

# Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

## Role of preconception endothelial dysfunction in development of obstetric complications

I. V. Kuznetsova

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

### Резюме

В статье освещены патогенетические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции и ее роль в возникновении гестационных осложнений. Рассмотрены основные задачи прегравидарной подготовки пациентов с заболеваниями, ассоциированными с эндотелиальной дисфункцией. Подчеркивается актуальность раннего выявления факторов риска гестационных осложнений, обусловленных дисфункцией эндотелия, и описываются методы ее косвенной оценки. Приведен перечень мероприятий, направленных на предотвращение клинической реализации эндотелиальной дисфункции, и описаны возможности ее терапевтической коррекции.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, прегравидарная подготовка, осложнения беременности, преэклампсия, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников, сулодексид.

### Summary

The article highlights the pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction formation and its role in the occurrence of gestational complications. The main tasks of the pregravid preparation of patients with diseases associated with endothelial dysfunction are considered. The relevance of early detection of risk factors for gestational complications caused by endothelial dysfunction is emphasized, and methods for its indirect assessment are described. A list of measures aimed at preventing the clinical implementation of endothelial dysfunction is given, and the possibilities of its therapeutic correction are described.

Key words: endothelial dysfunction, pregravid preparation, pregnancy complications, preeclampsia, diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, sulodexide.

Эндотелий — внутренняя выстилка сосудов — выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [1]. Эти функции осуществляются благодаря синтезу большого числа биологически активных веществ, которые условно делятся на четыре группы (табл. 1): 1) факторы, постоянно образующиеся и выделяющиеся из клеток эндотелия (NO, PGI-2); 2) факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся

из него при стимуляции, активации, повреждении (фактор Виллебранда, P-селектин, t-PA); 3) факторы, синтез которых инициируется при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1); 4) факторы, накапливаемые в самом эндотелии (t-PA) либо являющиеся его мембранными рецепторами (тромбомодулин, рецептор протеина С).

Антитромботическая и антикоагулянтная способности эндотелия преобладают над его прокоагулянтными свойствами. Под действием различных

факторов, например, механической травмы сосуда, воздействия эндотоксинов и других компонентов клеточной стенки бактерий, провоспалительных цитокинов, иммунных комплексов, атерогенных стимулов, гомоцистеина и др. [2], то есть в ответ на повреждение или активацию, в эндотелии меняется (увеличивается или снижается) образование перечисленных выше молекул. Если это изменение ввиду слишком сильного повреждения или недостаточного адаптивного ресурса эндотелия выходит за рамки адекват-

Таблица 1  
Основные функции эндотелия и механизмы их осуществления

Функции эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, PGI-2, t-PA, экто-АДФаза, тромбомодулин и др.
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2 и др.
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и другие молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	Эндотелин, NO, PGI-2 и др.
Регуляция роста сосудов	VEGF, FGFb и другие факторы

Примечание: NO — оксид азота, t-PA — тканевой активатор плазминогена, PAI — ингибитор активатора плазминогена, ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии первого типа (CD 54), VCAM-1 — васкулярная молекула адгезии первого типа, PGI-2 — простаглицлин, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, FGFb — фактор роста фибробластов основной.

ного повреждению ответа, оно определяется как эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальная дисфункция создает прокоагулянтный потенциал на поверхности эндотелия и может повлечь за собой расстройства кровообращения в органах, спровоцировать тяжелые ишемические осложнения, привести к нарушениям свертываемости крови со всеми вытекающими неблагоприятными последствиями.

Эндотелиальная дисфункция не является умозрительным понятием, ее вполне можно измерить [3]. К значимым показателям эндотелиоза относят высокие уровни эндотелина-1, фактора Виллебранда и тромбомодулина, которые синтезируются только сосудистой выстилкой. Ряд маркеров эндотелиальной дисфункции рассматриваются как предикторы клинической манифестации сосудистых осложнений и могут применяться, в частности, в акушерской практике для прогнозирования преэклампсии [4].

Негативная роль эндотелиальной дисфункции во время гестации очевидна, так же как и повышенный риск ее возникновения. Нарушение инвазии трофобласта, возникшее по любой причине, затрудняет физиологическую перестройку спиральных артерий и формирует высокую чувствительность сосудистого русла будущей плаценты к прокоагулянтным изменениям гемодинамики материнского организма, которая сохраняется на протяжении всей беременности. Повреждение синцитиотрофобласта и соответственно дисфункция плаценты возникают в результате нарушения целостности щеточной каймы ворсин хориона [5]. При воздействии на более глубокие структуры оголяется базальный слой и даже строма ворсин хориона / плаценты, обнажается коллаген, что обуславливает высвобождение прокоагулянтов и индукторов агрегации тромбоцитов (тромбоксан А<sub>2</sub>, тканевой фактор и др.), а также активацию фактора XII свертывания крови, инициирующего запуск внутреннего пути коагуляции в межворсинчатом пространстве.

Плацента является мощным сосудистым органом, и любые нарушения кровообращения в ней могут привести к нежелательным исходам беременности: от самопроизвольного выкидыша

до антенатальной гибели плода, патогенетически связанных между собой. У пациенток с угрожающим выкидышем в I и II триместрах беременности было обнаружено повышение активности адгезивных протеинов и адгезии тромбоцитов к коллагену, матриксу эндотелиальной интимы, что можно объяснить компенсаторной реакцией эндотелия на начавшуюся отслойку плодного яйца. Но преодоленная угроза потери беременности может оставить за собой след сосудистых нарушений, и на фоне возникшей дисфункции эндотелия плацентарных сосудов повысится риск развития ассоциированных с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) гестационных осложнений, таких как преэклампсия, синдром задержки роста плода (СЗРП), антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преждевременные роды [6–12].

Первичная эндотелиальная дисфункция сосудов плаценты, если таковая вообще существует, является редким феноменом. Обычно плацентарные нарушения становятся результатом существовавшей до беременности предрасположенности, которую реализует гестационный стресс, причем формирование грозных осложнений второй половины беременности патогенетически связано с неадекватной плацентацией в ранние гестационные сроки [12, 13]. Значение неадекватной плацентации и эндотелиальной дисфункции в начале беременности для развития больших акушерских синдромов объясняет неудачи их профилактики, инициируемой во II триместре беременности [14]. Очевидно, что профилактика преэклампсии, СЗРП и преждевременных родов должна начинаться с прекоцепционного периода и включаться в программу прегравидарной подготовки.

Прегравидарная подготовка подразумевает выявление социальных, поведенческих, экологических и медико-биологических факторов риска осложнений беременности и проведение мероприятий по снижению риска путем обучения, консультирования и лечения до наступления беременности [15]. Этот персонализированный комплекс диагностических

и лечебных вмешательств является неотъемлемой частью первичной профилактической помощи женщинам, планирующим зачатие [15, 16].

Группа риска по формированию гестационных осложнений, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, объединяет немалое число заболеваний, среди которых в акушерско-гинекологической практике чаще встречаются синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ожирение, сахарный диабет (СД), хронические воспалительные заболевания почек, аутоиммунные заболевания, а также базовые патофизиологические состояния типа гипергомоцистеинемии.

Очевидно, что в ряду перечисленных патологий наибольшего внимания гинекологов заслуживает СПКЯ по той причине, что ответственность за прегравидарную подготовку таких женщин гинеколог не разделяет с врачами других специальностей. Между тем пациенты с СПКЯ имеют признаки существенных нарушений структуры и функции эндотелия: аномальный диаметр плечевой артерии (базальный и после реактивной гипертермии), аномальную поток-опосредованную дилатацию, утолщение интимы-медиа общих сонных артерий [17]. Концентрации эндотелина-1, PAI-1, VCAM-1, ICAM-1 у больных СПКЯ достоверно повышены по сравнению со здоровыми женщинами сходного возраста и массы тела [18–20]. Эндотелиальная дисфункция, эндотелиальное воспаление, пролиферация эндотелиоцитов и ассоциированные коагуляционные нарушения [21] объясняют повышенный кардиоваскулярный риск, сопровождающий данную эндокринопатию [22] и указывают на высокий риск гестационных осложнений в случае наступления беременности у данной категории больных.

К эндотелиозу у больных СПКЯ приводят множество причин. Самые очевидные из них — гиперандрогенизм и инсулинорезистентность [18]. Эти же патофизиологические феномены вносят вклад в развитие эндотелиальной дисфункции при ожирении и СД. Гиперандрогенемия характерна не только для СПКЯ, но и для ожирения, особенно висцерального, причем в контексте гиперандрогенемии

идет речь не только о повышенном биосинтезе, но и об увеличении биологической активности тестостерона. Высокие уровни свободного тестостерона, в свою очередь, являются независимым предиктором эндотелиальной дисфункции [23], возникающей вне ассоциации с объемом или распределением жировой ткани [24].

Инсулинорезистентность представляет основной патогенетический механизм развития СД 2-го типа, свойственна ожирению и с высокой частотой встречается среди больных СПКЯ. Эффекты СД на сосудистую стенку реализуются прежде всего через гипергликемию, вызывающую окислительный стресс и представляющую тем самым повреждающий фактор для эндотелия [25]. Этот путь формирования эндотелиоза в равной степени присущ СД 1-го и 2-го типов. Но инсулинорезистентность обладает собственным повреждающим эндотелий потенциалом, который связан с уменьшением синтеза NO, увеличением продукции эндотелина-1 и возрастанием экспрессии PAI-1 [26]. Наконец, повышение уровней свободных жирных кислот при СД или ожирении приводит к уменьшению биологической активности NO, повышает сосудистый окислительный стресс, апоптоз эндотелиоцитов и усиливает воспаление [27–29].

Следует отметить, что повышение риска преэклампсии у больных СД, СПКЯ или ожирением дополнительно обуславливается эндокринными факторами. Было показано, что с преэклампсией и тяжестью ее течения связаны дефицит катехол-О-метилтрансферазы и отсутствие 2-метоксиэстрадиола, природного метаболита эстрадиола, уровень которого повышается в III триместре нормально протекающей беременности [30]. Связь гестационных осложнений с нарушениями секреции и метаболизма стероидных гормонов могла бы оправдать назначение лекарственных средств, влияющих на уровни андрогенов и эстрогенных метаболитов в организме, но, к сожалению, применение данных препаратов или невозможно во время беременности, или неэффективно с позиций улучшения не суррогатных показателей, а клинически значимых исходов. Следовательно, стратегия снижения

риска самопроизвольного выкидыша и больших акушерских синдромов должна нацеливаться на механизм, связующий эндокринные и метаболические аномалии с нарушениями течения беременности, то есть на эндотелиальную дисфункцию.

Поскольку значительная часть акушерских осложнений, включая привычный выкидыш, преэклампсию, ПОНРП, СЗРП, реализуются через микроциркуляторные нарушения и повышение тромбообразования в мелких сосудах, пациентам с наличием или высоким риском перечисленных осложнений нередко назначают низкомолекулярные гепарины (НМГ). Но следует помнить, что применение НМГ может быть оправданно только реальным риском венозной тромбэмболии (ВТЭ) и должно учитывать особенности акушерской ситуации, вероятность развития геморрагических осложнений (средняя частота 0,43–1,80 %) и противопоказания к применению данного класса препаратов [31–33]. Исходя из этого, НМГ во время беременности показаны в следующих ситуациях [33]:

- применение антикоагулянтов до беременности (протезированные клапаны сердца, перенесенные ВТЭ, инфаркт миокарда, ишемический инсульт);
- развитие ВТЭ во время беременности;
- тромбофилии с высоким риском тромбоза — дефицит антитромбина (АТ) III, комбинация гетерозиготной мутации протромбина *G20210A* и фактора V Лейдена, гомозиготная мутация фактора V Лейдена, гомозиготная мутация протромбина *G20210A*, антифосфолипидный синдром (АФС).

В акушерской практике, в том числе с профилактической целью, широко применяются антиагреганты — 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

[34]. Ингибитор фосфодиэстеразы дипиридамо́л (суточная доза 75 мг в три приема) подавляет рост концентрации плазменного аденозина и функцию тромбоцитов, тормозя таким образом избыточную агрегацию [34]. Ацетилсалициловая кислота и дипиридамо́л, как монотерапия, не обладают достаточным противотромботическим эффектом, но успешно используются в качестве дополнительного средства в комплексной антитромботической профилактике у пациенток с АФС. Однако применение антиагрегантов с целью первичной профилактики преэклампсии у женщин групп риска не продемонстрировало эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [13].

Ограниченные возможности антиагрегантов и НМГ в профилактике преэклампсии и других осложнений, связанных с ФПН, вполне объяснимы. Мишенью данных средств являются в первую очередь тромбоцитарное или плазменное звено гемостаза, а не сосудистый эндотелий. Безусловно, эндотелий, как часть системы свертывания крови, реагирует на антиагрегантную или антикоагулянтную интервенцию улучшением своих свойств. Но в ситуациях, когда именно эндотелиальная дисфункция представляет собой первичное звено каскада микроциркуляторных нарушений, логично искать для предотвращения его негативных последствий средство, целенаправленно действующее на внутреннюю выстилку сосудов.

Наиболее эффективным методом коррекции эндотелиоза признан член семейства гликозаминогликанов сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) [35] — средство натурального происхождения, представляющее собой смесь из 80-процентной гепариноподобной фракции с высокой аффинностью к АТ III и 20 % дерматана сульфата с аффинностью к кофактору гепарина II. Сулодексид обладает высокой тропностью к эндотелию, где абсорбируется его 90 %, и характеризуется антикоагулянтным, антитромботическим, профибринолитическим и вазопротективным эффектами. Состав препарата обуславливает его значительное отличие от НМГ и высокую безопасность при длительном приеме.

Наряду со слабовыраженным антикоагулянтным действием при парентальном введении при использовании любой лекарственной формы (инъекционной и пероральной) сулодексид стимулирует синтез и секрецию PGI<sub>2</sub>, снижает уровни фибриногена в плазме крови, повышает уровни t-PA и уменьшает содержание PAI-1, обеспечивая тем самым фибринолитическую активность [36]. Применение Вессел® Дуэ Ф сопровождается значительным снижением гиперагрегации тромбоцитов и уровней маркеров эндотелиоза — фактора Виллебранда и циркулирующих эндотелиоцитов. Эффекты лекарственного средства способствуют восстановлению антитромбогенности сосудистой стенки, улучшению реологических свойств крови (снижению вязкости), а усиление экспрессии фермента липопротеин-липазы снижает уровень липидов в крови, обеспечивая дополнительную протекцию сосудов.

Антитромботическая активность — результат всех видов действия, которые сулодексид оказывает на сосудистую стенку (ангиопротекторное действие), фибринолиз (профибринолитическое действие), свертывание крови (слабовыраженное антикоагулянтное действие) и ингибирование адгезии тромбоцитов. При этом антикоагулянтное действие характерно только при парентеральном введении препарата за счет достижения пика концентрации сразу после введения. Через шесть часов после внутривенного введения и после перорального приема концентрации сулодексида в плазме крови сравниваются и держатся на аналогичном уровне на протяжении суток.

Особенность и преимущество сулодексида перед НМГ или антиагрегантами состоит, таким образом, в его выраженном действии на эндотелий [37], независимо от антитромботических эффектов и восстанавливаемом поврежденный гликокаликс и внутриклеточный матрикс, а также антипролиферативном, противовоспалительном, антиоксидантном, антипротеолитическом и антиишемическом свойствах [36]. Кроме того, эффект вазопротекции обусловлен способностью сулодексида повышать отрицательный заряд и антиагрегационную активность эндотелиоцитов, увеличивая их рези-

стентность к воздействию гомоцистеина, медиаторов воспаления, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, одновременно ингибируя адгезию тромбоцитов и лейкоцитов [38, 39]. Некоторые эффекты сулодексида особенно важны при заболеваниях, связанных с дисфункцией эндотелия. Положительное влияние сулодексида на гликокаликс рассматривается как один из механизмов ангиопротекции у пациентов с СД [40–42]. Антиоксидантное действие препарата полезно при СД, ожирении, СПКЯ и других состояниях, ассоциированных с окислительным стрессом [43]. Влияние сулодексида на плаценту при экспериментальной преэклампсии [44] связано с улучшением процессов окислительного фосфорилирования и повышением функциональной активности митохондрий.

Клиническая практика применения сулодексида акцентирована, главным образом, на кардиоваскулярную патологию [36], но за последние годы накопилось достаточное количество работ, указывающих на возможность применения препарата в акушерской практике. Изучение возможностей профилактики осложнений со стороны плода у женщин с гестационной артериальной гипертензией [45] показало, что включение сулодексида (Вессел® Дуэ Ф) в дозе 250 ЛЕ (ЛЕ — липосемические единицы — единицы высвобождения липопротеинлипазы) дважды в сутки внутрь на протяжении 25–30 дней в комплекс традиционного антигипертензивного лечения уменьшало относительный риск развития ФПН на 63%. Недавний систематизированный обзор и мета-анализа показали, что сулодексид статистически значимо снижает уровни артериального давления у пациентов с гипертензией, а также уменьшает альбуминурию / протеинурию [46]. Применение препарата у беременных с СД 1-го типа приводит к значительному снижению повышенной агрегационной функции тромбоцитов, уменьшению уровней маркеров эндотелиальной дисфункции, в том числе фактора Виллебранда, количества циркулирующих эндотелиоцитов. Сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) был более эффективен, чем НМГ, у беременных с СД или хроническим пиелонефритом в отношении уменьшения проявлений и тяжести преэклампсии.

Применение сулодексида рекомендуется в комплексной терапии и профилактике преэклампсии у беременных с СД и воспалительными заболеваниями почек: при диагностированной преэклампсии препарат может быть рекомендован сначала внутримышечно по 600 ЛЕ однократно в сутки с последующим переходом на пероральный прием по 250 ЛЕ (в капсулах) дважды в день, возможно начинать терапию сразу с пероральной формы. С целью профилактики развития заболевания у пациенток с его начальными признаками сулодексид назначается в капсулах по 250 ЛЕ два раза в день. Длительность курса терапии зависит от динамики клинических проявлений преэклампсии. Описано также профилактическое назначение сулодексида в капсулах по 250 ЛЕ дважды в день, начиная со II триместра, беременным с соматической патологией: гипертоническая болезнь, СД, хронический пиелонефрит. Перспективным направлением применения сулодексида следует считать системные заболевания соединительной ткани, сопровождаемые эндотелиальной дисфункцией и высоким риском гестационных осложнений вплоть до материнской смертности [47].

Отдельного упоминания среди факторов, влияющих на гемостаз, заслуживают тиреоидные гормоны, способные воздействовать не только на функциональную активность тромбоцитов, но и регулировать интенсивность плазменного и тканевого фибринолиза. Беременные с гипертиреозом входят в группу риска по формированию осложнений, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, и их клинический портрет характеризует хронометрическая и структурная гиперкоагуляция в виде субклинической формы ДВС-синдрома, приводящая к осложненному течению беременности, родов и патологическому состоянию плода [48]. Эффекты применения сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозом, осложненным гипергомоцистеинемией, включали существенное изменение показателей всех звеньев гемостаза, в частности нормализацию показателей общего коагуляционного потенциала и фибринолитической системы, снижение

активности внутрисосудистого свертывания крови и агрегации тромбоцитов, а также уровня гомоцистеина. Клиническая эффективность терапии выражалась в устранении симптомов угрозы прерывания беременности [48].

В нынешней клинической практике использования сулодексида в акушерстве и гинекологии существует по меньшей мере два серьезных дефекта. Развитие преэклампсии, СЗРП и других осложнений, обусловленных ФПН, связано с дисфункцией плаценты на самых ранних этапах ее развития. Сулодексид активно применяется в комплексной терапии кардиоваскулярных и других заболеваний вне беременности, а также для профилактики гестационных осложнений, начиная со II триместра беременности. Таким образом, принципиально важный для нормального течения беременности момент имплантации и ранней плацентации остается уязвимым для действия факторов, нарушающих функцию эндотелия, и это предопределяет относительно низкую эффективность поздно начатых профилактических мероприятий. Второй причиной недостаточного эффекта профилактики акушерских осложнений следует считать недооценку широты спектра заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией. И если СД, артериальная гипертензия или заболевания почек рассматриваются в ряду патологий, требующих назначения сулодексида, в том числе преконцепционного, то СПКЯ и ожирение по-прежнему остаются за пределами показаний к применению сулодексида на этапе прегравидарной подготовки, несмотря на многочисленные данные о наличии у этой категории пациентов эндотелиальной дисфункции.

В контексте лечения СПКЯ применение сулодексида обретает еще большую актуальность во время стимуляции яичников, особенно в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Имплантация сама по себе сопровождается выраженным свободно-радикальным окислением и увеличением риска окислительного стресса [8], что усугубляется стимуляцией суперовуляции, делающей окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию практически неизбежными. Гормональная нагрузка в процессе

индукции суперовуляции повышает риск тромбоэмболических осложнений, поэтому при наличии у пациентки дополнительных факторов, определяющих вероятность тромбоза, следует предусмотреть превентивное назначение антикоагулянтов. Применение программ ВРТ связано также с повышенным риском нарушений ранней плацентации [8]. Но в развитии осложнений ВРТ, в том числе синдрома гиперстимуляции яичников, неудачах имплантации, и акушерских осложнений, решающая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, поэтому применение сулодексида выглядит более предпочтительно по сравнению с НМГ.

Даже в ситуациях антитромботической профилактики у женщин, уже имевших эпизод ВТЭ в анамнезе или входящих в группу высокого риска тромбоза, решение о методе терапии может быть принято в пользу сулодексида, опыт успешного использования которого у беременных с крайне высоким риском тромбоза существует. Значимое преимущество сулодексида перед 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. В ряде работ было показано отсутствие тератогенного эффекта лекарственного средства, что позволяет его применять на ранних сроках беременности.

Оригинальный препарат сулодексида, Вессел® Дуэ Ф, выпускается в двух лекарственных формах: ампулы 2 мл раствора, содержащие по 600 ЛЕ, и капсулы по 250 ЛЕ. Для профилактики развития преэклампсии в настоящее время рекомендуется назначение сулодексида (Вессел® Дуэ Ф) в капсулах по 250 ЛЕ 2–3 раза в день в течение 3–4 недель несколькими курсами — в 14, 20 и 30 недель беременности прежде всего беременным с соматической патологией: гипертонической болезнью, СД, хроническим пиелонефритом. Существующая концепция применения сулодексида нуждается в пересмотре. Во-первых, следует расширить круг пациентов, для которых прием сулодексида принесет пользу в виде снижения риска акушерских осложнений,

включив в него больных СПКЯ, ожирением, связанным с нарушениями углеводного и (или) жирового обмена, внутренними болезнями, доказанно ассоциированными с эндотелиальной дисфункцией. Во-вторых, сулодексид должен назначаться периконцепционно, начиная с потенциально фертильного цикла, и прерывать его прием по факту наступления беременности не следует. Проведение прегравидарной подготовки не отменяет возможность назначения сулодексида для профилактики гестационных осложнений в суточной дозе 250 ЛЕ, начиная со II триместра беременности. Сулодексид тем более показан перечисленным категориям лиц в случае, если прегравидарная подготовка не осуществлялась. Разумеется, для подтверждения преимуществ раннего и более широкого применения сулодексида необходимо продолжение клинических исследований.

Высокая клиническая эффективность применения сулодексида с целью коррекции дисфункции эндотелия и профилактики тромбозов делает его перспективным средством для использования при хронических заболеваниях (артериальная гипертензия, СД, ожирение и др.), аутоиммунной патологии, тромбофилиях и связанных с ними осложнений беременности (гестационный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, привычный выкидыш, СЗРП). Важным аспектом применения сулодексида у беременных женщин следует признать возможность риска сердечно-сосудистых заболеваний в более старших возрастных периодах. Развитие гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией, относятся к гендерспецифичным факторам кардиометаболического риска у женщин [49]. Следовательно, расширение применения сулодексида (Вессел® Дуэ Ф) как терапии первой линии гипертензии беременных, преэклампсии, привычного выкидыша, СЗРП, АФС может стать основой снижения кардиоваскулярной заболеваемости у женщин в целом.

Таким образом, в настоящее время стала совершенно очевидной необходимость пересмотра концепции профилактики больших акушерских синдромов как по времени ее инициации, так и по используемым средствам.

Факторы риска гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией, известны. Средства, способные решить задачу улучшения функционирования сосудистого эндотелия при всех ограничениях, которые накладывают на их использование беременностью, существуют. Временные параметры проведения профилактических мероприятий в целом обозначены. Остается только подтвердить или опровергнуть текущую гипотезу с помощью клинических исследований.

#### Список литературы

- Chatterjee Sh. Endothelial Mechanotransduction, Redox Signaling and the Regulation of Vascular Inflammatory Pathways. *Front Physiol.* 2018; 9: 524.
- Daiber A, Steven S, Weber A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017; 174 (12): 1591–1619.
- Butt M, Dwivedi G, Blann A, Khair O, Lip GY. Endothelial dysfunction: Methods of assessment & implications for cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 2010; 16: 3442–3454.
- Gandley RE, Althouse A, Jayabalan 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.
- 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.
- Lash GE, Ansari T, Bishop P. IFPA Meeting 2008 Workshop Report. *Placenta* 2009; 30 (Suppl A): S4–14.
- 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.
- Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol* 2016; 77: 361–431.
- 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.
- Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Ann Rev Pathol.* 2010; 5: 173–192.
- Villa PM, Kajantie E, Raikonen K, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013; 120 (1): 64–74.
- Доброхотова Ю. Э., Боровкова Е. И. Прегравидарная подготовка: цели, задачи, возможности. *Эффективная фармакотерапия* 2017; 13: 14–18.
- Moos MK, Dunlop AL, Jack BW, et al. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (6): S280–S289.
- Mazza D, Chapman A, Michie S. Barriers to the implementation of preconception care guidelines as perceived by general practitioners: a qualitative study. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 36.
- Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, et al. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 438–46.
- Moran LJ, Cameron JD, Strauss BJ, Teede HJ. Vascular function in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2011; 26: 2192–2199.
- Palomba S, Falbo A, Giallauria F, et al. Effects of metformin with or without supplementation with folate on homocysteine levels and vascular endothelium of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2010; 33: 246–251.
- Rajendran S, Willoughby SR, Chan WP, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. *Atherosclerosis.* 2009; 204: 509–514.
- Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukariadis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2011; 17: 741–760.
- Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandaraki E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 2038–2049.
- Pepene CE. Evidence for visfatin as an independent predictor of endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 119–25.
- Sprung VS, Jones H, Pugh CJ, et al. Endothelial dysfunction in hyperandrogenic polycystic ovary syndrome is not explained by either obesity or ectopic fat deposition. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126: 67–74.
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: o121.
- Muniyappa R, Sowers JR. Roles of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013; 14: 5–12.
- Zhang X, McGeoch SC, Johnstone AM, et al. Platelet-derived microparticle count and surface molecule expression differ between subjects with and without type 2 diabetes, independently of obesity status. *J Thromb Thrombolysis.* 2014; 37: 455–63.
- Li H, Li H, Bao Y, Zhang X, Yu Y. Free fatty acids induce endothelial dysfunction and activate protein kinase C and nuclear factor- $\kappa$ B pathway in rat aorta. *Int J Cardiol* 2011; 152 (2): 218–224.
- Mathew M, Tay E, Cusi K. Elevated plasma free fatty acids increase cardiovascular risk by inducing plasma biomarkers of endothelial activation, myeloperoxidase and PAI-1 in healthy subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 9.
- Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature.* 2008; 453 (7198): 1117–1121.
- Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2: CD001689.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Reducing the risk of venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-to-Guideline No. 37a, 2015; 40p.
- Российское общество акушеров-гинекологов. Анестезия и интенсивная терапия у пациентки, получающей антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ, 2018; 47 с.
- 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.
- Hoppensteadt 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.
- Karhikeyan 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 glyco-calyx 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.
- Полова Т. А., Перфилова В. Н., Жакупова Г. А. и соавт. Влияние сулодексида на функциональное состояние митохондриальной плаценты самок крыс с экспериментальной преэклампсией. *Биомедицинская химия* 2016; 62 (5): 572–576.
- 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.
- Iozza I, Cianci S, Di Natale A, et al. Update on systemic lupus erythematosus pregnancy. *J Prenat Med* 2010; 4 (4): 67–73.
- Щербачков А. Ю., Меликова Т. А. Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии. *Патология.* 2017; 14 (39): 57–56.
- 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.



# РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ

● **ОКАЗЫВАЕТ**  
эндотелиопротективное  
действие<sup>1,2</sup>

● **ПРЕПЯТСТВУЕТ**  
развитию микротромбозов  
плаценты<sup>3</sup>

● **УЛУЧШАЕТ**  
исходы беременности<sup>4,5</sup>



## Показания к применению

- тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами);
- лечение гепарининдуцированной тромботической тромбоцитопении, поскольку препарат не вызывает и не усугубляет ее.

## Противопоказания

- гиперчувствительность;
- геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови;
- беременность (I триместр).

## Применение при беременности и кормлении грудью

При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у пациенток с диабетом типа I во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных.

1. Cocceri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular disease, implications for treatment. Drug Design Development Ther 2013; 8: 49–65. 2. Masola V. et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. Int Angiol. 2014 Jun;33 (3): 243–54. 3. Путилова Н. В. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Патогенетические основы прогнозирования и профилактики неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с врожденной и приобретенной тромбофилией», 2011 г. 4. Dola L.L., Henyk N. I. Optimization of management tactics of women with fetal loss syndrome against the background of thrombophilia // The Pharma Innovation Journal 2017; 6 (2): 172–173. 5. Баркаган З. С. и др. Сулодексид и его применение в акушерской практике. Тромбоз, гемостаз и реология, №1 (33), февраль 2008 г.