрия, лизирует их эластомышечные компоненты, формирует широкие устья, открывающиеся в межворсинчатое пространство, и тем самым обеспечивает маточно-плацентарное кровообращение.

# ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ

**ДЫХАТЕЛЬНАЯ**

**ЭНДОКРИННАЯ**

**ТРОФИЧЕСКАЯ –  
ФЕРМЕНТЫ ДЛЯ  
СИНТЕЗА  
БЕЛКОВ, ЖИРОВ,  
УГЛЕВОДОВ**

**ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ**

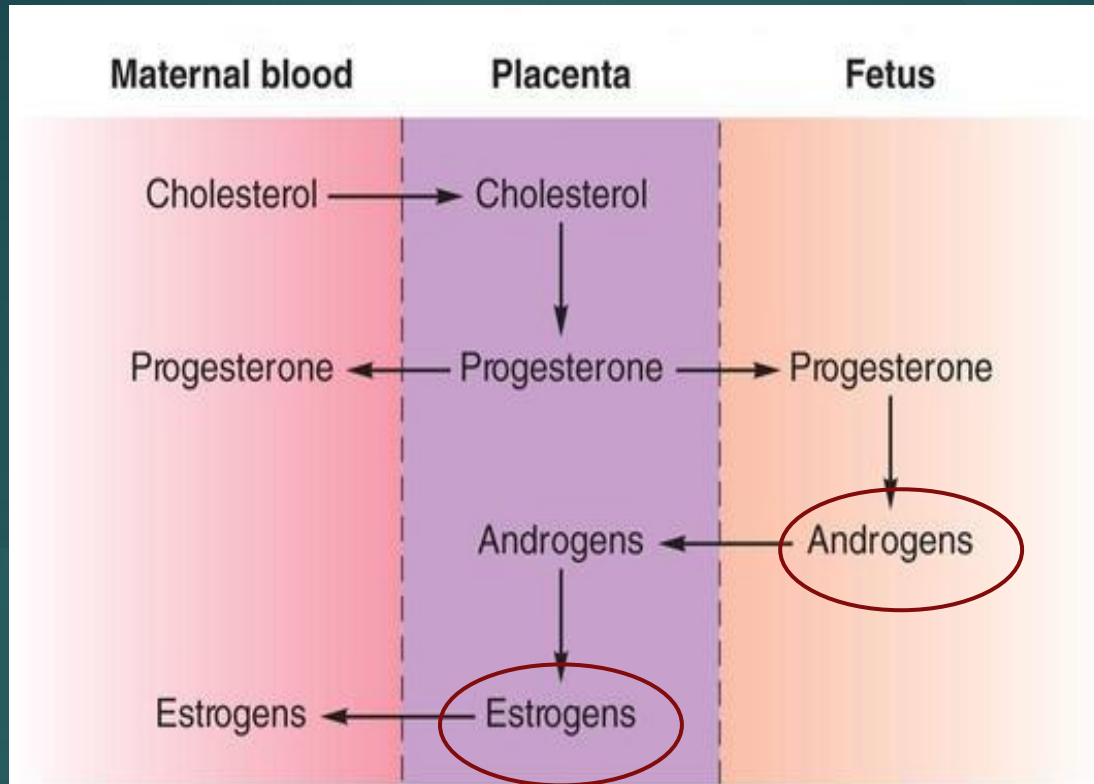
**СЕКРЕТОРНАЯ**

**БАРЬЕРНАЯ**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ**



# Гормональная функция плаценты



- ▶ являются производными предшественников, попадающих в плаценту из организма матери и плода (прямая зависимость синтеза эстрогенов в плаценте от андрогенных предшественников, продуцируемых в организме плода).
- ▶ Место синтеза гормонов - синцитио- и цитотрофобласт, децидуальная ткань.

# Вещества, продуцируемые плацентой

## Гипоталамоподобные гормоны:

- ▶ ГнРГ
- ▶ Кортикотропный РГ
- ▶ Тиреотропный РГ
- ▶ Соматостатин

## Гипофизарноподобные гормоны:

ХГ, ПЛ, хорионический кортикотропин, АКТГ

## Факторы роста:

ИФР – 1, ЭФР, фактор роста тромбоцитов, фактор роста фибробластов, ингибин, активин

## Цитокины:

ИЛ-1, ИЛ-6, колониестимулирующий фактор- 1 (КСФ -1)

# Белки, продуцируемые плацентой

## Белки, специфические для беременности:

- ▶ Бета-1 гликопротеин
- ▶ Эозинофильный основной протеин
- ▶ Растворимые белки PP1-20
- ▶ Мембраносвязывающие белки и ферменты

## Децидуальные протеины:

Пролактин

Релаксин

Протеин, связывающий ИФР-1

ИЛ-1

КСФ -1

# Сосудистые факторы роста

Про-ангиогенные ФР



Анти-  
ангиогенные  
ФР



ФР эндотелия  
сосудов (VEGF)

Плацентарный ФР  
(PlGF)

Нарушение баланса этих факторов ведет к развитию плацентарной ишемии!

# Типы нарушений плацентации, связанные с неблагоприятными исходами беременности

Тип ремоделирования спиральных артерий	Фенотип
Частичное	ПР, СЗРП
отсутствие	ПЭ с СЗРП, ПОНРП
Отсутствие с очагами обструкции	Множественные инфаркты плаценты Аntenатальная гибель плода

# Причины плацентарной недостаточности

- ▶ Преэклампсия
- ▶ Диабет
- ▶ Курение/прием наркотических препаратов
- ▶ Патология системы гемостаза

# Хронический эндометрит



# Хронический эндометрит

- ▶ клинико-морфологический синдром, представляющий собой комплекс морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, которые сопровождаются нарушением нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани.
- ▶ В двух привычных выкидышах из трёх (63%) повинен именно хронический аутоиммунный эндометрит

Неразвивающаяся беременность// Методические рекомендации МАРС, 2015

Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности//Гинекология. 2008. Т.10. №6.



# Синдром регенераторно-пластической недостаточности эндометрия

- ▶ «...Практически у половины женщин эндометриальная дисфункция обусловлена не воспалением, а прогрессирующим синдромом реконструктивно-пластической недостаточности, итогом которого становится атрофия слизистой оболочки матки (обозначаемая термином «эндометриопатия»)...»

# Синдром регенераторно-пластической недостаточности эндометрия

- ▶ снижение секреторной активности эпителиоцитов
- ▶ снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону с потерей или резким снижением их чувствительности
- ▶ алло- и аутоиммунные реакции
- ▶ «тонкий эндометрий» (leptometrium) - менее 7 мм в лютеиновой фазе, что зарегистрировано не менее чем в двух последовательных циклах

# Патогенез синдрома регенераторно-пластической недостаточности эндометрия



# Диагностика состояния эндометрия

- ▶ **УЗ-признаки** на 6–8-й дни после овуляции (или на 19–21-й дни менструального цикла).
- ▶ Диагностическими критериями служат **М-эхо** меньше 7 мм в течение двух циклов подряд и дольше, а также **осложнённый акушерский анамнез** (привычное невынашивание, бесплодие, неудачные попытки ЭКО/ИКСИ).

# Маркеры структурно-функциональной атрофии эндометрия

- ▶ Умеренный полиморфизм, незрелость желёз, атрофия и выраженная дистрофия их эпителия
- ▶ Асинхронное (недостаточное) развитие пиноподий
- ▶ Снижение числа прогестероновых рецепторов
- ▶ Снижение числа белоксинтезирующих структур в glanduloцитах

# Патогенез эмбриохориальной недостаточности

I триместр

II-III триместр

ЧРЕЗМЕРНЫЙ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ  
НА БЕРЕМЕННОСТЬ (TNF-  
альфа, IL-1,6)

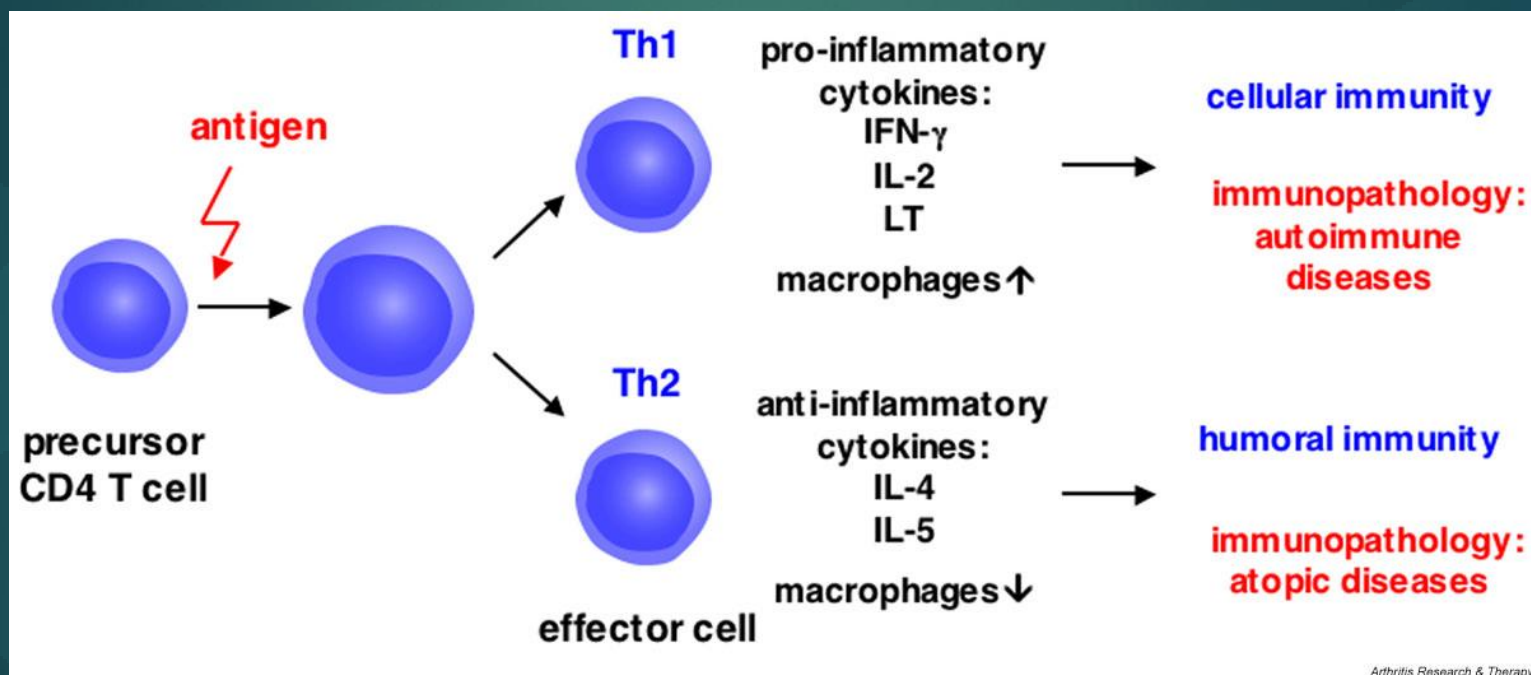
- Структурная несостоятельность эндометрия, нарушение его децидуализации
- Нарушение гемодинамических связей
- Дисрегуляция ангиогенеза – **нарушения плацентации**

**ПЭ, ПН,  
НБ**

- Активация Lei/Tr
  - Активация комплемента
  - Активация коагуляции, гемореологические нарушения
- **Оксидативный стресс**
  - **апоптоз**

# Цель лечения

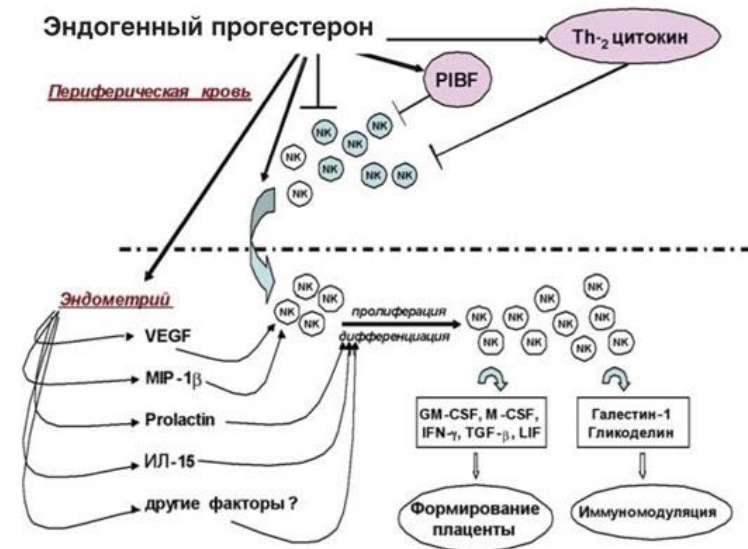
- ▶ запуск пролиферативных изменений и перепрограммирование иммунного ответа с Th1-типа (провоспалительного) на Th2 (противовоспалительный).



# Иммунологическое действие прогестагенов при беременности

- ▶ повышение количества прогестероновых рецепторов в НК-клетках и лимфоцитах
- ▶ индукция продукции **PIBF**
  - ▶ **PIBF** усиливает продукцию асимметричных антител
  - ▶ **PIBF** активирует замену цитокинового профиля с **Th1**-типа на **Th2**-тип
  - ▶ **PIBF** ингибирует активность натуральных киллеров

Иммуномодулирующее действие материнского прогестерона [9].



VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста,  
PIBF – прогестерониндуцированный фактор роста,  
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста,  
M-CSF – макрофагальный фактор роста,  
LIF – лейкемия-ингибирующий фактор,  
MIP-1 $\beta$  – макрофагальный воспалительный протеин,  
TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста,  
IFN- $\gamma$  –  $\gamma$ -интерферон.



# Дидрогестерон индуцирует продукцию P1BF



## Влияние прогестерона на эндометрий

Железы	<ul style="list-style-type: none"><li>•Пролиферативная активность эпителия снижается</li><li>•Накопление гликогена в эпителиальных клетках (активация гликоген-синтетазы)</li><li>•Секреторная активность эпителиальными клетками усиливается (клетки заполнены секретом)</li><li>•Расширение просвета желез</li></ul>
Строма	<ul style="list-style-type: none"><li>•Разрыхление, отек стромы</li><li>•Вторая волна пролиферации клеток стромы</li><li>•Трансформация (децидуализация) стромальных фибробластов (сочетается с увеличением синтеза в эндометрии пролактина)</li></ul>
Сосуды	Появление в функциональном слое извитых спиральных артерий
Иммунокомпетентные клетки	«направляет» иммунный ответ материнского организма в сторону активации Т-хелперов II типа, продуцирующих цитокины (ИЛ 3,4,10,13); способен ингибировать фагоцитарную функцию макрофагов, пролиферацию лимфоцитов, функцию NK-клеток и активность цитотоксических Т-клеток

# ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ЖЕНЩИН С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ОТЯГОЩЁННЫМ АКУШЕРСКИМ АНАМНЕЗОМ

- ▶ Выявление и лечение гинекологических заболеваний
- ▶ Контрацепция в период лечения
- ▶ **Устранение дефицита прогестерона.** Разнообразие физиологических эффектов эндогенного прогестерона обуславливает необходимость коррекции прогестеронодефицита, а также **восстановления двухфазности менструального цикла** при НЛФ
- ▶ При **тонком эндометрии (менее 8 мм)** для его восстановления и поддержки фазы секреторной трансформации слизистой оболочки матки **показана циклическая терапия эстрогенами и препаратами прогестерона.**



- ▶ Оценка ВДМ и ОЖ для диагностики состояния плода обладают крайне низкой чувствительностью и специфичностью
- ▶ Женщинам с факторами риска ПН требуется доплерометрия маточных артерий в 19-23 недели беременности
- ▶ Биофизический профиль плода является краткосрочным предиктором фетального благополучия

# 10 способов повысить качество медицинской помощи в медицинских учреждениях

- ▶ «...Беременные женщины должны получать надлежащую медицинскую помощь в надлежащее время
- ▶ Основную медицинскую помощь следует оказывать новорожденным сразу после рождения
- ▶ Коммуникация с женщинами и их семьями должна быть эффективной и соответствовать их потребностям
- ▶ Медицинские учреждения нуждаются в хорошо подготовленном и заинтересованном персонале, который постоянно доступен для оказания медицинской помощи
- ▶ Маленькие и больные младенцы должны получать качественную медицинскую помощь в медучреждении
- ▶ Все женщины и новорожденные должны получать уход, исключаящий внутрибольничную инфекцию...»



Тедрос Адханом Гебрейесус

Благодарю за внимание!