

УДК 616.216.1-002.32-092:[616.151.5+616.155.2]-07(045)

ВЛИЯНИЕ СУЛОДЕКСИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ТРОМБОРЕЗИСТЕНТНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТОЗОМ

Понукалина Е.В., Хрипунова Г.И., Салахиева Г.С., Александрова И.Н.

*ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский
университет» Росздрава, Саратов*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

Для лечения гестоза при его среднетяжелом течении с целью коррекции имеющейся эндотелиальной дисфункции применялся препарат Вessel Дуэ Ф (сулодексид), содержащий гликозаминогликаны дерматан сульфат и фракционированный гепарин. Эффективность проведенной терапии оценивалась на основании анализа динамики клинических проявлений и показателей тромборезистентности сосудистой стенки.

Применение комбинированного гликозаминогликана Вessel Дуэ Ф (сулодексида) привело к значительному улучшению клинического течения патологии и показателей функции эндотелия (антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности эндотелия сосудистой стенки) у беременных со среднетяжелым течением гестоза, что доказывает эффективность применения данного препарата как патогенетического средства терапии при гестозе.

Гестоз - наиболее распространенное и тяжелое осложнение беременности, частота развития которого составляет, по данным ряда авторов, от 15,5% до 30,5% [1,2]. Как известно, ведущие клинические проявления гестоза связаны с формированием гипертензивного и отечно-протеинурического синдромов.

Несмотря на значительное количество клиничко-лабораторных исследований, посвященных изучению этиологии и патогенеза гестоза, до настоящего момента практически не систематизированы данные о роли эндотелиальной дисфункции в механизмах расстройств сосудистого тонуса, реологии крови, ее тромбогенных свойств, а также развитии нарушений кровоснабжения различных органов и тканей при указанной патологии беременности.

Цель настоящей работы - изучение роли дисфункции эндотелия в механизмах расстройств тромбогенного потенциала крови, микроциркуляции при гестозе, а также определение эффективности применения препарата vessel дуэ ф (сулодексид) для коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 90 беременных со сроком гестации от 30 до 42 недель. Первую группу составили 25 беременных с легким течением гестоза, вторую группу – 40 беременных со среднетяжелым течением гестоза, в третью группу вошли 25 беременных с тяжелым течением гестоза. Контрольную группу составили 25 беременных в аналогичные сроки гестации с неосложненным течением беременности.

Во второй группе беременных со среднетяжелым течением гестоза была проведена сравнительная оценка эффективности традиционных методов комплексной терапии гестоза и терапии с включением vessel дуэ ф (сулодексида).

Определение антитромбогенных свойств сосудистой стенки осуществлялось путем вычисления индексов антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки [3].

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программ Statistica 99 (Версия 5,5 А, «Statsoft, Inc», г. Москва, 1999);

«Microsoft Excel , 97 SR-1 (Microsoft, 1997). Определялись критерий достоверности Стьюдента, достоверность различий, расчет средней арифметической. Достоверность различий (р) определяли параметрическим критерием достоверности.

Результаты исследований и их обсуждение

При анализе антиагрегационной активности сосудистой стенки установлено, что индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки у беременных с легким течением гестоза существенно не изменялся по сравнению с группой контроля (табл. 1). При среднетяжелом течении гестоза выявлено достоверное снижение данного индекса по сравнению с аналогичным по-

казателем у беременных группы контроля и женщин с легким течением гестоза (табл. 1). Более выраженное угнетение антиагрегационной функции эндотелия сосудов установлено у беременных с тяжелым течением гестоза (табл. 1).

У беременных I группы не выявлено изменений антикоагулянтной активности стенки сосудов по сравнению с таковой у женщин с неосложненным течением беременности. В группе беременных со среднетяжелым течением гестоза имело место значительное уменьшение освобождения антитромбина III сосудистой стенкой, на что указывает выраженное снижение индекса антикоагулянтной активности у беременных данной группы (табл. 1).

Таблица 1. Антитромбогенная активность сосудистой стенки у беременных с гестозом различной степени тяжести

| Группы наблюдения | Группа сравнения | | Беременные с легким течением гестоза | | | Беременные со среднетяжелым течением гестоза | | | Беременные с тяжелым течением гестоза | | |
|--|------------------|------------|--------------------------------------|------------|-------|--|------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------|--|
| | n | M±m | n | M±m | P | n | M±m | P | n | M±m | P |
| Изучаемый показатель | | | | | | | | | | | |
| Индекс антиагрегационной активности (у.е.) | 25 | 1,35±0,092 | 25 | 1,2±0,073 | p>0,5 | 25 | 0,94±0,062 | p<0,01 p ₁ <0,02 | 25 | 0,77±0,056 | p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 |
| Индекс антикоагулянтной активности (у.е.) | 25 | 1,25±0,089 | 25 | 1,14±0,102 | p>0,5 | 25 | 0,95±0,064 | p<0,05 p ₁ >0,2 | 25 | 0,82±0,073 | p<0,02 p ₁ <0,02 p ₂ >0,5 |
| Индекс фибринолитической активности (у.е.) | 25 | 1,44±0,119 | 25 | 1,21±0,103 | p>0,2 | 25 | 1,08±0,091 | p<0,05 p ₁ >0,5 | 25 | 0,79±0,068 | p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 |

Примечание: P – рассчитано по отношению к показателям группы женщин с неосложненным течением беременности; p₁ – рассчитано по отношению к показателям беременных с легким течением гестоза; p₂ – рассчитано по отношению к показателям беременных со среднетяжелым течением гестоза.

В то же время выраженное снижение антикоагулянтной активности сосудистой стенки было установлено и в группе женщин с тяжелым течением гестоза. Таким образом, одним из патогенетических факторов расстройств коагуляционного потенциала крови при среднетяжелом и тяжелом течении гестоза является недоста-

точность антикоагулянтной активности сосудистой стенки.

Сравнительная оценка состояния фибринолитической активности стенки сосудов, проведенная в группах женщин с легким, среднетяжелым и тяжелым течением гестоза, позволила выявить следующие закономерности.

У беременных с легким течением гестоза фибринолитическая активность стенки сосудов соответствовала показателям группы контроля. При среднетяжелой форме патологии она заметно снижалась (табл.1). При тяжелом течении гестоза уровень фибринолитической активности сосудистой стенки значительно падал не только по сравнению с показателями контрольной группы наблюдения, но 1-й и 2-й групп наблюдения (табл. 1) .

Таким образом, при легком течении гестоза не выявлено изменений антитромбогенных свойств стенки сосудов; при среднетяжелом и тяжелом течении гестоза в механизмы нарушения коагуляционного потенциала крови включается развитие эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствует недостаточность антикоагулянтной, антиагрегационной и фибринолитической активности сосудистой стенки.

С целью коррекции выявленной нами эндотелиальной дисфункции у беременных с гестозом в составе комплексной терапии беременных с гестозом был использован препарат, относящийся к классу гликозаминогликанов – вессел дуэ ф (сулодексид).

Как известно, сулодексид представляет собой специфический гликозаминогликан (ГАГ) с высокой тропностью к эндотелию. Препарат состоит из гепариноподобной и дерматановой фракций в соотношении 4:1. Антитромботический эффект вессел дуэ ф (сулодексида) обусловлен главным образом воздействием гепариноподобной фракции на АТ-III, вследствие чего усиливается его тормозящее влияние на циркулирующий (свободный) тромбин, и Ха фактор свертывающей системы крови. Дерматановая фракция имеет сродство к кофактору II гепарина, активация которого опосредует ингибирующее действие вессел дуэ ф на тромбин, связанный с фибрином. Поскольку тромбин вызывает активацию тромбоцитов, торможение его образования обуславливает антиагрегационное действие препарата [6]. Важным компонентом антитромботического эффекта вессел дуэ ф (сулодексида) является его фибринолитическое действие, в основе которого лежит стимуляция образования

активатора тканевого плазминогена и снижение активности его ингибитора [5].

Сравнительная оценка эффективности традиционных методов комплексной терапии гестоза и терапии с включением сулодексида была проведена у 40 женщин со среднетяжелым течением гестоза, разделенных на 2 подгруппы по 20 человек. В 1-й подгруппе было проведено традиционное лечение гестоза, а у беременных 2-й подгруппы дополнительно к общепринятой терапии гестоза назначался сулодексид внутримышечно по 600 ЛЕ 1 раз в сутки в течение 8-9 дней.

Критериями оценки эффективности влияния данного комплекса лечебных мероприятий в обеих подгруппах служила тяжесть клинических проявления патологии и выраженность степени нарушения антитромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки.

Беременные обеих подгрупп получали комплексную патогенетическую терапию, направленную на создание лечебно-охранительного режима, включавшую гипотензивные средства (сульфат магния, периферические вазодилататоры), а также инфузионные препараты с целью коррекции гиповолемии, нормализации реологических свойств крови, коллоидно-осмотического и онкотического давления крови, коррекции маточно-плацентарного кровообращения. Указанное лечение проводилось в условиях лечебно-охранительного режима.

По данным клинико-лабораторных наблюдений, у беременных 2-й подгруппы на фоне применения сулодексида были отмечены менее выраженные клинические проявления гестоза по сравнению с пациентками 1-й подгруппы: достоверное снижение АД с $144,0/90,2 \pm 3,0/2,4$ до $124,0/80,1 \pm 3,0/2,8$, уменьшение протеинурии в общем анализе мочи у всех беременных, возрастание суточного диуреза, увеличение суточного колебания удельного веса мочи. Наиболее значительное снижение протеинурии наблюдалось при измерении суточной потери белка: с $0,46 \pm 0,054$ до $0,24 \pm 0,026$ г.

При изучении антитромбогенного потенциала сосудистой стенки у беременных 1-й подгруппы не произошло досто-

верных изменений антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки (табл. 2). В то же время на фоне лечения сулодексидом было выявлено повышение индексов антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки до величин контрольной группы. Это свидетельствует

о значительном увеличении освобождения антитромбина III и тканевого активатора плазминогена сосудистой стенкой.

Одновременно отмечена нормализация антиагрегационного потенциала эндотелия, что выражалось в ингибировании агрегации тромбоцитов и возрастании соответствующего индекса (табл. 2).

Таблица 2. Антитромбогенная активность сосудистой стенки у беременных с гестозом средней степени тяжести на фоне комплексного лечения с включением сулодексидом

| Группы наблюдения | Среднетяжелое течение гестоза | | | | | | | |
|--|-------------------------------|------------|--|------------|--------|---|------------|-------------------------------|
| | Группа контроля | | I подгруппа –беременные, получавшие общепринятую терапию (9-10 день лечения) | | | II подгруппа –беременные, получавшие общепринятую терапию с включением сулодексидом (9-10 день лечения) | | |
| | Изучаемый показатель | n | M±m | n | M±m | P | n | M±m |
| Индекс антиагрегационной активности (у.е.) | 25 | 1,35±0,092 | 20 | 0,98±0,071 | p<0,01 | 20 | 1,26±0,065 | p>0,5 p ₁ <0,01 |
| Индекс антикоагулянтной активности (у.е.) | 25 | 1,25±0,089 | 20 | 0,97±0,062 | p<0,05 | 20 | 1,22±0,081 | p>0,5 p ₁ <0,05 |
| Индекс фибринолитической активности (у.е.) | 25 | 1,44±0,119 | 20 | 1,14±0,062 | p<0,05 | 20 | 1,39±0,071 | p>0,5 p ₁ <0,02 |

Примечание: P – рассчитано по отношению к показателям группы женщин с неосложненным течением беременности; p₁ – рассчитано по отношению к показателям беременных со среднетяжелым течением гестоза, получавшим общепринятую терапию.

Таким образом, введение в комплекс терапевтических мероприятий у беременных со среднетяжелым течением гестоза сулодексидом – препарата с комплексным антитромботическим действием - способствовало улучшению клинической картины патологии и нормализации антитромбогенных свойств стенки сосудов, что служит основанием для применения сулодексидом в составе комплексной терапии гестоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гулакова Д.М., Назруллаева Е.Н. Течение и исходы беременности при тяжелых формах гестозов //Мать и дитя: Материалы VII Рос. форума «Мать и дитя»- М., 2005.- С.59.

2. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А. Профилактика тяжелых форм гестоза у беременных высокой группы перинатального риска //Мать и дитя: Материалы VII Рос. форума.- М., 2005, С.199-200.

3. Профилактика тромбозов /В.П.Балуда, И.И.Деянов, М.В.Балуда и др..-Саратов, 1992.-175с.

4. Сидорова И.С. Поздний гестоз.- М., 1996.-201с.

5. Harmberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide// Med. Res. Rev. - 1998. -Vol. 18, -P. 1-20.

6. Ofosu FA. Pharmacological actions of sulodexide// Semin. Thromb. Hemost. - 1998. -Vol. 24.-P. 127-138.

**INFLUENCE OF VESSEL DUE F ON PARAMETERS OF THROMBORESISTANCE
OF A VASCULAR WALL OF PREGNANT WOMAN WITH GESTOSIS**

Ponukalina Ye.V., Khripunova G.I., Salakcheyeva G.S., Alexandrova I.N.

Saratov state medical university, Saratov

The efficiency of the therapy was estimated on the basis of the analysis of changes of clinical displays and parameters of antiaggregation, anticoagulation and fibrinolytic activity a vascular wall.

The application of VESSEL DUE F (Sulodexide) has resulted in appreciable improvement of clinical current of a pathology and parameters of function of an endothelium (antiaggregation, anticoagulation and fibrinolytic activity of an endothelium of a vascular wall) at the pregnant woman with middle severity of gestosis, that proves that VESSEL DUE F (Sulodexide) can be used as pathogenetic of gestosis.