

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, М.С. ЗАЙНУЛИНА, Н.Н. ПЕТРИЩЕВ

Кафедра акушерства и гинекологии  
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург

## К ВОПРОСУ О МАРКЕРАХ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ ПОЗДНЕМ ГЕСТОЗЕ

**Изучено содержание в крови маркеров повреждения сосудистой стенки (фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена, циркулирующих в крови клеток эндотелия), а также внутрисосудистая агрегация тромбоцитов и маточно-плацентарный кровоток у 205 пациенток, среди которых женщины с физиологическим течением беременности и с поздним гестозом различной степени тяжести.**

**Показано важное значение исследования маркеров повреждения эндотелия для диагностики, определения степени тяжести и контроля за эффективностью терапии беременных с поздним гестозом.**

**Клофелин и сульфат магния, применяемые для лечения беременных с поздним гестозом как самостоятельно, так и в сочетании, обладают эндотелиопротекторным действием, поскольку приводят к достоверному уменьшению содержания в крови маркера сосудистых расстройств – циркулирующих клеток эндотелия, а также уменьшают внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов и улучшают маточно-плацентарный кровоток.**

*Известно, что в основе нарушений микроциркуляции в жизненно важных органах при позднем гестозе лежат такие основные взаимосвязанные между собой патогенетические механизмы, как сосудистые и волевические расстройства, а также диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Развитие сосудистых расстройств и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при позднем гестозе во многом связано с активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, изменения в котором часто предшествуют клиническим проявлениям гестоза. Повышение агрегационно-адгезивной функции тромбоцитов предрасполагает к развитию внутрисосудистого тромбообразования и вазоконстрикции, способных вызвать блокаду микроциркуляции и стойкое нарушение транскапиллярного обмена.*

*Пусковым моментом для осуществления адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов является повреждение сосудистой стенки, возникающее при позднем гестозе в результате генерализованного спазма артериол, нарушения трофики и гипоксического поражения стенки сосудов. В результате повреждения эндотелия нарушается соотношение между тромбогенным потенциалом сосудистой стенки и ее тромборезистентностью [4].*

*Тромбогенный потенциал сосудистой стенки зависит от образования ее клеточными элементами таких веществ, как тканевой тромбопластин, коллаген, фибронектин, фактор Виллебранда, тромбоксан А<sub>2</sub>, фактор активации тромбоцитов и других, одни из которых инициируют тромбогенез и образование фибрина, другие – адгезию и агрегацию тром-*

*боцитов. В физиологических условиях образование тромбогенных веществ ограничено, а при повреждении сосудистой стенки или активации эндотелия биологически активными веществами (интерлейкин -1, адреналин, гистамин, тромбин, эндотоксин и т.д.) значительно увеличивается. В интактных сосудах тромборезистентность преобладает над тромбогенностью, что и создает условия, предупреждающие избыточное фибринообразование, адгезию и агрегацию тромбоцитов. Тромборезистентность включает в себя механизмы, обеспечивающие антикоагулянтную активность сосудистой стенки (сульфатированные протеогликаны, антитромбин III, система протеина С), активацию плазминогена (сосудистый фактор), тормозящие адгезию и агрегацию тромбоцитов (простациклин, простагландин Е<sub>1</sub>, оксид азота).*

*Для обозначения комплекса изменений состояния клеток эндотелия при позднем гестозе введено понятие «эндотелиальной дисфункции», основным проявлением которой является нарушение баланса между тромбогенным потенциалом и тромборезистентностью сосудистой стенки, что выражается в увеличении продукции таких вазоконстрикторов, как тромбоксан А<sub>2</sub> и эндотелин, выделяющихся в результате повреждения эндотелия и активации процессов внутрисосудистой коагуляции крови, и уменьшения синтеза сосудорасширяющих веществ, таких, как простациклин и эндотелиальный релаксирующий фактор. Исследования последних лет показали, что дефицит синтеза простациклина является специфичным для гестоза, а также важным патофизиологическим фактором развития позднего*

Журнал  
акушерства  
и женских  
болезней



токсико́за. Такой дисбаланс приводит к спазму сосудов, повышению агрегации тромбоцитов, снижению маточно-плацентарного кровотока, усилению сократительной деятельности матки. Однако это не единственные проявления повреждения сосудистой стенки при позднем гестозе. Другими важными факторами, обеспечивающими тромбозную тенденцию и тромборезистентность сосудов, являются факторы Виллебранда и тканевой активатор плазминогена.

Известно, что содержание фактора Виллебранда в крови и его активность увеличены у больных с тромбозом глубоких вен, ишемической болезнью сердца, диабетической ангиопатией, при атеросклерозе, гипертонической болезни, ревматоидном артрите, что рассматривается при этих заболеваниях как показатель повреждения сосудистой стенки.

По мнению большинства исследователей, при физиологически протекающей беременности содержание фактора Виллебранда возрастает, однако причины этого повышения остаются неясными. Противоречивыми являются сведения о содержании в крови фактора Виллебранда при позднем гестозе. Одни авторы указывают на увеличение содержания фактора Виллебранда у беременных с поздним гестозом, особенно развившимся на фоне гипертонической болезни [7], другие – на уменьшение активности фактора Виллебранда [5]. Нет единого представления и о динамике тканевого активатора плазминогена у женщин с физиологическим течением беременности и поздним гестозом.

В связи с важностью изменений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза при позднем гестозе, медикаментозная коррекция этих нарушений занимает важное место в терапии гестоза. Вместе с тем в лечении беременных с поздним гестозом используются препараты, основной фармакологический эффект которых не связан с влиянием на систему гемостаза, однако они могут оказывать влияние на функциональную активность клеток эндотелия и тромбоцитов через специфические

рецепторы. Одним из таких препаратов является клофелин. Несмотря на широкое применение клофелина в акушерской практике, обусловленное отсутствием выраженных побочных эффектов, тератогенных и фетотоксических свойств, а также широким спектром фармакологического действия, эффективность применения клофелина при гестозе остается предметом дискуссии [1,2,3]. Отсутствуют также сведения о влиянии клофелина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у беременных с поздним гестозом, хотя известно, что он влияет на коагуляционный гемостаз и в концентрированных, близких к терапевтическим, вызывает агрегацию тромбоцитов *in vitro* у здоровых доноров. В то же время, эффективность сульфата магния для лечения и профилактики позднего гестоза, а также дезагрегирующее действие препарата в отношении тромбоцитов общеизвестны, однако влияние сульфата магния как самостоятельно, так и в сочетании с клофелином на эндотелиоциты и тромбоциты у пациенток с гестозом оставалось неясным.

Целью настоящего исследования явилось определение ряда маркеров повреждения сосудистой стенки у беременных с поздним гестозом различной степени тяжести, а также исследование особенностей действия клофелина и сульфата магния на функциональную активность клеток эндотелия, тромбоцитов и маточно-плацентарный кровоток у пациенток с гестозом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 255 пациенток, из которых 10 – небеременных, 40 женщин с физиологическим течением беременности и 205 беременных с поздним гестозом различной степени тяжести, среди которых были пациентки с отеками беременных [20], 67 – с нефропатией I степени, 56 – с нефропатией II степени, 35 – с нефропатией III степени и 27 женщин с преэклампсией. Средний возраст беременных с гестозом составил 28,7 лет. Среди наблюдавшихся женщин с

физиологическим течением беременности 78% были первородящими и 22% – повторнородящими, среди пациенток с поздним гестозом – 73,1% и 26,9% соответственно. Обследование беременных проводилось при сроках 28-40 недель беременности.

Все обследованные с гестозом в зависимости от метода лечения были разделены на группы, сопоставимые по данным анамнеза и степени тяжести гестоза.

I группу обследованных составили 38 женщин, получавших общепринятое лечение: спазмолитические препараты (дибазол, папаверин, эуфиллин), седативные препараты (реланиум), по показаниям – препараты железа и инфузионную терапию (солевые растворы: физиологический раствор хлорида натрия, ацесоль; глюкозу). Это лечение проводилось всем беременным и из других групп.

II группу составили 42 беременные, которым наряду с общепринятым лечением проводилась магнезиальная терапия по следующей методике: первая (при тяжелом течении гестоза) и вторая инъекция сульфата магния – внутривенно капельно со скоростью 2 г/ч, последующие три (две) – внутримышечно, курсовая доза 25,5-27 г сухого вещества. В III группу вошли 46 женщин, получавших наряду со спазмолитиками клофелин в дозе 0,00015-0,00030 г в сутки перорально в течение 7-10 дней. IV группу составили 59 беременных, лечение которых включало клофелин в той же дозировке и сульфат магния по вышеприведенной методике. Средства, целенаправленно влияющие на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, не использовались.

Для определения содержания фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена использовали иммуноферментный анализ с применением моноклональных антител к фактору Виллебранда, уровень тканевого активатора плазминогена определялся фотометрическим методом, содержание клеток эндотелия в крови определяли по методу Hladovec J.(1973), внутрисосудистая агрегация тромбоцитов

Содержание фактора Виллебранда (%), тканевого активатора плазминогена ( в тЕ/мл) и циркулирующих в крови клеток эндотелия (ед/мл) у небеременных, женщин с физиологическим течением беременности и у беременных с поздним гестозом различной степени тяжести.

Показатель	Группы обследованных						
	Небеременные	Физиологическое течение беременности	Отеки беременных	Нефропатия I	Нефропатия II	Нефропатия III	Преэклампсия
Фактор Виллебранда	102.8±8.02	128.6±6.9*	172.2±6.8**	179.9±7.8**	195.1±8.2**	205.4±6.5**	269.6±7.3**
Тканевой активатор плазминогена	<300	<300	<300	938±90.6*	1106±76.3*	1407±82.4*	<300
Количество клеток эндотелия	8.2±0.9	11.9±1.3	19.7±1.1**	23.3±0.8**	27.9±0.7**	42.2±1.4**	49.5±1.6**

\* - достоверные различия по сравнению с контролем 1 (небеременные) (p<0.05);

\*\* - статистически достоверные различия по сравнению с контролем 2 (женщины с физиологическим течением беременности) (p <0.05).

исследовалась модифицированным методом *Wi* и *Hoak*, доплерометрия маточно-плацентарного кровотока осуществлялась на аппарате *Sonos -100* производства фирмы *Hewlett Packard*.

Забор крови для исследования на фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов производился до начала лечения, на фоне проведения внутривенной инфузии сульфата магния, через 24 часа после окончания курса магнезиальной терапии и через 7-10 дней от начала лечения клофелином либо сульфатом магния. Исследование клеток эндотелия в крови и доплерометрия маточно-плацентарного кровотока проводились до лечения и через 7-10 дней от момента его начала.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты наших исследований показали, что уже при доношенном сроке физиологически протекающей беременности происходит умеренное увеличение содержания фактора Виллебранда (таблица), что свидетельствует о нарастании тромбогенного потенциала сосудистой стенки, однако это не сопровождается появлением внутрисосудистых агрегатов тромбоцитов и, по всей видимости, является приспособи-

тельным механизмом, обеспечивающим гемостаз в процессе родов. Уровень тканевого активатора плазминогена при физиологическом течении беременности в отличие от содержания фактора Виллебранда не возрастает, что, по-видимому, связано с отсутствием процессов внутрисосудистого свертывания крови у здоровых беременных. Таким образом, уже при физиологическом течении беременности наблюдается нарушение соотношения между тромбогенным потенциалом сосудистой стенки и ее тромборезистентностью.

При развитии позднего гестоза содержание фактора Виллебранда значительно возрастает и коррелирует со степенью тяжести гестоза (коэффициент корреляции 0.67) (см. табл.), что свидетельствует об активации эндотелиоцитов, наиболее выраженной при тяжелом его течении. Другим источником увеличения содержания фактора Виллебранда в крови могут быть тромбоциты. В процессе активации и дегрануляции из альфа-гранул выделяется фактор Виллебранда. В пользу этого может свидетельствовать наличие корреляционной связи между содержанием фактора Виллебранда и внутрисосудистой агрегацией тромбоцитов (коэффициент корреляции 0.61). Представляет интерес сопоставление динамики содержания фактора Виллебранда при

позднем гестозе беременных различной степени тяжести и ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов, отражающей функциональную активность фактора Виллебранда у этих пациенток. В результате анализа этих показателей обнаружены аналогичные по направленности изменения, однако при преэклампсии высокое содержание фактора Виллебранда сопровождается уменьшением ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов и, следовательно, функциональной активности фактора Виллебранда. Вероятной причиной выявленного несоответствия между содержанием и активностью фактора Виллебранда могут быть качественные изменения мультимеров фактора Виллебранда, обнаруженные при гестозе. Важную роль в увеличении содержания фактора Виллебранда играет гиперкатехоламинемия, свойственная гестозу, а также возможное изменение содержания и (или) функциональной активности вазопрессина при этой патологии. Ряд авторов указывает на увеличение содержания вазопрессина при физиологически протекающей беременности, в то время как динамика вазопрессина при позднем гестозе остается неясной. Заслуживающая внимания гипотеза об изменении метаболической активности вазопрессина при позднем гестозе под действием фермента вазопрессиназы [9], в ре-

зультате чего образуется пептид, обладающий выраженной прессорной активностью и взаимодействующий со специфическими рецепторами эндотелиоцитов и тромбоцитов, пока недостаточно изучена. Возможно, важную роль в увеличении содержания фактора Виллебранда у обследованных женщин играет повышение чувствительности тромбоцитов и эндотелиоцитов беременных с поздним гестозом к вазопрессину, что было подтверждено нами при проведении исследования вазопрессин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

У беременных с поздним гестозом уровень тканевого активатора плазминогена также значительно возрастает и коррелирует со степенью тяжести нефропатии (коэффициент корреляции 0.5) (см. табл.). Однако у беременных с преэклампсией наблюдается значительно более низкий уровень тканевого активатора плазминогена, чем у обследованных с нефропатией. Повидимому, прогрессирование позднего гестоза с дальнейшим повреждением сосудистой стенки сопровождается выраженным нарушением функциональной и метаболической активности эндотелиоцитов, что выражается в увеличении синтеза функционально малоактивных мультимеров фактора Виллебранда и снижении

продукции тканевого активатора плазминогена и простациклина. Такие глубокие нарушения функции эндотелия при тяжелом гестозе способствуют дальнейшему усугублению сосудистых расстройств и прогрессированию внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, степень выраженности которой у обследованных беременных коррелирует с содержанием фактора Виллебранда (коэффициент корреляции 0.61).

Подтверждением прогрессирования повреждения эндотелия при увеличении степени тяжести позднего гестоза является выявленное нами увеличение содержания в крови клеток эндотелия, коррелировавшее со степенью тяжести гестоза (коэффициент корреляции 0.51) и уровнем протеинурии у обследованных женщин (коэффициент корреляции 0.57). Метод определения в крови циркулирующих клеток эндотелия (модификация Hladovec J. et al., 1973) был предложен нами для диагностики степени поражения сосудистой стенки при позднем гестозе беременных, он является простым, информативным, доступным любому родовспомогательному учреждению, поскольку 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 [8], при хронической никотиновой интоксикации [11].

Таким образом, повреждение сосудистой стенки при позднем гестозе приводит к многофакторному изменению функции эндотелиоцитов, затрагивающему процессы синтеза и секреции различных факторов, обеспечивающих тромбогенный потенциал и тромборезистентность сосудов, что наряду с увеличением в крови количества внутрисосудистых агрегатов тромбоцитов способствует прогрессированию сосудистых расстройств, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови и нарушениям микроциркуляции в различных органах при этой патологии.

Результаты проведенного нами исследования содержания фактора Виллебранда и активности тканевого активатора плазминогена у беременных с поздним гестозом, получавших клофелин, показали, что после курса клофелина достоверного изменения этих показателей не наблюдалось, хотя известно, что клофелин уменьшает концентрацию в крови катехоламинов у беременных с поздним гестозом и способствует снижению уровня вазопрессина, которые оказыва-

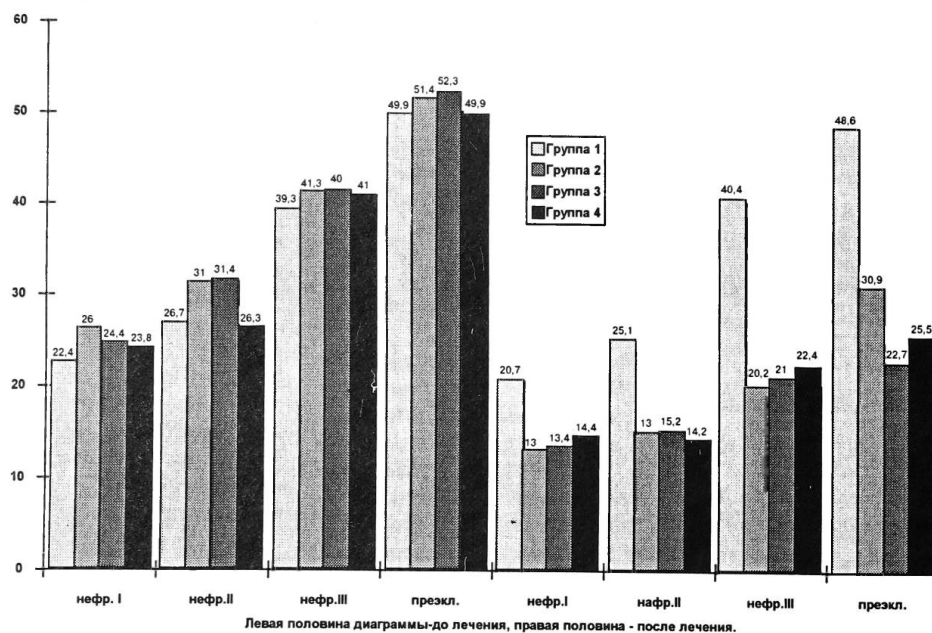


Рис. 1 Содержание циркулирующих клеток эндотелия в крови обследованных женщин до и после лечения.

ют влияние на процессы синтеза и секреции фактора Виллебранда. Вероятно, механизмы регуляции содержания фактора Виллебранда у беременных с поздним гестозом гораздо более сложны и остаются неясными. Доказательством этому служат и результаты обследования трех беременных с нефропатией I степени, страдающих болезнью Виллебранда, до и после лечения клофелином. После лечения у этих пациенток содержание фактора Виллебранда не изменилось. Обращает на себя внимание выявленное нами четырехкратное (в среднем) увеличение содержания фактора Виллебранда у пациенток с поздним гестозом, страдающих болезнью Виллебранда, значительно превышающее степень увеличения содержания ФВ у женщин с поздним гестозом без предшествующей патологии системы гемостаза. Увеличение содержания фактора VIII и фактора Виллебранда на 200-350% у беременных с болезнью Виллебранда было выявлено В.Н. Серовым и А.Д. Макацария [6], а также рядом других исследователей. Причины такого увеличения остаются неизвестными.

Не было выявлено также и специфического действия сульфата магния на эндотелиоциты, поскольку на фоне магнезиальной терапии было отмечено статистически недостоверное увеличение содержания ФВ и активности ТАП. Сходные результаты были получены Н.В. Раун et al. [10]. Исследователи не выявили изменения содержания ТАП и его активности, а также ангигена ингибитора ТАП после внутривенной инфузии сульфата магния здоровым донорам. Однако результаты проведенного исследования показали, что у всех беременных с поздним гестозом, получавших клофелин и сульфат магния, в отличие от общепринятого лечения спазмолитиками, после лечения произошло значительное (в 2 раза) уменьшение количества клеток эндотелия в крови (см. график). По-видимому, эндотелиопротекторный эффект клофелина и сульфата магния является неспецифическим и связан с расширением сосудов, снижением общего периферического сопротивления, улучшением перфузии тка-

ней и органов, а также уменьшением внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Вероятно, эти же факторы лежат в основе улучшения маточно-плацентарного кровообращения под действием этих препаратов, которое мы выявили у пациенток вне зависимости от степени тяжести гестоза. Существенным является тот факт, что и клофелин, и сульфат магния способствуют уменьшению внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, однако лишь сочетание магнезиальной терапии с приемом клофелина приводит суммарно к развитию более быстрого и стойкого антиагрегантного эффекта, и именно у этой группы пациенток с гестозом отмечено наиболее значительное уменьшение протеинурии.

Учитывая важную роль нарушений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза в развитии позднего гестоза и другой акушерской патологии, а также многофакторность повреждения функции эндотелиоцитов и тромбоцитов, дальнейший поиск лекарственных препаратов, восстанавливающих нарушенную их функцию, является весьма актуальным. Наличие объективных маркеров повреждения эндотелия (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, содержание в крови слущенных клеток эндотелия и других) позволяет направить усилия на поиски лекарственных средств, обладающих специфическим эндотелиопротекторным действием, применение которых может предотвратить либо ослабить развитие каскада патолофизиологических изменений, инициируемых повреждением сосудистой стенки.

#### Литература.

1. Гапковская Э.Л., Яковлева Л.В., Шифман Е.М. Антигипертензивная терапия при тяжелых формах артериальной гипертензии, обусловленной беременностью // Достижения, успехи, перспективы родильного дома № 1 города Петрозаводска: Сб. науч. тр. - Петрозаводск: "ИНКА", 1993.-С.15-17.
2. Зильбер А.П., Шифман Е.М., Вартапов В.Я. Терапия при тяжелых формах артериальной гипертензии, обусловленной беременностью //

Анест. и реаним.-1993.-№ 3.-С.37-40.

3. Меллина И.М., Тараховский М.А., Гутман Л.Б., Зайцева Н.Е. Особенности лечения гипертонической болезни клофелином у беременных// Врач. дело.-1991.-№7.-С.36-39.

4. Петрищев Н.Н. Тромборезистентность сосудов.-СПб: "АНТ-М", 1994.-130 с.

5. Репина М.А., Конычева Е.А. Состояние гемостаза у беременных с гестозом// Актуальные вопросы службы крови и трансфузиологии: Тезисы докладов Российской конференции 6-8 июня 1995г., Санкт-Петербург.-Санкт-Петербург, 1995.-С.157-159.

6. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромбоэмболические и геморрагические осложнения в акушерстве.-М.:Медицина, 1987.-288с.

7. Caron C., Goudeman J, Marey A., Beage D et al. Are haemostatic and fibrinolytic parameters predictors of pre-eclampsia in pregnancy-associated hypertension?// Thromb. Haemost.-1991.-Vol.66, № 4.-P. 410-414.

8. Davis J.W., Shelton L., Eigenberg D.A., Hignite C.E. et al. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets // Clin. Pharmacol. Ther.-1985.-Vol.37.-P.529-533.

9. Krege J.h., Katzz V.L. A proposed relationship between vasopressinase altered vasopressin and preeclampsia// Med. Hypotheses.-1990.-Vol.31, №4.-P.283-287.

10. Ravn H.B., Vissinger H., Kristensen S.D., Husted S.E. Effect of intravenous magnesium infusion on platelet function and fibrinolysis //Thromb. Haemost. -1995.-Vol.73, №6.-P.1449.

11. Sinzinger H., Virgolini I., Fitsha 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.