

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@jrbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У РОДИЛЬНИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДРАЗРЕШЕНИЯ

Хромылев А.В., Макацария А.Д.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель работы – оценить эффективность и патогенетическую обоснованность комплексной противотромботической терапии с применением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) после операции кесарева сечения у родильниц с метаболическим синдромом (МС). **Материалы и методы.** В исследование были включены 115 родильниц с МС, родоразрешенных путем операции кесарева сечения. В 1-ю группу были включены 64 пациентки с МС, имевшие осложненное течение беременности в анамнезе, во 2-ю группу – 51 пациентка с МС и отсутствием беременностей в анамнезе, группу контроля составили 50 соматически здоровых родильниц. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, в т.ч. исследование показателей гемостаза в предоперационном периоде и на 1-е, 3-4-е, 9-10-е сут. послеоперационного периода. Всем пациенткам с метаболическим синдромом через 12 ч после абдоминального родоразрешения с целью профилактики тромбоэмболических осложнений вводился эноксапарин натрия в дозе 40 мг в сут., с проведением дальнейшей коррекции дозы. **Результаты исследования.** У пациенток с МС уже с 1-х сут. послеоперационного периода наблюдался повышенный протромботический потенциал, нарушения показателей коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также системы естественных антикоагулянтов. На фоне профилактической терапии НМГ ни у одной родильницы с МС не было отмечено тромбоэмболических эпизодов в послеоперационном периоде. Другие осложнения послеоперационного периода были выявлены у 17 (14,78%) родильниц с МС и 7 (14,00%) соматически здоровых родильниц. По частоте развития данных послеоперационных осложнений 1-я и 2-я группы были сопоставимы с 3-й группой. Анализ лабораторных показателей у пациенток с метаболическим синдромом, имеющих осложненное течение послеоперационного периода, показал, что на 9-10-е сут. послеоперационного периода у них не отмечалось статистически достоверного снижения показателя агрегационной способности тромбоцитов с АДФ, а также уровней ТАТ и Д-димера, что свидетельствует о сохраняющихся к 9-10-м сут. у данных пациенток протромботических тенденций и нарушений системы гемостаза, а также указывает на патогенетическую связь данных нарушений с развитием послеоперационных осложнений. **Заключение.** Проведение профилактической терапии с применением НМГ позволило предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений у всех пациенток с МС.

Ключевые слова

Метаболический синдром, ожирение, тромботические осложнения, тромбоз, тромбофилия, противотромботическая терапия.

Статья поступила: 07.07.2016 г.; **в доработанном виде:** 23.08.2016 г.; **принята к печати:** 28.09.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Хромыев А.В., Макасария А.Д. Противотромботическая терапия у родильниц с метаболическим синдромом после абдоминального родоразрешения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 3: 11-16.

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AFTER ABDOMINAL DELIVERY

Khromylev A.V., Makatsariya A.D.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSU MOH Russia

Summary

Objective. To assess the effectiveness for complex antithrombotic therapy with low molecular weight heparins (LMWH) after cesarean section at women with metabolic syndrome (MS). **Materials and Methods.** The study included 115 patients with metabolic syndrome after cesarean section. Group 1 (64 patients) with metabolic syndrome who had a complicated pregnancy in history. Group 2 (51 patient) with metabolic syndrome and no pregnancies in anamnesis. Group 3 (50 patients) – somatically healthy mothers. Comprehensive clinical and laboratory examination was conducted, including a study of indicators of hemostasis in the preoperative period and at 1-th, 3-4-th, 9-10-th day of postoperative period. To prevent thromboembolic complications all patients with metabolic syndrome were injected enoxaparin sodium 12 hours after abdominal delivery in a dose of 40 mg daily, with further dose adjustment. **Results.** According to the results of studies in patients with MS from 1 day of the postoperative period there was an increased prothrombotic potential, violation of indicators of coagulation, platelet hemostasis and the system of natural anticoagulants. Due to the therapy with the use of LMWH the development of thromboembolic episodes was prevented at all patients with MC in the postoperative period. Other complications of the postoperative period were detected in 17 (14.78%) of patients with MS and 7 (14.00%) somatically healthy mothers. The incidence of postoperative complications 1st and 2nd groups were comparable with 3rd group. Analysis of laboratory parameters in patients with metabolic syndrome with complicated postoperative period, showed that the aggregation capacity of platelets with ADP, the levels of TAT and D-dimer on 9-10-th day were comparable with those indices in the 1st and 3-4th day. The results show prothrombotic tendencies and violations of the hemostatic system continued to 9-10 days in these patients and also indicate a pathogenetic relationship of these tendencies in the development of postoperative complications. **Conclusion.** The development of thromboembolic complications in patients with MC was prevented due to the therapy of LMWH.

Key words

Metabolic syndrome, obesity, thromboembolic complications, thrombosis, thrombophilia, antithrombotic therapy.

Received: 07.07.2016; **in the revised form:** 23.08.2016; **accepted:** 28.09.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Khromylev A.V., Makatsariya A.D. Antithrombotic therapy in patients with metabolic syndrome after abdominal delivery. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 3: 11-16 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048

E-mail address: khromilev@mail.ru (Khromylev A.V.).

Введение

В научных работах последних лет неоднократно продемонстрирована ассоциация метаболического синдрома (МС) с гиперкоагуляцией, при этом отмечалось повышение активности плазматического звена гемостаза, снижение фибринолиза, эндотелиальная дисфункция, повышение активности тромбоцитов [10,12]. Известно, что у пациентов с МС, особенно при наличии нарушенной толерантности к углеводам и

абдоминального ожирения, отмечается повышение агрегации и адгезивной способности тромбоцитов [2,5].

Ряд клинических исследований показал увеличенную активность комплексов «тканевой фактор (TF) – фактор коагуляции VII» и обусловленную тканевым фактором гиперкоагуляцию у пациентов с ожирением [3]. Также при МС наблюдается повышенный уровень и других компонентов коагуляционного каскада, таких как фибриноген, фактор коагуляции

VIII, комплексы тромбин – антитромбин III, фактор фон Виллебранда [7,9].

Результаты большого числа клинических исследований подтверждают повышенный уровень PAI-1 и снижение фибринолитической активности у пациентов с ожирением, в особенности на фоне беременности. [11]. У беременных с метаболическим синдромом высокий уровень PAI-1 влияет не только на процесс имплантации плодного яйца, повышает риск ранних и поздних самопроизвольных выкидышей, развития тяжелых форм гестоза, а также является независимым фактором тромбофилии, повышающим риск тромботических осложнений на протяжении всего гестационного процесса. А сочетание метаболического синдрома, генетических дефектов гемостаза, гипергомоцистеинемии, циркуляции антифосфолипидных антител значительно увеличивает эти риски [1].

Неоднократно была описана связь МС и тромбоэмболических эпизодов, причинами развития которой являются характерные для МС провоспалительный и протромботический статусы, способствующие дисфункции эндотелия и развитию атеросклероза [3,4,8]. Родоразрешение путем операции кесарева сечения удваивает риск тромбоэмболических осложнений. В группах высокого риска развития тромбоэмболических осложнений при операции кесарева сечения рекомендовано проводить комплексную профилактику, включающую в себя, помимо эластической компрессии и приема антиагрегантов, применение терапии низкомолекулярными гепаринами [6].

Цель настоящего исследования – оценить эффективность комплексной противотромботической терапии с применением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) после операции кесарева сечения у родильниц с МС.

Материалы и методы

В исследование было включено 115 родильниц (средний возраст – 30,5±6,4 года) с метаболическим синдромом (ИМТ 31,8±5,6 кг/м²), родоразрешенных путем операции кесарева сечения. Из них 1-я группа (64 пациентки) имели осложненное течение беременности в анамнезе и 2-я группа (51 пациентка) – с отсутствием беременностей в анамнезе. Группу контроля составили 50 соматически здоровых родильниц. Критериями исключения являлись: многоплодная беременность, сахарный диабет 1-го типа и 2-го типа, тяжелая форма экстрагенитальной патологии, применение НМГ в течение четырех недель до родоразрешения, острые воспалительные процессы различной локализации, выявленные в предоперационном периоде. Всем пациенткам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, в т.ч. исследование показателей гемостаза в предоперационном периоде и на 1-е, 3-4-е, 9-10-е сутки послеоперационного периода. Исследование системы гемостаза, помимо стандартного предоперационного обследования, включало определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протром-

бинового индекса (ПТИ), проведение тромбоэластографии, определение концентрации фибриногена, Д-димера, комплексов тромбин-антитромбин (ТАТ), измерение количества тромбоцитов в периферической крови и исследование их агрегационной активности.

Всем пациенткам с метаболическим синдромом через 12 ч после абдоминального родоразрешения с целью профилактики тромбоэмболических осложнений вводился эноксапарин натрия в дозе 40 мг в сут., с проведением дальнейшей коррекции дозы под контролем показателей гемостаза.

Определение (АЧТВ) проводилось с использованием коммерческих наборов Stago (Франция). При определении ПТИ использовались коммерческие наборы «Thromborel S», «Siemens» (Германия). С целью оценки хронометрических и структурных параметров коагуляции был использован тромбоэластограф «Hellige» (Германия). Концентрацию фибриногена определяли с использованием наборов «Multifibren U», «Siemens» (Германия), концентрацию Д-димера – с помощью латекс-теста Dimertest (Австралия).

Количество тромбоцитов в периферической крови измеряли на автоматическом счетчике «Trombocounter» (Франция). Исследование агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре «Payton» (США). Концентрацию комплексов (ТАТ) определяли с помощью фирменного набора Enzygnost-TAT (Германия).

На 1-е, 3-4-е и 9-10-е сут. послеоперационного периода всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза при помощи ультразвукового аппарата «SonoAse x6-rus» (Medison, Корея) и ультразвукового аппарата «Aplio 500» (Toshiba, Япония), с применением трансабдоминального конвексного датчика 3,5 мгц и полостного трансвагинального датчика 6 мгц, с предустановленным программным обеспечением.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Version 20 (США). Для проверки статистических гипотез использовался критерий Манна-Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $P > 0,05$. У всех пациенток до включения в исследование было получено информированное согласие.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования клинико-гемостазиологических показателей крови (см. табл. 1) было выявлено, что у всех пациенток накануне родоразрешения имелись изменения, характерные для физиологических механизмов адаптации системы гемостаза во время беременности: повышение воспалительного потенциала периферической крови и активация плазменного и тромбоцитарного звена свертывающей системы крови. Однако следует отметить, что у всех пациенток с МС, помимо физиологических изменений показателей гемостаза, также присутствовал повышенный уровень маркеров реальной тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов, как в 1-й группе, так и во 2-й группе. При этом пациентки с

Показатель	Группы исследования			P
	1-я	2-я	Контроль	
	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	
Концентрация фибриногена (г/л)	4,4±0,82	4,03±0,59	3,54±0,35	1,2-3<0,05
АЧТВ (с)	26,61±2,06	27,39±1,45	28,20±1,85	–
Протромбиновый индекс (%)	125,2±8,50	117,3±8,70	112,5±6,80	–
г+к (мм)	14,5±0,60	14,9±0,70	15,8±0,50	–
Ma (мм)	46,7±2,10	45,7±2,50	41,2±2,80	–
ИТП (у.е.)	32,5±1,10	29,9±1,05	27,6±1,30	–
Агрегация тромбоцитов АДФ ×10 ³ (%)	54,15±6,55	49,82±2,40	31,97±4,22	1,2-3<0,05
Тромбоциты (×10 ⁹)	210,5±28,30	201,2±28,30	195,4±22,30	–
Лейкоциты (×10 ⁹)	13,7±4,30	13,1±4,30	12,1±3,50	–
СОЭ (мм/ч)	25,1±4,70	23,3±4,70	20,5±4,10	1,2-3<0,05
TAT (нг/мл)	5,6±1,31	4,66±0,71	2,35±0,60	1,2-3<0,05 1-2<0,05
Д-димер (мкг/мл)	2,88±0,72	2,54±0,43	0,83±0,50	1,2-3<0,05 1-2<0,05

Таблица 1. Показатели клинико-гемостазиологического обследования накануне оперативного родоразрешения.

осложненным течением беременности в анамнезе имели уровень маркеров реальной тромбофилии (TAT, Д-димер) выше, чем данный показатель у пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе.

Результаты исследования клинико-гемостазиологических показателей крови у пациенток 1-й и 2-й групп в послеоперационном периоде представлены в таблицах 2 и 3 соответственно.

При исследовании показателей гемостаза на 1-е сут. после оперативного родоразрешения отмечались значительные изменения как в плазменном, так и в тромбоцитарном звене свертывающей системы крови, повышение концентрации фибриногена, снижение показателей АЧТВ и ПИ. Также лабораторным подтверждением гиперкоагуляции у родильниц с MC являлись данные тромбоэластографии и данные агрегационной активности тромбоцитов. При тромбоэластографии была выявлена хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, о чем свидетельствует укорочение показателей г+к и увеличение ИТП. Более того, в обеих группах отмечалось прогрессирование тромбофилического состояния и нарастание маркеров реальной тромбофилии – увеличение TAT и Д-димера. Анализ показателей периферической крови у родильниц на 1-е сут. послеоперационного периода показывал умеренное увеличение уровня лейкоцитов и повышение показателя СОЭ в обеих группах исследования, что свидетельствовало об активации воспалительной реакции.

Анализ лабораторных данных на 3-4-е сут. послеоперационного периода выявил повышение показателей АЧТВ и ПИ, а также повышение концентрации фибриногена в обеих группах. Анализ параметров тромбоэластограммы у родильниц с MC на 3-4-е сут. послеродового периода выявил, что на фоне проводимой терапии НМГ произошло снижение тромбофилических процессов и протромботических тенденций,

наблюдавшихся ранее. Об этом свидетельствуют удлинение константы г+к и укорочение амплитуды Ma, а также снижение ИТП и, следовательно, снижение структурной коагуляции. В то же время у пациенток 1-й группы динамика изменения данных показателей была не столь выраженной по сравнению с пациентками 2-й группы (P1-2<0,05). В свою очередь, агрегационная активность тромбоцитов в обеих группах повысилась, о чем свидетельствуют повышение агрегации тромбоцитов с АДФ. Концентрация маркеров реальной тромбофилии (TAT и Д-димер) на 3-4-е сут. послеоперационного периода приобрела тенденцию к снижению. Следует отметить, что во 2-й группе тенденция к снижению показателей TAT и Д-димера была выражена сильнее, чем у пациенток в 1-й группе (P1-2<0,05).

Сравнительный анализ показателей периферической крови у пациенток с MC на 3-4-м сут. послеродового периода показал некоторое снижение уровня лейкоцитов и увеличение показателя СОЭ в обеих группах. Уровень тромбоцитов в периферической крови за данный отрезок времени не претерпевал значительных изменений. Характер снижения уровня лейкоцитов в периферической крови, так же как и характер снижения маркеров реальной тромбофилии, к 3-4-м сут. послеродового периода был выражен в большей степени во 2-й группе исследования по сравнению с 1-й группой (P1-2<0,05).

При исследовании показателей гемостаза на 9-10-е сут. после оперативного родоразрешения в обеих группах были выявлены следующие тенденции: незначительное снижение АЧТВ, снижение протромботического индекса по сравнению с данными, полученными на 3-4-е сут., а также снижение концентрации фибриногена и агрегационной способности тромбоцитов с АДФ. По данным тромбоэластограммы, отмечается дальнейшая тенденция в сторону нормокоагуляции:

Показатель	Родильницы с МС и осложненным течением беременности в анамнезе (1-я группа)			
	1-е сутки	3-4-е сутки	9-10-е сутки	P
	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	
Концентрация фибриногена (г/л)	4,96±0,78	5,02±0,72	3,74±0,63	<0,05
АЧТВ (с)	26,14±1,17	28,28±1,89	28,05±1,81	–
Протромбиновый индекс (%)	123,2±8,70	125,3±7,60	108,2±8,40	–
r+k (мм)	12,5±0,65	14,1±0,70	16,3±0,76	–
Ma (мм)	49,7±2,10	47,2±2,50	45,3±2,40	–
ИТП (у.е.)	34,5±1,30	33,2±1,10	25,6±1,80	–
Агрегация тромбоцитов АДФ ×10 ³ (%)	58,58±3,35	58,47±2,83	51,24±4,57	<0,05
Тромбоциты (×10 ⁹)	210,5±21,30	243,4±23,40	238,2±26,20	–
Лейкоциты (×10 ⁹)	15,3±3,30	13,2±4,30	11,2±3,90	–
СОЭ (мм/ч)	33,2±4,10	36,1±3,20	31,2±3,70	–
TAT (нг/мл)	6,03±0,79	5,52±0,59	3,95±0,76	<0,05
Д-димер (мкг/мл)	3,4±0,59	2,9±0,60	1,71±0,40	<0,05

Таблица 2. Показатели клинко-гемостазиологического обследования у пациенток с метаболическим синдромом (МС) в послеоперационном периоде.

Показатель	Родильницы с МС и отсутствием беременностей в анамнезе (2-я группа)			
	1-е сутки	3-4-е сутки	9-10-е сутки	P
	Среднее значение	Среднее значение	Среднее значение	
Концентрация фибриногена (г/л)	4,63±0,57	4,67±0,56	3,39±0,27	<0,05
АЧТВ (с)	26,97±1,23	29,03±1,59	28,84±2,27	–
Протромбиновый индекс (%)	116,2±7,80	117,2±6,30	102,4±5,30	–
r+k (мм)	13,1±0,73	14,9±0,70	18,5±0,86	–
Ma (мм)	48,3±2,50	46,3±2,50	41,1±2,10	–
ИТП (у.е.)	32,8±1,10	31,2±1,10	22,8±2,40	–
Агрегация тромбоцитов АДФ ×10 ³ (%)	54,30±4,97	54,46±4,35	48,95±6,03	<0,05
Тромбоциты (×10 ⁹)	201,2±22,50	232,4±26,30	228,1±25,30	–
Лейкоциты (×10 ⁹)	13,1±4,30	9,4±4,30	8,1±3,90	–
СОЭ (мм/ч)	31,3±3,80	35,3±3,10	28,2±3,50	–
TAT (нг/мл)	5,54±1,06	5,01±0,82	3,01±0,65	<0,05
Д-димер (мкг/мл)	2,84±0,37	2,35±0,30	1,49±0,35	<0,05

Таблица 3. Показатели клинко-гемостазиологического обследования у пациенток с метаболическим синдромом (МС) в послеоперационном периоде.

удлинение показателя r+k и снижение показателя Ma, а также некоторое снижение ИТП. Уровни маркеров реальной тромбофилии продолжили дальнейшее снижение по сравнению с данными показателями на 3-4-е сут. Анализ показателей периферической крови пациенток обеих групп показал дальнейшее снижение уровня лейкоцитов, снижение показателя СОЭ и свидетельствовал о снижении воспалительной реакции. Данные изменения клинко-гемостазиологических маркеров говорят о дальнейшей тенденции к нормализации показателей системы гемостаза на фоне проводимой терапии.

Ни у одной родильницы с МС не было отмечено тромбозмемболических эпизодов в послеоперационном периоде. Таким образом, проведение профилактической терапии с применением НМГ позволило предотвратить развитие тромбозмемболических осложнений у всех пациенток с МС.

Среди всех пациенток с МС наиболее высокий риск развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде имели родильницы с осложненным течением беременности в анамнезе (1-я группа), так как уровень маркеров реальной тромбофилии (TAT, Д-димер) в этой группе пациенток был достоверно выше, чем данный показатель у пациенток с отсутствием беременностей в анамнезе (2-я группа) (P<0,05).

Другие осложнения послеоперационного периода были выявлены у 17 (14,78%) родильниц с МС и 7 (14,00%) соматически здоровых родильниц. По частоте развития послеоперационных осложнений 1-я и 2-я группы были сопоставимы с группой контроля (P<0,05).

Следует также отметить, что у пациенток с метаболическим синдромом, имеющих осложненное течение послеоперационного периода на 9-10-е сут., не отмечалось значительного снижения показателя

агрегационной способности тромбоцитов с АДФ, а также уровней ТАТ и Д-димера, что свидетельствует о сохраняющихся к 9-10-м сут. у данных пациенток протромботических тенденциях и нарушениях системы гемостаза, а также указывает на патогенетическую связь данных нарушений с развитием послеоперационных осложнений.

Заключение

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить, что отсутствие тромбоземблических осложнений в послеоперационном периоде у всех родильниц с МС на

фоне профилактического применения НМГ свидетельствует о патогенетической обоснованности и эффективности данной терапии у пациенток с МС. Таким образом, проведение ранней комплексной профилактической терапии с применением НМГ у пациенток с МС после абдоминального родоразрешения позволило снизить протромботический потенциал, наблюдавшийся уже с первых суток послеоперационного периода, создать тенденцию к нормализации показателей коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, системы естественных антикоагулянтов и предотвратить развитие тромбоземблического эпизода.

Литература:

1. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М. 2006; 480 с.
2. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
3. Badimon L., Hernandez Vera R., Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie*. 2013; 33: 259-68.
4. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based

Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-886.

5. Diamant M., Nieuwland R., Pablo R.F., Sturk A., Smit J.W., Radder J.K. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002; 106: 2442-2447.
6. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259 (5091): 87-91.
7. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113: 1888-1904.

8. Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S. et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003; 11: 950-956.
9. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314: 1-16.
10. Nieuwdorp M., Stoes E.S., Meijers J.C., Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in pharmacology*. 2005; 5: 155-159.
11. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132: 171-196.
12. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116: 1793-180.

References:

1. Makatsariya A.D., Pshenichnikova E.B., Pshenichnikova T.B., Bitsadze V.O. Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology [*Metabolicheskii sindrom i trombofiliya v akusherstve i ginekologii (in Russian)*]. Moscow. 2006; 480 s.
2. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
3. Badimon L., Hernandez Vera R., Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie*. 2013; 33: 259-68.
4. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy:

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-886.

5. Diamant M., Nieuwland R., Pablo R.F., Sturk A., Smit J.W., Radder J.K. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002; 106: 2442-2447.
6. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259 (5091): 87-91.
7. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113: 1888-1904.

8. Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S. et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003; 11: 950-956.
9. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314: 1-16.
10. Nieuwdorp M., Stoes E.S., Meijers J.C., Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in pharmacology*. 2005; 5: 155-159.
11. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132: 171-196.
12. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116: 1793-180.

Сведения об авторах:

Хромьялев Алексей Викторович – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: khromilev@mail.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Khromylev Aleksei Viktorovich – graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: khromilev@mail.ru.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.