

Профилактика и терапия гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Prophylaxis and therapy of gestational complications associated with endothelial dysfunction

I. V. Kuznetsova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Одной из главных причин привычного невынашивания беременности, преэклампсии, синдрома задержки развития плода, гипертензивных осложнений беременности является нарушение микроциркуляции и повышение внутрисосудистого свертывания крови. В свою очередь, микроциркуляторные нарушения становятся результатом действия нескольких патогенетических механизмов, среди которых большое значение заслуженно придается эндотелиальной дисфункции. В обзоре обсуждаются физиологические аспекты повышения свертывания крови во время беременности и вопросы патогенеза осложнений гестации с позиций нарушений функции эндотелия и повышения свертываемости крови. Освещаются заболевания и состояния, риск которых связан с эндотелиальной дисфункцией. Рассматриваются методы фармакотерапии, направленные на профилактику и лечение гестационных осложнений. Особое внимание уделяется лекарственному средству сулодексид — антикоагулянту, представителю семейства гликозаминогликанов, обладающему уникальным профилем преимущественного положительного влияния на функции эндотелия.

Ключевые слова: свертывание крови, эндотелий, тромбофилии, эндотелиальная дисфункция, осложнения беременности, антифосфолипидный синдром, привычное невынашивание беременности, преэклампсия, гликозаминогликаны, сулодексид.

Summary

One of the main causes of habitual miscarriage, preeclampsia, fetal development retardation, hypertensive complications of pregnancy is a violation of microcirculation and increased intravascular coagulation. In turn, microcirculatory disorders are the result of several pathogenetic mechanisms, among which great importance is given to endothelial dysfunction. The review discusses the physiological aspects of increasing blood coagulation during pregnancy and questions of the pathogenesis of complications of gestation from the standpoint of endothelial dysfunction and increased coagulability of the blood. Illuminates diseases and conditions, the risk of which is associated with endothelial dysfunction. Methods of pharmacotherapy aimed at the prevention and treatment of gestational complications are considered. Particular attention is paid to the drug sulodexide — anticoagulant, a representative of the glycosaminoglycan family, which has a unique profile of a predominantly positive effect on endothelial function.

Key words: blood clotting, endothelium, thrombophilia, endothelial dysfunction, complications of pregnancy, antiphospholipid syndrome, habitual miscarriage, preeclampsia, glycosaminoglycans, sulodexide.

Патология системы гемостаза играет важную роль в патогенезе акушерских и гинекологических заболеваний [1]. Физиологические особенности женской репродуктивной системы создают предпосылки для повышения прокоагуляционного потенциала с целью реализации ключевых моментов ее функционирования: овуляция, имплантация, беременность, роды. В ряде ситуаций баланс прокоагулянтных и противосвертывающих факторов может нарушиться и привести к негативным последствиям, обусловленным развитием тромбозов.

Кровь поддерживается в жидком состоянии благодаря действию нескольких факторов. Эндотелиальные клетки, выстилающие кровеносные сосуды, имеют отрицательный заряд и содержат на своей поверхности белки, обладающие антикоагулянтным действием, а постоянный ток крови

не позволяет образоваться сгустку в силу чисто механических причин. Следовательно, причиной образования тромба могут стать травма сосуда; изменение реологии крови; замедление скорости кровотока.

В контексте этих физиологических или патофизиологических причин становится очевидной значимость проблемы тромбообразования у женщин. Травма сосуда — естественное событие ключевых этапов процесса репродукции. Изменение реологических свойств крови — следствие повышения синтеза и секреции эстрогенов. Замедление скорости кровотока — неизбежный результат внешних, связанных с образом жизни, и эндогенных, обусловленных перестройкой гомеостаза, причин.

Беременность практически стирает грань между физиологическим и патофизиологическим со-

стоянием свертывания крови [1, 2]. Имплантация, инвазия трофобласта, развитие и функционирование плаценты являются процессами сложного эндотелиально-гемостазиологического взаимодействия с многоуровневой регуляцией, требующими перестройки свертывания крови для обеспечения каскада неизбежных в ответ на повреждение материнских тканей воспалительных реакций. К моменту родов система гемостаза должна быть готовой к быстрой остановке кровотечения, возникающего в результате отторжения плаценты. Ради этого при физиологической беременности начинает усиливаться прокоагулянтный потенциал, и данный процесс продолжается вплоть до родов.

Изменения регистрируются по следующим параметрам [3]: рост концентрации фибриногена;

Таблица 1
Функции эндотелия сосудов

Функции	Основные механизмы*
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, PGI ₂ , t-PA, экто-АДФаза, аннексин-II, тромбомодулин и др.
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2, тканевой тромбопластин и др.
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и др.
Регуляция тонуса сосудов	Эндотелин-1, EDHF, NO, PGI ₂ и др.
Регуляция роста сосудов	VEGF, ангиостатины и др.

*Примечание: NO — оксид азота; PGI₂ — простагландин I₂; t-PA — тканевой активатор плазминогена, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; PAI-2 — ингибитор активатора плазминогена-2; ICAM-1 — молекула внутриклеточной адгезии-1; VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия-1; EDHF — эндотелиальный фактор гиперполяризации; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

увеличение содержания факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI; снижение уровней XIII фактора; снижение уровней антитромбина III (АТIII) и протеина S (PS). Число тромбоцитов во время беременности практически не меняется, но обнаруживается повышение их агрегационной способности. Начиная со II триместра беременности, нарастает существенное угнетение фибринолиза, связанное с повышением концентраций ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), который освобождается из эндотелиальных клеток, и PAI-2, синтезируемого плацентой. Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов, отражающее процесс образования фибрина, растет параллельно с повышением уровней фибриногена, начиная с восьми недель беременности. Со II триместра увеличивается эндотелиальная продукция фактора Виллебранда, тромбосана, эндотелина-1, тромбомодулина и фибронектина. Эти субстанции, обеспечивающие физиологические гиперкоагуляцию и гипофибринолиз во время беременности, создают дополнительные условия для развития тромбоза при генетической или приобретенной тромбофилии.

Патология, связанная с повышенной свертываемостью крови при беременности, неоднородна и представляет собой два взаимосвязанных комплекса проблем: венозный тромбоз и ассоциированные с тромбофилией осложнения гестации. Во время беременности тромбозы развиваются в 5,5 раза чаще, чем у небеременных женщин, а после

родов в 3–6 раз чаще, чем до родов [4]. В мире на каждую тысячу родов приходится 2–5 случаев тромботических осложнений. Наследственные и приобретенные аномалии системы гемостаза являются причиной нарушений нормального гестационного процесса в 70–75 % случаев. Такая ассоциированная с патологически повышенным свертыванием крови патология беременности включает привычное невынашивание беременности (ПНБ), преэклампсию, другие гипертензивные гестационные осложнения, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и синдром задержки развития плода (СЗРП).

Повышенная склонность к возникновению тромбозов сосудов, ишемий и инфарктов органов вследствие нарушения свойств крови и патологических сдвигов в системе гемостаза обозначается термином «тромбофилия». Клинически тромбофилии проявляются в виде тромботических осложнений — венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а именно тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), а также артериального тромбоза (инфаркт миокарда и инсульт). Во время беременности тромбофилии определяют риск гестационных осложнений, начиная с ПНБ, или синдрома потери плода вплоть до преэклампсии, ПОНРП и др.

Перечисленные осложнения имеют характерные особенности патогенеза и если, например, для ВТЭ ведущим фактором является тромбофилическая предрасположенность, то для артериального тромбоза необходимым условием становится структурное повреждение стенки сосуда

атеросклерозом, а для акушерских осложнений — эндотелиальная дисфункция [5].

Эндотелий — это внутренняя выстилка сосудов, выполняющая задачу поддержания нормальной структуры и функции сосуда, в том числе внутрисосудистого свертывания крови (табл. 1).

Антикоагулянтная и антитромботическая способность эндотелия обычно преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Но под действием повреждающих факторов фенотип эндотелиального слоя изменяется и проявляется его прокоагулянтная активность. Эндотелий повреждается в результате механической травмы сосуда, воздействия эндотоксинов и других компонентов клеточной стенки бактерий, провоспалительных цитокинов, иммунных комплексов, атерогенных стимулов, гомоцистеина и др. [6]. Отвечая на повреждение или активацию, эндотелиальные клетки экспрессируют гликопротеины экстрацеллюлярного матрикса с прокоагулянтной активностью. В условиях чрезмерного действия повреждающих факторов или тромбофилической предрасположенности этот ответ приобретает патологический характер и формирует эндотелиальную дисфункцию (эндотелиоз), создавая прокоагулянтный потенциал на поверхности эндотелия.

Значимыми показателями дисфункции сосудистой выстилки являются высокие уровни в крови эндотелина-1, фактора Виллебранда и тромбомодулина, которые синтезируются только в эндотелии. Одновременно нарушение целост-

ности гликокаликса эндотелиоцитов приводит к угнетению синтеза NO, участвующего в поддержании сосудистого тонуса и обладающего выраженными антиагрегантными свойствами, росту воспалительных реакций и адгезии тромбоцитов, дисрегуляции градиента осмотического давления и транспорта липидов [7]. Дисфункция эндотелия сопровождается расстройством регуляции сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, снижением синтеза антикоагулянтов, антиагрегантов, активаторов фибринолиза и дальнейшим повышением продукции эндотелиальным слоем тромбогенных факторов.

В развитии эндотелиоза большую роль играет нарушение инвазии трофобласта, затрудняющее физиологическую перестройку спиральных артерий и формирующее высокую чувствительность сосудистого русла плаценты к прокоагулянтным изменениям гемодинамики материнского организма, которая сохраняется на протяжении всей беременности. Нарушение целостности щеточной каймы ворсин хориона в результате повреждения эндотелиального покрова приводит к повреждению синцитиотрофобласта и дисфункции плаценты соответственно [8]. Воздействие неблагоприятных факторов на более глубокие структуры оголяет базальный слой и даже строму ворсин хориона / плаценты, обнажая коллаген, что обуславливает высвобождение прокоагулянтов и индукторов агрегации тромбоцитов (тромбоксан A_2 , тканевый фактор, коллаген), а также активацию фактора XII свертывания крови, который инициирует запуск внутреннего пути коагуляции в межворсинчатом пространстве.

Эндотелиопатия сопровождается снижением экспрессии важнейших естественных антикоагулянтов: С (PC), PS и АТIII. Недостаточный синтез PGI_2 в трофобласте, фетоплацентарном комплексе и пупочных артериях приводит к отложению фибрина и развитию эндотелиоза клубочков почек, а также синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). В таких условиях прогрессирует беременность

ведет к неизбежному нарушению плацентарной перфузии и формированию гестационных осложнений, клиническими проявлениями которых становятся первичная или вторичная фетоплацентарная недостаточность (ФПН), замершая беременность, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, преэклампсия, СЗРП, ПОНРП и др.

Примером гестационного эндотелиоза служит преэклампсия [5, 7], которая манифестирует во второй половине беременности, но закладывается в ее первые недели. Первичное звено патофизиологического каскада, приводящего к развитию этого тяжелого гестационного осложнения, формируется на уровне клеток и включает базовые нарушения их жизнедеятельности — дисфункцию митохондрий и нарушение клеточного дыхания [9, 10]. Несколько возможных причин эндотелиальной дисфункции рассматривают в связи с преэклампсией: неадекватное переключение иммунного ответа в момент имплантации, приводящее к неполной инвазии трофобласта и последующей ишемии плаценты; избыточная воспалительная реакция, связанная с развитием окислительного стресса; эндотелиоз, обусловленный экстрагенитальным заболеванием.

Преэклампсия характеризуется циркуляцией в крови множества маркеров активации эндотелия, включая сниженные уровни PGI_2 и NO, повышенные уровни эндотелина-1, клеточного фибронектина и тромбомодулина, высокую экспрессию молекул адгезии. В дисбалансе коагуляционного каскада важную роль играют ингибиторы фибринолиза, PAI-1 и PAI-2, уровни которых у беременных с преэклампсией повышены. Показательно, что уровни PAI, тромбомодулина и фибронектина четко коррелируют с тяжестью преэклампсии.

Прогноз осложнений беременности существенно отягощают связанные с эндотелиозом экстрагенитальные заболевания (сахарный диабет [СД], гипертоническая болезнь, аутоиммунные заболевания) и базовые патологические состояния, такие как гипергомоцистеинемия и врожденная или приобретенная тромбофилия [11].

Главным компонентом патогенеза во всех перечисленных случаях остается эндотелиальная дисфункция, приводящая к плацентарной недостаточности [12].

Эндотелиальную дисфункцию усугубляют врожденные тромбофилии [13]. Наиболее частой генетически обусловленной причиной тромбофилии в настоящее время считаются резистентность фактора V к активированному протеину С (APC-R) и мутация FV Leiden, которые связаны с увеличением образования тромбина. При беременности мутация FV Leiden повышает вероятность развития самопроизвольного выкидыша в I триместре, СЗРП, преэклампсии, ФПН. Не менее значимый фактор акушерских осложнений — полиморфизм гена протромбина, связанный с увеличением концентрации протромбина, тромбина и активацией коагуляционного каскада через образование факторов Va, VIIIa, XIa. Мутация гена протромбина увеличивает риск ПОНРП, преэклампсии, СЗРП в три раза, ПНБ — в два раза. Сочетание мутации FV Leiden с мутацией протромбина G20210A существенно повышает вероятность ранней преэклампсии и развития HELLP-синдрома [14]. Мутация 455Aβ гена фибриногена (fgb) обуславливает рост уровня фибриногена в крови и ведет к риску неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ПНБ и антенатальной гибели плода во II–III триместрах беременности. Полиморфизм гена PAI-1 приводит к недостаточности маточно-плацентарного фибринолитического контроля. Следствием этого становятся неудачи имплантации, ПНБ, преэклампсия, ПОНРП, СЗРП, антенатальная гибель плода. Существенную роль в развитии акушерских осложнений играют полиморфизмы генов фолатного цикла, ассоциированные с гипергомоцистеинемией.

Тромбофилии могут быть обусловлены нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза [13]. Синдром липких тромбоцитов встречается у пациенток с ПНБ. Полиморфизмы генов тромбоцитарных гликопротеинов играют роль в неудачах ЭКО, генезе синдрома по-

Таблица 2
Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома

Критерии	Условия
Клинические критерии	
Сосудистый тромбоз	1. Один или несколько клинических эпизодов артериального, венозного тромбозов или тромбозов мелких сосудов в любом органе. 2. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения, доплеровским исследованием или морфологически; поверхностные венозные тромбозы исключаются. 3. Морфологическое подтверждение тромбоза должно быть представлено без наличия значительных воспалительных изменений в стенке сосуда
Патология беременности	1. Один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода (подтвержденные УЗИ или патологоанатомическим исследованием) на сроках 10 и более недель беременности. 2. Один или более случаев преждевременных родов морфологически нормальным плодом до 34 недель беременности из-за тяжелой преэклампсии или эклампсии, а также выраженной ФПН. 3. Три и более последовательных случая спонтанных выкидышей до 10 недель с исключением анатомических дефектов матки, гормональных нарушений у матери и хромосомных аномалий плода
Лабораторные критерии	
Волчаночный антикоагулянт	Обнаружение волчаночного антикоагулянта в плазме крови в двух и более пробах с 12-недельным промежутком
Антикардиолипиновые антитела	Наличие в сыворотке IgG и (или) IgM-изотипов, в средних или высоких титрах, выявляемых не менее двух раз с интервалом 12 недель
Антитела к β_2 -GPI	Наличие антител к β_2 -GPI изотипов IgG и (или) IgM (в титрах, превышающих 99-й процентиль) в сыворотке или плазме крови в двух и более образцах с интервалом не менее 12 недель

тери плода, ПОНРП. Отмечена связь гомозиготной формы полиморфизма $\alpha 2807TT$ гена интегрина оболочки тромбоцитов $\alpha\beta 1$ с ранними эмбриональными потерями, неудачами ЭКО, ПОНРП и преэклампсией. Полиморфизм гена тромбоцитарного гликопротеина Ib (GPIb), субъединицы тромбоцитарного рецептора неинтегринового типа встречается у пациенток с синдромом потери плода. Высокая частота мутации гена тромбоцитарного рецептора GPIIIa, способствующая ранним микроциркуляторным нарушениям, выявлена при обследовании пациенток с ПОНРП и преэклампсией, а также у женщин с синдромом потери плода.

Исследование крови на полиморфизм генов системы гемостаза не применяется как рутинный метод обследования и назначается при наличии показаний [15]. Несмотря на отсутствие консенсуса по данному вопросу, поводом для обследования в акушерско-гинекологической практике можно считать следующие заболевания или состояния: ПНБ, потеря беременности во II триместре и СЗРП неясной этиологии; тяжелая преэклампсия и другие гипертензивные осложнения, ставшие причиной досрочного родоразрешения; повторные неудачи ЭКО по причине отсутствия имплантации.

Самой частой приобретенной тромбофилией, представляющей серьезную угрозу беременности, является антифосфолипидный синдром (АФС), в основе которого лежит эндотелиальное повреждение, вызванное аутоиммунной реакцией на фосфолипиды плаценты [16]. Первичный АФС возникает вне проявлений иммунного заболевания, вторичный — осложняет течение системных аутоиммунных заболеваний или развивается на фоне персистирующей инфекции. Среди пациенток с ПНБ АФС встречается у 27–42 %, причем без проведения лечения гибель эмбриона или плода наблюдается у 85–90 % женщин [17].

АФС представляет собой симптомокомплекс, сочетающий ряд клинических и лабораторных признаков, диагноз устанавливается при наличии как минимум одного клинического и одного лабораторного критерия [18] (табл. 2).

Первоначальный комплекс обследования при подозрении на АФС включает анализ на антифосфолипидные антитела (АФА) и волчаночный антикоагулянт (ВА), но если тесты серонегативны, а клинические симптомы присутствуют, пациенты должны быть обследованы на наличие антител к кофакторам β_2 -GPI, протромбину, аннексину V, протеину C и др.

Клинические проявления АФС возникают в результате нарушения микроциркуляции, гемостаза и патологии сосудистой стенки, формируясь с момента зачатия. Помимо тромботических эффектов АФА, в патогенезе осложнений принимают участие индуцированные АФА изменения адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона, нарушение слияния синцития, снижение глубины инвазии трофобласта и подавление продукции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

Тромботические эффекты объясняются воздействием антител на эндотелий сосудов, формированием приобретенного дефицита PS и PC, развитием APC-R, нарушением «аннексинового щита» [19]. Дифференцировка трофобласта сопровождается выработкой естественного антикоагулянта аннексина V, который покрывает фосфолипиды трофобласта, оказывая местный антикоагулянтный эффект и препятствуя тромбообразованию во время беременности. В присутствии β_2 -GPI АФА нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V путем блокирования транспорта и удаления белка с поверхности трофобласта с его последующим протеолитическим разрушением. Исчезновение аннексина V с клеточной поверхности ускоряет коагуляцию плазмы крови.

Причины гестационных нарушений при АФС включают подавление продукции эндогенного интерлейкина-3 (IL-3), препятствующего гипоплазии плаценты и развитию ФПН. Ряд исследований показали, что прерывание беременности может быть вызвано плацентарным воспалением, ассоциированным с АФС [20], а провоспалительный статус сопровождается деструкцией эндотелия.

Результатом перечисленных изменений в ранние сроки беременности становится гиперкоагуляция, нарушающая нормальные процессы имплантации и формирования плаценты, что ведет к неудачам ЭКО, невынашиванию беременности, ранней ФПН и аномалиям роста и развития эмбриона и плода. Прогрессирование беременности у женщин с АФС усугубляет дистрофические и некротические процессы в плаценте, повышенное тромбообразование и инфаркты, приводя к преэклампсии, ПОНРП, СЗРП и антенатальной гибели плода [17].

Осложнения, связанные с тромбофилией или эндотелиозом, можно предотвратить назначением препаратов, нормализующих функции эндотелия, а также коагуляционное и тромбоцитарное звенья гемостаза. Это прямые и непрямые антикоагулянты, антиагреганты и средства, оказывающие опосредованный эффект, например, глюкокортикоиды, витамины группы В и др.

Из антиагрегантов в акушерской практике наиболее широко применяются ацетилсалициловая кислота и дипиридамо́л. Низкие дозы ацетилсалицилата (80–100 мг) способствуют высвобождению эндотелием PGI_2 , ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов и эндотелиоцитов, подавляют образование тромбоксана A_2 — мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции [21]. Применение аспирина остается единственно возможной профилактикой инсультов и инфарктов у беременных женщин с синдромом липких тромбоцитов. Главным недостатком терапии с помощью ацетилсалициловой кислоты является резистентность тромбоцитов к аспирину у 10–38 % лиц в популяции. Побочные реакции

включают эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, «аспириновую астму», развитие тромбоцитопении, геморрагические осложнения у матери и плода, тенденцию к перенашиванию беременности.

С целью профилактики избыточной агрегации применяют также ингибитор фосфодиэстеразы дипиридамо́л (суточная доза 75 мг в три приема), прием которого приводит к росту концентрации плазменного аденозина и подавлению функции тромбоцитов [21].

Ацетилсалициловая кислота и дипиридамо́л, как монотерапия, не обладают достаточным противотромботическим эффектом и используются в качестве дополнительного средства в комплексной антитромботической профилактике. У пациенток с АФС число благополучных исходов беременностей без фармакологического вмешательства не превышает 10 %, в случае применения низких доз аспирина увеличивается до 40 %, а при комбинации низких доз аспирина и прямых антикоагулянтов достигает максимальных 70 %.

Прямые антикоагулянты представлены гликозаминогликанами — веществами, синтезируемыми в эндотелии и регулируемыми его функциями и тромбообразованием [22]. Гликозаминогликаны поддерживают отрицательный заряд сосудистой стенки, ее селективную проницаемость, регулируют водный обмен, почечную фильтрацию, защищают эндотелий от повреждения и действия токсических веществ, восстанавливают поврежденный эндотелий. Эффекты в отношении гемостаза связаны с экспрессией тканевого активатора плазминогена и липолитического фермента, активацией процессов фибринолиза. В циркулирующей крови гликозаминогликаны оказывают сильнейшее антитромботическое действие, модулируют процессы пролиферации и заживления, восстанавливают проходимость сосудов.

Несколько молекул натурального и синтетического происхождения составляют семейство гликозаминогликанов [13, 23]. Нефракционированный гепарин (НФГ) по механизму дей-

ствия является прямым ингибитором тромбина. Антитромботическое действие НФГ достигается благодаря тому, что в комплексе с АТIII он ускоряет инактивацию тромбина, фактора Ха и в меньшей степени факторов XIIa, XIa и IXa. Но НФГ вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению [24], а длительное использование способствует развитию остеопороза и истощению АТIII и, как следствие, развитию гиперкоагуляции и тромбоза.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получают путем деполимеризации НФГ. Этот вид терапии действует преимущественно на фактор Ха, мало влияя на фактор IIa, поэтому эффект НМГ более выражен, а требуемая доза меньше по сравнению с НФГ. НМГ значительно реже вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению, имеют высокую биодоступность (85 против 30 % у НФГ), быстро всасываются при подкожном введении, длительно действуют, обладают более предсказуемым антикоагулянтным эффектом [13, 25]. Различия химической структуры, методов получения, периода полураспада, специфики действия не позволяют считать НМГ взаимозаменяемыми средствами, и фармакологический профиль каждого препарата рассматривается отдельно. В России зарегистрированы далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, бемипарин натрия, парнапарин натрия. В отсутствие прямых сравнительных исследований о преимуществах одного НМГ над другим могут служить данные сетевого мета-анализа [26].

Дефицит PC, PS, одна из двух мутаций гена протромбина, APC-R и мутация FV Leiden, установленные у женщины, планирующей беременность, являются ввиду высокого риска ВТЭ и гестационных осложнений показанием к назначению НМГ в профилактических дозах на протяжении всей беременности и в течение 2–3 месяцев после родов. Беременные с врожденной недостаточностью АТIII также нуждаются в длительной профилактике тромбозов с помощью НМГ, но терапия будет эффективна только при периодических инфузиях концентрата АТIII.

Назначение НМГ перечисленным категориям пациентов осуществляется гематологом.

Семейство гликозаминогликанов включает еще одну молекулу натурального происхождения, отличающуюся от гепаринов более выраженным действием на эндотелий — это прямой антикоагулянт сулодексид (Вессел Дуэ Ф®) [27]. Сулодексид является биологическим продуктом, получаемым из слизи оболочки тонкого кишечника животных, и представляет собой естественную смесь гликозамингликанов из 80-процентного быстродвижущей гепариноподобной фракции с высокой аффинностью к АТIII и 20-процентного дерматана сульфата с аффинностью к кофактору гепарина II. Состав препарата обуславливает его значительное отличие от НМГ.

Сулодексид обладает двойным антикоагулянтным эффектом. Быстродвижущая гепариноподобная фракция слабо взаимодействуя посредством антитромбина III с фактором Па сильнее и дольше ингибирует фактор Ха и, следовательно, обеспечивает высокий профиль безопасности. Дерматановая фракция, благодаря высокой степени связывания с кофактором гепарина II, ингибирует фибрин-ассоциированный тромбин, обеспечивая антикоагулянтное действие в зоне формирующегося тромба, что является преимуществом по сравнению с системным действием гепаринов. Уникальный состав и механизм действия сулодексида позволяют достигать выраженный антитромботический эффект при низком риске развития кровотечения. Механизм действия сулодексида связан также со стимуляцией синтеза и секреции PGI₁, снижением уровня фибриногена в плазме крови, повышением уровня тканевого активатора пламиногена и снижением содержания PAI-1. Выраженная фибринолитическая активность сулодексида обусловлена сочетанием ингибирующего действия на PAI-1 с широким спектром биологических эффектов на различные звенья системы гемостаза [28]. Лекарственное средство способствует восстановлению функции и тромборезистентного потенциала эндотелия и стенок ми-

крососудов, воздействует на реологические свойства крови (снижение вязкости), усиливает экспрессию фермента липопротеин-липазы, снижая тем самым уровень липидов в крови.

Сулодексид (Вессел Дуэ Ф®) характеризуется высокой степенью тропности к эндотелию сосудов (90% его абсорбируется именно там) и оказывает антитромботический, профибринолитический, антикоагулянтный и вазопротективный эффекты. Использование Вессел Дуэ Ф® сопровождалось значительным снижением агрегационной функции тромбоцитов, уровнями маркеров эндотелиальной дисфункции — фактора Виллебранда и циркулирующих эндотелиоцитов. Сулодексид применяется в качестве компонента комплексной терапии при различной кардиоваскулярной патологии (прямое показание) [28], а также нарушениях гемостаза у пациенток с тромбофилией, синдромом потери плода и для профилактики и лечения ФПН у пациенток с АФС.

Особенностью и преимуществом сулодексида является его действие на эндотелий, более выраженное по сравнению с НМГ или антиагрегантами [29]. Причем протекция эндотелия осуществляется независимо от антитромботических влияний с помощью восстановления поврежденного гликокаликса и внутриклеточного матрикса, а также антипролиферативного, противовоспалительного, антиоксидантного, антипротеолитического и антиишемического эффектов [28]. Эффект вазопротекции связан также со способностью сулодексида повышать отрицательный заряд и антиагрегационную активность эндотелиальных клеток, увеличивая резистентность последних к воздействию гомоцистеина, медиаторов воспаления, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, ингибировать адгезию тромбоцитов и лейкоцитов в случае повреждения эндотелия [30, 31].

Экспериментальные исследования показали положительное влияние сулодексида на гликокаликс, и этот эффект рассматривается как один из механизмов ангиопротекции у пациентов с СД [32–34]. Имеются данные об антиоксидантном действии препарата [35].

Эффекты сулодексида изучались на модели экспериментальной преэклампсии, которая характеризуется дисфункцией митохондрий и нарушением процесса окислительного фосфорилирования [36]. Результаты исследования показали, что сулодексид в отличие от препарата сравнения улучшал процессы окислительного фосфорилирования и увеличивал функциональную активность митохондрий. Эти эффекты могут иметь клиническое значение в контексте профилактики акушерских осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией.

Накоплены данные по применению сулодексида в акушерской практике [37]. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании изучалась возможность профилактики осложнений со стороны плода у женщин с гестационной артериальной гипертензией [38]. Пациенты опытной группы с гестационной гипертензией, впервые появившейся во время настоящей беременности, получали сулодексид (Вессел Дуэ Ф®) в дозе 250 ЛЕ дважды в сутки внутрь на протяжении 25–30 дней в комплексе с традиционным антигипертензивным лечением. Для контроля терапии применяли определение маркера эндотелиальной дисфункции — фактора Виллебранда, ультразвуковое исследование (УЗИ), доплерографию, кардиотокографию. Результаты исследования показали, что, несмотря на проведение антигипертензивной терапии, течение гестационной гипертензии во второй половине беременности сопровождалось повышением уровней фактора Виллебранда и нарушениями гемодинамики IА-степени, признаками ФПН и развитием СЗРП у 30–60% женщин [38]. При включении в схему терапии сулодексида признаки ФПН характеризовались меньшей частотой и степенью выраженности: уровни фактора Виллебранда были в два раза ниже, а симптомы ФПН и СЗРП встречались существенно реже (7–23%). Коррекция дисфункции эндотелия с помощью сулодексида снижала относительный риск ФПН на 63%, и это является достаточным основанием для включения данного лекарственного средства в комплексную терапию гестационной гипертензии с целью профилактики ее осложнений.

Сулодексид является эффективным средством патогенетического воздействия на процессы эндотелиального повреждения при высоком риске преэклампсии. Назначение препарата со II триместра у беременных с соматической патологией, предрасполагающей к преэклампсии, позволяет снизить частоту ее тяжелых форм, развития ФПН, пролонгировать беременность и улучшать перинатальные исходы. Авторы недавнего мета-анализа показали, что сулодексид статистически значимо снижает уровни АД у пациентов с гипертензией, а также отметили его способность уменьшать альбуминурию / протеинурию [39].

Применение препарата у беременных с СД первого типа приводило к снижению повышенной агрегационной функции тромбоцитов, уменьшению уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, в том числе фактора Виллебранда, числа циркулирующих эндотелиоцитов. У беременных с СД или хроническим пиелонефритом сулодексид эффективнее уменьшал проявления и тяжесть преэклампсии, чем НМГ, что можно объяснить подавлением свертывающей способности крови в основном по внешнему, эндотелийзависимому пути, тогда как НМГ снижают свертывающую способность крови преимущественно по внутреннему пути.

Оригинальный сулодексид Вессел Дуэ Ф® выпускается в двух лекарственных формах: ампулы 2 мл раствора, содержащие по 600 ЛЕ, и капсулы по 250 ЛЕ (ЛЕ — липосемические единицы — единицы высвобождения лигнопротеинлипазы). Для профилактики преэклампсии у беременных с соматической патологией (гипертоническая болезнь, СД, хронический пиелонефрит) 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 [40]. Терапия преэклампсии в составе комплексного лечения подразумевает на первом этапе внутримышечное введение препарата, 600 ЛЕ в сутки, с переходом на втором этапе на пероральный прием по 250 ЛЕ (в капсулах) дважды в день. Длительность терапии зависит от динамики клинических проявлений.

Из отягощающих беременность факторов следует упомянуть гипертиреозидизм, для которого характерна хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, проявляющаяся в виде субклинической формы ДВС-синдрома [41]. Эффекты применения сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозидизмом, осложненным гипергомоцистеинемией, были связаны с достоверным изменением показателей всех звеньев гемостаза, отражающих нормализацию общего коагуляционного потенциала и фибринолитической системы. Снижение активности внутрисосудистого свертывания крови и агрегации тромбоцитов сопровождалось падением уровня гомоцистеина. Клинические показатели эффективности терапии выражались в устранении симптомов угрозы прерывания беременности [41].

Вессел Дуэ Ф® можно применять в комплексе профилактики осложнений АФС — невынашивания беременности, преэклампсии, СЗРП и др. Второе профилактическое направление состоит в использовании сулодексида в программах ВРТ. Гормональная нагрузка в процессе стимуляции суперовуляции превышает физиологические пределы, поэтому риск тромбоэмболических осложнений в таких циклах существенно растет. При наличии дополнительных тромбофилических факторов следует предусмотреть превентивное назначение антикоагулянтов. В развитии осложнений ВРТ, в том числе синдрома гиперстимуляции яичников, а также в неудачах имплантации, решающая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции [42], следовательно, применение сулодексида более предпочтительно по сравнению с НМГ.

При необходимости антитромботической профилактики у женщин, уже имевших эпизод ВТЭ в анамнезе или входящих в группу высокого риска тромбоза, в схемы терапии также включается сулодексид. Его существенное преимущество по сравнению с НФГ и НМГ состоит в возможности орального применения: сулодексид отличается от гепаринов высокой биодоступностью и эффективен при

приеме внутрь. Сулодексид характеризуется более длительным периодом полувыведения и меньшим риском кровотечения. Применение сулодексида после окончания антикоагулянтной терапии по поводу ВТЭ позволяет существенно снизить риск повторных тромбозов без риска кровотечений [43]. 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.

Таким образом, доказанная клиническая эффективность применения сулодексида с целью коррекции дисфункции эндотелия и профилактики тромбозов делает его перспективным средством для использования в акушерской практике среди пациентов с хроническими заболеваниями (артериальная гипертензия, СД, ожирение и др.), аутоиммунной патологией, тромбофилиями и связанными с ними осложнениями беременности (гестационный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, ПНБ, СЗРП). Развитие перечисленных осложнений свидетельствует о наличии у женщины ранней эндотелиальной дисфункции и (или) латентного сосудистого заболевания (микрососудистых или гемостатических нарушений), и (или) метаболического расстройства. Акушерские осложнения в настоящее время относят к гендер-специфичным факторам кардиометаболического риска у женщин [44], следовательно, расширение применения сулодексида (Вессел Дуэ Ф®) как терапии первой линии гестационных осложнений, обусловленных эндотелиальной дисфункцией и тромбофилической предрасположенностью, может также стать основой профилактики кардиоваскулярной заболеваемости.

Таким образом, рациональное применение антитромботической терапии среди женщин с высоким риском акушерских осложнений может существенно улучшить исходы беременности для матери и новорожденного. Сулодексид в ряду антитромботической терапии занимает особое место. Поскольку основным фактором патогенеза невынашивания беременности

и «больших» акушерских синдромов является эндотелиальная дисфункция, нормализация состояния эндотелия препаратом, прицельно направленным на этот орган, помогает решить значимые клинические задачи акушерства и гинекологии.

Список литературы

- Макашария А. Д., Бреннер Б., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. Системный венозный и артериальный тромбоэмболизм в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА, 2016: 1008 с.
- Struble E, Harrouk W, DeFelice A, Tesfariam B. Nonclinical Aspects of Venous Thrombosis in Pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015; 105 (3): 190–200.
- Han L, Liu X, Li H, et al. Blood Coagulation Parameters and Platelet Indices: Changes in Normal and Preeclamptic Pregnancies and Predictive Values for Preeclampsia. *PLoS ONE*. 2014; 9 (12): e114488.
- Virkus RA, Lokkegaard EC, Bergholt T, Mogenssen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard SH. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106 (2): 304–309.
- Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol* 2016; 77: 361–431.
- Daiber A, Steven S, Weber A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017; 174 (12): 1591–1619.
- Gandley RE, Althouse A, Jeyabalan A, et al. Low Soluble Syndecan-1 Precedes Preeclampsia *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157608.
- Garrido-Gomez T, Ona K, Kapidzic M, et al. Severe pre-eclampsia is associated with alterations in cytotrophoblasts of the smooth chorion. *Development* 2017; 144 (5): 767–777.
- Myatt L, Muralimanoharan S, Maloyan A. Effect of preeclampsia on placental function: influence of sexual dimorphism, microRNA's and mitochondria. *Adv Exp Med Biol* 2014; 814: 133–146.
- Shi Z, Long W, Zhao C, et al. Comparative proteomics analysis suggests that placental mitochondria are involved in the development of pre-eclampsia *PLoS One* 2013; 8 (5): e64351.
- Макаров О. В., Волкова Е. В., Винокурова И. Н., Джохадзе Л. С. Лечение артериальной гипертензии у беременных. Проблемы репродукции. 2011; 6: 87–92.
- Heimrath J, Paprocka M, Czekanski 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): 353–356.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl): e691S–e736S.
- Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic Aspects of Preeclampsia and the HELLP Syndrome. *J Preg* 2014; 2014: 910751.
- Ormesher L, Simcox LE, Tower C, Greer IA. "To test or not to test", the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstet Med* 2017; 10 (2): 61–66.
- Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2015; 2015: 53–60.
- Di Prima FAF, Valenti O, Hyseni E, et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med*. 2011; 5 (2): 41–53.
- Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. An Approach to Differential Diagnosis of Antiphospholipid Antibody Syndrome and Related Conditions. *Sci World J* 2014; 2014: 341342.
- Willis R, Pierangeli SS. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Auto Immun Highlights*. 2011; 2 (2): 35–52.
- Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR 4/MyD 88 pathway. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62 (2): 96–111.
- Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management — An Insight into Future Approaches. *J Immunol Res* 2015; 2015: 951424.
- Adage T, Piccinini A-M, Falsone A, et al. Structure-based design of decoy chemokines as a way to explore the pharmacological potential of glycosaminoglycans. *Br J Pharmacol* 2012; 167 (6): 1195–1205.
- Smythe MA, Prizola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 165–186.
- Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017; 129 (21): 2864–2872.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ, Samama MM. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl): e24S–e43S.
- Морозов К. М., Колбин А. С., Галанкин Т. Л. Сетевой мета-анализ эффективности применения парнапарина для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018; 1: 31–39.
- Hoppenssteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014; 33 (3): 229–235.
- Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 8: 49–65.
- Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014; 33 (3): 243–254.
- Karthikeyan VJ, Lip GY. Endothelial damage / dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front Biosci. (Elite Ed)*. 2011; 1 (3): 1100–1108.
- LaMarca B. Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. *Minerva Ginecol* 2012; 64 (4): 309–320.
- Li T, Liu X, Zhao Z, et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget* 2017; 8(53): 91350–91361.
- Eskens BJM, Vink H, VanTeeffelen. Improvement of Insulin Resistance in Diet-Induced Obese Mice by Sulodexide, an Endothelial Glycocalyx Mimetic. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 2 (2): 1027.
- Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53 (12): 2646–2655.
- Gabryel B, Jarzabek K, Machnik G, et al. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc. Res* 2015; 103: 26–35.
- Попова Т. А., Перфилова В. Н., Жакупова Г. А. и соавт. Влияние сулодексида на функциональное состояние митохондрий плаценты самок крыс с экспериментальной преэклампсией. *Биомедицинская химия* 2016; 62 (5): 572–576.
- Мондоева С. С., Суханова Г. А., Подзолкова Н. М. Применение сулодексида в акушерской практике: обзор литературы. Проблемы репродукции 2008; 2: 73–76.
- Федоренко А. В., Дикке Г. Б. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. *Фарматека* 2015; 3.
- 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): 1245–1253.
- Мозговая Е. В., Аржанова О. Н. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза. Методические рекомендации. СПб: Издательство Н-Л, 2008; 43с.
- Щербаков А. Ю., Меликова Т. А. Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистемии. *Патология*. 2017; 14 (39): 57–56.
- 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.
- 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 (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015; 132 (20): 1891–1897.
- 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): 1243–1262.

