

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИОГРАММЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ПОЗДНИМ ГЕСТОЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**Под наблюдением находилось 415 беременных с физиологическим течением беременности, поздним гестозом и страдающих сахарным диабетом. При применении препарата “Сулодексид” у беременных с сахарным диабетом I типа было выявлено достоверное улучшение компенсации диабета. Содержание циркулирующих в крови клеток эндотелия после лечения сулодексидом достоверно уменьшилось.**

*В настоящее время имеются многочисленные данные о роли дисфункции эндотелия в развитии позднего гестоза, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, невынашивания беременности. Дисфункция эндотелия, развивающаяся у беременных, страдающих гипертонической болезнью, сахарным диабетом, почечной патологией, аутоиммунными заболеваниями, усугубляет имеющиеся нарушения микроциркуляции и препятствует нормальному течению беременности. Наиболее изучена дисфункция эндотелия у беременных с поздним гестозом, характеризующаяся преобладанием тромбогенности над тромборезистентностью, в результате чего создаются условия для повышения адгезии и агрегации тромбоцитов, спазма сосудов, нарушения микроциркуляции в жизненно важных органах. Основными маркерами дисфункции эндотелия при позднем гестозе являются тромбоксан А2, простагландин, фактор Виллебранда, фибронектин, тканевой активатор плазминогена и его ингибитор, эндотелиальный релаксирующий фактор, циркулирующие в крови клетки эндотелия. Составление эндотелиограммы (комплексное определение различных маркеров дисфункции эндотелия при позднем гестозе) позволяет клиницистам не только установить факт повреждения эндотелия, но и уточнить степень выраженности сосудистых расстройств, степень тяжести гестоза. Поскольку дисфункция эндотелия лежит в основе патогенеза позднего гестоза, эти данные можно использовать и для контроля за эффективностью проводимой терапии.*

*Нередко поздний гестоз развивается на неблагоприятном фоне,*

*например у беременных, страдающих сахарным диабетом. Гестоз встречается у беременных с инсулинозависимым сахарным диабетом в 63 - 68% случаев. При наличии предшествующей диабетической нефропатии частота развития гестоза значительно возрастает, и тяжесть его течения нередко требует досрочного прерывания беременности. В то же время беременность вызывает ухудшение течения сосудистых осложнений сахарного диабета. Так, при неосложненном диабете микроангиопатии развиваются во время беременности в 10,3% случаев, легкая нефропатия прогрессирует в 18,8%, а нефропатия средней тяжести - в 54,8% случаев. Ухудшение состояния больных инсулинозависимым сахарным диабетом, имеющих диабетическую нефропатию, во время беременности связывают с присоединяющимся в подавляющем большинстве случаев поздним гестозом. В патогенезе диабетических сосудистых осложнений, как и в патогенезе гестоза, важная роль принадлежит нарушениям микроциркуляции, гемореологии и состоянию гемостаза, изменению соотношения тромборезистентных и тромбогенных свойств сосудов в сторону значительного усиления тромбогенного потенциала. При сахарном диабете и позднем гестозе происходит сдвиг в сторону усиления прокоагулянтной активности, снижение продукции простагландина, оксида азота, усиливается синтез и высвобождение фактора Виллебранда, снижается уровень тканевого активатора плазминогена, то есть имеет место дисфункция эндотелия. Эндотелиальная дисфункция предшествует развитию микроальбуминурии примерно на 3 года.*

В связи с важностью изменений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза при позднем гестозе и сахарном диабете медикаментозная коррекция этих нарушений занимает важное место в терапии осложненного течения беременности. Вместе с тем в лечении беременных с поздним гестозом широкое применение нашли препараты, например клофелин и сульфат магния, действие которых на эндотелий не изучено. Использование в диабетологической и акушерской практике низкомолекулярных гепаринов с целью профилактики сосудистых осложнений также требует патогенетического обоснования.

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

Под нашим наблюдением находилось 415 пациенток, из которых 10 небеременных, 30 небеременных, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, 40 женщин с физиологическим течением беременности, 130 беременных, больных инсулинозависимым диабетом, и 205 беременных с поздним гестозом различной степени тяжести без сахарного диабета, среди которых были пациентки (20), 67 - с нефропатией I степени, 56 - с нефропатией II степени, 35 - с нефропатией III степени и 27 женщин с преэклампсией. Присоединение гестоза наблюдалось у 64% беременных во II триместре и у 98% - в III триместре. 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, получав-

ших спазмолитические препараты. II группу составили 42 беременные, которым проводилась магнезиальная терапия (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.

У 15 беременных, больных инсулинозависимым диабетом, во II и III триместрах применялся сулодексид. У всех беременных имелись диабетические сосудистые осложнения. У 6 беременных (40%) имелось сочетание ангиопатии сетчатки, полинейропатии и энцефалопатии, у 5 беременных (33,3%) имела место ретинопатия II-III степени в сочетании с полинейропатией и энцефалопатией, из них у 2 наблюдалась макроангиопатия нижних конечностей. У 4 беременных (26,7%) ведущим симптомом сосудистых осложнений являлась диабетическая нефропатия II степени длительностью от 4 до 9 лет, которой сопутствовала ретинопатия I-II степени, полинейропатия, а также в 3 случаях макроангиопатия нижних конечностей и в 1 - вторичная гипертензия. У 8 беременных диабет был компенсированным, у 7 - суб- и декомпенсированным. У 3 из 7 беременных II триместра не наблюдались признаки гестоза, у 5 имелись отеки беременных, у 3 - нефропатия I, у 3 - нефропатия II и у 1 - нефропатия III степени тяжести. Продолжительность курса лечения сулодексидом составила 12 дней, препарат вводился внутримышечно 1 раз в сутки 5 дней в неделю с двухдневным перерывом, в дозе 600 липопротеинлипазных единиц (1 ампула).

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., внутрисосудистая агрегация тромбоцитов исследовалась модифицированным методом Wu и Hoak.

Результаты наших исследований показали, что в III триместре физиологически протекающей беременности происходит умеренное увеличение содержания фактора Виллебранда, свидетельствующее о нарастании тромбогенного потенциала сосудистой стенки. Уровень тканевого активатора плазминогена при физиологическом течении беременности в отличие от содержания фактора Виллебранда не возрастает. Таким образом, 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). Уровень фактора Виллебранда у беременных с инсулинозависимым сахарным диабетом возрастает в зависимости от срока гестации и был достоверно выше, чем у беременных, не страдающих диабетом. При декомпенсированном диабете уровень фактора Виллебранда достоверно превышает показатели пациенток с компенсированным диабетом. Увеличение содержания фактора Виллебранда связано с длительностью диабета, тяжестью гестоза, степенью выраженности сосудистых осложнений, особенно - диабетической нефропатии. У беременных с поздним гестозом уровень тканевого активатора плазминогена также значительно возрастает и коррелирует со степенью

тяжести нефропатии (коэффициент корреляции 0,5). Однако у беременных с преэклампсией наблюдается значительно более низкий уровень тканевого активатора плазминогена, чем у обследованных с нефропатией. 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). Повреждение эндотелия приводит к нарушению целостности эндотелиальной выстилки микрососудов, обнажению субэндотелиальных структур, что в свою очередь инициирует адгезию и агрегацию тромбоцитов и тромбогенез. При определении количества циркулирующих в крови клеток эндотелия у беременных с инсулинозависимым сахарным диабетом отмечено увеличение эндотелиальных клеток по мере прогрессирования срока гестации и при утяжелении гестоза. При наличии таких осложнений диабета, как появление очагов пролиферации, кровоизлияний на глазном дне, диабетической нефропатии количество циркулирующих эндотелиоцитов достоверно возрастало.

У всех беременных с поздним гестозом, получавших клофелин и сульфат магния, в отличие от общепринятой терапии спазмолитиками, после лечения произошло значительное (в 2 раза) уменьшение количества клеток эндотелия в крови. Существенным является тот факт, что и клофелин, и сульфат магния способствуют уменьшению внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, однако лишь сочетание магниевой терапии с приемом клофелина приводит суммарно к развитию более быстрого и стойкого антиагрегантного эффекта, и именно у этой группы беременных

с гестозом отмечено наиболее значительное уменьшение протеинурии.

При применении препарата "Сулодексид", содержащего естественную смесь низкомолекулярной быстродвижущейся фракции гепарина (80%) и дерматан-сульфата (20%), у беременных с сахарным диабетом I типа нами было выявлено некоторое улучшение компенсации диабета, статистически достоверное уменьшение протеинурии, улучшение плацентарного кровотока по данным доплерометрии и достоверное уменьшение агрегации тромбоцитов со всеми индукторами, кроме АДФ. Содержание циркулирующих в крови клеток эндотелия после лечения сулодексидом достоверно уменьшилось при компенсированном сахарном диабете, в то время как при декомпенсированном диабете изменения этого показателя выявлено не было. При компенсированном диабете I типа после лечения было отмечено также незначительное уменьшение содержания в крови фактора Виллебранда.

Таким образом, полученные результаты позволяют в определенной степени рассматривать маркеры эндотелиальной дисфункции при беременности как критерий патогенетически ориентированной диагностики и соответственно обоснованной терапии позднего гестоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. - Санкт-Петербург: Спец. лит-ра, 1996. - 269 с.
2. Петрищев Н.Н. Тромборезистентность сосудов. - СПб: Издательство «АНТ-М», 1994. - 130 с.
3. Репина М.А., Коньчева Е.А. Состояние гемостаза у беременных с гестозом // Актуальные вопросы службы крови и трансфузиологии: Тезисы докладов Российской конференции 6-8 июня 1995г.,

Санкт-Петербург.-СПб., 1995. - С.157-159.

4. Chew E.Y. Metabolic control and progression of retinopathy in the diabetes in early pregnancy study// Diabetes. - 1994. -V.31,N. 1. -P. 135.

5. Sowers J.R., Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease and nephropatey. An update// Hypertension. - 1995. -V.26. - P.869-879.

6. Stehouwer C.D.A., Nanta J.J.P., Zeldenrust G.C. et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial disfunction in diabetes mellitus// Lancet. - 1992. -V.340. - P.319-325.