

М. С. ЗАЙНУЛИНА, Н. Н. ПЕТРИЦЕВ

Кафедра акушерства и гинекологии,  
кафедра патологической физиологии  
Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета  
им. акад. И. П. Павлова

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЕЕ МАРКЕРЫ ПРИ ГЕСТОЗЕ

**В статье приводятся обзор литературы и собственные данные авторов, показывающие роль эндотелинов, эндотелий-релаксирующего фактора, фактора некроза опухолей, фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена, эндотелиоцитов в патогенезе гестоза.**

**Эти маркеры эндотелиальной дисфункции имеют большое значение в диагностике и контроле эффективности терапии гестозов.**

*В настоящее время внимание исследователей все чаще привлекает комплекс изменений функционального состояния эндотелия, являющихся одним из основных звеньев патогенеза гестоза. Повреждение и последующая за ним дисфункция эндотелия приводят к нарушению таких эндотелий-зависимых механизмов, как регуляция сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости, поддержание баланса между тромботическим потенциалом сосудистой стенки и ее тромборезистентностью и др., что лежит в основе развития основных проявлений гестоза - гипертензии, протеинурии, отеков, маточно-плацентарной недостаточности, изменений со стороны свертывающей системы крови. В итоге нарушается микрорегуляция в жизненно важных органах с развитием полиорганной недостаточности. В основе дисфункции эндотелия, по мнению большинства авторов, лежит ишемия плаценты, развивающаяся вследствие недостаточной инвазии спиральных артерий. Причины нарушенной инвазии трофобласта при гестозе недостаточно ясны. Вероятно, наиболее важное значение имеют иммунные изменения, играющие видную роль в патогенезе гестоза [2, 16, 29].*

*Имеются многочисленные данные о роли дисфункции эндотелия и маркеров в патогенезе гестоза. Уменьшение секреции простаглицлина, эндотелиального релаксирующего фактора и абсолютное или относительное увеличение продукции тромбксана А<sub>2</sub> и эндотелина являются ведущими факторами в патогенезе гипертензии при беременности [14, 15].*

*Показано, что изменения продукции простаглицлина и тромбксана А<sub>2</sub> не только влияют на системный кровоток, но и способствуют увеличению периферического сопротивления в маточно-плацентарном бассейне. У беременных с гестозом выявлено наличие положительной корреляционной связи между систолическим и диастолическим АД, индексом резистентности в маточных артериях, а также уровнем экскреции метаболитов простаглицлина [14].*

*Одними из основных факторов, регулирующих сосудистый тонус, являются эндотелины. В реализации сосудосуживающего эффекта эндотелина при гестозе играют роль как повреждение эндотелия, так и повышенная чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и серотонину. Имеются данные о влиянии эндотелинов на коронарные и церебральные сосуды, на центральную регуляцию АД. Увеличенный уровень эндотелинов наблюдается при стрессе, атеросклерозе, ишемической болезни сердца. Эндотелины играют важную роль в регуляции тонуса сосудов маточно-плацентарного бассейна. Они оказывают констрикторное влияние на плацентарные сосуды и сосуды пуповины, причем это действие наиболее выражено при дезэндотелизации [17, 25], то есть их эффект на гладкомышечные клетки сосудов является прямым. Кроме констрикторного действия на сосуды маточно-плацентарного бассейна, эндотелины могут способствовать нарушению кровотока в них, вызывая гипертонус матки, поскольку миоциты чувствительны к эндотели-*

нам. Высокой чувствительностью к эндотелину обладают почечные артерии [28]. С помощью методов электронной и световой микроскопии была доказана ключевая роль деструкции эндотелия с его последующей дисфункцией в развитии повреждений почек при гестозе, что приводит к уменьшению почечного кровотока, клубочковой фильтрации и экскреции натрия.

Большое внимание в современных исследованиях функционального состояния эндотелия при гестозе уделяется еще одному маркеру повреждения эндотелия - эндотелиальному релаксирующему фактору, представляющему особый оксид двувалентного азота [22, 24]. Он является синергистом простаглицина, а также способствует реализации сосудосуживающего эффекта ацетилхолина, гистамина, брадикинина. Рядом исследователей при гестозе второй половины беременности показано уменьшение активности фермента, иницирующего синтез оксида азота в различных клетках, например, в тромбоцитах, а также в терминальных ворсинах хориона и синцитиотрофобласте [12, 18]. Высказано предположение, что при гестозе происходит быстрая инактивация оксида азота под действием свободного гемоглобина, содержание которого при гестозе повышено [26].

Основной причиной нарушения синтеза и секреции эндотелиальных сосудорасширяющих факторов при гестозе является повреждение сосудистой стенки, особенно в области маточно-плацентарного бассейна. Повреждению сосудистой стенки при гестозе способствуют активация перекисного окисления липидов [29], а также накопление в сосудистой стенке липопротеидов очень низкой плотности [7]. Местом образования большого количества свободных радикалов является, вероятно, плацента, в которой синтезируется большое количество липидных перекисей [1]. Определенная роль в повреждении эндотелия отводится продуцируемому эндотелием сосудов плаценты фактору не-

кроза опухолей, содержание которого в крови при гестозе повышено [30]. Существенное значение в развитии дисфункции эндотелия при гестозе могут иметь и нейтрофильные лейкоциты, способствующие активации тромбоцитарно-эндотелиального и тромбоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия [20, 29].

Многие маркеры эндотелиальной дисфункции принимают участие в формировании тромбозного потенциала и тромборезистентности сосудов. При гестозе преобладание тромбозного потенциала сосудистой стенки, зависящего от образования тканевого тромбопластина, коллагена, фибронектина, фактора Виллебранда, тромбоксана А<sub>2</sub>, а также веществ, активирующих фибринолиз, тормозящих адгезию и агрегацию тромбоцитов (простаглицин, простаглицандин Е<sub>1</sub>, оксид азота) и обеспечивающих антикоагулянтную активность сосудистой стенки (сульфатированные протеогликаны, антитромбин III, система протеина С), приводят к избыточному тромбообразованию, адгезии и агрегации тромбоцитов [3, 4].

Определение маркеров повреждения сосудистой стенки при гестозе имеет большое практическое значение, поскольку позволяет клиницисту провести раннюю диагностику, оценку степени тяжести гестоза и осуществить контроль над эффективностью проводимой терапии.

Нами также проводилось определение таких маркеров повреждения эндотелия как фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена и циркулирующие в крови клетки эндотелия, динамика которых и роль в патогенезе гестоза были неясны [5,9]. Выбор этих маркеров повреждения сосудистой стенки определялся как их высокой информативностью, так и доступностью для любого родовспомогательного учреждения методик, использованных для их определения. Было обследовано 255 пациенток, в том числе 10 небеременных, 40 женщин

с физиологическим течением беременности и 205 беременных с гестозом с различными клиническими проявлениями и степенью тяжести. Для определения содержания фактора Виллебранда использовали метод непрямого твердофазного иммуноферментного анализа с помощью первых отечественных образцов моноклональных антител к фактору Виллебранда [6]. Уровень тканевого активатора плазминогена определялся фотометрическим методом, содержание клеток эндотелия в крови подсчитывали методом Hladovec Y. et al. (1973) [21], внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов исследовали по модифицированному методу Wu и Hoak [8].

Результаты наших исследований показали, что при доношенном сроке физиологически протекающей беременности происходит умеренное увеличение содержания фактора Виллебранда в крови, что свидетельствует о нарастании тромбозного потенциала сосудистой стенки. При развитии гестоза содержание фактора Виллебранда значительно возрастало (при преэклампсии на 110%) и не коррелировало со степенью тяжести гестоза, что, однако, по нашим наблюдениям, не сопровождалось столь же значительным увеличением внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Это может быть связано с избыточной продукцией эндотелиальными клетками при тяжелом гестозе функционально малоактивных мультимеров фактора Виллебранда, в пользу чего свидетельствует снижение ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациенток с преэклампсией. Динамика уровня тканевого активатора плазминогена была аналогичной. У беременных с преэклампсией наблюдался значительно более низкий уровень тканевого активатора, чем у обследованных с нефропатией.

Важным патогенетическим фактором развития комплекса нарушений, называемых эндотелиальной дисфункцией при гестозе, может быть нарушение целостности

эндотелиальной выстилки микрососудов, обнажение субэндотелиальных структур, что, в свою очередь, инициирует адгезию и агрегацию тромбоцитов и тромбогенез. Определение в крови циркулирующих клеток эндотелия [21] было предложено нами для оценки степени повреждения стенки при гестозе беременных. Метод является простым, информативным, не требует материальных затрат и специальной подготовки персонала. Увеличение циркулирующих в крови эндотелиоцитов наблюдалось рядом исследователей у больных с различной патологией сосудов, например, у пациентов с периферическими сосудистыми расстройствами [27], при хронической никотиновой интоксикации [10]. При гестозе мы выявили увеличение содержания циркулирующих эндотелиоцитов, коррелировавшее со степенью тяжести гестоза и уровнем протеинурии у обследованных женщин.

Определение циркулирующих в крови клеток эндотелия не только способствует диагностике и определению степени тяжести гестоза, но и позволяет оптимизировать выбор лекарственных препаратов, используемых в комплексной терапии гестоза, с точки зрения их влияния на эндотелий, дисфункция которого является одним из основополагающих звеньев патогенеза этой патологии.

Мы полагаем, что одной из задач, решаемых при патогенетической терапии позднего токсикоза, является необходимость "стабилизации" клеток эндотелия. В литературе содержится крайне мало сведений о лекарственных препаратах, уменьшающих процессы деэндотелизации. Так, Hladovec Y. et al. [21] с целью достижения эндотелиопротекторного эффекта применяли гепарин, который вводили крысам в высоких дозах в течение трех дней. Гепарин статистически достоверно уменьшал количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов после введения повреждающего эндотелий химического агента (цитрат

натрия) по сравнению с контрольными животными. В проведенном нами исследовании изучалось влияние низкомолекулярного гепарина (Fraxiparine, фирма "Sanofi"), широко применяемого в настоящее время в акушерской практике в качестве заместителя традиционного гепарина для профилактики тромбоэмболических осложнений [13, 19, 23], на содержание слущенных клеток эндотелия в крови после ишемии нижних конечностей. Количество циркулирующих эндотелиоцитов в крови лабораторных животных после ишемии нижних конечностей на фоне предварительного введения низкомолекулярного гепарина в средних терапевтических дозах в течение трех дней было в 3.7 раза ниже, чем у контрольных животных.

С целью определения влияния общепринятой терапии гестоза на содержание фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена и циркулирующих в крови клеток эндотелия нами было обследовано 185 беременных, из них 67 с нефропатией I степени, 56 - с нефропатией II степени, 35 - с нефропатией III степени и 27 женщин с преэклампсией. Все пациентки с гестозом в зависимости от метода лечения были разделены на группы, сопоставимые по данным анамнеза и степени тяжести гестоза. 46 беременных получали клофелин в суточной дозе 0.15-0.30 мг. Курс магнезиальной терапии (первая, а в ряде случаев и вторая инъекции внутривенно капельно со скоростью около 2 г/ч, последующие две-три - внутримышечно, курсовая доза 25.5-27 г сухого вещества) проводился 42 женщинам. 59 беременным в комплексное лечение гестоза были включены и клофелин, и сульфат магния. 38 пациенткам проводилось лечение спазмолитиками (дибазол, папаверин, эуфиллин) и седативными препаратами. Средства, целенаправленно влияющие на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, не использовались. Результаты проведенного исследования показали, что

ни в одной из групп обследованных женщин достоверных изменений содержания фактора Виллебранда и уровня тканевого активатора плазминогена не было. Однако во всех трех группах беременных, получавших клофелин и сульфат магния, в отличие от лечения спазмолитиками, количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов уменьшилось после лечения в 2 раза. Механизм эндотелиопротекторного действия клофелина и сульфата магния недостаточно ясен. По-видимому, он является неспецифическим и связан с расширением сосудов, снижением общего периферического сопротивления, улучшением перфузии тканей и органов, уменьшением агрегации тромбоцитов, а также с улучшением маточно-плацентарного кровообращения под действием этих препаратов, что и было выявлено у пациенток, получавших клофелин и сульфат магния при доплерометрии кровотока в маточных артериях.

Существенным является также тот факт, что и клофелин, и сульфат магния приводили к уменьшению прижизненной внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, однако лишь сочетанное их применение способствовало развитию быстрого и стойкого антиагрегантного эффекта, что сопровождалось наиболее значительным уменьшением протеинурии и, следовательно, степени выраженности сосудистых расстройств.

Таким образом, определение маркеров повреждения эндотелия (фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена и циркулирующих в крови клеток эндотелия) способствует не только диагностике и определению степени тяжести гестоза, но и открывает перспективы поиска лекарственных средств, обладающих специфическим эндотелиопротекторным действием, применение которых сможет замедлить либо приостановить развитие каскада патофизиологических изменений, инициируемых повреждением сосудистой стенки.

## Литература

1. Айламазян Э.К.  
Антиоксиданты в комплексной терапии позднего токсикоза беременных и связанной с ним хронической гипоксии плода // *Акуш. и гинекол.* —1991. —№3 —С. 30-33.
2. Айламазян Э.К., Тарасова М.А.  
Иммунологические методы прогнозирования и диагностики позднего токсикоза беременных // *Акуш. и гинекол.* —1986. —№6 —С.39-41.
3. Зазерская И.Е.  
Определение функциональной и метаболической активности тромбоцитов при позднем токсикозе // Автореф. дис... к.м.н. —Л., 1991. —С. 21.
4. Петрищев Н.Н.  
Тромборезистентность сосудов. —СПб, "АНТ-М", 1994 —С. 130.
5. Репина М.А., Коньчева Е.А.  
Состояние гемостаза у беременных с гестозом // *Актуальные вопросы службы крови и трансфузиологии.* —СПб, 1995. —С. 157-159.
6. Торопова Б.Г., Горностаев В.С., Данилов О.А., Нягулов Д.Ф. и др.  
Иммуноферментный анализ фактора Виллебранда с использованием моноклональных антител. // *Лаб. дело.* —1990. —№10— С. 52-55.
7. Arbogast B.W., Leeper S.C., Merrick R.D. et al. Which plasma factors bringth about disturbance of endothelial function in preeclampsia? // *Lancet.* —1994—Vol. 343. —P.3400-341.
8. Bowry S. K., Prentice C. R. M., Courtney J. M. A modification of the Wu and Hoak method for the determination of platelet aggregates and platelet adhesion // *Thromb. Haemost.* —1985. —Vol. 53, № 3. —P. 381-385.
9. Caron C., Goudeman J., Marey A., Beage D. et al. Are haemostatic and fibrinolytic parametres predictors of preeclampsia in pregnancy-associated hypertension? // *Thromb. Haemost.* —1991. —Vol. 66, № 4. —P.4KM14.
10. Davis J. W., Shehon L., Eigenberg D.A., Hignite C.E. et al. Effects of tobacco and nontobacco cigarette smoking on endothelium and platelete // *Clin. Pharmacol. Ther.* —1985. —Vol.37 —P.529-533.
11. De Jager C.A., Shephard E.G., Robson S.C., Jaskiewicz K. et al. Degradation of fibronectin in association with vascular endothelial disruption in preeclampsia // *J. Lab. Clin. Med.* —1995. —Vol. 125. —№ 4. —P. 522-530.
12. Delacretaz E., de Quay N., Waeber B., Vial Y. et al. Differential nitric oxide synthase activity in human platelets during normal pregnancy and preeclampsia // *Clin. Sci. Colch.* —1995. —Vol. 88. —№ 6. —P. 607-610.
13. Dulitzki M., Pauzner R., Langevitz P., Pras M. et al. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies // *Obstet. Gynecol.* —1996. —Vol. 87. —№ 3. —P. 380-383.
14. Friedman S. A. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins // *Obstet. Gynecol.* —1988. —Vol.71. —P. 122-137.
15. Friedman S.A., Lubarsky S.L., Ahokas R.A., Nova A. Preeclampsia and related disorders. Clinical aspects and relevance of endothelin and nitric oxide // *Clin. Perinatol.* —1995. —Vol.22. —№ 2. — P. 343-355.
16. Fournier A., Fievet P., el Esper I., el Esper N. et al. Hypertension et grossesse. Diagnostic, physiopathologie et traitement // *Schweiz. Med. Wochenschr.* —1995. —Vol.125. —№ 47. —P. 2273-2298.
17. Furuhashi N., Kimura H., Nagae H., Yajima A. Maternal plasma endothelin levels and fetal status in normal and preeclamptic pregnancies // *Gynecol. Obstet. Invest.* —1995. —Vol.39. —N. 2 — P.88-92.
18. Ghabour M.S., Eis A. L., Brockman D.E., Pollock J.S. et al. Immunohistochemical characterization of placental nitric oxide synthase expression in preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* —1995. —Vol. 173. —№ 3. —P. 687-694.
19. Gillis S., Shushan A., Elder A. Use of low molecular weight heparin for prophylaxis and treatment of thromboembolism in pregnancy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* —1992. —Vol.39. —№ 4. —P. 297-301.
20. Greer I.A., Leask R., Hodson B.A., Daves J. et al. Endothelin, elastase and endothelial dysfunction in preeclampsia // *Lancet.* —1991. —Vol. 337 —P.558.
21. Hladovec J., Rossmann P. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their count in rats // *Thromb. Res.* —1973 —Vol.3. —P. 663-674.
22. Ignarro L.J. Physiological significansc of nitric oxide // *Semin. Perinatal.* —1991. —Vol.15. —P. 20-26.
23. Melissari E., Parker C.J., Wilson N.V., Monte G. et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy // *Thromb. Haemost.* —1992. —Vol. 68. —№ 6. —P.652-656.
24. Pinto A., Sorrentino R., Sorrentino P. et al. Endothelial derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension // *Am. J. Obstet. Gynecol.* —1991. —Vol. 164 —P. 507-513.
25. Sabry S., Mondon P., Levy M., Ferre F. et al. Endothelial modulation of vasoconstrictor responses to endothelin-1 in human placental stem villi small arteries // *Br. J. Pharmacol.* —1995. —Vol.115. —№ 6—P. 1038-1042.
26. Sarrel P.M., Lindsay D.C., Poole-Wilson P.A. et al. Hypothesis: inhibition of endothelium-derived relaxing factor by haemoglobin in the pathogenesis of preeclampsia // *Lancet.* —1990. —Vol. 336. —P. 1030-1032.
27. Sinzinger H., Virgolini I., Fitscha P., Rauscha F. et al. Stabilization of endothelial lining and decrease in circulating endothelial cells one mechanism underlying the clinical action of PGE1 ? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* —1988. —Vol. 25. —P. 775-776.
28. Tomobe Y., Miyauchi T., Saito A., Yanagisawa M. et al. Effects of endothelin on the renal artery from spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats // *Europ. J. Pharmacol.* —1988. —Vol. 152. —№ 3. —P. 373-374.
29. Vinatier D., Prolongeau J.F., Dufour P., Tordjeman N. Physiopathologie de la preeclampsie: place de l'immunologie // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris.* —1995. —Vol. 24. —№ 4. —P. 387-399.
30. Vince G.S., Starkey P.M., Austgulen R., Kwiatkowski D. Interleukin-6, tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor receptors in women with preeclampsia // *Br. Y. Obstet. Gynaecol.* —1995. —Vol. 102. —№ 1. —P. 20-25.