



Особенности изменения системы гемостаза у беременных с гестационным сахарным диабетом

По данным глобального отчета Всемирной организации здравоохранения (2016), на сегодня во всем мире сахарным диабетом (СД) страдают 422 млн человек. СД признан одним из наиболее важных неинфекционных заболеваний, распространение которого приобрело характер пандемии. К 2035 г. количество больных данной патологией может достичь 592 млн человек. По состоянию на начало 2015 г. в Украине зарегистрировано 1,2 млн пациентов с СД. Учитывая тот факт, что на один зарегистрированный случай заболевания приходится 2-3 незарегистрированных, можно говорить о 2-2,5 млн больных СД.

В соответствии с классификацией American Diabetes Association (ADA) выделяют 4 основных варианта СД (табл. 1).

Вариант заболевания	Особенности
СД 1 типа	Аутоиммунное разрушение β-клеток поджелудочной железы, приводящее к снижению уровня или абсолютному дефициту инсулина
СД 2 типа	Прогрессирующее уменьшение секреции инсулина на фоне резистентности к нему
Гестационный диабет	Диагностируется во II или III триместре беременности
Специфические типы диабета (моногенные формы СД)	Неонатальный диабет, диабет, индуцированный лекарственными или химическими веществами

На данном этапе чрезвычайную остроту имеет проблема нарушения углеводного обмена во время беременности. Среди женщин репродуктивного возраста 0,3% пациенток исходно имеют СД. В зависимости от популяции на долю СД, который возникает во время беременности (гестационный сахарный диабет – ГСД), приходится 3-17% случаев заболевания. Причины возникновения ГСД окончательно не выяснены. Считается, что во время созревания плаценты происходит постепенное нарастание инсулинорезистентности, обусловленное изменением концентрации таких гормонов, как плацентарный лактоген, прогестерон, эстрогены, кортизол, пролактин, содержание которых в крови повышается с увеличением сроков беременности. Одновременно отмечается изменение метаболизма инсулина, его ускоренное разрушение и активация инсулиназы плаценты. Следствием этих процессов является повышение концентрации глюкозы в крови беременных. Актуальность проблемы нарушения углеводного обмена во время беременности связана с осложнениями, которые могут развиваться на разных этапах гестации. Нежелательные исходы для матери и плода возможны при любом варианте нарушений углеводного обмена – как обнаруженных до беременности, так и диагностированных только во время беременности. Примерно у 10% женщин после родов сохраняются признаки заболевания, которое впоследствии трансформируется в СД 2 типа, а у 50% пациенток, перенесших во время беременности ГСД, на протяжении последующих 10-15 лет развивается инсулиннезависимый СД.

Изменение углеводного обмена в гестационном периоде объясняется тем обстоятельством, что растущий плод нуждается в энергетическом материале, главным образом в глюкозе. Более того, частично блокируется действие инсулина в результате увеличения уровня гормонов беременности, в первую очередь прогестерона, что проявляется на сроке ≥20 нед. Чтобы поддержать уровень глюкозы крови в пределах нормы, поджелудочная железа здоровой беременной вырабатывает повышенное количество инсулина. Если клетки поджелудочной железы не справляются с повышенной нагрузкой, возникает относительный или абсолютный дефицит инсулина и развивается ГСД.

После акушерско-гинекологических проблем, возникающих у беременных с ГСД, на втором месте по частоте стоят нарушения системы гемостаза. Хорошо известно, что при физиологической беременности отмечается повышение коагуляционных свойств крови, направленное на предупреждение фатального кровотечения в родах. Увеличение уровня маркеров тромбинемии во время гестации представляет собой конечный результат взаимодействия и противодействия различных звеньев системы гемостаза, обладающих прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью. При значительном изменении количества и/или активности многих участников гемостатических реакций этот период жизни женщины, как правило, не сопровождается тромбозом или кровотечениями благодаря формированию особого варианта гемостатического баланса. Гиперкоагуляция при физиологическом

течении беременности остается всего лишь потенциальной (не сопровождается внутрисосудистым тромбообразованием, не нарушает реологических свойств крови). Гемостаз активируется одновременно с увеличением срока беременности. Если гемостаз женщины изначально повышенно активен, то в ходе беременности могут образоваться микротромбы в сосудах матки или плаценты, что приводит к выкидышу либо к замершей беременности. Нарушения гемостаза у беременных с ГСД могут быть обусловлены изменениями функции эндотелия, активности тромбоцитов, плазменных факторов свертывания и системы фибринолиза.

Эндотелий

Эндотелий представляет собой активный эндокринный орган (однослойный пласт специализированных клеток). Вес эндотелия составляет около 1,8 кг, длина монослоя – примерно 7 км, площадь – 400 м² (6 теннисных кортов). Количество эндотелиоцитов приближается к 1,5 трлн.

Эндотелий сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции; играет важную роль в процессах воспаления, ремоделирования сосудистой стенки, клеточного и гуморального иммунного ответа, синтеза факторов воспаления и их ингибиторов, миграции лейкоцитов в сосудистую стенку.

Фенотипы эндотелия

Необходимо отметить, что эндотелиальные клетки различаются по своему фенотипу как в сосудах различных органов, так и в пределах одного органа. Например, образование фактора фон Виллебранда (ФВ) в эндотелии разных сосудов существенно отличается. В легких, сердце, скелетных мышцах обнаружен высокий уровень т-РНК ФВ, тогда как в эндотелии сосудов почек и печени – низкий. При этом атромбогенные свойства сосудов легких связаны в основном с образованием тромбомодулина (ТМ), а атромбогенность сосудов сердца и печени ассоциирована с тканевым активатором плазминогена (t-РА). Фенотип эндотелиальных клеток зависит от многих факторов, важнейшим из которых является механическое воздействие (величина давления в сосуде, скорость потока крови, характер кровотока).

Дисфункция эндотелия

Дисфункция эндотелия (ДЭ) – важное патогенетическое звено таких патологических состояний, как атеросклероз, эндогенные и экзогенные интоксикации, нарушение липидного обмена, сепсис, хронические воспалительные процессы, тяжелые формы аутоиммунной патологии, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, ДВС-синдром и др. ДЭ связана также с нарушением углеводного обмена. При исследовании эндотелия обнаруживают все новые соединения, которые являются триггерами развития состояний, связанных с ДЭ. Некоторые из них перечислены в таблице 2.

7B4 antigen	CD146 (P1H12)	CD62P (P-селектин, GMP140)
АПФ – эндотелиальный фермент	Е-селектин	CD105 (эндоглин)
BNH9/BNF13	Эндотелиальные клеточные аутоантитела	CD62P (P-селектин, GMP140)
CD31 (PECAM-1)	EndoGlyx-1	VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста)
CD34 (Gly CAM 1)	CD248 – эндосиалин (опухольный эндотелиальный маркер 1)	ФВ
CD54 (ICAM-1)	VEGFR-1 (рецептор, активируемый сигнальным белком VEGF)	CD201 (EPCR) – эндотелиальный рецептор протеина С
CD106 (VCAM-1)	CD141 (ТМ)	ИЛ-1, -6, -18

Примечания: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ИЛ – интерлейкин.

Биологически активные соединения, продуцируемые эндотелием, участвуют во многих механизмах гемостаза и регуляции местного кровотока. Состав этих соединений определяется состоянием эндотелиоцитов: в физиологическом состоянии они обеспечивают адекватный местный кровоток, синтезируя мощные антикоагулянты, вазодилататоры и другие вещества. При нарушении функции или структуры эндотелия существенно меняется спектр выделяемых им биологически активных соединений. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы и другие факторы. При этом многие из них способствуют генерализации патологического процесса. Все соединения, синтезируемые эндотелием, разделяют в соответствии с их функциями (табл. 3).

Прокоагулянтные и антикоагулянтные факторы эндотелия	
Протромбогенные	Антитромбогенные
ФВ	Оксид азота
Эндотелин-1	t-РА
Ингибитор t-РА	Простациклин
Тромбоцитарный фактор роста	ТМ
Ангиотензин IV	Гепарансульфат
Фибронектин	Урокиназный активатор плазминогена
Тромбоспондин	Ингибитор пути тканевого фактора
Фактор активации тромбоцитов	Аннексин II, V
Факторы, вызывающее сокращение и расслабление мышечного слоя сосудистой стенки	
Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Тромбоксан А2	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин
Простагландин H2	Эндотелин
Эндотелин-1	Ангиотензин I
	Адреномедуллин
	Эндотелиновый фактор деполаризации
Провоспалительные и противовоспалительные факторы эндотелия	
Провоспалительные	Противовоспалительные
Супероксидные радикалы	Оксид азота
С-реактивный белок	
Фактор некроза опухоли	
Факторы регуляции адгезии эндотелия	
P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1	

С учетом принципов функционирования эндотелия факторы эндотелиального происхождения разделяют на несколько групп:

- факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся в кровь (оксид азота, простациклин);
 - факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции, активации или повреждении (ФВ, P-селектин, t-РА);
 - факторы, в физиологических условиях практически не синтезируемые, но их продукция резко возрастает при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, ингибитор активатора плазминогена-1 – PAI-1).
- Антикоагулянтные и прокоагулянтные свойства эндотелия обеспечиваются несколькими механизмами (табл. 4).

Антитромбогенные факторы эндотелия

Оксид азота (NO) способен к быстрой диффузии и проникновению через плотные клеточные слои и межклеточное пространство. Образование NO в организме происходит при ферментативном окислении L-аргинина под действием цитохром P-450-подобных гемопротеинов. Молекула NO содержит неспаренный электрон, имеет высокую химическую активность, легко вступает в реакцию со многими клеточными структурами и химическими компонентами. Это обуславливает чрезвычайное

многообразии ее биологических эффектов, иногда противоположных. Оксид азота постоянно синтезируется из аминокислоты L-аргинина при участии ферментов NO-синтаз (NOS) и выделяется из эндотелия. Активность NOS наиболее выражена в эндотелии артериальных сосудов и минимальна в эндотелии капилляров и вен. В условиях *in vivo* период полураспада оксида азота составляет доли секунды.

На ранней стадии дисфункции эндотелия уровень NO повышается, что свидетельствует о компенсаторной реакции организма. При истощении его компенсаторных возможностей происходит снижение уровня NO. Гипопродукция NO может возникать под действием высоких концентраций глюкозы и сопряжена с повышением тонуса сосудов и свертываемости крови. Инсулинорезистентность приводит к снижению инсулинстимулируемой выработки NO эндотелиальными клетками. Избыток инсулина также может оказывать повреждающий эффект на сосудистую стенку посредством стимуляции различных факторов роста. Установлен факт тесной ассоциации инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции.

Простациклин (PGI₂). В эндотелиальных клетках из мембранных фосфолипидов под действием фосфолипаз высвобождается арахидоновая кислота, из которой при участии мультиферментного комплекса циклооксигеназы и простациклинсинтазы синтезируется простациклин. Высвобождение простациклина из эндотелия стимулируют брадикинин, субстанция P, тромбоцитарный и эпидермальный факторы роста, тромбин, ИЛ-1, адениновые нуклеотиды, ангиотензин, гипоксия и увеличение напряжения сдвига. Простациклин обладает

свойством расширять сосуды. Механизм вазодилатирующего действия заключается в стимуляции синтеза цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов и снижении их чувствительности к кальцию. Вазодилаторное действие простациклина обусловлено также активацией АТФ-зависимых калиевых каналов и гиперполяризацией гладкомышечных клеток сосудов. Между антиагрегационной способностью простациклина и проагрегационными эффектами тромбоксана А₂ в нормальных условиях имеет место динамическое равновесие, регулирующее агрегацию тромбоцитов. При преобладании эффекта простациклина над активностью тромбоксана А₂ агрегации тромбоцитов не происходит, а сниженная или утраченная продукция простациклина участком эндотелия может быть одной из причин агрегации тромбоцитов, их адгезии к стенке сосуда и формирования тромба. Синтез простациклинов в эндотелии усиливается при стрессе под влиянием тромбина.

Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) синтезируется различными клетками, но основным его источником является эндотелий. На поверхности эндотелиоцитов он связан с протеогликаном и активируется под влиянием гепарина. TFPI связывается с фактором Ха внутри комплекса ТФ/VII/Ха и ингибирует начальный этап гемокоагуляции – образование протромбиназы. Наряду с ТМ, протеинами С и S, антитромбином III и гепарином TFPI относится к естественным антикоагулянтам.

Тканевой активатор плазминогена является сериновой протеазой с молекулярной массой 67 кДа, секретлируемой эндотелиальными клетками. t-PA катализирует превращение неактивного профермента плазминогена в активный фермент плазмин и является важным компонентом системы

фибринолиза. Когда t-PA связывается с фибрином в формирующемся тромбе, его способность превращать плазминоген в плазмин возрастает в сотни раз.

Урокиназный активатор плазминогена (u-PA) – одноцепочечный белок с молекулярной массой 54 кДа, содержащий 411 аминокислотных остатков – обладает ферментативной активностью сериновых протеаз, специфически связывается с рецепторами на эндотелиальных клетках и тромбоцитах. Превращение одноцепочечного u-PA в двухцепочечный представляет систему положительной обратной связи, которая определяет скорость фибринолиза в условиях *in vivo*.

Аннексин V – белок с молекулярной массой 35,7 кДа, мощный антикоагулянт, активность которого обусловлена его высокой аффинностью к анионным фосфолипидам и способностью вытеснять факторы свертывания крови с поверхности фосфолипидных мембран. Аннексин V необходим для поддержания плацентарной целостности и может оказывать тромборегуляторный эффект при взаимодействии матери и плода. Антитела к аннексину V индуцируют прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток. Антитела нейтрализуют действие аннексина V на поверхности эндотелиоцитов и клеток трофобласта, что может приводить к гиперкоагуляции и прерыванию беременности.

Тромбомодулин является трансмембранным белком, его молекулярная масса составляет 75 кДа. В стимулированных эндотелиальных клетках снижается количество ТМ, функция которого в норме состоит в связывании и инактивации тромбина, превращении его в мощный активатор одного из главных противосвертывающих механизмов – протеины С и S, которые инактивируют факторы свертывания крови V и VIII. В норме ТМ связан с мембраной эндотелиоцитов и практически отсутствует в кровеносном русле. Появление сколько-нибудь значимой концентрации ТМ в крови свидетельствует о повреждении эндотелиальных клеток.

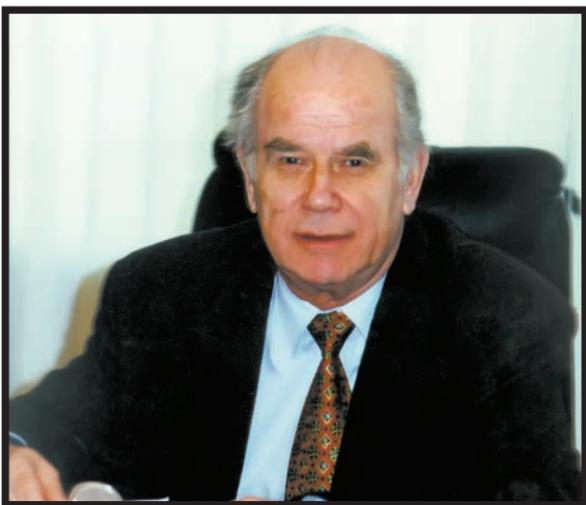
Гепарансульфат входит в состав протеогликанов базальных мембран и является постоянным компонентом клеточной поверхности. Структура дисахаридной единицы гепарансульфата такая же, как у гепарина. Молекулярная масса цепи гепарансульфата колеблется от 5×10³ до 12×10³ Да. Гепарансульфат обладает мощным антикоагулянтным действием, являясь кофактором антитромбина. Комплекс гепарансульфат/антитромбин реализует наиболее мощное ингибирующее действие на процессы свертывания крови.

Продолжение следует.



Таблица 4. Антикоагулянтные и прокоагулянтные свойства эндотелия

Антикоагулянтная активность интактного эндотелия	Прокоагулянтные и провоспалительные свойства эндотелия
Интактный эндотелий не обладает прокоагулянтной активностью	Стимулированные эндотелиоциты могут представлять на своей поверхности тканевый фактор (ТФ)
Эндотелий пассивно предотвращает контакт крови с субэндотелиальными структурами, обладающими выраженными прокоагулянтными свойствами	На стимулированных эндотелиальных клетках снижается количество ТМ. Они начинают секретировать PAI-1
Интактный эндотелий синтезирует, выделяет в кровь или представляет на своей поверхности вещества, препятствующие коагуляции, адгезии, агрегации и спазму сосудов	Высвобождается ФВ. Наиболее активно стимулируют высвобождение ФВ тромбин и гистамин
	Происходит изменение фосфолипидного состава наружной поверхности мембраны эндотелиальных клеток с появлением рецепторов для ферментных комплексов коагуляционного каскада



Светлой памяти Юрия Ильича Кундиева

Он был нашим современником. К горькому сожалению, мы обращаем эти слова к незабываемому образу Юрия Ильича Кундиева – выдающегося ученого двух столетий, личности высших качеств. 17 января 2017 года, после тяжелой болезни, он покинул мир.

Пытливый исследователь, растущий интеллектуал, лидер по натуре, Юрий Кундиев оправдал это доверие. В 1964 году в связи с созданием Львом Ивановичем Все-союзного НИИ гигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс доктор медицинских наук Ю.И. Кундиев возглавил нынешний Институт медицины труда НАМН Украины. Он талантливо вел его вперед свыше полувека. Основные направления научной деятельности охватывали аспекты гигиены и физиологии труда в сельском хозяйстве и металлургической промышленности, изучение профессиональных рисков при выполнении экстремальных обязанностей, а в последний период, после важных научных вкладов в преодоление постчернобыльских радиационных рисков, – организацию необходимой нейрофизиологической помощи перенесшим стрессы воинам из зоны АТО.

Исследования Юрия Ильича в сфере дермальной токсикологии имеют мировую значимость в установлении закономерностей всасывания чужеродных веществ в зависимости от их физико-химических свойств, что сыграло кардинальную роль в профилактике таких отравлений. Инновационные изыскания совместно с Институтом электросварки имени Е.О. Патона НАН Украины завершили внедрением принципиально новых технологий и материалов в данную отрасль производства.

С 1975 года Ю.И. Кундиев регулярно избирался членом бюро, вице-президентом Международной ассоциации сельской медицины. Он был членом Постоянного комитета экспертов ВОЗ по безопасному использованию пестицидов. Основоположник развития биоэтики в Украине, он был председателем Комитета по биоэтике при Кабинете Министров Украины (2002–2005 гг.), возглавлял

аналогичную Комиссию в НАН Украины, организовал и провел шесть международных конгрессов по биоэтике. Ю.И. Кундиев – дважды лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, лауреат премий имени Ф.Ф. Эрисмана и имени Р.Е. Кавецкого. В 1990–1995 годах – академик-секретарь отделения проблем медицины НАН Украины. Был награжден орденом «За заслуги» III и II степени, золотой медалью «За научные достижения» НАН Украины, отличием «Крест Пантелеймона Целителя».

Склоняясь над прощальным словом, мы испытываем особые чувства. Один из нас, более полувека на поприще медицины труда, вместе с Ю.И. Кундиевым развивал проблемы экспериментальной токсикологии, гигиены промышленности среды и ноосферы, гигиенического нормирования ксенобиотиков и токсикологию соединений тяжелых металлов. Другому составителю этих строк выпала честь в соавторстве с Ю.И. Кундиевым, Е.И. Гончаруком, А.В. Павловым издать первую монографию о Л.И. Медведе.

Теперь Юрий Кундиев становится лишь далекой звездой. И все же ее свет, свет необыкновенного харизматического дарования будет и в дальнейшем освещать деятельность выпестованного им института, а также этические искания Клуба интеллектуалов имени В.В. Фролькиса, в работе которого Юрий Ильич неизменно и активно участвовал.

Прощайте, яркий и дорогой друг, провозвестник добра!

И.М. Трахтенберг, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины
Ю.Г. Виленский, кандидат медицинских наук