

Профилактика плацентарной недостаточности и других осложнений гестации у женщин с заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия

Г. Б. Дикке, д.м.н., доцент, проф. кафедры
О. А. Пустотина, д.м.н., проф. кафедры
В. В. Остроменский, к.м.н., зав. кафедрой

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», г. Санкт-Петербург

Prophylaxis of placental insufficiency and other complications of gestation in women with diseases associated with endothelial dysfunction

G. B. Dikke, O. A. Pustotina, V. V. Ostromensky

Academy of Medical Education n.a. F. I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Патогенез плацентарной недостаточности (ПН) и других осложнений гестации связывают с дисфункцией эндотелия (ДЭ) сосудов. Гликокаликс, покрывающий эндотелий, играет фундаментальную роль в коагуляции и фибринолизе. Присутствие в гликокаликсе низкомолекулярных гликозаминогликанов оказывает защитное действие. Доказанная клиническая эффективность применения сулодексида с целью коррекции ДЭ, профилактики ПН и других осложнений беременности делает его перспективным средством для использования в акушерской практике среди пациентов с хроническими заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и др.), аутоиммунной патологией, тромбофилиями и связанными с ними осложнениями беременности (гестационный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, привычное невынашивание беременности, задержка роста плода).

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, гликокаликс, плацентарная недостаточность, осложнения гестации, экстрагенитальные заболевания, низкомолекулярные гликозаминогликанов, сулодексид.

Summary

The pathogenesis of placental insufficiency and other complications of gestation is associated with vascular endothelial dysfunction. Glycocalyx covering the endothelium plays a fundamental role in coagulation and fibrinolysis. The presence of low molecular weight glycosaminoglycans in glycocalyx has a protective effect. The proven clinical efficacy of sulodexide to correct vascular endothelial dysfunction, prevent placental insufficiency and other pregnancy complications makes it a promising tool for use in obstetric practice among patients with chronic diseases (arterial hypertension, diabetes, obesity, etc.), autoimmune pathology, thrombophilia and related pregnancy complications (gestational diabetes, hypertension in pregnant women, pre-eclampsia, recurrent miscarriage, fetal growth retardation).

Key words: endothelial dysfunction, glycocalyx, placental insufficiency, complications of gestation, extragenital diseases, low molecular weight glycosaminoglycans, sulodexide

Актуальность

Плацентарная недостаточность (ПН) — комплекс нарушений трофической, эндокринной, иммунной и метаболической функций плаценты с неадекватным обменом между органами матери и плода. Она является одной из главных проблем акушерства и перинатологии.

Экстрагенитальные заболевания являются одними из значимых факторов риска, при наличии которых ПН развивается у 30–45% беременных [1]. Наиболее неблагоприятный прогноз исхода беременности отмечается при артериальной гипертензии (АГ) [2]. Осложнения при гипертензивных расстройствах у беременных, такие как отслойка плаценты и кровотечение, острое нарушение мозгового кровообращения, преэклампсия и эклампсия, задержка роста плода (ЗРП), а также преждевременные роды и рождение

недоношенных детей, являются основными причинами материнской и перинатальной смертности [2, 3]. Развитие осложнений при АГ, а также при других экстрагенитальных заболеваниях, таких как сахарный диабет, ожирение, гиперхолестеринемия, аутоиммунные заболевания, антифосфолипидный синдром, связывают с дисфункцией эндотелия (ДЭ) сосудов и развивающимися на ее фоне нарушениями в системе гемостаза. Считают, что именно ДЭ является патогенетической основой структурно-функциональных изменений плаценты при ПН [4, 5].

Стандартные методы диагностики позволяют выявить ПН лишь на той стадии, когда лечебные мероприятия, направленные на предотвращение осложнений, оказываются неэффективными [6].

Вышеизложенное определяет актуальность профилактических стратегий как на доклинической стадии разви-

тия ПН у беременных, так и на этапе прегравидарной подготовки в группах риска.

Дисфункция эндотелия сосудов и ее роль в возникновении акушерских осложнений

Почти 40 лет прошло с тех пор, как R. F. Furchgott и J. V. Zawadzki (1980) предположили существование эндотелиального релаксирующего фактора в артериях и регулирующую роль эндотелия в функционировании сосудов. На сегодняшний день огромное количество доказательств идентифицировало ДЭ как первый шаг и фундаментальный механизм в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний [7–9].

Согласно современным сведениям [9–10], эндотелий представляет собой слой эпителиальных клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосу-

дов, который является аутокринным, паракринным и эндокринным органом с многочисленными регуляторными функциями. При этом ДЭ рассматривается прежде всего как дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных, вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных факторов.

В обзоре V. Masola с соавт. [10] показана роль гликокаликса в различных физиологических и патологических сосудистых явлениях; он представляет собой гелеобразный слой, покрывающий эндотелий и состоящий из гликозаминогликанов и адсорбируемых белков плазмы. Гликокаликс выступает в роли рецептора механического раздражения и участвует в регулировании тонуса сосудов, проницаемости, свертываемости и активации комплемента. Гликокаликс достаточной толщины обеспечивает физиологические функции сосудов, напротив, действие факторов, повреждающих его, приводит к их нарушению.

Среди биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота (NO). Открытие ключевой роли NO в генезе сердечно-сосудистых заболеваний было удостоено Нобелевской премии в 1998 году. Дефицит NO, к которому могут привести известные факторы риска — АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, ведет к запуску целого каскада явлений, ведущих к атеросклерозу, атеротромбозу и возникающих на их основе осложнений. Явным свидетельством роли гликокаликса в биологии эндотелия является тот факт, что его разложение препятствует высвобождению NO [11].

Поскольку гликокаликс способствует проницаемости сосудов для воды и малых молекул, принимает участие в клубочковой фильтрации, то повреждение его связано с развитием протеинурии [12].

Эндотелий и гликокаликс играют фундаментальную роль в коагуляции и фибринолизе. Основной их функцией является создание среды, способствующей кровотоку. Ведущую роль в данном процессе играет антитромбин III, который связывается с гликокаликсом и взаимодействует с различными факторами свертыва-

ния, контролирующими коагуляционный каскад. Установлено влияние гликокаликса на реологию сосудов и локальную вязкость крови в сосудах микроциркуляторного русла [10].

Потеря гликокаликса приводит к выделению защитных ферментов, таких как внеклеточная супероксиддисмутаза (СОД), и увеличивает окислительный стресс, тем самым закрепляя порочный круг [9, 10].

При длительном воздействии повреждающих факторов на эндотелий (таких как гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, что приводит к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с последующим внутрисосудистым отложением фибрина, нарушением микрогемореологии.

Гликокаликс состоит из поверхностных и связанных с поверхностью протеогликанов и гиалуронана, гликопротеинов и адсорбируемых белков плазмы. Протеогликаны — это класс эндогенных молекул, которые существенно различаются по структуре и размеру (от 10 до 300 кДа) и состоят из белка, к которому прикреплены гликозаминогликаны (ГАГ) — неразветвленные полисахаридные цепочки, сформированные конкретными повторяющимися дисахаридными единицами. Основными ГАГ являются гиалуронат, дерматан сульфат, хондроитин сульфат, кетаран сульфат и гепаран сульфат [10].

Одним из патогенетических методов лечения ДЭ может считаться применение лекарственных средств, созданных на основе ГАГ, таких как сулодексид. Они действуют на разных уровнях: способствуют восстановлению гликокаликса; контролируют ферменты, расщепляющие гликокаликс; оказывают противовоспалительное и антиапоптозное действие; препятствуют старению эндотелиальных клеток [10]. Сулодексид при высоком уровне глюкозы ускоряет процесс заживления после механического повреждения в слое эндотелиальных клеток [13], предотвращает важные морфологические изменения

интимы и адвентиции аорты [1] и наконец обладает профилактическим и лечебным эффектом в отношении экспериментальной диабетической микроангиопатии почек [15].

ДЭ предшествует развитию клинических проявлений заболеваний, поэтому оценка функций эндотелия имеет большое диагностическое и прогностическое значение [16], и лечение любого соматического заболевания ассоциированного с ДЭ не может считаться успешно решенной клинической задачей без коррекции функции эндотелия.

Патогенетический подход к профилактике плацентарной недостаточности у беременных с гестационной артериальной гипертензией (собственное исследование)

Поскольку роли ДЭ в патогенезе АГ придается большое значение, то это послужило предметом исследования на небольшой выборке, целью которого явилась профилактика осложнений со стороны плода у женщин с гестационной АГ на доклинической стадии ПН [7], краткие результаты которого приводятся ниже.

Материалом послужили 60 беременных женщин в возрасте от 20 до 39 лет с гестационной АГ (без протеинурии), впервые развившейся во время настоящей беременности, принявших решение об участии в исследовании на основе добровольного информированного согласия. Пациентки были разделены на две группы по 30 человек в каждой. 20 беременных женщин без АГ составили III группу контроля. Из методов исследования использовали определение маркера эндотелиальной дисфункции — фактор Виллебранда (ФВб), УЗИ, доплерографию, кардиотокографию (КТГ).

В качестве препарата таргетной терапии был выбран сулодексид из группы ГАГ, действие которого направлено на устранение ДЭ и предотвращение нарушений гемокоагуляции и микроциркуляции, прежде всего в плаценте. Его получали женщины I группы в комплексе с гипотензивной терапией и фолиевой кислотой. В группе сравнения использовали гипотензивную терапию. Лечение начинали при констатации повышения АД и проведения необходимого объема

обследования. Сулодексид применяли в дозе 250 ЛЕ два раза в день внутрь на протяжении 25–30 дней. Изучение лабораторных параметров и данных функциональных методов исследования было проведено перед началом лечения (22–26 недель) и после него через 2 недели (28–32 недели).

Статистический анализ выполнен при помощи пакета прикладных программ Statistica. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение, качественные — в виде фактических частот наблюдений и их доли ($n, \%$). Статистическая разница между двумя средними количественными показателями оценивалась по критерию Манна-Уитни, между количественными — по критерию χ^2 Фишера. За статистически значимые принимались различия при величине $p \leq 0,05$.

Представляя результаты, отметим, что группы не различались по базовым характеристикам. У половины пациенток была отягощена наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, но уровень соматической патологии не отличался от популяционного. Течение первой половины беременности было благоприятным — АД колебалось в пределах 120/80 мм рт. ст., наблюдались ранний токсикоз (15–20%), железодефицитная анемия легкой степени (20–27%), косвенные признаки угрозы прерывания беременности (25–30%) без статистической разницы между группами и в пределах частоты, наблюдаемой другими авторами.

Сроки повышения АД колебались от 22 до 28 недель (в среднем $26,2 \pm 2,4$). Средние значения АД составили: систолическое АД (САД) — $143,3 \pm 3,6$ и $144,5 \pm 5,6$ мм рт. ст. в I и II группах соответственно (против $115,6 \pm 2,8$ в контроле, $p < 0,010$), диастолическое АД (ДАД) — $93,7 \pm 3,8$ и $94,3 \pm 3,4$ мм рт. ст. ($75,7 \pm 2,75$, $p < 0,001$) соответственно. По сравнению с первой половиной беременности, САД в I и II группах увеличилось в среднем соответственно на $23,7$ ($p < 0,001$) и $26,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД — на $15,4$ ($p < 0,001$) и $18,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее АД — на $18,1$ ($p < 0,05$) и $20,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Маркер ДЭ — фактор Виллебранда оказался достоверно выше у беременных I и II групп, его значения составили $168,2 \pm 12,3$ и $170,4 \pm 23,8\%$ соответственно (против $75,1 \pm 5,2\%$ в III группе; $p = 0,001$). Значимость определения ФВб была показана в диагностике ДЭ при других осложнениях гестации, связанных с ДЭ, многими авторами. Так, Е. В. Мозговой повышение этого фактора отмечено с колебаниями от $145,4 \pm 14,0$ до $193,3 \pm 18,7\%$ в зависимости от сопутствующей патологии при развитии преэклампсии, причем наиболее высоким оно было у женщин с АГ [16].

После лечения в опытной группе показатель ФВб снизился на $46,5\%$ и составил $78,2 \pm 14,3\%$ ($p = 0,01$) в отличие от II, где он практически не изменился ($171,4 \pm 24,2\%$; $p = 0,98$). Достоверное снижение ФВб при использовании в терапии сулодексида согласуется с результатами, полученными другими исследователями, причем приблизительно с той же эффективностью (маркеры ДЭ достоверно снижались в 2–3 раза) [17].

В сроке 22–26 недель УЗ-признаки ПН (кальцинаты, расширение межворсинчатого пространства) не были выражены в обеих группах, а в 28–32 недели беременности они были зафиксированы у 7 (23,3%) беременных I группы и у 19 (63,3%) — II ($p = 0,033$). Оценка кривых скоростей кровотока в 28–32 недели, по данным доплерографии, указывала на то, что ДЭ сопровождается увеличением значения ИР в маточных артериях — $0,55 \pm 0,06$; $0,61 \pm 0,08$ ($p < 0,04$) против $0,47 \pm 0,05$ отн. ед. — в контроле и СДО в артериях пуповины — $2,5 \pm 0,10$, $3,1 \pm 0,06$ ($p = 0,07$) против $2,30 \pm 0,07$ соответственно.

У беременных с эхографическими признаками компенсированной формы ПН чаще всего наблюдалось изолированное снижение маточно-плацентарного кровотока (МПК). В структуре нарушений преобладали изменения гемодинамики степени IA у 30,0 и 76,6% женщин соответствующих групп ($p = 0,043$), нарушения II степени встречались редко — у 3,3 и 6,6% — и были статистически незначимыми.

Анализ параметров КТГ позволил установить, что частота базального ритма между группами не различалась. В большинстве случаев наблюдался

ундулирующий тип КТГ. Монотонный ритм отмечался у 13,3% беременных с гестационной АГ и регистрировался в случаях с ЗРП. Начальные признаки гипоксии плода выявлены у 3 (10%) беременных I группы, у 13 (43,3%) — II и отсутствовали в группе пациенток без АГ ($p < 0,05$). Средний балл по шкале Фишера составил $7,80 \pm 0,72$; $7,30 \pm 0,59$; $8,30 \pm 0,47$ соответственно ($p < 0,05$).

Признаки ЗРП I степени в 32–34 недели, по данным УЗИ, наблюдались у 1 (3,3%) беременной I группы и у 7 (23,3%) — во II ($p = 0,038$), II степени — у 1 (3,3%) и у 2 (6,6%) соответственно ($p > 0,05$). Средний срок родоразрешения составил $37,9 \pm 3,1$ и $35,0 \pm 5,8$ недели ($p = 0,046$).

Эффективность применения сулодексида в профилактике осложнений беременности у пациенток с гестационной АГ представлена на рис.

Таким образом, гипертензия у женщин во II половине беременности, несмотря на проводимую стандартную терапию, сопровождалась повышением ФВб и развитием нарушений гемодинамики, УЗ-признаками ПН, гипоксией плода с развитием ЗРП. У пациенток, получавших сулодексид, признаки ПН наблюдались в меньшей степени: уровень ФВб был на 47% ниже, и реже встречались указанные выше осложнения.

В литературе отмечается, что при субкомпенсированной ПН у большинства женщин диагностируется ЗРП [18] и снижение ее частоты происходит при использовании сулодексида по сравнению с не получавшими его: 21 против 8% в исследовании Е. В. Мозговой (2003), 46 против 13% у Н. В. Путиловой [19], что согласуется с полученными нами результатами. Напротив, не отмечено снижения частоты ЗРП при применении низкомолекулярного гепарина (18 против 18% соответственно) [22].

С. С. Мондоевой [18] не выявлено ПН у женщин с преэклампсией после курса лечения сулодексидом, а у не получавших его ПН развилась у 62%.

Отношение риска (ОР) наступления осложнений у лиц, подвергшихся воздействию исследуемого фактора (сулодексид), по отношению к контрольной группе составило для ПН $0,37$ (95% ДИ: $0,18–0,74$), для гипок-

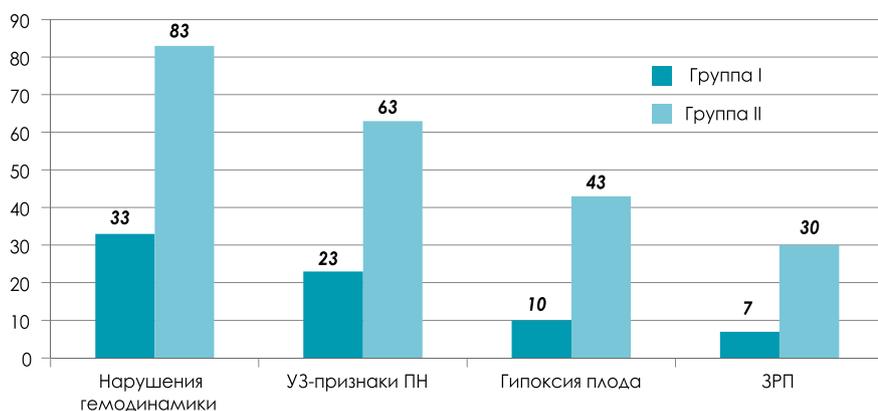


Рисунок. Частота осложнений гестации после лечения, %; $p < 0,05$.

сии — 0,23 (95% ДИ: 0,07–0,73) и для ЗРП — 0,38 (95% ДИ: 0,20–0,72), что свидетельствует в среднем о 30%-ном снижении риска развития осложнений при введении в комплекс лечения ангиопротектора для коррекции ДЭ.

Как указывается в литературе, исходы для плода в значительной степени зависят от выраженности ПН (при компенсированной форме 70–75% беременностей заканчиваются благоприятно), и результаты, полученные нами, подтверждают это положение.

Обсуждение обоснования применения сулодексида у беременных с факторами риска и механизм его влияния на эндотелий сосудов

Уже при легкой степени гестационной АГ в большинстве случаев наблюдается картина субкомпенсированной ПН даже на фоне проводимой стандартной терапии, которая оказывается недостаточной для коррекции возникающих нарушений, что определяет необходимость введения в комплекс лечения препаратов таргетного действия, направленных на коррекцию ДЭ и нарушений в системе гемостаза. На это указывается в работах Е. В. Мозговой (2003), J. Heimrath *et al.* [21], J. S. Gilbert *et al.* [22], которые вводили в комплекс лечения сулодексид. Кроме того, отмечается необходимость раннего проведения профилактических воздействий — еще на этапе доклинических проявлений ПН [23, 24] или при появлении первых признаков неблагополучия, выявленных на основании наиболее значимых клинико-лабораторных и функциональных маркеров — предикторов ПН.

Объединив и проанализировав немногочисленные отдельные сведения о наличии маркеров ранней диагностики ПН при различных осложнениях гестации, полученные другими авторами, и результаты собственного исследования, мы пришли к выводу, что такими предикторами являются несколько клинических, лабораторных и функциональных показателей. К ним мы отнесли повышение ДАД (на 15% выше исходного показателя или в диапазоне 76–89 мм рт. ст.), повышение среднего АД (90–99 мм рт. ст.), уровня фактора Виллебранда (116–170%) и ИР маточных артерий (90–95 перцентилей).

Блокирование механизма реализации этого процесса на ранних стадиях, предотвращение спазма сосудов плаценты и нарушений микроциркуляции или их минимизация является эффективным средством предупреждения развития тяжелых форм ПН и неблагоприятных исходов для плода. То есть начинать лечение следует при появлении предикторов, что определяет необходимость их своевременной диагностики.

Сравнительные исследования показали, что наиболее выраженным действием на эндотелий обладает гепариноид сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) — биологический продукт, получаемый из слизистой оболочки тонкого кишечника животных. Экстрактивная смесь гликозаминогликанов содержит 80% быстро движущегося гепарина и 20% дерматансульфата. Первый обладает высокой аффинностью к антитромбину III, второй — к кофактору гепарина II. Состав препарата и высокая абсорбция при пероральном приеме обуславливают

его значительное отличие от низкомолекулярных гепаринов [25]. При отсутствии выраженного антикоагулянтного эффекта антитромбическое и ангиопротекторное действие при пероральном приеме реализуется через восстановление функции эндотелия и гликокаликса.

Механизм действия сулодексида в отношении ДЭ объясняется высокой степенью тропности к эндотелию сосудов — 90% препарата абсорбируется именно на его поверхности, благодаря чему он выступает на различных уровнях в качестве защитного фактора [10]. В клинических условиях у пациентов сулодексид продемонстрировал способность контролировать ряд состояний, которые нарушают функцию эндотелия: было обнаружено, что он снижает уровни триглицеридов и вязкость крови, повышает уровни апо-а I и ЛПВП, а также снижает уровни D-димера и фибриногена, высвобождает активатор тканевого плазминогена. Использование препарата в течение беременности снижает риск тромбозов и потери беременности без повышения риска кровотечений, в том числе во время родов. Ряд работ показали отсутствие тератогенного эффекта сулодексида, что позволяет применять его на ранних сроках беременности [26].

Перспективы применения сулодексида в клинической практике и научных исследованиях (обзор литературы)

Имеется положительный опыт применения препарата сулодексид с целью лечения беременных женщин и профилактики сосудистых осложнений, что обосновано показанием к его применению — ангиопатия с повышенным риском тромбообразования¹. Так, у беременных с соматической патологией (гипертоническая болезнь, СД, хронический пиелонефрит) для профилактики преэклампсии рекомендуется назначение сулодексида в капсулах по 250 ЛЕ 2–3 раза в день в течение 3–4 недель несколькими курсами, оптимально в 14, 20 и 30 недель беременности. В комплексной терапии преэклампсии также рекомендуется применять сулодексид, при этом длительность терапии определяется в зависимости от динамики клинических проявлений [27].

В мета-анализе 2015 года на основании восьми исследований ($n = 3019$) у небеременных пациентов с гипертонической болезнью отмечалось снижение САД и ДАД (на 10,2 и 5,4 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$), что было статистически значимо связано со снижением альбуминурии [28].

В условиях экспериментального гестоза показано, что сулодексид действует как эндотелиопротектор, приводит к нормализации вазодилатации и антитромботического потенциала эндотелия. Кроме того, производные ГАГ продемонстрировали антиагрегантную активность, связанную с модуляцией активности кальмодулина и уровня кальция в тромбоцитах, стимулирование производства дезагрегантов в эндотелиальных клетках [29].

Н. В. Башмакова с соавт. провели лечение 671 пациенток с тромбофилией. В двух группах использовались низкомолекулярные гепарины без и с ацетилсалициловой кислотой, в третьей — сулодексид, начиная с прегравидарного этапа или при беременности (по мере обращения в II–III триместре). В дальнейшем преэклампсия развилась у 35,0, 15,7 и 7,5%, ПН — у 53,5, 29,9 и 12,2% и ЗРП II степени — у 41,4, 20,3 и 1,4% пациенток соответственно. Авторы приходят к выводу, что на этапе прегравидарной подготовки или во время беременности при тромбофилии лечение сулодексидом является наиболее предпочтительным, так как патогенетически обоснованно и снижает частоту тяжелых осложнений [30].

При выявлении ДЭ у беременных с хронической АГ, СД первого типа, гестационным СД и эпилепсией Э. М. Джобавой с соавт. проведено прямое сравнительное исследование между сулодексидом и низкомолекулярными гепаринами — надропарином и эноксапарином на фоне индивидуальной терапии основного заболевания [6]. Параметры гемостаза улучшались у всех пациенток без статистически значимой разницы между применяемыми препаратами. Однако потребность в антигипертензивной терапии и частота декомпенсации ПН, ЗРП, преждевременных родов, а также неудовлетворительного состояния плода (средней тяжести) при рождении были ниже при использовании сулодексида. У беременных с гес-

тационным СД отмечалось снижение потребности в инсулинотерапии вплоть до полного отказа от него у 36% пациенток, чего в других группах выявлено не было. Кроме того, получен нефропротективный эффект сулодексида при СД первого типа, выраженный в снижении протеинурии. Не было ни одного случая тяжелых форм преэклампсии или перинатальных потерь.

А. Ю. Щербаковым изучена эффективность препарата сулодексид у беременных с аутоиммунным гипертиреозом и гипергомоцистеинемией. Отмечены снижение агрегации тромбоцитов, уровня D-димеров и нормализация показателя растворимых комплексов фибрин-мономера, что свидетельствует о снижении риска тромботических осложнений [31].

По мнению Л. А. Агарковой с соавт., нарушения стероидогенеза снижают гормональную активность плаценты и повышают риск ПН вследствие изменений в микроциркуляторном русле и повышения ломкости сосудов миометрия и плаценты, что доказывает необходимость терапии препаратами с ангиопротекторными свойствами и улучшающими реологические свойства крови [32]. Они провели прямое сравнение действия сулодексида и трентала у беременных с гиперандрогенией и показали, что нарушение МПК имело место у 42 и 53% ($p < 0,05$), а ЗРП — у 10 и 15% из них соответственно ($p < 0,05$). После лечения по сравнению с исходными параметрами наблюдалось значительное улучшение реологических свойств крови в обеих группах ($p < 0,05$). При этом по четырем параметрам из семи (константе коагуляции, суммарному показателю ретракции и спонтанного лизиса сгустка, плотности сгустка, интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов) статистически значимое преимущество наблюдалось у женщин, пролеченных сулодексидом.

Изучение И. С. Савельевой метаболического синдрома (МС) у женщин с ожирением свидетельствует о неблагоприятном течении беременности и родов в 70% наблюдений. Выявлено, что гиперпродукция антител к инсулиновым рецепторам является прогностическим маркером развития преэклампсии и ПН (чувствитель-

ность — 76%, специфичность — 78%). Морфологическими исследованиями обнаружена патологическая незрелость плаценты или, наоборот, преждевременное ее созревание, что сопровождалось развитием ПН у 63% пациенток. На догестационном этапе и в сроках 20–22 и 32–34 недели беременности авторы рекомендуют пациенткам с МС проводить курс профилактической терапии преэклампсии и ПН с использованием ангиопротекторов (сулодексид), антиоксидантов и озонотерапии. Профилактическое лечение позволило снизить частоту преэклампсии в 1,4, ПН — в 2,0 раза и полностью исключить преждевременные роды [33].

В многоцентровом двойном слепом исследовании 615 пациентов с наличием в анамнезе эпизода венозной тромбоэмболии, которые прошли лечение антикоагулянтами от 3 до 12 месяцев, в дальнейшем получали сулодексид по 500 ЛЕ два раза в день или плацебо в течение 2 лет, рецидивы венозной тромбоэмболии наблюдались в два раза реже по сравнению с плацебо (ОР = 0,49; 95% ДИ: 0,27–0,92; $p = 0,02$) при отсутствии случаев кровотечения на фоне его длительного использования [34].

При ранних потерях беременности Д. О. Айени установлена ДЭ, характеризующаяся снижением уровней оксида азота (NO) в 2,0, E-селектина — в 1,5 и увеличением ЭТ-1 в 5,0 раза. Показаны значимые корреляционные связи между маркерами ДЭ, морфометрическими параметрами циркулирующих тромбоцитов и показателями коагулограммы [35], что, по мнению авторов, требует проведения реабилитации и прегравидарной подготовки и позволит планировать следующую беременность с минимальным риском неблагоприятного исхода.

Некоторые исследования показали, что прерывание беременности может быть вызвано плацентарным воспалением, ассоциированным с АФС, который сопровождается деструкцией эндотелия, что также дает основания для решения вопроса о терапии препаратами ГАГ [36].

G. T. Gerotziakas *et al.* провели исследование у женщин, направленных на ЭКО, среди которых была установлена положительная корреляционная связь между изменениями коагуля-

ции и неудачами имплантации, что, по мнению авторов, требует дальнейшего изучения [37].

Акушерские осложнения в настоящее время относят к гендерспецифичным факторам кардиометаболического риска у женщин [38], следовательно, расширение применения сулодексида как терапии первой линии гестационных осложнений, обусловленных эндотелиальной дисфункцией и тромбофилической предрасположенностью, может также стать основой профилактики кардиоваскулярной заболеваемости.

Заключение

Таким образом, доказанная клиническая эффективность применения сулодексида с целью коррекции ДЭ, профилактики ПН и других осложнений беременности, а также в группах риска на этапе прегравидарной подготовки делает его перспективным средством для использования в акушерской практике среди пациентов с хроническими заболеваниями (артериальная гипертензия, СД, МС, ожирение и др.), аутоиммунной патологией, тромбофилией и связанными с ними осложнениями беременности (гестационный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, привычное невынашивание беременности, ПН, ЗРП). Рациональная и своевременная ангиопротективная терапия среди женщин с высоким риском акушерских осложнений может существенно улучшить исходы беременности для матери и новорожденного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Список литературы

- Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х., Хамани Н. М. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (4): 72–82. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082.
- Макаров О. В., Волкова Е. В., Винокурова И. Н., Джахадзе Л. С. Лечение артериальной гипертензии у беременных. *Проблемы репродукции*. 2011; 6: 87–92.
- Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol*. 2016; 77 (3): 61–431. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.008.

- Heimrath J, Paprocka M, Czekański A, Ledwozyw A et al. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014; 62 (4): 353–6. DOI: 10.1007/s00005-014-0278-x.
- Джобова Э. М., Некрасова К. П., Артизанова Д. П., Хейдар А. А., Судакова Г. Ю., Данелян С. Ж. и др. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 7 (1): 45–53.
- Duley L, Henderson-Smart AM, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 7: CD001449. DOI: 10.1002/14651858.CD001449.pub3.
- Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertens*. 2016; 34: 1464–72. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000965.
- Taddei S, Bruno RM. Endothelial dysfunction in hypertension: achievements and open questions. *J Hypertens*. 2016; 34 (8): 1492–3. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001001.
- Alphonso CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014; 69: 777–84. DOI: 10.1111/anae.12661.
- Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiology*. 2014; 33 (3): 243–54.
- Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 2014; 24 (4): 165–9. DOI: 10.1016/j.tcm.2013.12.001.
- Gargen M, Rops AL, Rabelink TJ, Berden JH, van der Vlag J. The role of heparanase and the endothelial glycocalyx in the development of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 49–55. DOI: 10.1093/ndt/gft410.
- Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, Suminska-Jasinska K, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Trans Res*. 2009; 153: 118–23.
- Vasquez J, Mathison Y, Romero-Vecchione E, Suarez C. Effect of sulodexide on aortic vasodilation capacity and associated morphological changes in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Invest Clin* 2010; 51: 467–77.
- Yung S, Chau MK, Zhang Q, Zhang CZ, Chan TM. Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. *PLoS One* 2013; 8: e54501. DOI: 10.1371/journal.pone.0054501.
- Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский мед. журн.* 2015; 96 (4): 659–65. DOI: 10.17750/KMJ2015-659.
- Иткина А. В., Мозговая Е. В. Методы коррекции эндотелиальной дисфункции беременных с гестозом. *Трудный пациент*. 2008; 8: 20–9.
- Мондоева С. С., Суханова Г. А., Подзолкова Н. М. Применение сулодексида в акушерской практике (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2008; 14 (2): 73–6.
- Путилова Н. В. Патогенетические основы прогнозирования и профилактики неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с врожденной и приобретенной тромбофилией: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.01 / Наталья Викторовна Путилова. Челябинск, 2011. 48 с.
- Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218 (2S): 829–40. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.565.
- Heimrath J, Paprocka M, Czekański A, Ledwozyw A et al. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014; 62 (4): 353–6.
- Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294 (2): H541–50. DOI: 10.1152/ajpheart.01113.2007.
- Verloren S, Stephan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122 (2): 43–52. DOI: 10.1042/CS20110097.
- Тихоненко И. В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности: автореф. дисс. ... к.м.н.: 14.01.01, 14.01.13. Минск, 2014. 25 с.
- Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol*. 2014; 33 (3): 229–35.
- Кузнецова И. В. Профилактика и терапия гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией. *Медицинский алфавит. Современная гинекология*. 2018; 22 (3): 3–9.
- Мозговая Е. В., Аржанова О. Н. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза. *Методические рекомендации*. СПб: Издательство Н-А; 2008. 43 с.
- Olde Engberink RH, Rorije NM, Lambers Heerspink HJ et al. The blood pressure lowering potential of sulodexide — a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80 (6): 1245–53. DOI: 10.1111/bcp.12722.
- Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Karamysheva V.I. et al. Effect of GABA Derivatives on the Rate of Thrombus Formation, Platelet Aggregation, and Plasma Coagulation Capacity in Rats with Experimental Gestosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 158 (2): 219–21. DOI: 10.1007/s10517-014-2726-3.
- Башмакова Н. В., Путилова Н. В. Рациональная противотромботическая терапия пациенток акушерского профиля с различными формами тромбофилий. *Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология*. 2011; 1: 184–32.
- Щербатов А. Ю., Меликова Т. А. Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии. *Патология*. 2017; 14 (39): 57–6. DOI: 10.14739/2310-1237.2017.1.97508.
- Агаркова Л. А., Михеевко Г. А., Габитова Н. А., Федоренко О. А., Торопкина Е. А., Белова Н. Г., др. Профилактика гемореологических нарушений при плацентарной недостаточности, обусловленной гиперандрогенией. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 4 (2): 69–73.
- Савельева И. В. Беременность и метаболический синдром: вопросы прогнозирования, профилактики и лечения гестационных осложнений: Автореф. ... докт. мед. наук: 14.01.01. М., 2013. 45 с.
- Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SUR-VET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015; 132 (20): 1891–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930.
- Айени Д. О. Эндотелиальная дисфункция в генезе ранних репродуктивных потерь: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.01. М.: 2012. 24 с.
- Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62 (2): 96–111.
- Gerotziakas GT, Van Dreden P, Mathieu d'Argent E et al. Impact of blood hypercoagulability on in vitro fertilization outcomes: a prospective longitudinal observational study. *Thromb J*. 2017; 15: 9. DOI: 10.1186/s12959-017-0131-7.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of CVD in women — 2011 update. A guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123 (11): 1243–62.

¹Вессел Дуэ Ф (сулодексид). Инструкция по медицинскому применению препарата. РАС. [Эл. ресурс]. www.rlsnet.ru/tn_index_id_764.htm.

Для цитирования. Дикке Г. Б., Пустотина О. А., Остроменский В. В. Профилактика плацентарной недостаточности и других осложнений гестации у женщин с заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия // *Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология»*. — 2019. — Т. 3. — С. 37–42.

