



Частное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования  
«Академия медицинского образования имени Ф. И. Иноземцева»  
Санкт-Петербург

# Роль эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. Фокус на прегравидарную подготовку



**Галина Борисовна Дикке**

Доктор медицинских наук

Временный советник ВОЗ по проблеме профилактики ВИЧ, ИППП и нежеланной беременности

Эксперт Российской Академии Наук (ИН 2016-01-2293-5390)

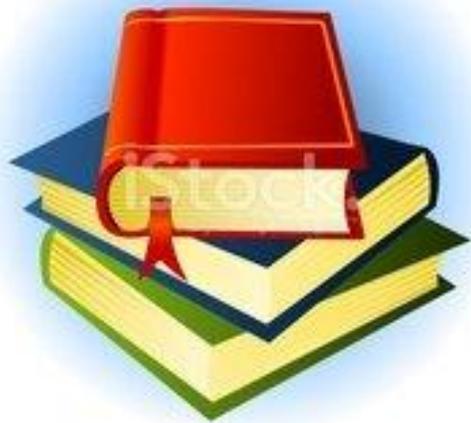
Заслуженный деятель науки и образования

Профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины Академии медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева (Санкт-Петербург)

Москва, 2020

# Эндотелий

## Дисфункция эндотелия



# Эндотелий и его регулирующая роль в функционировании сосудов



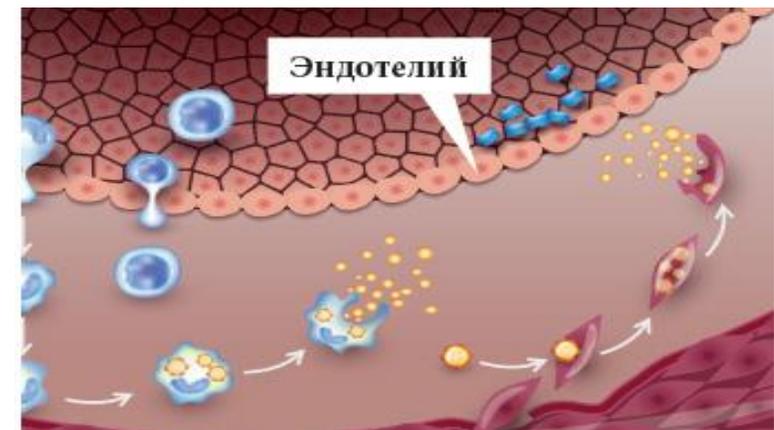
Роберт Ферчготт  
1916 – 2009, США

Furchgott R.F. и Zawadzki J.V. (1980) предположили существование эндотелиального релаксирующего фактора в артериях и регулирующую роль эндотелия в функционировании сосудов

Суммарный вес эндотелиальных клеток – 1,5-2 кг, а площадь его поверхности равна площади футбольного поля

## Функции эндотелия:

- Регуляция тонуса сосудов и микроциркуляции
- Регуляция свертывания крови
- Местные иммунные реакции

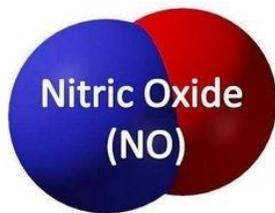


# Биологически активные вещества, вырабатываемые эндотелием

Эндотелий является аутокринным, паракринным и эндокринным органом с многочисленными регуляторными функциями

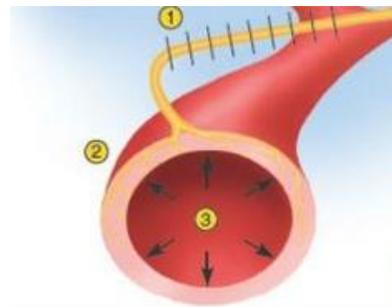
## Оксид азота (NO)

регулирует расслабление гладких мышц сосудов, кровотока, ангиогенез и синтез белков теплового шока



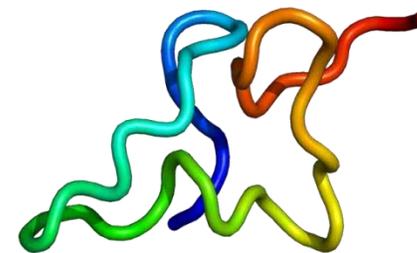
## Вазодилататоры

препятствуют росту гладких мышц, поддерживают адекватный диаметр сосудов



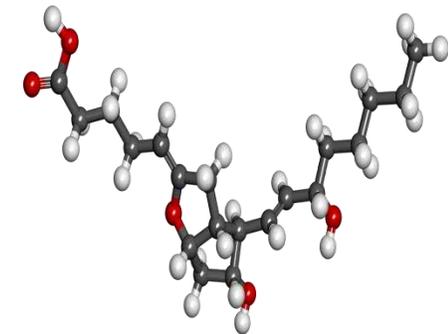
## Тромбомодулин

рецептор тромбина, определяет скорость и направление процесса гемостаза



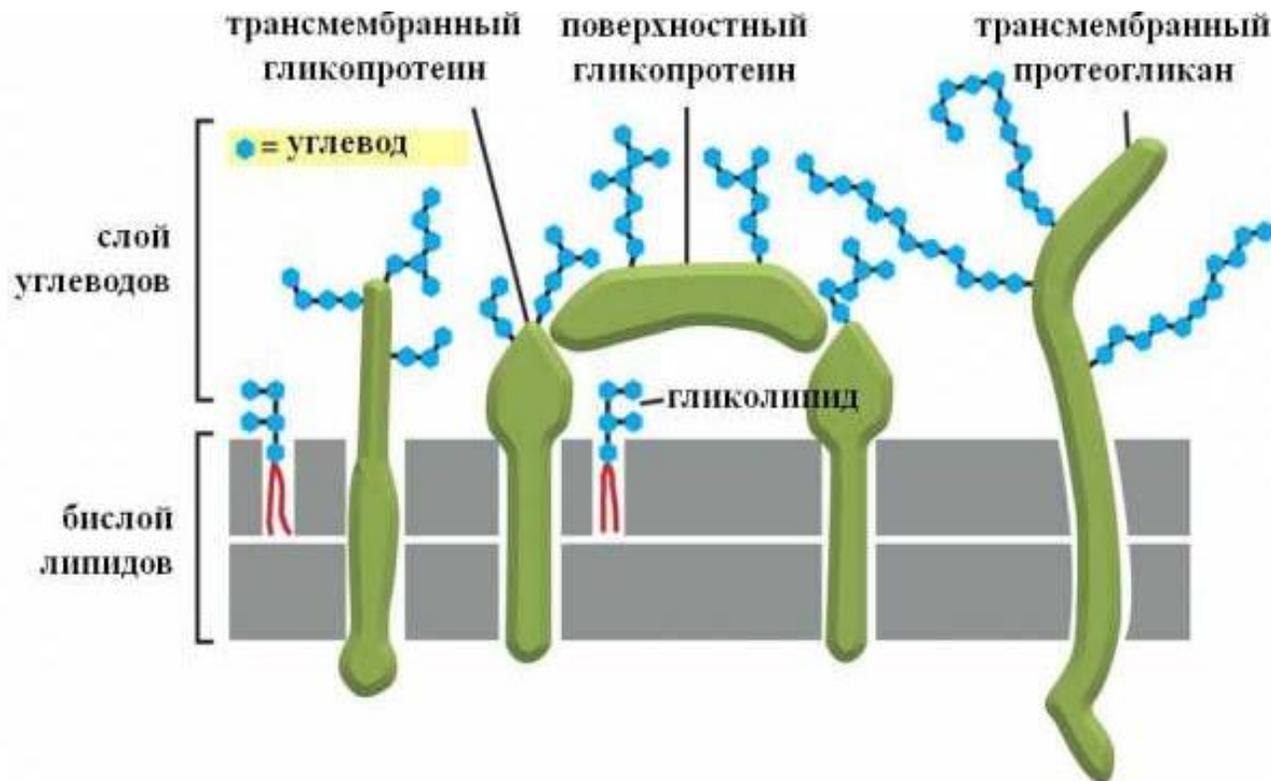
## Простациклин

антикоагулянт, участвует в гемостазе и гемодинамике



# Гликокаликс и его организация

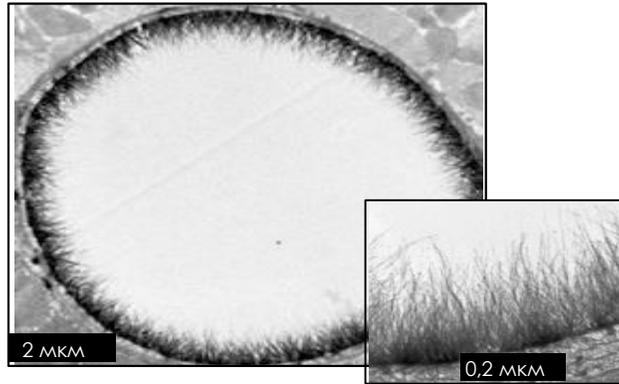
**Гликокаликс** — это обогащенная углеводными компонентами высокозарядная оболочка, представляющая собой совокупность связанных с мембраной биологических макромолекул



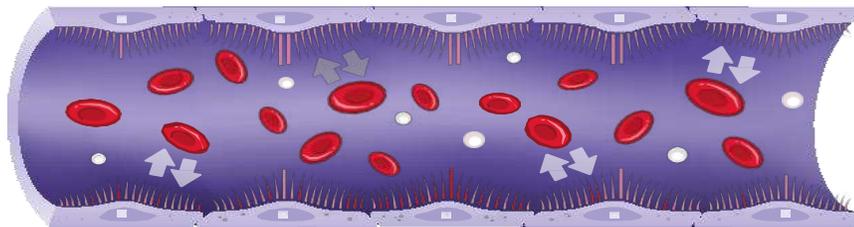
**Гликокаликс** – гелеобразный слой, покрывающий эндотелий и состоящий из гликопротеинов и гликолипидов, адсорбируемых белков плазмы – **выступает в роли рецептора**

Разложение гликокаликса препятствует высвобождению NO

# Повреждение гликокаликса приводит к нарушению целостности эндотелия



Основная функция гликокаликса – создание среды, способствующей кровотоку



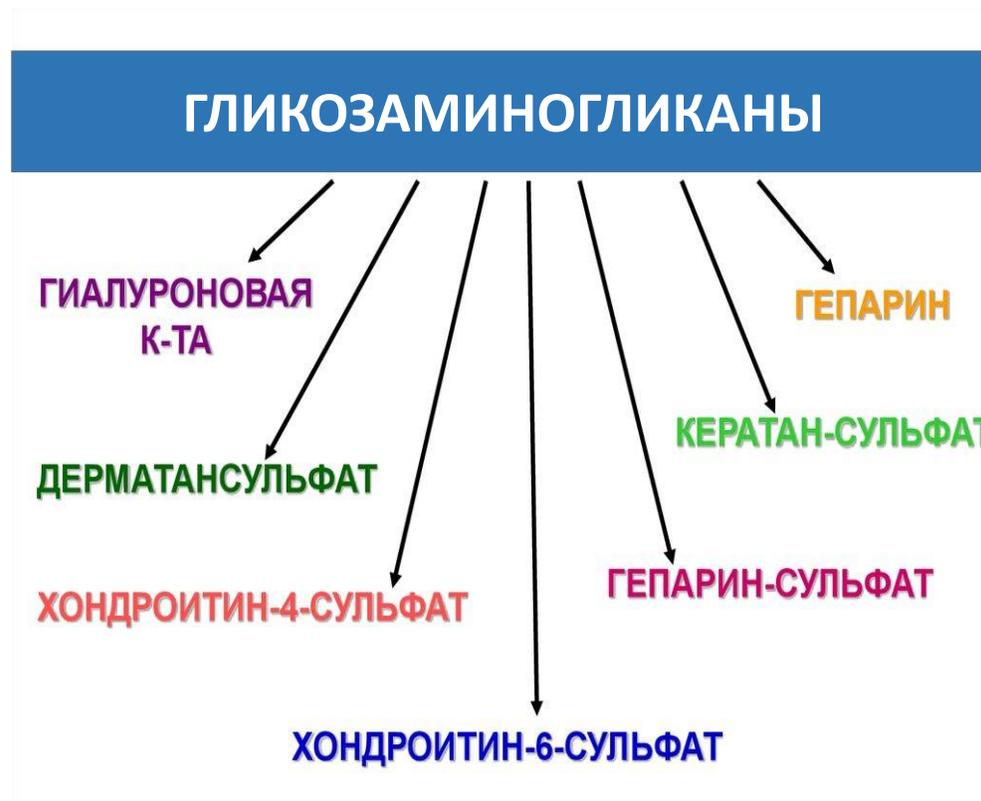
ГЛИКОКАЛИКС В НОРМЕ



ГЛИКОКАЛИКС ПОВРЕЖДЕН

# Гликозаминогликаны – важный компонент межклеточного матрикса

**Протеогликаны** – это класс эндогенных молекул, которые существенно различаются по структуре и размеру (от 10 до 300 кДа) и состоят из белка, к которому прикреплены **гликозаминогликаны**

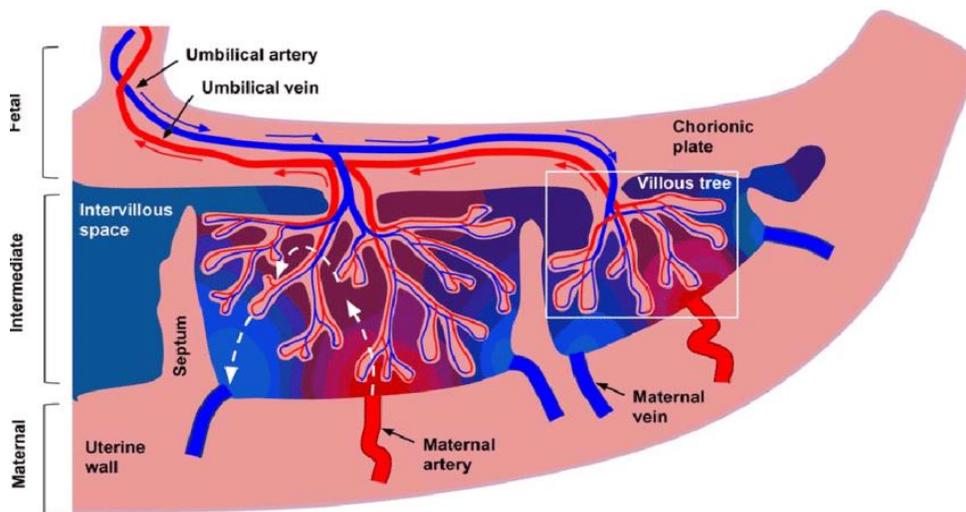
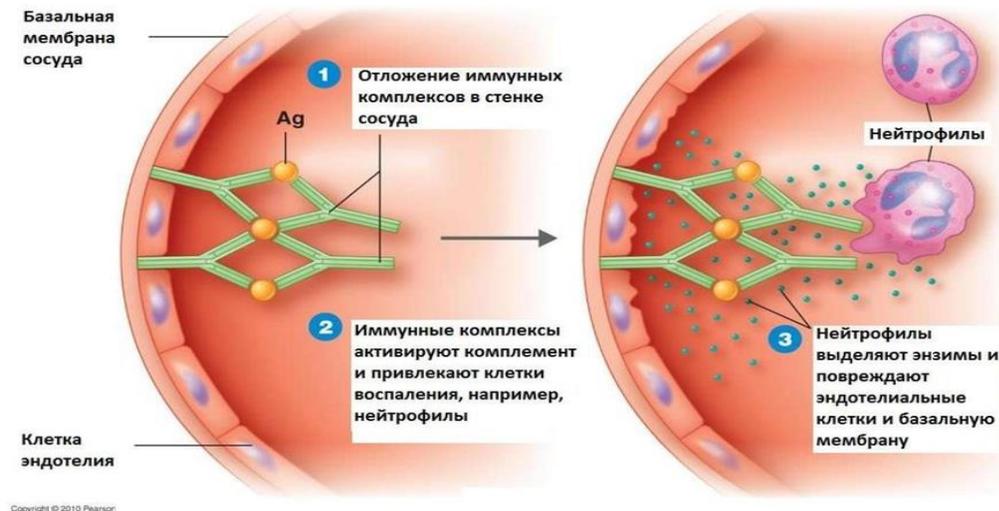


- Способствуют восстановлению гликокаликса
- Контролируют ферменты, расщепляющие гликокаликс
- Ускоряют процесс заживления после механического повреждения в слое эндотелиальных клеток
- Предотвращают важные морфологические изменения интимы и адвентиции аорты

# Повреждение эндотелия приводит к его дисфункции

## Факторы, повреждающие эндотелий:

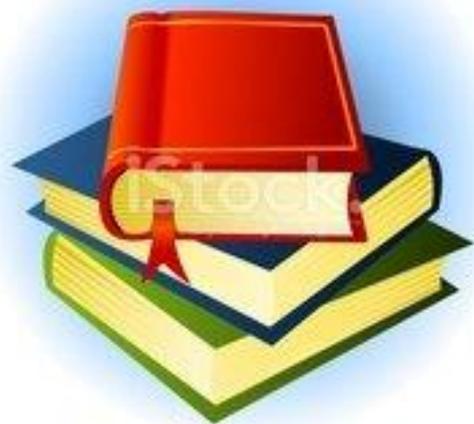
- Гипоксия
- Токсины
- Гипергомоцистеинемия
- Иммунные комплексы
- Медиаторы воспаления
- Гемодинамическая перегрузка



## Патологический ответ на повреждение:

- Вазоконстрикция
- Гиперкоагуляция и тромбообразование
- Внутрисосудистое отложение фибрина
- Нарушение микрогемореологии
- Усиление клеточной пролиферации

# Эндотелий-зависимые акушерские осложнения



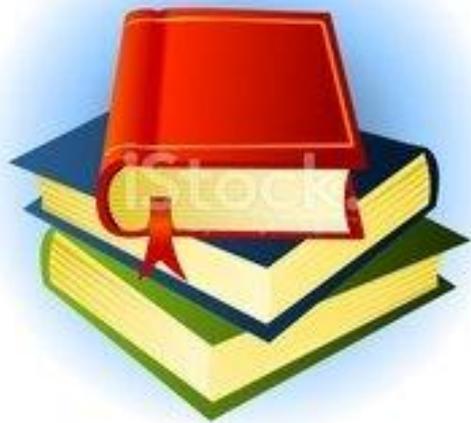
# Дисфункция эндотелия – универсальный механизм развития сердечно-сосудистых нарушений



## Эндотелий-зависимые осложнения беременности:

- Ранняя потеря беременности
- Гестационная гипертензия
- Преэклампсия
- Тромбозы
- Плацентарная недостаточность
- Гипоксия плода
- Задержка роста плода

# Патогенетическое обоснование методов лечения дисфункции эндотелия



# Эндотелий-зависимые осложнения беременности можно предупредить

## Профилактика эндотелий-зависимых осложнений беременности:

### Обоснование:

необходимость **коррекции дисфункции эндотелия** и нарушений в системе гемостаза

### Способ:

введение в комплекс лечения препарата **таргетного действия** (гликозаминогликаны)

На этапе **прегравидарной подготовки**



Во **II и III триместрах беременности**

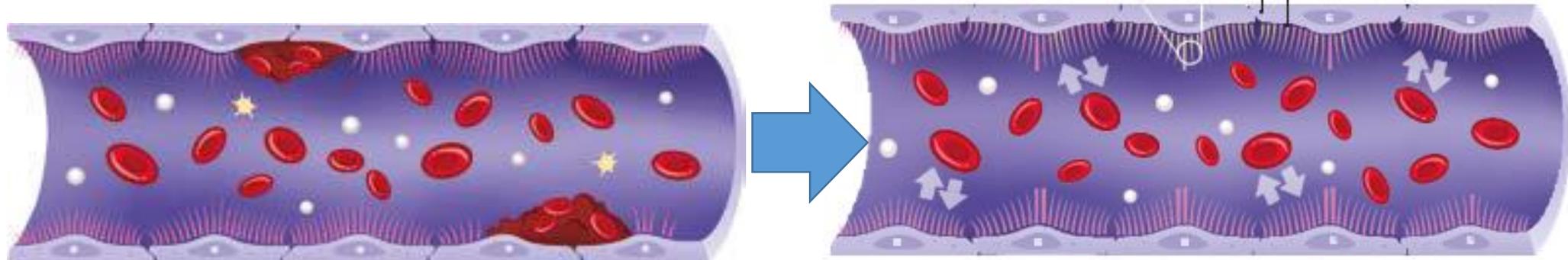
# Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) восстанавливает целостность гликокаликса и эндотелия

Наиболее выраженным действием на эндотелий сосудов обладает гепариноид сулодексид (Вессел® Дуэ Ф)

## Состав:

80% – быстро движущийся гепарин (аффинность к антитромбину III)

20% – дерматансульфат (аффинность к кофактору гепарина II)



# Сулодексид (Вессел<sup>®</sup> Дуэ Ф) восстанавливает функции гликокаликса и эндотелия

Препарат абсорбируется именно на поверхности эндотелия, благодаря чему он выступает на различных уровнях в качестве защитного фактора

## Действие:

- антитромботическое
- ангиопротекторное

## Особенности действия:

- высокая абсорбция при пероральном приеме (90%) на поверхности эндотелия
- отсутствие выраженного антикоагулянтного эффекта
- отсутствие тератогенно действия



# Низкомолекулярные гликозаминогликаны (сулодексид) отличаются от низкомолекулярных гепаринов

Антитромботическое действие сулодексида уступает низкомолекулярным гепаринам (НМГ) по силе эффекта

## Сулодексид:

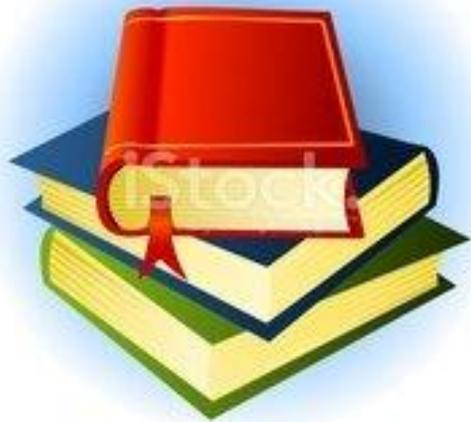
- восстанавливает эндотелий
- **стимулирует фибринолиз**
- снижает вязкость крови за счет уменьшения концентрации в плазме липидов и фибриногена
- обладает умеренным венотоническим эффектом

## НМГ:

- резко повышает активность антитромбина
- снижает активность фактора свертывания IIa
- **подавляет каскад реакций свертывания крови**

**Сулодексид снижает риск тромбозов без повышения риска кровотечений, в том числе во время родов**

**Коррекция дисфункции эндотелия у  
пациенток с отягощенным акушерско-  
гинекологическим анамнезом в период  
прегравидарной подготовки: результаты  
клинических исследований**



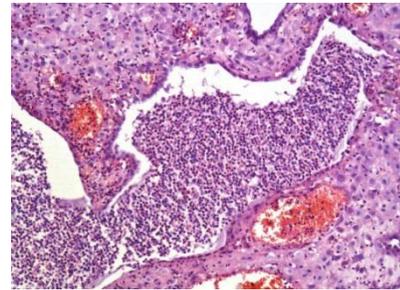
# Маркеры дисфункции эндотелия у пациенток с ранними потерями беременности

**Цель:** улучшить своевременную диагностику ранних репродуктивных потерь на основании прогнозирования изменений метаболитов ДЭ

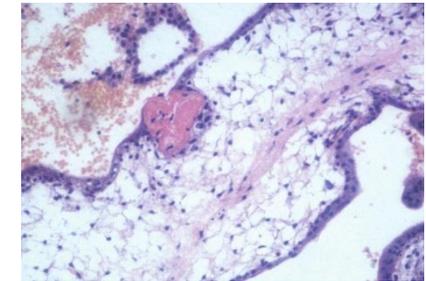
**Материал:** 139 беременных в I триместре ( $28,6 \pm 2,1$  лет)

## Результаты:

- **снижение уровней**
  - оксида азота (NO) – в 2 раза
  - E-селектина – в 1,5 раза
- **увеличение** эндотелина-1 – в 5 раз
- **гетерогенность** тромбоцитов



Очаги коагуляционного некроза в gravidарном эндометрии



Сладжирование эритроцитов и тромбоз межворсинчатого пространства

**Показано:** значимые корреляционные связи между маркерами ДЭ, морфометрическими параметрами циркулирующих тромбоцитов и показателями коагулограммы

**Вывод:** Требуется проведение реабилитации и прегравидарной подготовки у женщин с ранними потерями беременности, что позволит планировать следующую беременность с минимальным риском неблагоприятного исхода

# Сулодексид в комплексной терапии хронического эндометрита после неразвивающейся беременности)

Избыточное количество **провоспалительных цитокинов** ведет к активации протромбиназы, обуславливая тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и в конечном итоге, прерывание беременности в I триместре, а при ее сохранении – плацентарной недостаточности

## Задачи:

- Антибактериальная терапия (широкого спектра – при наличии инфекта)
- **Снижение активности воспаления и иммуномодуляция (суперлимф)**
- **Усиление кровотока и трофических процессов (сулодексид)**
- Фибролитические средства (лонгидаза)
- Циклическая гормональная терапия (при гипофункции яичников)



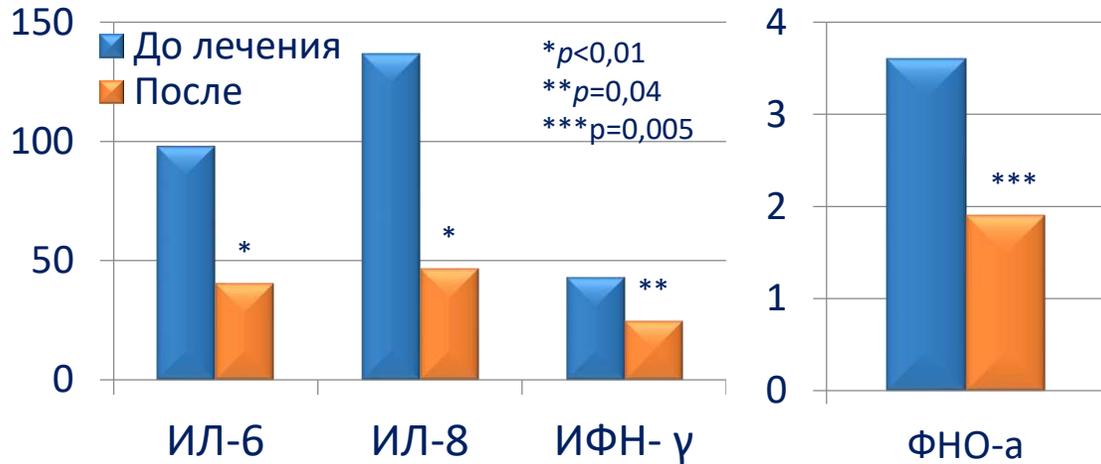
## Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия и параметров локального иммунного статуса при хроническом эндометрите

Показатель	I, n=128	II, n=25	p
CD16, %	14,7(8,2)	3,7(1,5)	0,000
CD56, %	15,6(9,9)	4,4(1,5)	0,000
HLA-DRII, %	10,3(6,6)	4,2(1,4)	0,001
ФНО-α, пг/мл	3,3(0,3)	1,1(0,3)	0,004
ИЛ-6, пг/мл	114,3(12,8)	42,4(15,3)	0,01
ИЛ-8, пг/мл	178,7(21,3)	46,3(19,8)	0,05
ИФН- γ, пг/мл	43,1(10,1)	24,6(6,5)	0,04

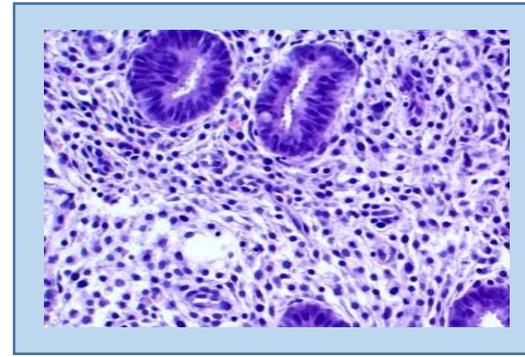
Признаки ХЭ с аутоиммунным компонентом в стадии обострения имели место в **75%** случаях. У остальных пациенток была зарегистрирована высокая экспрессия в эндометрии CD16 на фоне малого количества CD56 и HLA-DRII-позитивных клеток, что свидетельствовало о ремиссии ХЭ без аутоиммунного компонента ( $p < 0,001$ ).

# Влияние локальной цитокинотерапии на течение хронического эндометрита

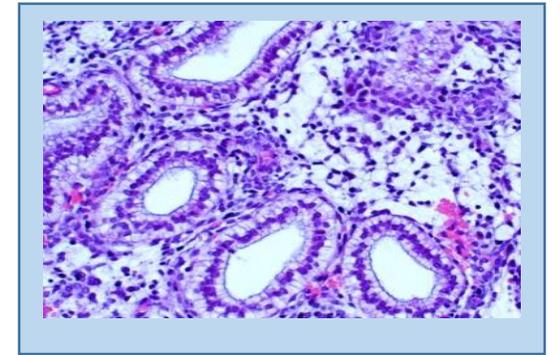
## Нормализация уровней цитокинов



## Уменьшение выраженности воспаления

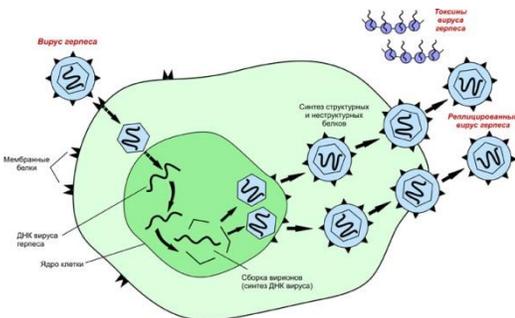


До лечения: ХЭ. Очаговая лимфоидная инфильтрация. Окр. Гематоксилин/эозин, x100



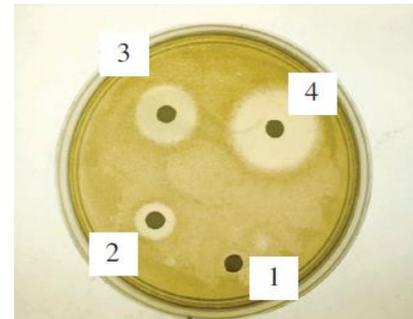
После лечения: Ранняя стадия фазы секреции. Окр. гематоксилин/эозин, x200

## Прямое противовирусное действие



+ Опосредованное действие: активация цитотоксических клеток-эффекторов (макрофаги, НК-клетки и т.д.)

## Прямое антибактериальное действие



Торможение роста золотистого стафилококка (*S. aureus* ATCC6538P)

Концентрация препарата:  
 1 – контроль; 2 – 0,1 мг/мл  
 3 – 1,0 мг/мл; 4 – 10 мг/мл

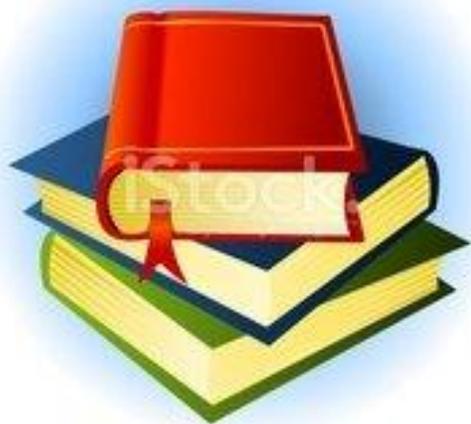
# Сулодексид способствует снижению провоспалительных цитокинов при хроническом воспалении

Оценили динамику биомаркеров воспаления при действии сулодексидом на культуру активированных и неактивированных человеческих моноцитов

**Воздействие** – сулодексид в дозе 0,12 МЕ/мл в течение 18 часов

Биомаркер	Функция	Снижение	p
IL-1beta	Медиатор воспаления, синтезируется активированными макрофагами	>40%	<0,001
RANTES/CCl5	Хемотаксический цитокин, рекрутирует лейкоциты к очагу воспаления	>40%	0,004
IL-6	Медиатор воспаления, синтезируется активированными макрофагами и Т-лимфоцитами	20-40%	0,001
TNF- $\alpha$	Провоспалительный цитокин, в т. ч. увеличивает капиллярную проницаемость	20-40%	0,008

**Коррекция дисфункции эндотелия у  
пациенток с отягощенным соматическим  
статусом в период беременности:  
результаты клинических исследований**



# Опыт применения сулодексида в составе комплексной терапии в акушерстве

Капс. по 250 ЛЕ 2–3 р/д 3–4 нед

Патология	Режим лечения	Эффективность	Авторы
Экстрагенитальные заб. (ГБ, СД, гестационный СД, хр. пиелонефрит)	Несколькими курсами, оптимально – в 14, 20 и 30 недель	<b>Снижение:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• потребности в антигипертензивной терапии</li> <li>• частоты протеинурии</li> <li>• декомпенсации ПН, ЗРП, преждевременных родов</li> <li>• неудовлетворительного состояния плода (средней тяжести) при рождении</li> </ul>	Мозговая Е.В. и др., 2008 Джобава Э.М. и др., 2013
Преэклампсия	Длительность терапии определяется динамикой клинических проявлений		Мондоева С.С. , 2008 Путилова Н.В., 2011

ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ПН – плацентарная недостаточность; ЗРП – задержка роста плода

# Опыт применения сулодексида в составе комплексной терапии в акушерстве

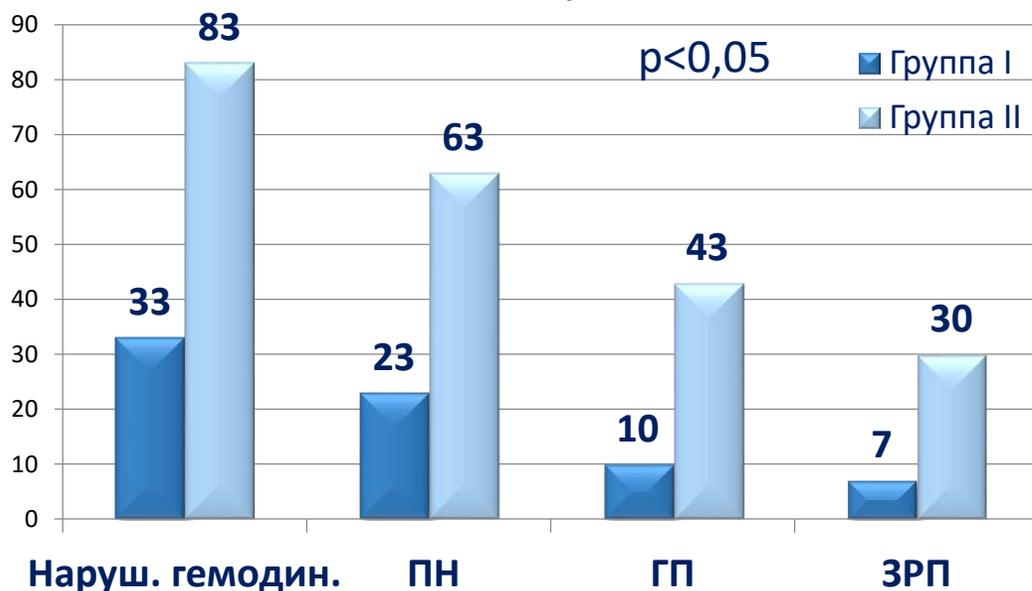
Капс. по 250 ЛЕ 2–3 р/д 3–4 нед

Патология	Режим лечения	Эффективность	Авторы
Аутоиммунный гипертиреоз и гипергомоцистеинемия	Индивидуально по схеме для каждой пациентки	<p><b>Снижение:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• агрегации тромбоцитов</li> <li>• уровня D-димеров</li> </ul> <p><b>Нормализация</b> показателя растворимых комплексов фибрин-мономера</p>	Щербаков А.Ю. и др., 2017
Метаболический синдром	На догестационном этапе и в сроках 20-22 и 32-34 нед.	<p><b>Снижение:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• частоты преэклампсии в 1,4 раза</li> <li>• ПН – в 2 раза</li> <li>• отсутствие преждевременных родов</li> </ul>	Савельева И.В. 2013

# Профилактика плацентарной недостаточности у беременных с гестационной АГ (собственное исследование)

## Результаты

### Частота осложнений гестации после лечения, %



### Риск наступления осложнений по отношению к группе сравнения:

ПН = **0,37** (95% ДИ: 0,18-0,74)

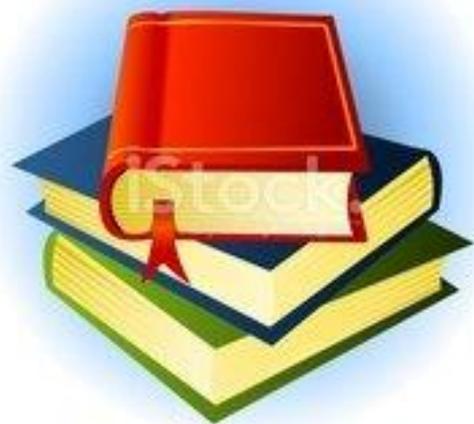
ГП = **0,23** (95% ДИ: 0,07-0,73)

ЗРП = **0,38** (95% ДИ: 0,20-0,72)

ПН- плацентарная недостаточность  
ГП – гипоксия плода  
ЗРП – задержка роста плода

**Вывод 2:** У пациенток, получавших сулодексид, реже встречались осложнения (нарушения гемодинамики, ПН, гипоксия плода, ЗРП)

# Показания и практика применения сулодексида с целью коррекции дисфункции эндотелия



# Маркеры дисфункции эндотелия: клинические

- Гипертоническая болезнь
- Сахарный диабет
- Метаболический синдром
- Тромбофилии
- Антифосфолипидный синдром
- Венозная тромбоэмболия в анамнезе
- Аутоиммунный гипертиреоз
- Гипергомоцистеинемия

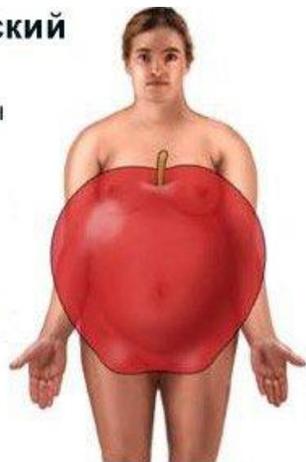
## Метаболический синдром

Увеличение массы жира в области живота и талии

Повышение артериального давления

Нарушение липидного обмена

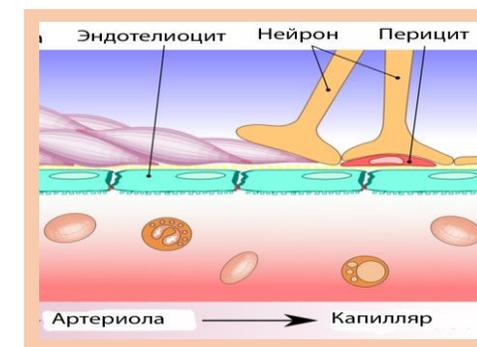
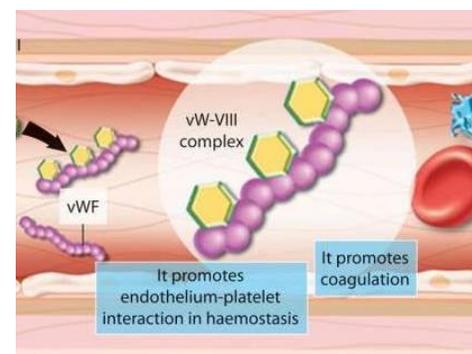
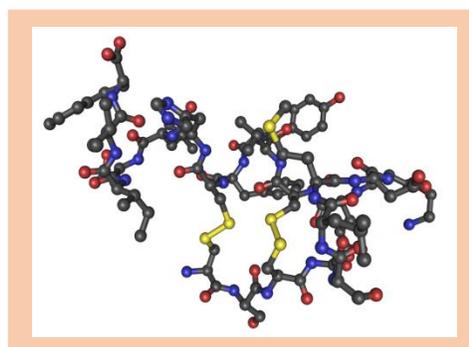
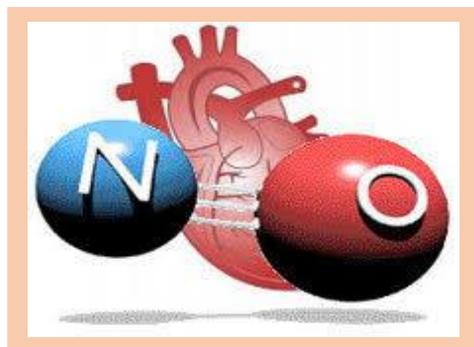
Инсулино-резистентность



- Возраст 35+
- Курение
- Синдром поликистозных яичников
- Гиперандрогения
- Привычный выкидыш
- Неудачи ЭКО

# Маркеры дисфункции эндотелия: биохимические

Маркер	Функция	Клиническое значение
Оксид азота	Регуляция сосудистого тонуса	Вазодилататор
Эндотелин-1		Вазоконстриктор
Фактор Виллебранда (vWF)	Носитель-стабилизатор для прокоагулянтного протеина FVIII: C	Индикаторы повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях
Свободные эндотелиоциты	Защитная	



# Сулодексид: показания

**Показания:** Ангиопатии с повышенным риском тромбообразования

**179.2** Периферическая ангиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках

**179.8** Другие поражения артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания:**

Имеется положительный опыт применения препарата с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у пациенток с **диабетом типа I** во II и III триместрах беременности, при развитии **преэклампсии** у беременных

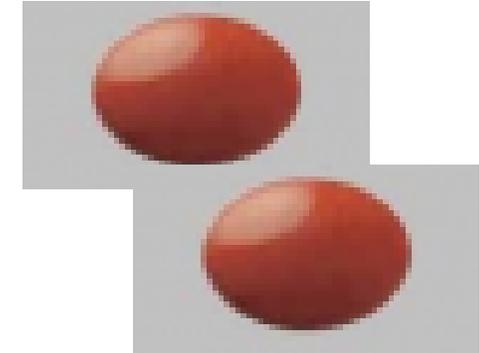
# Сулодексид: другие показания

- **флебопатии, тромбозы глубоких вен**
- **микроангиопатии** (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и **макроангиопатии при сахарном диабете** (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия)
- **тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром** (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами)
- лечение **гепарининдуцированной тромботической тромбоцитопении**, поскольку не вызывает и не усугубляет её

# Сулодексид: режим дозирования

## Режим дозирования:

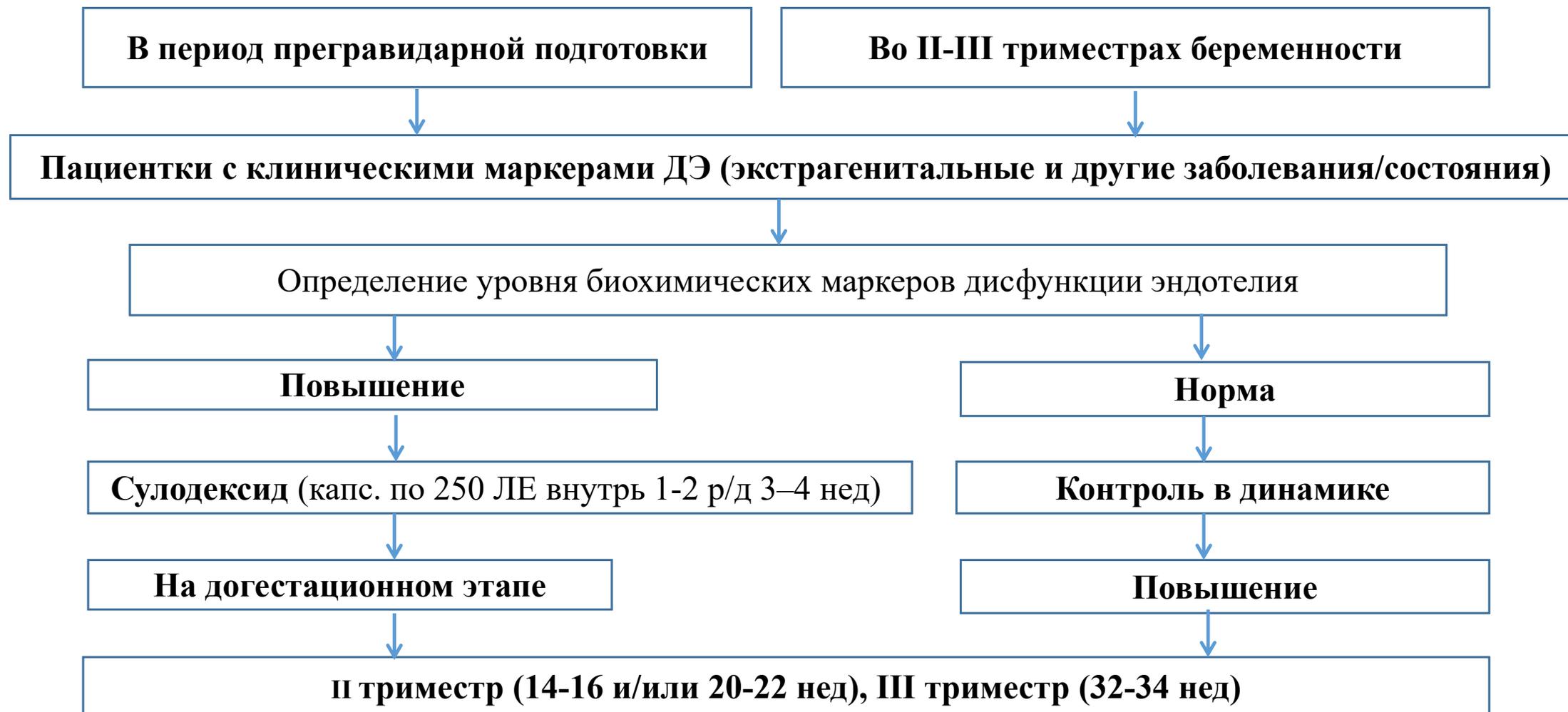
- **Прием: от 250 до 500 ЛЕ/сутки (1-2 капс)** в зависимости от целей профилактики или терапии
- **Курсы: от 1 месяца и более**, в зависимости от целей профилактики или терапии



- **Оральная лекарственная форма:** повышает приверженность к терапии

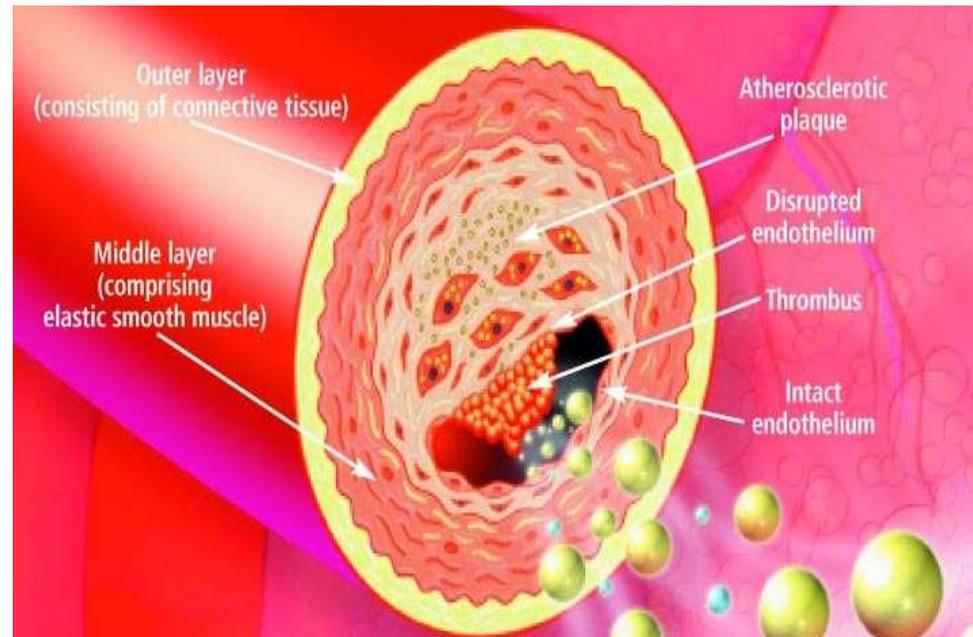


# Сулодексид: алгоритм профилактики эндотелий-зависимых осложнений беременности



# Акушерские осложнения относят к гендерспецифичным факторам кардио-метаболического риска у женщин

Расширение применения сулодексиды как терапии первой линии гестационных осложнений, обусловленных эндотелиальной дисфункцией и тромбофилической предрасположенностью, может также стать основой профилактики кардиоваскулярной заболеваемости



# *Здоровье человека, равно как и его возраст, определяется состоянием его сосудов*

*Медицинская аксиома*

## **Выводы:**

**Эндотелиальная дисфункция лежит в основе многих акушерских осложнений**

**Рациональная и своевременная ангиопротективная терапия среди женщин с высоким риском акушерских осложнений может существенно улучшить исходы беременности для матери и новорожденного**



Частное образовательное учреждение  
Дополнительного профессионального образования «Академия  
медицинского образования имени Ф. И. Иноземцева»

Приглашаем обсудить вопросы сотрудничества, преподавания и обучения  
в ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева»

Сайт: [www.inozem.online](http://www.inozem.online)

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, ул. Миллионная, д. 29, «А», 14Н

**Спасибо за внимание!**



**Фёдор Иванович  
Иноземцев**  
(1802—1869), доктор  
медицины, хирург, орди-  
нарный профессор  
Московского  
университета

Оформление презентации выполнено автором по мотивам произведений  
живописи Пита Мондриана (1872-1944, Нидерланды – США )