

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 1

охраняется.

не предназначено для использования  
в других целях, кроме предусмотренных  
законными требованиями.

**Течение беременности у женщин  
с метаболическим синдромом  
с учетом патогенетической роли  
тромбофилии**

# ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ ТРОМБОФИЛИИ

Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Донина Е.В.,  
Макацария А.Д., Капанадзе Д.Л.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

*Резюме: метаболический синдром широко распространен среди женщин репродуктивного возраста. В акушерстве метаболический синдром рассматривается как фактор риска развития различных осложнений беременности. Наличие эндотелиальной дисфункции, провоспалительного и тромбофилического статуса у женщин с метаболическим синдромом обуславливает нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации.*

*Ключевые слова: метаболический синдром, тромбофилический статус, провоспалительный статус, осложнения беременности.*

**М**етаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, развивающийся в результате снижения чувствительности периферических тканей к инсулину. МС является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы. Это приводит к тяжелым сопутствующим заболеваниям, снижению трудоспособности, ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных.

Интерес к МС определяется большим числом пациентов с одновременным наличием абдоминального ожирения, сахарного диабета (СД) и ССЗ. В общей популяции распространенность МС достигает 14-24% [12,17,19,21].

В научной литературе использовалось большое число терминов для описания комплекса метаболических нарушений и их влияния на развитие сердечно-сосудистой патологии:

- Синдром «благополучного состояния» (Mehnert H., 1964);
- Полиметаболический синдром (Grepaldi G., 1965);
- Синдром X (Reaven G., 1989);
- Смертельный квартет (Kaplan N., 1989);
- Гормонально-метаболический синдром (Bjorntorp, 1991);
- Синдром инсулинорезистентности (DeFronzo R., 1991);
- Генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь (L.M. Resnick, 1993);
- Смертельный секстет (Enzi G., 1994);
- Метаболическая петля (Волкова Э.Г., 1998);
- Метаболический синдром X (Зимин Ю.В., 1998).

Г.Ф. Ланг еще в 1922 г. обратил внимание на частое сочетание гипертонической болезни, сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца, ожирения, нарушения липидного и пуринового обмена. Тареев Е.М. в 1948 г. установил возможность развития артериальной гипертензии на фоне избыточной массы тела и гиперурикемии [12,21].

В 1980 г. немецкие ученые М. Hanefeld и W. Leonhardt предложили термин «метаболический синдром».

Чаще других в научной литературе употребляются названия метаболический синдром и синдром инсулинорезистентности [17,19].

В 2001 г. руководство ATP III (Adult Treatment Pannel III – США) предложило использовать термин метаболический синдром.

Основоположником теории о МС признан G.M. Reaven, который описал роль инсулинорезистентности в развитии МС [41]. Но уже в 1989 г. Kaplan N. ввел термин «смертельный квартет» для обозначения сочетания ожирения (особенно верхней половины туло-

вища – абдоминальный тип ожирения), нарушения толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемии, АГ [40].

В настоящее время абдоминальное ожирение является основным и обязательным критерием МС.

Ожирение – это избыточное накопление в организме жировой ткани, приводящее к увеличению массы тела на 20% и более.

В экономически развитых странах как минимум 30% населения имеет избыточную массу тела. В России имеет место сходная ситуация: около 30% лиц имеют ожирение и 25% – избыточную массу тела. Среди женщин избыточная масса тела отмечается почти у 50%, а среди мужчин – у 30% лиц. Количество лиц, имеющих избыточный вес, прогрессивно увеличивается: за каждые 10 лет – на 10% от прежнего количества. В экономически развитых странах число беременных с этой патологией достигает в среднем 15-27% [1,4].

Интересен тот факт, что в 1993 г. Barker D. выдвинул гипотезу о том, что малый вес при рождении, а также синдром внутриутробной задержки плода (СЗВРП) в дальнейшем приводит к развитию ССЗ, МС. Barker D. предложил переименовать МС в «the small-baby syndrome», что можно перевести как «синдром маленького ребенка». Многие исследователи подтверждают эту гипотезу. По данным Jaquet D. и соавт., СЗВРП во взрослой жизни приводит к развитию инсулинорезистентности (ИР) у женщин. Это объясняют «программированием» не только метаболических нарушений, но и концентрации коагуляционных факторов у плода внутриутробно. В другом исследовании было показано, что у детей, рожденных от женщин с СД, в дальнейшем в жизни развивалось ожирение, СД, МС [30].

В настоящее время выделяются следующие компоненты МС:

- висцеральное (абдоминальное) ожирение;
- инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2 типа;
- артериальная гипертензия;
- дислипидемия;
- предрасположенность к тромбозам;
- высокая активность неспецифического воспаления сосудов артериального русла [17].

Но также к компонентам МС относят:

- гиперандрогению у женщин, синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
- гиперлептинемия;
- лептинорезистентность;
- гипертрофию миокарда;
- повышение уровня свободных жирных кислот в крови;
- синдром апноэ во сне;
- активизацию симпатической нервной системы;
- эндотелиальную дисфункцию;
- наличие оксидативного стресса;

- гипергомоцистеинемию;
- витаминный дисбаланс (дефицит витаминов А, Е, С);
- выраженный дефицит магния.

В ряде исследований было показано, что дефицит витамина D может быть фактором риска развития МС [13,10,18,22,9,14,25,31,32,41].

В исследовании Такава J. и соавт. (2005) показано, что дефицит магния во время беременности может приводить не только к метаболическим нарушениям у матери и плода, но и способствовать развитию внутриутробной задержки роста плода, а после рождения может привести к развитию МС у человека как в детском, так и в более старшем возрасте. Дефицит магния на фоне витаминного дисбаланса у лиц с метаболическим синдромом усугубляет имеющуюся эндотелиопатию в условиях инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, провоспалительного и протромботического статуса, имеющих место при метаболическом синдроме [37,41].

Следует особо отметить, что МС развивается постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики.

Ранее существующие критерии постановки диагноза метаболического синдрома, предложенные ВОЗ, экспертами образовательной программы США по холестерину, Американской Ассоциации эндокринологов несколько отличались друг от друга в перечне комплекса симптомов метаболического синдрома и показателях [15,35,26] (см. табл. 1).

В апреле 2005 г. Международная Федерация Диабета определила единые критерии постановки диагноза МС.

Обязательным критерием МС является центральный тип ожирения (окружность талии >94 см у мужчин, >80 см у женщин (европеоидная раса)). Плюс минимум два из четырех следующих критериев:

- триглицериды  $\geq 150$  мг/дл ( $\geq 1,7$  ммоль/л) или специфическое лечение дислипидемии;
- ЛПВП <40 мг/дл (<1,03 ммоль/л) у мужчин, <50 мг/дл (<1,29 ммоль/л) у женщин или специфическое лечение;
- АД >130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия;
- глюкоза натощак  $\geq 100$  мг/дл ( $\geq 5,6$  ммоль/л) или ранее выявленный сахарный диабет 2-го типа [2].

Для метаболического синдрома характерен центральный тип ожирения.

Висцеральная жировая ткань является одним из ведущих факторов, инициирующих развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и основных проявлений МС.

Как показали исследования последних лет, жировая ткань – это диффузная эндокринная железа, которая обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует целый спектр гормонов и биологически активных веществ (лептин, ангиотензин II, цитокины,

Руководство Adult Treatment Pannel (АТР III), 2001 г.	<p>≥3 из нижеперечисленных критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– окружность талии &gt;102 см у мужчин, &gt;88 см у женщин;</li> <li>– ТГ ≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л);</li> <li>– ЛПВП &lt;40 мг/дл (&lt;1,0 ммоль/л) у мужчин, &lt;50 мг/дл (&lt;1,2 ммоль/л) у женщин;</li> <li>– АД &gt;130/85 мм рт. ст.;</li> <li>– гликемия ≥110 мг/дл (≥6,1 ммоль/л)</li> </ul>
Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ), 1999 г.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– СД 2-го типа, НГН, НТГ, или НОМА – инсулинорезистентность + ≥2 из нижеперечисленных критериев:</li> <li>– ОТ/ОБ &gt;0,9 у мужчин или &gt;0,85 у женщин;</li> <li>– ТГ ≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л) или ЛПВП &lt;35 мг/дл (&lt;0,9 ммоль/л) у мужчин, &lt;39 мг/дл (&lt;1,0 ммоль/л) у женщин;</li> <li>– экскреция альбумина с мочой &gt;20 мкг/мин;</li> <li>– АД ≥140/90 мм рт. ст.</li> </ul>
Американская ассоциация клинических эндокринологов (ACE), 2003 г.	<p>≥1 из нижеперечисленных критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ИБС, АГ, синдром поликистозных яичников;</li> <li>– неалкогольная жировая болезнь печени, акантокератодермия;</li> <li>– семейный анамнез СД 2-го типа, АГ или ИБС;</li> <li>– гестационный диабет в анамнезе или нарушения толерантности к глюкозе;</li> <li>– неевропейская раса;</li> <li>– малоподвижный образ жизни</li> <li>– ИМТ &gt;25 кг/м<sup>2</sup> и/или ОТ &gt;40 дюймов (&gt;100 см) у мужчин, и &gt;35 дюймов (87,5 см) у женщин;</li> <li>– возраст &gt;40 лет;</li> </ul> <p>и ≥2 из нижеперечисленных критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ТГ &gt;150 мг/дл (&gt;1,7 ммоль/л);</li> <li>– ЛПВП &lt;40 мг/дл (&lt;1,0 ммоль/л) у мужчин, &lt;50 мг/дл (&lt;1,2 ммоль/л) у женщин;</li> <li>– АД &gt;130/85 мм рт. ст.</li> <li>– глюкоза натощак 110-125 мг/дл или через 2 ч после нагрузки – 140-200 мг/дл (СД исключается)</li> </ul>

Таблица 1. Критерии постановки диагноза метаболического синдрома.

ФНО-α, PAI-1), которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в т.ч. и развитие инсулинорезистентности [27,36].

В условиях метаболического синдрома имеет место провоспалительный статус. Происходит повышение С-реактивного белка, уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α, интерлейкин 6), клеточных адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), что дополнительно приводит к активации системы гемостаза на фоне эндотелиальной дисфункции [38,29].

В исследованиях З.К. Гадаевой было показано, что у пациенток с метаболическим синдромом имели место полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов (IL-1b-31T/C, CD46 5032 C/G, IL-6-174 G/C, TNF-α-308G/A), что сочеталось с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, VCAM-1, C4 и sE-селектина) [7].

В настоящее время также особое внимание уделяется изучению тромбофилического статуса при метаболическом синдроме.

Под влиянием ИР и гипергликемии повышается протромботический потенциал крови. Происходит усиление агрегации тромбоцитов, повышение активности факторов свертывания, блокада антикоагулянтной защиты и фибринолиза [14,28,39,43].

Повышение концентрации фибриногена может приводить к нарушению реологических свойств крови, повышению вязкости крови, создавать гиперкоагуляционный фон метаболического синдрома [19].

По данным М.Н. Мамедова, у больных с метаболическим синдромом имеет место гиперкоагуляция (повышение концентрации фибриногена и активности

VII фактора свертывания крови), снижение фибринолитической активности крови, что сопряжено с повышением тромбогенного потенциала [18].

J.D. Brunzell к компонентам МС относит предрасположенность к тромбозам и повышенный уровень PAI-1 [34].

Патофизиологические основы повышения концентрации и активности PAI-1 у лиц с метаболическим синдромом многогранны.

PAI-1 является основным ингибитором активаторов плазминогена. Он циркулирует в плазме крови, а также присутствует в α-гранулах тромбоцитов. PAI-1 синтезируется эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками, адипоцитами висцеральной жировой ткани. Эндотелиальные клетки и тромбоциты регулируют выделение PAI-1 в процессе фибринолиза. Концентрация PAI-1 в плазме крови составляет 5-20 нг/мл. PAI-1 является наиболее эффективным ингибитором одноцепочечной и двуцепочечной форм тканевого и урокиназного ингибиторов активатора плазминогена. Комплекс PAI-1 и протеина С взаимодействует с фибрином и блокирует выделение PAI-1 из эндотелия [16].

Синтез PAI-1 регулируется на уровне транскрипции. Индукторами синтеза являются ЛПС, ИЛ-1, ФНО-α, фактор роста тромбоцитов α, основной фактор роста фибробластов и ангиотензин-II. Тромбоциты способствуют выделению и синтезу PAI-1 в эндотелии, секретуруя фактор роста тромбоцитов b [16].

По данным исследователей, оксидативный стресс играет важную роль в экспрессии PAI-1 [33].

В наших исследованиях было показано, что у беременных с МС имеет место тромбофилическое состояние, степень выраженности которого определялась по повышению уровня молекулярных маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов.

У женщин с МС выявлена следующая особенность тромбофилии – это наличие мультигенной тромбофилии в 100% случаев, особенностью которой явилось превалирование в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма «675 4G/5G» гена PAI-1 и высокий процент встречаемости гомозиготной формы полиморфизма «675 4G/4G» в гене PAI-1.

У беременных с МС имеет место генетическая форма гипофибринолиза, в результате полиморфизма генов PAI-1 «675 4G/5G», ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) I/D, тканевого активатора плазминогена и фибриногена [23].

Высокая частота тромбофилии у обследуемых женщин позволила нам рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития акушерских осложнений у женщин с метаболическим синдромом.

Известно, что МС развивается постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Но что важно, ожирение является обязательным критерием МС.

Наличие ожирения и/или МС прогностически неблагоприятно и свидетельствует о высоком риске развития в дальнейшем гестоза, плацентарной недостаточности, синдрома потери плода, кровотечений, аномалий родовой деятельности.

По данным Е.И. Боровковой, течение беременности на фоне ожирения 2-3-й степени и метаболического синдрома характеризуется развитием среднетяжелых форм раннего токсикоза у каждой 3-й, угрозы прерывания у каждой 2-й женщины, развитием гестоза в виде отеочно-гипертензивной формы – в 50% случаев, плацентарной недостаточности – в 86%, а угрозы преждевременных родов – в 20% случаев. Гестационный сахарный диабет развивается у 14,13% пациенток с метаболическим синдромом. Кесарево сечение проводится у каждой 3-й беременной с ожирением 3-й степени и у каждой 2-й – с метаболическим синдромом. У женщин с ожирением 2-3-й степени и с метаболическим синдромом вероятность рождения крупного и гигантского плода коррелирует с массой тела женщины ( $rs=0,47$ ) [5].

По данным Р.Р. Берихановой, на фоне МС беременность, роды, послеродовый период протекают со значительным числом осложнений, частота которых достоверно отличается от таковой в группе беременных без МС. Так, у 79,6% беременных с МС развился гестоз. Гестоз средней степени тяжести выявлен у 15,1% женщин, тяжелая форма гестоза наблюдалась у 3,2% беременных. Было показано, что гестоз на фоне МС начинается рано – в 22-24 недели гестации,

протекает длительно и тяжело. Угроза прерывания беременности отмечена в 16,7% случаев, патология околоплодной среды (преимущественно многоводие) выявлена у беременных с МС в 22,6%, нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока – в 31,1%. Эти осложнения не наблюдались в группе беременных без МС. Несвоевременное излитие околоплодных вод имело место в 35,5% случаев в группе пациенток с МС. В 7,5% случаев роды в первой группе сравнения осложнились гипотоническим кровотечением, в 7,5% – острой гипоксией плода. У пациенток без МС данные осложнения беременности не отмечались. Кесарево сечение выполнено у 33,3% пациенток с МС против 7,3% пациенток без МС ( $p<0,01$ ) [2].

По данным А.В. Саркисовой, поздний гестоз у беременных с МС и ожирением III степени почти в 10 раз превышает частоту позднего гестоза у женщин без ожирения. Обращает также на себя внимание высокая частота родов крупным плодом, СВЗРП и хронической внутриутробной гипоксией плода. Было показано, что наибольшее число женщин с тяжелой степенью гестоза составили женщины с МС и ожирением III степени. Число абдоминальных родоразрешений у рожениц с МС составляет до 30% – еще один факт высокого риска массивных акушерских кровотечений при МС у матери. При этом автор отмечает наиболее частые показания к оперативному родоразрешению: клинически узкий таз, гестоз тяжелой степени, хроническая прогрессирующая гипоксия плода [24].

По данным И.Б. Манухина и соавт., у женщин с МС во время беременности чаще развивался гестоз, СВЗРП, хроническая плацентарная недостаточность. Характерной особенностью течения родов у женщин с метаболическим синдромом является несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, крупный плод и кровотечение в третьем периоде родов. По данным этих авторов, частота абдоминального родоразрешения составляла 33,6%. Показаниями для операции кесарева сечения были: клинически узкий таз, тяжелая форма гестоза, упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции [20].

По данным Л.Д. Белоцерковцевой и соавт., выявлено, что у женщин с ожирением и избыточной массой тела беременность осложняется классическим гестозом в три раза чаще, чем в группе пациенток с нормальным весом [1].

По данным И.О. Макарова и соавт., такие осложнения родов, как дородовое излитие околоплодных вод, первичная и вторичная слабость родовой деятельности, дистоция плечиков чаще развивались у пациенток с МС и ожирением III степени. У пациенток с МС и ожирением III степени чаще выявлялась хроническая внутриутробная гипоксия плода, аспирация околоплодных вод, ишемически-гипоксическое поражение ЦНС плода и новорожденного [15].

Врожденные уродства, связанные с ожирением, включают в себя дефекты нервной трубки, дефекты брюшной стенки, пороки развития крупных сосудов. Механизм возникновения врожденных уродств плода у женщин с ожирением неизвестен. Возможно, нарушения в метаболизме глюкозы способствуют формированию врожденных уродств [42,45].

У новорожденных наблюдается нарушение углеводного обмена, которое тем более выражено, чем выше степень ожирения у матери. Кроме того, у новорожденных обнаруживается увеличение содержания всех липидных фракций и холестерина в липопротеидах, выраженность которых также зависит от степени ожирения. Основными особенностями были увеличение уровня триглицерола, общего холестерина и снижение содержания холестерина в липопротеидах высокой плотности [14,6,8,11].

Таким образом, метаболический синдром неблагоприятно отражается на течении беременности и родов.

Согласно нашим данным тромбофилия как сложный интегральный фактор в патогенезе развития акушерских осложнений у пациенток с МС выявлялась в 100% случаев [23].

Одним из наиболее важных результатов исследования нам представляется обнаруженная высокая частота мультигенных форм тромбофилии (два и более дефекта) у обследованных пациенток. Это наличие мультигенной тромбофилии в 100% случаев.

Особенностью тромбофилии явилось превалирование в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма «675 4G/5G» гена PAI-1 и высокий процент встречаемости гомозиготной формы полиморфизма «675 4G/4G» в гене PAI-1.

У беременных с МС имеет место генетическая форма гипофибринолиза, в результате полиморфизма генов PAI-1 «675 4G/5G», АПФ I/D, t-PA и фибриногена.

PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации. В условиях повышения уровня PAI-1 резко угнетается фибринолиз, происходит недостаточное разрушение экстрацеллюлярного матрикса и внедрение бластоцисты в эндометрий, тем самым нарушается формирование системы мать – плацента – плод. Это, с одной стороны, является причиной бесплодия и ранних преембрионических и эмбрионических потерь, а с другой – приводит к плацентарным аномалиям и составляет патогенетический механизм акушерских осложнений. По-видимому, высокая частота самопроизвольных выкидышей (ранних и поздних), антенатальная гибель плода, бесплодия в анамнезе у пациенток с МС подтверждает вышеизложенное суждение [3].

Помимо полиморфизма гена PAI-1 во время беременности могут присутствовать и другие дополнительные факторы, способствующие повышению

уровня PAI-1, такие как гипоксия, цитокины, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и пр.

Отдельно следует подчеркнуть роль ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в патогенезе акушерских осложнений у беременных с МС и генетической тромбофилией, поскольку хорошо известно, что этот фермент является одним из ключевых в ремоделировании спиральных артерий при беременности. Примечательно, что при высоком уровне АПФ отмечаются также гипофибринолитические и вазоконстрикторные эффекты: ангиотензин-превращающий фермент превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который повышает продукцию PAI-1 эндотелиальными и гладкомышечными клетками, при этом данный эффект АПФ осуществляется не только через рецепторы АПФ 1-го типа – ангиотензин II превращается в ангиотензин IV, который действует на специфические рецепторы (AT-IV-рецепторы), результатом чего и является повышение уровня PAI-1 и снижение уровня NO.

АПФ снижает продукцию t-PA и NO посредством инактивации брадикинина, который является источником t-PA и NO.

Это обстоятельство позволяет нам заключить, что генетический полиморфизм гена АПФ является независимым фактором риска возникновения осложнений гестационного процесса у беременных с МС.

Наличие основных проявлений МС (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение), а также наличие оксидативного стресса и провоспалительного статуса приводит к развитию и прогрессированию эндотелиопатии у лиц с МС.

Усугубляет эндотелиопатию тромбофилический статус – повышенный уровень фибриногена, повышенный уровень PAI-1, генетически детерминированный гипофибринолиз, повышение активности тромбоцитов. В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. Циркуляция антифосфолипидных антител усугубляет ситуацию. Эндотелиальная дисфункция, состояние гипофибринолиза, хроническое воспаление у женщин с МС приводят к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, в дальнейшем это может привести к развитию преэклампсии, плацентарной недостаточности, синдрома задержки внутриутробного развития плода, синдрома потери плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в течение беременности. Помимо этого, протромботический статус является независимым фактором риска тромбоза и тромбоэмболий у больных с МС (см. рис. 1).

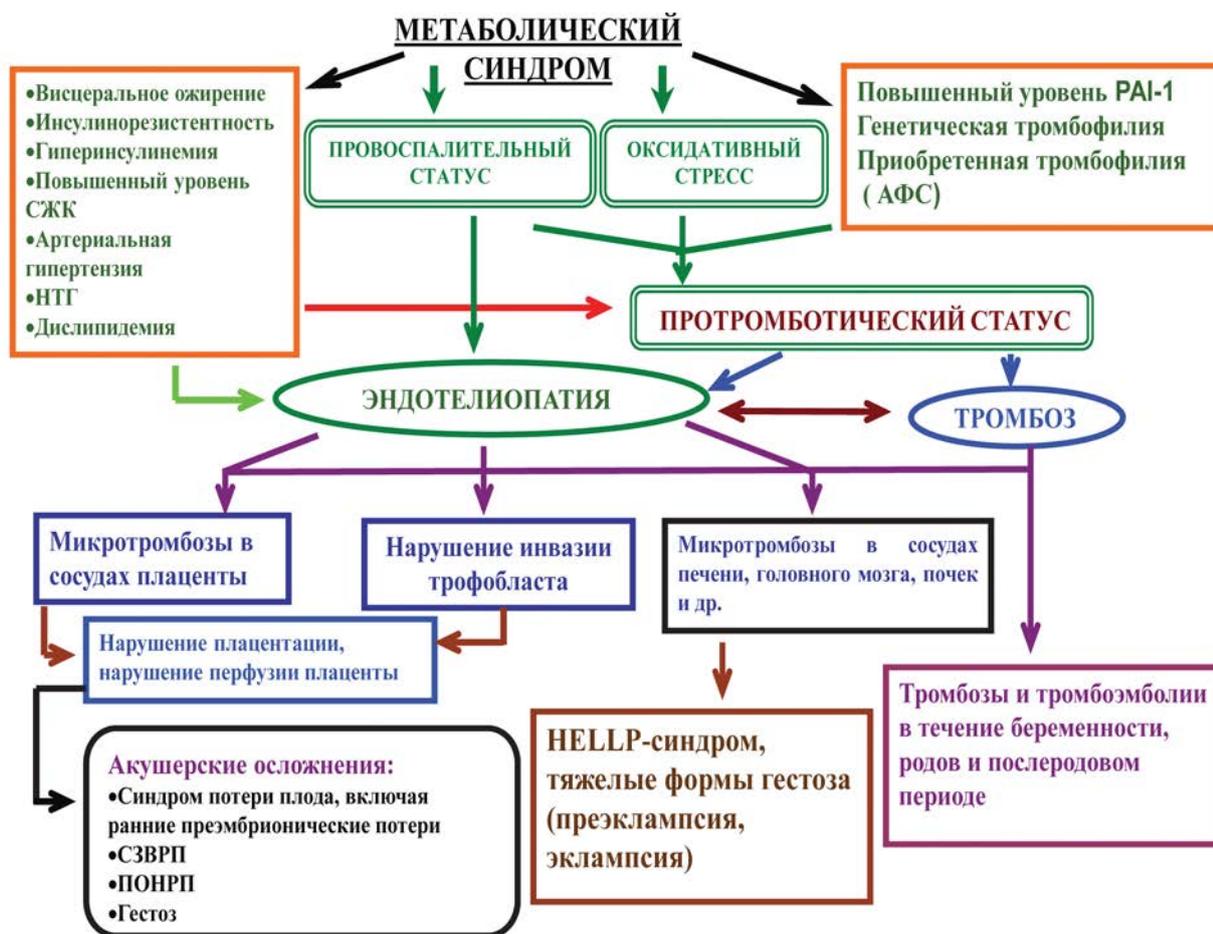


Рисунок 1. Взаимосвязь между метаболическим синдромом, тромбофилией и акушерской патологией.

## Литература:

- Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В. и др. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. М. 2010; 73 с.
- Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с метаболическим синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград. 2009; 166 с.
- Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
- Боровкова Е.И. Ведение беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением. Материалы образовательного семинара «Репродуктивное здоровье женщин вне и во время беременности». М. 2010; 23-27.
- Боровкова Е.И. Тактика ведения беременных с ожирением и метаболическим синдромом. Дис. ... докт. мед. наук. М. 2013; 48 с.
- Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Коваленко Т.С., Титова Т.В., Головченко М.А. Гестационный сахарный диабет – междисциплинарная проблема. Материалы X юбилейного Всеросс. научного форума «Мать и дитя». М. 2009; 30-31.
- Гадаева З.К. Частота и спектр полиморфизмов провоспалительных цитокинов и тромбофилии у беременных с метаболическим синдромом и гестозом. Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». М. 2009; 42 с.
- Горохова Л.Г. Динамика обмена углеводов и липидов в системе мать – плод – новорожденный при ожирении у женщин. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск. 1995; 19 с.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. М. 2004; 216-232.
- Дмитриев А.Н. Ожирение и метаболический синдром. Екатеринбург. 2001.
- Ерченко Е.Н. Патологические особенности углеводного и липидного обмена и состояние новорожденных у беременных с избыточной массой тела и ожирением. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009; 28 с.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М. 2011; 220 с.
- Кузмина-Крутецкая С.Р., Репина М.А. Метаболический синдром у женщин. СПб. 2011; 76 с.
- Макаров И.О., Шилов Е.М. Петунина Н.А. и др. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 3: 36-41.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М. 2003; 904 с.
- Маколкин В.И. Метаболический синдром. М. 2010; 144 с.
- Мамедов М.Н. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертонией. Дис. ... канд. мед. наук. М. 1997; 100 с.
- Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. М. 2006; 480 с.
- Мочалов А.А., Соколов Е.И., Манухин И.Б. Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом. Лечащий врач. 2011; 3: 43-47.
- Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром: диагностика и дифференцированный подход к лечению. Медицина. Качество жизни. 2005. 3 (10): 28-33.
- Кузмина-Крутецкая С.Р., Репина М.А. Метаболический синдром у женщин. СПб. 2011; 76 с.

22. Ожирение. Руководство для врачей. Под редакцией Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. СПб. 2003; 96-119, 219-234.
23. Передеряева Е.Б. Основные принципы ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2006; 149 с.
24. Саркисова А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2004; 85 с.
25. Семихненко И.Н. Клиническое значение витаминного дисбаланса у больных с метаболическим синдромом. Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. Тюмень. 2003; 30 с.
26. AACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. ACE Guidelines for Glycemic Control. Endocrine Practice. 2003. 9 (1): 7-19.
27. Aldhahi W., Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. Curr. Diab. Rep. 2003 Aug; 3 (4): 293-8.
28. Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992; 20 (8): 29-31.
29. Aso Y., Wakabayashi S., Yamamoto R. et al. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. Diabetes Care. 2005 Sep; 28 (9): 2211-6.
30. Barker D.J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. Nutrition. 1997 Sep; 13 (9): 807-13.
31. Boucher B.J. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? Br. J. Nutr. 1998 Apr; 79 (4): 315-27.
32. Chiu K.C., Chu A., Go V.L. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am. J. Clin. Nutr. 2004 May; 79 (5): 820-5.
33. Dimova E.Y., Samoilenko A., Kietzmann T. Oxidative stress and hypoxia: implications for plasminogen activator inhibitor-1 expression. Antioxid. Redox. Signal. 2004 Aug; 6 (4): 777-91.
34. Eckel Robert H. Obesity: mechanisms and clinical management. Philadelphia. LippincottWilliams and Wilkins. 2003; 378-398.
35. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NOEP) Expert Panel on detection, evaluation and Treatment of high blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) SAMA 2001; 285: 248-49.
36. Festa A., D'Agostino R. Jr., Tracy R.P., Haffner S.M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes. 2002; 51: 1131-1137.
37. Guerrero-Romero F., Rodrigues-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. Acta Diabetol. 2002 Dec; 39 (4): 209-13.
38. Hoekstra T., Geleijnse J.M., Schouten E.G. et al. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly. Nutr. Metab. Cardiovasc Dis. 2005 Aug; 15 (4): 270-8.
39. Imperatore G., Riccardi G., Iovine C. et al. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. Diabetes Care. 1998 Apr; 21 (4): 649-54.
40. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch. Intern. Med. 1989; 149: 1514-1520.
41. Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 374-381.
42. Shaw G.M., Velie E.M., Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. JAMA. 1996 Apr 10; 275 (14): 1127-8.
43. Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004 Nov; 28 (11): 1357-64.
44. Takaya J., Higashino H., Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. Magnes. Res. 2004 Jun; 17 (2): 126-36.
45. Werler M.M., Louik C., Shapiro S., Mitchell A.A. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. JAMA. 1996 Apr 10; 275 (14): 1127-8.

## References:

1. Belocerkovceva L.D., Kovalenko L.V., Korneeva E.V. i dr. Osobennosti metabolicheskogo sindroma u zhenshhin v razlichnye periody zhizni: patogenez, klinika, diagnostika, lechenie. M. 2010; 73 s.
2. Berihanova R.R. Osobennosti techeniya beremennosti, rodov, poslerodovogo perioda u pacientok s metabolicheskim sindromom. Dis. ... kand. med. nauk. Volgograd. 2009; 166 s.
3. Bicadze V.O. Patogenez, principy diagnostiki i profilaktiki oslozhnenij beremennosti, obuslovlennyh trombofiliej. Diss. ...dokt. med. nauk. M., 2004.
4. Borovkova E.I. Vedenie beremennosti u pacientov s izbytochnym vesom i ozhireniem. Materialy obrazovatel'nogo seminarra «Reproduktivnoe zdorov'e zhenshhin vne i vo vremja beremennosti. M. 2010; 23-27.
5. Borovkova E.I. Taktika vedenija beremennyh s ozhireniem i metabolicheskim sindromom. Dis. ... dokt. med. nauk. M. 2013; 48 s.
6. Burumkulova F.F., Petruhin V.A., Kovalenko T.S., Titova T.V., Golovchenko M.A. Gestacionnyj saharnyj diabet – mezhdisciplinarnaja problema. Materialy X jubilejnogo Vseross. nauchnogo foruma «Mat' i ditja». M. 2009; 30-31.
7. Gadaeva Z.K. Chastota i spektr polimorfizmov provospalitel'nyh citokinov i trombofilij u beremennyh s metabolicheskim sindromom i gestozom. Materialy X jubilejnogo Vserossijskogo nauchnogo foruma «Mat' i Ditja». M. 2009; 42 s.
8. Gorohova L.G. Dinamika obmena uglevodov i lipidov v sisteme mat' – plod – novorozhdennyj pri ozhirenii u zhenshhin. Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Irkutsk. 1995; 19 s.
9. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Ozhirenie. Jetiologija, patogenez, klinicheskie aspekty. M. 2004; 216-232.
10. Dmitriev A.N. Ozhirenie i metabolicheskij sindrom. Ekaterinburg. 2001.
11. Erchenko E.N. Patofiziologicheskie osobennosti uglevodnogo i lipidnogo obmenov i sostojanie novorozhdennyh u beremennyh s izbytočnoj massoj tela i ozhireniem. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M. 2009; 28 s.
12. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma. M. 2011; 220 s.
13. Kuzin A.I., Lengin Ju.A. Metabolicheskij sindrom: klinicheskie i populjacionnye aspekty. Cheljabinsk. 2001.
14. Kuz'mina-Kruteckaja S.R., Repina M.A. Metabolicheskij sindrom u zhenshhin. Spb. 2011; 76 s.
15. Makarov I.O., Shilov E.M. Petunina N.A i dr. Techenie beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda u zhenshhin s metabolicheskim sindromom. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2012; 3: 36-41.
16. Makacarija A.D., Bicadze V.O. Trombofilii i protivotromboticheskaja terapija v akusherskoj praktike. M. 2003; 904 s.
17. Makolkin V.I. Metabolicheskij sindrom. M. 2010; 144 s.
18. Mamedov M.N. Komponenty metabolicheskogo sindroma u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej. Diss. ... kand. med. nauk. M. 1997; 100 s.
19. Metabolicheskij sindrom i trombofilija v akusherstve i ginekologii / A.D. Makacarija, E.B. Pshenichnikova, T.B. Pshenichnikova, V.O. Bicadze. M. 2006; 480 s.
20. Mochalov A.A., Sokolov E.I., Manuhin I.B. Narusheniya v sisteme gemostaza i ego korrekciya u beremennyh s metabolicheskim sindromom. Lechashij vrach. 2011; 3: 43-47.
21. Mychka V.B., Chazova I.E. Metabolicheskij sindrom: diagnostika i differencirovannyj podhod k lecheniju. Medicina. Kachestvo zhizni. 2005. 3 (10): 28-33.
22. Ozhirenie. Rukovodstvo dlja vrachej. Pod redakciej N.A. Beljakova, V.I. Mazurova. SPb. 2003; 96-119, 219-234.
23. Perederjaeva E.B. Osnovnye principy vedenija beremennosti i bezopasnogo rodorazresheniya u zhenshhin s metabolicheskim sindromom. Dis. ... kand. med. nauk. M. 2006; 149 s.
24. Sarkisova A.V. Techenie beremennosti i rodov u zhenshhin s metabolicheskim sindromom. Dis. ... kand. med. nauk. M. 2004; 85 s.
25. Semihnenko I.N. Klinicheskoe znachenie vitaminnogo disbalansa u bol'nyh s metabolicheskim sindromom. Avtoreferat diss. ...kand. med. nauk. Tjumen'. 2003; 30 s.
26. AACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. ACE Guidelines for Glycemic

- Control. Endocrine Practice. 2003. 9 (1): 7-19.
27. Aldhahi W., Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. Curr. Diab. Rep. 2003 Aug; 3 (4): 293-8.
  28. Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992; 20 (8): 29-31.
  29. Aso Y., Wakabayashi S., Yamamoto R. et al. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. Diabetes Care. 2005 Sep; 28 (9): 2211-6.
  30. Barker D.J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. Nutrition. 1997 Sep; 13 (9): 807-13.
  31. Boucher B.J. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? Br. J. Nutr. 1998 Apr; 79 (4): 315-27.
  32. Chiu K.C., Chu A., Go V.L. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am. J. Clin. Nutr. 2004 May; 79 (5): 820-5.
  33. Dimova E.Y., Samoylenko A., Kietzmann T. Oxidative stress and hypoxia: implications for plasminogen activator inhibitor-1 expression. Antioxid. Redox. Signal. 2004 Aug; 6 (4):777-91.
  34. Eckel Robert H. Obesity: mechanisms and clinical management. Philadelphia. LippincottWilliams and Wilkins. 2003; 378-398.
  35. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NOEP) Expert Panel on detection, evaluation and Treatment of high blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) SAMA 2001; 285: 248-49.
  36. Festa A., D'Agostino R. Jr., Tracy R.P., Haffner S.M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes. 2002; 51: 1131-1137.
  37. Guerrero-Romero F., Rodrigues-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. Acta Diabetol. 2002 Dec; 39 (4): 209-13.
  38. Hoekstra T., Geleijnse J.M., Schouten E.G. et al. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly. Nutr. Metab. Cardiovasc Dis. 2005 Aug; 15 (4): 270-8.
  39. Imperatore G., Riccardi G., Iovine C. et al. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. Diabetes Care. 1998 Apr; 21 (4): 649-54.
  40. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch. Intern. Med. 1989; 149: 1514-1520.
  41. Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 374-381.
  42. Shaw G.M., Velie E.M., Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. JAMA. 1996 Apr 10; 275 (14): 1127-8.
  43. Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2004 Nov; 28 (11): 1357-64.
  44. Takaya J., Higashino H., Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. Magnes. Res. 2004 Jun; 17 (2): 126-36.
  45. Werler M.M., Louik C., Shapiro S., Mitchell A.A. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. JAMA. 1996 Apr 10; 275 (14): 1127-8.

## THE COURSE OF PREGNANCY IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME IN VIEW OF PATHOGENETIC ROLE OF THROMBOPHILIA

**Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Donina E.V., Makatsariya A.D., Kapanadze D.L.**

State Federal-Funded Educational Institution of Higher Vocational Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

*Abstract: metabolic syndrome is widespread among women of reproductive age. Metabolic syndrome is associated with at higher risk of developing various obstetric complications. The endothelial dysfunction, proinflammatory status and thrombophilic status may play an important role in impaired invasion cytotrophoblast and impaired placental development in women with metabolic syndrome.*

*Key words: metabolic syndrome, thrombophilic status, proinflammatory status, obstetric complications.*