



УДК 618.3-008.9

**Е.Б. ПЕРЕДЕРЯЕВА, Т.Б. ПШЕНИЧНИКОВА, А.Д. МАКАЦАРИЯ**Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом

**Передеряева Екатерина Борисовна** — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научно-исследовательского отделения «Охрана материнства и детства» научно-исследовательского центра, тел. +7-903-144-40-73, e-mail: katya-oleg@yandex.ru

**Пшеничникова Татьяна Борисовна** — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научно-исследовательского отделения «Охрана материнства и детства» научно-исследовательского центра, тел. +7-903-144-40-72, e-mail: tanya-katya@yandex.ru

**Макацария Александр Давидович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, тел. +7-903-728-08-97, e-mail: gemostasis@mail.ru

*Метаболический синдром широко распространен среди женщин репродуктивного возраста. Метаболический синдром — это фактор риска развития разнообразных осложнений беременности. Наличие генетического гипофибринолиза у женщин с метаболическим синдромом в сочетании с другими формами тромбофилии обуславливает нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации. Это в дальнейшем может привести к развитию гестоза, фето-плацентарной недостаточности, синдрома задержки внутриутробного развития плода, синдрома потери плода в течение беременности.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, тромбофилия, беременность.

**E.B. PEREDERYAEVA, T.B. PSHENICHNIKOVA, A.D. MAKATSARIYA**I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
8-2 Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991

## The role of thrombophilia in the pathogenesis of pregnancy complications in women with metabolic syndrome

**Perederyaeva E.B.** — Cand. Med. Sc., Junior research scientist of scientific and research division «Maternity and child welfare service» of Scientific and Research Center, tel. +7-903-1444073, e-mail: katya-oleg@yandex.ru

**Pshenichnikova T.B.** — Cand. Med. Sc., Junior research scientist of scientific and research division «Maternity and child welfare service» of Scientific and Research Center, tel. +7-903-144-40-72, e-mail: tanya-katya@yandex.ru

**Makatsariya A.D.** — D. Med. Sc., Professor, Corresponding member of RAMS, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Public Health Faculty, tel. +7-903-728-08-97, e-mail: gemostasis@mail.ru

*Metabolic syndrome is widespread among women of reproductive age. Metabolic syndrome is the risk factor for developing various obstetric complications. Genetic hypofibrinolysis in women with metabolic syndrome in conjunction with other forms of thrombophilia cause abnormalities of implantation, trophoblast invasion, placentation. It may cause gestosis progression, pheto-placental insufficiency, syndrome of intra-uterine growth retardation of a fetus, syndrome of a fetus loss at the time of pregnancy.*

**Key words:** metabolic syndrome, thrombophilia, pregnancy.

Интерес к проблеме метаболического синдрома (МС) в последние годы резко возрос во всех областях клинической медицины. МС рассматривается как одна из важнейших основ множества патологических состояний, осложняющих течение беременности, родов, послеродового периода, а также

оказывающих влияние на соматическое и репродуктивное здоровье женщины.

Возросший интерес к МС обусловлен прежде всего широким распространением данного симптомокомплекса в популяции. На сегодняшний день распространенность МС приобретает характер эпи-



демии и достигает 25-35% среди взрослого населения. Комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, развивающийся в результате снижения чувствительности периферических тканей к инсулину, имеющий место при 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 [1-4].

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

- 1965 г., Grepaldi G., «полиметаболический синдром» [5];
- 1968 г., Mehnert H., «синдром «благополучного состояния» [6];
- 1988 г., Reaven G., «синдром X» [7];
- 1989 г., Kaplan N., «смертельный квартет» [8];
- 1991 г., Bjorntorp P., «гормонально-метаболический синдром» [9];
- 1991 г., DeFronzo R., «синдром инсулинорезистентности» [10];
- 1993 г., Resnick L.M., «генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь» [11];
- 1994 г., Enzi G., «смертельный секстет» [12];
- 1998 г., Волкова Э.Г., «метаболическая петля» [13];
- 1998 г., Зимин Ю.В., «метаболический синдром X» [14].

Чаще других в научной литературе употребляют названия «метаболический синдром» и «синдром инсулинорезистентности».

Г.Ф. Ланг в 1922 году обратил внимание на частое сочетание гипертонической болезни, сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца, ожирения, нарушения липидного и пуринового обмена. Тареев Е.М. в 1948 году установил возможность развития артериальной гипертензии на фоне избыточной массы тела и гиперурикемии [3]. В 1980 году немецкие ученые M. Hanefeld и W. Leonhardt предложили термин «метаболический синдром» [15]. В 2001 году руководство ATP III (Adult Treatment Panel III — США) предложило использовать термин «метаболический синдром».

Приоритет в описании данного синдрома принадлежит G.M. Reaven, который в 1988 году ввел термин «синдром X» в своей лекции в журнале Американской ассоциации по диабету. G.M. Reaven представил концепцию синдрома X, объединяющего по механизмам возникновения артериальную гипертензию (АГ), инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), дислипидемию и атеросклероз. G. Reaven не отнес абдоминальное ожирение к числу обязательных признаков синдрома [7]. Но уже в 1989 году Kaplan N. ввел термин «смертельный квартет» для обозначения сочетания ожирения (особенно верхней половины туловища — абдоминальный тип ожирения), нарушения толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемии, АГ [8]. 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. Основным условием увеличения массы тела является длительное пре-

вышение поступления извне энергии, необходимой организму для поддержания основного обмена. Данный избыток энергии накапливается в организме человека в виде липидов жировой ткани.

В экономически развитых странах как минимум 305 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%, среди мужчин — у 30% лиц. Количество лиц, имеющих избыточный вес, прогрессивно увеличивается. За каждые 10 лет этот рост составляет 10% от их прежнего количества. В экономически развитых странах число беременных с этой патологией достигает в среднем 15-27% [16, 17].

Интересен факт, что в 1993 году Barker D. выдвинул гипотезу о том, что малый вес при рождении, а также синдром внутриутробной задержки плода (СЗВРП) в дальнейшем приводят к развитию ССЗ, МС. Им было предложено 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 развивались ожирение, СД, МС [18].

Рабочая группа ВОЗ составляющими компонентами метаболического синдрома признала следующий симптомокомплекс (1998):

- висцеральное (абдоминальное) ожирение;
- инсулинорезистентность;
- гиперинсулинемия;
- нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2-го типа;
- артериальная гипертензия;
- дислипидемия;
- нарушения гемостаза;
- гиперурикемия;
- микроальбуминурия.

Но в настоящее время понятие МС расширяется. В него стали включать:

- гиперандрогению у женщин;
- гиперлептинемию;
- лептинорезистентность;
- гипертрофию миокарда;
- повышение уровня свободных жирных кислот в крови;
- синдром апноэ во сне;
- активизацию симпатической нервной системы;
- эндотелиальную дисфункцию;
- наличие оксидативного стресса;
- провоспалительный статус;
- протромботический статус: повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1).

В начале 80-х годов появились данные о метаболических нарушениях у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Речь идет о развитии гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и связанных с ними таких заболеваний, как ИНСД и ССЗ. Причем эти заболевания у женщин с СПКЯ манифестируют в относительно молодом возрасте — 3-4-м десятилетия жизни. В частности

было показано, что СПКЯ часто сопутствуют ИР и, как следствие, компенсаторная гиперинсулинемия независимо от массы тела [19-24].

Как упоминалось выше, при МС имеют место оксидативный стресс, активизация перекисного окисления липидов. Изменения углеводного и липидного обменов при МС выступают основными факторами усиления процессов свободнорадикального окисления, что обуславливает большую потребность организма в биоантиоксидантах, в том числе и в витаминах — антиоксидантах. В защите организма от свободных радикалов большую роль играют витамины А, С, Е. Активно на энергетические процессы в организме влияет достаточное поступление витаминов группы В (В1, РР, В5, В6), которые являются важными участниками метаболических реакций в организме. По данным ряда авторов, витаминный статус у больных с МС характеризуется дефицитом в организме витаминов А, Е и С, который усиливается при прогрессировании клинко-метаболической декомпенсации и тяжести течения ИНСД. В исследованиях было показано, что использование в комплексной терапии метаболического синдрома витаминных и минеральных комплексов, антиоксидантов приводит к снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов в плазме и эритроцитах, способствует более быстрой и полной компенсации заболевания без усиления традиционной медикаментозной терапии. При этом происходит нормализация не только нарушений углеводного обмена, но и липидного обмена, витаминного статуса, а также артериального давления и функциональной активности миокарда, а также уменьшение степени выраженности клинической симптоматики [25, 26]. В ряде исследований было показано, что дефицит витамина D может быть фактором риска развития МС [27, 28].

Установлено, что при метаболическом синдроме и сахарном диабете, как правило, отмечается выраженный дефицит магния, который часто сопровождается дефицитом или предельно низким уровнем витамина В6. Клинически дефицит магния проявляется множеством симптомов и синдромов:

- склонность к тромбообразованию и нарушениям сердечного ритма, вплоть до фатальных, повышение общего и периферического сосудистого сопротивления;

- увеличение уровня холестерина в крови и ускорение развития атеросклероза, синдром хронической усталости;

- головные боли;
- снижение умственной работоспособности;
- утомляемость;
- бессонница, депрессия;
- ухудшение иммунного ответа;
- возможны судороги скелетных мышц, мышц кишечника, бронхоспазм;
- повышение сократимости матки;
- усугубление остеопороза, размягчение зубной эмали;
- стимулируется образование оксалатных камней в почках.

В исследовании Такава J. и соавт. (2005) показано, что дефицит магния во время беременности может не только приводить к метаболическим нарушениям у матери и плода, но и способствовать развитию внутриутробной задержке роста плода, а после рождения может привести к развитию МС

у человека как в детском, так и в более старшем возрасте [29].

Для лиц с метаболическим синдромом, особенно с гипертонией, сахарным диабетом, по-видимому, требуется ежедневный прием дополнительных количеств магния. 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 [30].

Таким образом, МС — это многогранный синдром, который у каждого субъекта в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности и внешнего воздействия (снижение физической активности, переизбыток и др.) может проявиться различными заболеваниями. Следует особо отметить, что МС развивается постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики.

Согласно рекомендациям Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel (ATP III), 2001) для постановки диагноза «метаболический синдром» достаточно наличия любых трех из перечисленных ниже признаков: окружность талии  $\geq 102$  см (для мужчин),  $\geq 88$  см (для женщин); уровень триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл или  $> 1,69$  ммоль/л; снижения ХС ЛПВП  $< 40$  мг/дл или  $< 1,04$  ммоль/л (для мужчин),  $< 50$  мг/дл или  $< 1,29$  ммоль/л (для женщин); уровень артериального давления  $130/85$  мм рт. ст.; уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 110$  мг/дл или  $> 6,1$  ммоль/л.

В 2003 году Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) предложила следующие **критерии для диагностики МС:**

1 и более из нижеперечисленных критериев:

- ИБС, АГ, синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печени, акантокератодермия
- Семейный анамнез СД 2-го типа, АГ или ИБС
- Гестационный диабет в анамнезе или нарушения толерантности к глюкозе
- Неевропейская раса
- Малоподвижный образ жизни
- ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> и/или ОТ  $> 40$  дюймов ( $> 100$  см) у мужчин и  $> 35$  дюймов (87,5 см) у женщин
- Возраст  $> 40$  лет

и 2 и более из нижеперечисленных критериев

- ТГ  $> 150$  мг/дл ( $> 1,7$  ммоль/л)
- ЛПВП  $< 40$  мг/дл ( $< 1,0$  ммоль/л) у мужчин,  $< 50$  мг/дл ( $< 1,2$  ммоль/л) у женщин
- АД  $> 130/85$  мм рт. ст.
- Глюкоза натощак  $110-125$  мг/дл или через 2 часа после нагрузки  $140-200$  мг/дл. [31, 32].

Для метаболического синдрома важным компонентом ожирения является его форма. Форма ожирения определяет баланс между абдоминальным и глутеофеморальным жиром. Наиболее доступный метод оценки — это измерение окружности талии и бедер и их соотношение. Техника измерения объема талии (ОТ) — середина между краем реберной дуги и краем гребневой кости. Объем бедер (ОБ) измеряется по максимально выступающим частям бедер.

Норма для мужчин — 0,9; для женщин — 0,8.

**Выделяют 2 формы ожирения:**

1. Андроидный или абдоминальный, или центральный, или типа яблока: ОТ/ОБ больше 0,9 для мужчин и больше 0,8 для женщин.



2. Гиноидный или илеофemorальный (глутеофemorальный), или периферический, или типа груши: ОТ/ОБ менее 0,9 для мужчин и менее 0,8 для женщин.

Форма распределения жира (абдоминальная или глутеофemorальная), как было установлено в недавних исследованиях, определяется генетическими и эндокринными механизмами. 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, ФНО- $\alpha$ , PAI-1), которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе инсулинорезистентности [33, 34].

В условиях метаболического синдрома имеет место провоспалительный статус. По данным ряда авторов, у лиц с МС имеет место повышение уровня лейкоцитов в крови, С-реактивного белка, который является биомаркером хронического воспаления. Происходит гиперпродукция специфических и неспецифических медиаторов воспаления: комплемента, лейкотриенов, простагландинов, простаглицлина, цитокинов (ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8), гистамина, клеточных адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), фактора активации тромбоцитов, токсических метаболитов кислорода и других свободных радикалов, кинин-калликреиновой системы, что дополнительно приводит к активации системы гемостаза на фоне эндотелиальной дисфункции [35, 36].

В исследованиях Гадаевой З.К. было показано, что у пациенток с метаболическим синдромом имели место полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  -31T/C, CD46 5032 C/G, IL-6 -174 G/C, TNF- $\alpha$  -308G/A), что сочеталось с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, VCAM-1, C4 и sE-селектина) [37].

В настоящее время также особое внимание уделяется изучению тромбофилических осложнений при метаболическом синдроме. Эпидемиологические данные, полученные в ходе нескольких проспективных исследований, позволили предположить существование связи между концентрацией фибриногена, другими гемостатическими и фибринолитическими факторами и возникновением ССЗ. Среди вышеуказанных параметров независимыми и одними из решающих факторов риска возникновения ССЗ являются фибриноген и изменение в системе фибринолиза при метаболическом синдроме [38].

Важная роль в тромбогенезе у лиц с ССЗ принадлежит именно высокому уровню фибриногена, VII фактора свертывания, PAI-1, которые являются независимыми факторами риска развития и прогрессирования ССЗ. Высокий уровень PAI-1, VII фактора ассоциируется с ожирением, НТГ, гиперлипидемией, гиперинсулинемией, что является признаками МС [39].

Повышение концентрации фибриногена может приводить к нарушению реологических свойств

крови, усиливать вязкость крови, создавать гиперкоагуляционный фон метаболического синдрома [2].

По данным Мамедова М.Н., у больных с метаболическим синдромом имеют место гиперкоагуляция (повышение концентрации фибриногена и активности VII фактора свертывания крови), снижение фибринолитической активности крови, что сопряжено с повышением тромбогенного потенциала [21].

Определенное значение в увеличении концентрации фибриногена в крови при МС придается влиянию повышенного количества интерлейкина-6, выделяемого активированными моноцитами и гладкомышечными клетками. Способствующим тромбообразованию фактором является усиление реакции высвобождения из активированных тромбоцитов тромбосана  $A_2$  и тромбоцитарного фактора роста, влияющих как на состояние сосудистой стенки, так и на гемокоагуляцию.

В 1985 году были получены первые данные, указывающие на снижение фибринолитической активности у пациентов с метаболическим синдромом. При метаболическом синдроме нарушается фибринолитическая активность крови, поскольку GI, способствуя отложению жира, обуславливает усиление синтеза в жировой ткани ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тем самым снижая фибринолиз и способствуя клеточной агрегации. Многие исследователи повышение PAI-1 связывают с гиперинсулинемией, ИР, центральным ожирением и гипертриглицеридемией. Тот факт, что PAI-1 экспрессируется в адипоцитах висцеральной жировой ткани, может объяснить повышение PAI-1 при МС [38, 40].

J.D. Brunzell к компонентам МС относит предрасположенность к тромбозам и повышенный уровень PAI-1 [24]. Было установлено, что снижение фибринолитической активности связано с повышением концентрации PAI-1 в плазме крови. Вследствии повышения концентрации PAI-1 признано независимым и весьма значимым фактором риска декомпенсации нарушений сердечно-сосудистой системы, осложнений атеросклероза у лиц с сахарным диабетом второго типа и ожирением [40, 41]. Патологические 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 а-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 [41, 42].

Синтез PAI-1 регулируется на уровне транскрипции. Индукторами синтеза являются ЛПС, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , фактор роста тромбоцитов b, основной фактор роста фибробластов и ангиотензин-II. Тромбоциты способствуют выделению и синтезу PAI-1 в эндотелии, секретируя фактор роста тромбоцитов b [41, 42].



По данным исследователей, оксидативный стресс играет важную роль в экспрессии PAI-1 [43]. *In vitro* гепарин способен снижать синтез PAI-1 эндотелиальными клетками. В отличие от эндотелия синтез PAI-1 гепатоцитами не зависит от ФНО-α. Инсулин способствует синтезу PAI-1 в гепатоцитах.

В настоящее время варианты полиморфизма гена PAI-1, а точнее, специфические аллели, связывают с повышением концентрации PAI-1 в плазме. Наиболее частый полиморфизм 4-гуаноидина (4G/5G) в промоторе PAI-1 ассоциируется с повышенной PAI-1 активностью. При гомозиготном носительстве 4G-аллеля отмечается более высокая активность PAI-1, чем у гетерозигот или гомозигот по 5G-аллелю. Т.е. вариант 4G/4G ассоциируется с наибольшей активностью PAI-1, а вариант 5G/5G — с нормальной или низкой активностью PAI-1 [41].

Высокая концентрация в крови PAI-1 при метаболическом синдроме признана независимым фактором риска декомпенсации изменений в сердечно-сосудистой системе. Было установлено, что повышение уровня PAI-1 в крови не зависит от типа ожирения, однако в некоторых исследованиях утверждается, что висцеральное ожирение, в частности накопление жировой ткани в сальнике, сопровождается более высоким уровнем PAI-1 в крови.

Таким образом, при МС нарушается равновесие между протромботической и фибринолитической активностью, что приводит к развитию протромботического состояния и атеросклерозу. Все эти механизмы при МС обусловлены метаболическими нарушениями, в первую очередь влиянием ИР и гипергликемии [2, 41, 44].

Возникают определенные трудности при ведении пациентов с МС и высоким уровнем PAI-1 в акушерско-гинекологической практике, поскольку уровень PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а кроме того, является независимым фактором тромбофилии. Это повышает риск ранних и поздних выкидышей, развития тяжелых гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), не говоря о риске тромботических осложнений, который присутствует в течение всего гестационного процесса [45-47].

Проблема ожирения и МС встает перед акушерками-гинекологами и при ведении женщин во время беременности, родов и послеродовом периоде. Проблема избыточной массы тела и МС весьма актуальна в плане прогноза течения беременности, родов и послеродового периода.

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

Одним из первых в мире в 1970 году В.Н. Серовым было проведено фундаментальное исследование на большом клиническом материале и была описана особая форма нарушения менструальной репродуктивной функции на фоне увеличения массы тела после беременности или родов. Эта патология была названа автором послеродовым нейроэндокринным синдромом (ПНЭС), хотя сам автор относит к нему нарушения, развившиеся не только после родов, но и после беременности, закончившейся искусственным или самопроизвольным абортom.

ПНЭС является частой причиной эндокринного бесплодия и нарушений менструального цикла. У 4-55 женщин после прерванной беременности и родов возникает ожирение с нарушением репро-

дуктивной функции. Следует подчеркнуть, что речь идет о беременности, осложненной токсикозами первой или второй половины, избыточным увеличением массы тела, оперативными вмешательствами и кровотечением во время родов.

Нарушения репродуктивной и менструальной функции в сочетании с вегетативно-обменными нарушениями, ведущим среди которых является прогрессирующее нарастание массы тела, развиваются в течение 3-12 месяцев после родов или прервавшейся беременности [48].

В.Н. Серовым (1991) при изучении менструальной функции у женщин с послеродовым ожирением выявлено нарушение тонической и циклической секреции гонадотропинов, приводящее в 63% к возникновению ановуляторных кровотечений с последующим развитием гипоменструального синдрома либо ациклических кровотечений на фоне гиперпластических процессов эндометрия. Ожирение приводит к аменорее и бесплодию, однако механизм этого явления недостаточно изучен, но для восстановления нарушений менструального цикла достаточно похудения на 10-15%.

По данным Серова В.Н. и соавт. (2004), у женщин с метаболическим синдромом наиболее распространенным вариантом является нормогонадотропная недостаточность яичников (более 40%). При этом гормональная недостаточность яичников у женщин с метаболическим синдромом сопровождается однонаправленными вариантами нарушений менструального цикла, обусловленными степенью тяжести ожирения, типом распределения жировой ткани и метаболическими осложнениями [49, 50].

По данным Castro L., ожирение у женщины до беременности приводит в большом проценте случаев к развитию АГ (во время беременности — гестоз, а после беременности — АГ), диабету, инфекционным осложнениям, высокому проценту операции кесарева сечения. А также ожирение связано с высоким риском тромбозомболических осложнений и респираторных заболеваний [51].

Врожденные уродства, связанные с ожирением, включают в себя дефекты нервной трубки, дефекты брюшной стенки, пороки развития крупных сосудов. По данным одного из исследований, женщины весом 110 кг и более имели риск развития у плода дефектов нервной трубки в 4 раза выше по сравнению с женщинами, чей вес был в пределах от 50 до 59 кг. У женщин с весом от 80 до 89 кг риск развития дефектов нервной трубки у плода был повышен в 1,9 раза. Интересен тот факт, что назначение фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг ежедневно не приводило к снижению риска развития дефектов нервной трубки плода у тучных женщин. Эти данные не противоречат результатам других исследований, которые показали, что ИМТ >29 кг/м<sup>2</sup> взаимосвязан с повышением риска в 1,9 раза по развитию дефектов нервной трубки у плода. Механизм возникновения врожденных уродств плода у женщин с ожирением неизвестен. Возможно, нарушения в метаболизме глюкозы способствуют формированию врожденных уродств [52, 53].

По данным Берихановой Р.Р., на фоне МС беременность, роды и 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% и не наблюдались в группе беременных без МС [54].

По данным Саркисовой А.В., 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 ожирением III степени [55]. По данным Манухина И.Б. и соавт., у женщин с МС во время беременности чаще развивался гестоз, СВЗРП, хроническая плацентарная недостаточность [56]. По данным 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 [16].

В условиях ожирения у матери (как одного из компонентов МС) происходит увеличение кровопотери в родах. МС у беременных является фактором риска массивных акушерских кровотечений в связи с наличием нарушений гемостаза у данного контингента женщин, частым присоединением гестоза и формированием крупного плода в условиях гипертриглицеридемии и нарушенной вследствие этого сократительной способности миометрия. В условиях хронической формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который является причиной нарушения маточно-плацентарного кровотока, дислипидемия и сниженные компенсаторные возможности плода обуславливают его внутриутробное страдание при МС у матери. С повышением числа клиничко-лабораторных проявлений МС увеличивается частота хронической плацентарной недостаточности, что проявляется синдромом задержки развития плода и его гипоксией [57, 58].

Общеизвестно, что частота кровотечений при кесаревом сечении в 4 раза выше, чем при самопроизвольных родах [59]. По данным Макарова И.О. и соавт., такие осложнения родов, как родовое 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 выявлялись хроническая внутриутробная гипоксия плода, аспирация околоплодных вод, ишемически-гипоксическое поражение ЦНС плода и новорожденного [60].

По данным Берихановой Р.Р., 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 ( $p < 0,01$ ) [54].

По данным Манухина И.Б. и соавт., 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. 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 [56].

По данным А.В. Саркисовой, 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 [55].

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 [58, 61-63].

Таким образом, метаболический синдром неблагоприятно отражается на течении беременности и родов, что является причиной значительного увеличения частоты оперативных вмешательств, особенно родоразрешения путем операции кесарева сечения. Важно также отметить, что метаболический синдром сопровождается повышенным уровнем PAI-1. Возникают определенные трудности при ведении беременных женщин с ИР и высоким уровнем PAI-1, поскольку уровень PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а, кроме того, является независимым фактором тромбофилии [63].

Достижения в области клинической иммунологии и гемостазиологии позволили с принципиально новых позиций взглянуть на патогенез гестационных осложнений и разработать принципы профилактики с учетом их патогенетической обособленности. С современных позиций тромбофилия представляется интегральным этиопатогенетическим фактором широкого спектра осложнений в общеклинической практике, в том числе не только в акушерстве, но и в гинекологии, обуславливая осложнения гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии, бесплодие и неудачи ЭКО, ранние преембрионические потери, а также в онкологии, при этом тромбофилия является фактором риска не только тромботических осложнений и преждевременной смерти онкобольных, но и существенным фактором роста и метастазирования опухоли.

Имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, которые объективно нарушаются при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания [45].

Беременность является уникальным тестом на наличие скрытой тромбофилии и способствует ее фенотипическому проявлению. Изменения в свертывающей системе при физиологически протекающей беременности представлены слабой локальной активацией свертывания в маточном сосудистом русле, с повышенным синтезом фибриногена и других факторов свертывания в сочетании со слабым сни-

жением уровня естественных ингибиторов свертывания крови. Как интра-, так и экстравакулярная депозиция фибрина являются частью физиологического процесса при имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта в области плацентарного ложа. Однако недавние исследования показали, что клетки трофобласта ответственны не только за контроль физиологической депозиции фибрина в области плацентарного ложа, но и за повышенную депозицию фибрина, которая наблюдается при осложненном течении беременности.

Процесс регуляции фибринолиза зависит в первую очередь от активности активаторов плазминогена (t-PA, u-PA) и от уровня синтеза и секреции ингибитора активатора плазминогена и их взаимодействия. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 (PAI-1), тканевого фактора (TF) и снижение уровня активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина 1. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта.

Со своей стороны, бластоциста синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их излишний синтез регулируется хорионическим гонадотропином. В процессе «дозированного» разрушения матрикса под действием ферментов, выделяемых бластоцистой, клетки эндометрия, которые содержат определенное количество экстравакулярного фибрина, не фагоцитируются, а как бы «отвергаются» посредством «контактного ингибирования». В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) усугубляет ситуацию, поскольку:

а) АФА не только усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза;

б) АФА могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца: как заряд, так и конфигурацию;

в) АФА блокируют продукцию ХГЧ трофобластом и проявляют эндокринные эффекты.

Кроме этого, АФА способствуют развитию локального воспаления.

Если принять тромбофилию как постоянно персистирующий фактор у женщин с генетической тромбофилией или АФС, то первые ее эффекты представляются как дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация и, как следствие, эндотелиопатия. Все эти процессы в свою очередь являются причиной дальнейшего снижения перфузии плаценты [45-47].

Дополнительным фактором, поддерживающим и усугубляющим сниженную перфузию плаценты, яв-

ляется тромбирование маточно-плацентарных сосудов вплоть до полного блока микроциркуляции, когда возможны и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), и антенатальная гибель плода (АГП), а на более ранних этапах блокада микроциркуляции при гестозе может носить поистине катастрофический характер и сопровождаться такими клиническими явлениями, как HELLP-синдром, эклампсия, острая почечная недостаточность, вплоть до развития полиорганной недостаточности.

Следовательно, тромбирование сосудов микроциркуляторного русла в условиях тромбофилии (как генетической, так и приобретенной) создает неблагоприятный фон для процесса инвазии. Недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация в свою очередь являются причиной дальнейшего снижения перфузии плаценты. Объем межворсинчатого пространства и скорость кровотока в этих условиях снижаются. Соответственно, нарушаются метаболическая и транспортная функции плаценты, ухудшается газообмен и снабжение плода кислородом и питательными веществами.

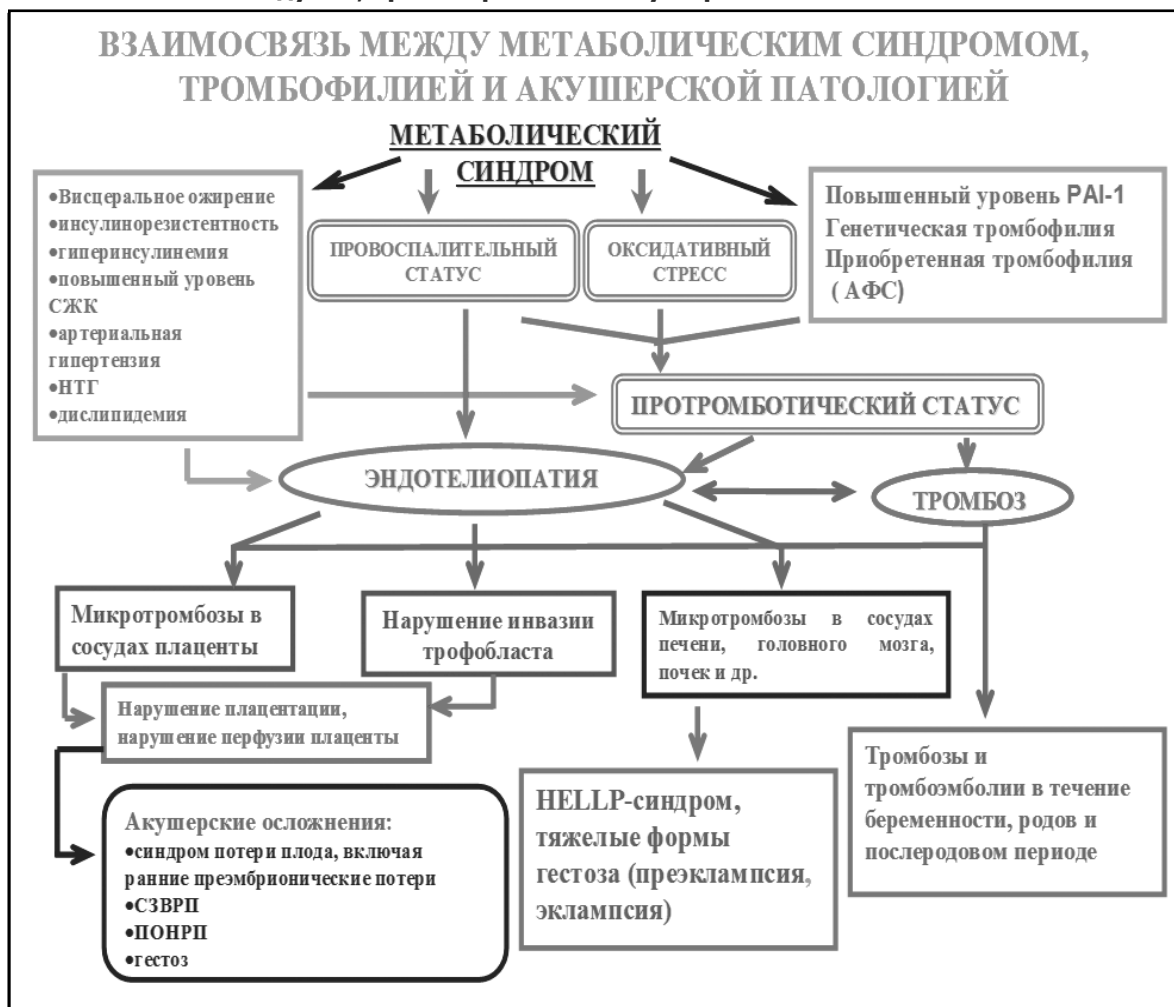
Дефекты плацентации, выявляемые при гестозе, приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока и развитию ишемии плаценты. Согласно нашим данным, тромбофилия как сложный интегральный фактор в патогенезе развития акушерских осложнений у пациенток с МС выявлялась в 100% случаев [64].

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 1005 случаях, 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», АПФ I/D, t-PA и фибриногена. Как указывалось ранее, 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), АГП, бесплодия в анамнезе у пациенток с МС подтверждает вышеизложенное суждение. 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 бере-

**Рисунок 1.**  
**Взаимосвязь между МС, тромбофилией и акушерской патологией**



менности. Примечательно, что при высоком уровне АПФ отмечается также дополнительно гипофибринолитические и вазоконстрикторные эффекты. Так, 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 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 оксидативного стресса и провоспалительного статуса приводит к развитию и прогрессированию эндотелиопатии у лиц с МС.

Усугубляет эндотелиопатию протромботический статус — повышенный уровень фибриногена, повышенный уровень PAI-1, наличие генетической и/или приобретенной (АФС) форм тромбофилии. Помимо этого протромботический статус является не-

зависимым фактором тромбоза у данной категории больных. Поскольку имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, то при тромботической тенденции в случае генетических дефектов свертывания, дисфункции эндотелия эти процессы объективно нарушаются. В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых blastocyst, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Если при этом еще имеет место и циркуляция АФА, это усугубляет ситуацию, поскольку АФА не только усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, но и АФА могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца: как заряд, так и конфигурацию. Недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет «эндотелиальный» феномен гестоза, что подразумевает эндотелиальный генез развивающихся при этом нарушений. Таким образом, эндотелиопатия, микротромбозы и состояние гипофибринолиза у женщин с МС приводят к на-



рушению процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, в дальнейшем это может привести к развитию не только гестоза, но и фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки внутриутробного развития плода, синдрома потери плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в течение беременности. Помимо этого микротромбозы сосудов печени, головного мозга, почек могут приводить к развитию тяжелых форм гестоза (HELLP-синдром, преэклампсия, эклампсия). Также эти пациенты входят в группу высокого риска по развитию тромбозов и тромбоемболий в течение беременности, родов и послеродового периода (рис. 1) [64-66].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Маколкин В.И. Метаболический синдром. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 144 с.
2. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 480 с.
3. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром: диагностика и дифференцированный подход к лечению // Качество жизни. Медицина — 2005, № 3(10). — С. 28-33.
4. Botella Llusia J. Metabolic syndrome X in women // *An R Acad Nac Med.* — 2000. — Vol. 117, № 2. — P. 317-27.
5. Avogaro P., Crepaldi G., Enzi G., Tiengo A. Metabolic aspects of essential obesity // *Epatologia Roma.* — 1965. — Vol. 11. — P. 226-238.
6. Mehnert H., Kuhlmann H. Hypertonie and Diabetes mellitus // *Deutsch Med J.* — 1968. — Vol. 19. — P. 567-71.
7. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37, № 12. — P. 1595-1607.
8. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // *Arch Intern Med.* — 1989. — Vol. 149. — P. 1514-1520.
9. Bjorntorp P. Coronary disease and obesity // *Medicographia.* — 1991. — Vol. 13, N 1. — P. 45-47.
10. DeFronzo R., Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and atherosclerotic cardio-vascular disease // *Diabetes Care.* — 1991. — Vol. 4, № 3. — P. 173-194.
11. Resnick L.M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of «syndrome X» // *Am J Hypertens.* — 1993 Apr. — Vol. 6, № 4. — 123S-134S.
12. Enzi G., Busetto L., Carraro R. Association of multiple risk factors for cardiovascular disease and visceral obesity. A deadly quartet or sextet? In: Ditschuneit H. et al., eds // *Obesity in Europe.* London: Libbey. — 1994. — P. 411-18.
13. Волкова Э.Г., Калев О.Ф. Руководство по коррекции липидных нарушений и атеросклероза у больных сахарным диабетом. — Челябинск, 1995. — 63 с.
14. Зимин Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома // *Кардиология.* — 1999. — № 8. — С. 59-67.
15. Henefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrome // *Deutsch Ges Wes.* — 1980. — № 36. — P. 545-551.
16. 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.: Академия естествознания, 2010. — 73 с.
17. Боровкова Е.И. Ведение беременности у пациентов с избыточным весом и ожирением // *Материалы образовательного семинара «Репродуктивное здоровье женщин вне и во время беременности.* — М., 2010. — С. 23-27.
18. Barker D.J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life // *Nutrition.* — 1997 Sep. — Vol. 13, № 19. — P. 807-13.
19. Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. — Челябинск: Челябинская межрайонная типография, 2001.
20. Дмитриев А.Н. Ожирение и метаболический синдром. — Екатеринбург: УГМА, 2001.
21. Мамедов М.Н. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
22. Ожирение. Руководство для врачей / под редакцией Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. — СПб: Издательский дом СПб МАПО, 2003. — С. 96-119, 219-234.
23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 216-232.
24. Eckel Robert H. Obesity: mechanisms and clinical management. — Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS. — 2003. — P. 378-398.
25. Wannamethee S.G., Lowe G.D.O., Shaper A.G., Rumley A., Lennon L., Whincup P.H. Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in type 2 diabetic men with and without coronary heart disease // *Diabetologia.* — 2004. — Vol. 47, № 9 — P. 1557-1565.
26. Семихненко И.Н. Клиническое значение витаминного дисбаланса у больных с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень, 2003. — С. 30.
27. Boucher B.J. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? // *Br J Nutr.* — 1998 Apr. — Vol. 79, № 4. — P. 315-27.
28. 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. — Vol. 79, № 5. — P. 820-5.
29. Takaya J., Higashino H., Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance // *Magnes Res.* — 2004 Jun. — Vol. 17, № 2. — P. 126-36.
30. Guerrero-Romero F., Rodrigues-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome // *Acta Diabetol.* — 2002 Dec. — Vol. 39, № 4. — P. 209-13.
31. 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 (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and Treatment of high blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285, № 19. — P. 2486-2497.
32. AACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. ACE Guidelines for Glycemic Control // *Endocrine Practice.* — 2003. — Vol. 9, Suppl. 1. — P. 7-19.
33. Aldhahi W., Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes // *Curr Diab Rep.* — 2003 Aug. — Vol. 3, № 4. — P. 293-8.
34. 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. — P. 1131-1137.
35. 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. — Vol. 15, № 4. — P. 270-8.
36. 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. — Vol. 28, № 9. — P. 2211-6.
37. 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. — С. 42.
38. Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome // *J Cardiovasc Pharmacol.* — 1992. — 20 Suppl. 8. — S29-31.
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. — Vol. 21, № 4. — P. 649-54.
40. Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1 // *International Journal of Obesity.* — 2004 Nov. — Vol. 28, № 11. — P. 1357-1364.
41. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Трида-Х. — 2003. — 904 с.
42. Cigolini M., Tonoli M., Borgato L. et al. Expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue: a role for TNF-alpha? // *Atherosclerosis.* — 1999 Mar. — Vol. 143, № 1. — P. 81-90.
43. Dimova E.Y., Samoylenko A., Kietzmann T. Oxidative stress and hypoxia: implications for plasminogen activator inhibitor-1 expression // *Antioxid Redox Signal.* — 2004 Aug. — Vol. 6, № 4. — P. 777-91.
44. Vaughan D.E. PAI-1 and atherothrombosis // *J Thromb Haemost.* — 2005. — Vol. 3. — P. 1879-83.
45. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложненной беременности, обусловленных тромбофилией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004.
46. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Баймурадова С.М., Акиншина С.В. Профилактика повторных гестозов у пациенток с тромбофилией // *Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя».* — М., 2010. — С. 29-30.
47. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности // *Практическая медицина.* — 2012. — № 5. — С. 22-29.
48. Серов В.Н. Послеродовые нейроэндокринные заболевания. — М.: Медицина, 1978. — 246 с.
49. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕДпресс-информ. — 2012. — С. 279-326.



50. Серов В.Н., Кан Н.И. Клинико-патогенетические варианты гормональной недостаточности яичников у женщин с метаболическим синдромом // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 5. — С. 29-34.
51. Castro L.C., Avina R.L. Maternal obesity and pregnancy outcomes // Curr Opin Obstet Gynecol. — 2002 Dec. — Vol. 14, № 6. — P. 601-6.
52. Shaw G.M., Velie E.M., Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women // JAMA. — 1996 Apr 10. — Vol. 275, № 14. — P. 1127-8.
53. Werler M.M., Louik C., Shapiro S., Mitchell A.A. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects // JAMA. — 1996 Apr 10. — Vol. 275, № 14. — P. 1089-92.
54. Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2009.
55. Саркисова А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
56. Соколов Е.И., Манухин И.Б., Мочалов А.А., Невзоров О.Б. Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом // Лечащий врач. — 2011. — № 3. — С. 43-47.
57. Николаева-Балл Д.Р., Кан Н.И. Состояние адаптационных механизмов у женщин с метаболическим синдромом и гестозом в III триместре беременности // Биомедицинский журнал. — 2012. — Т. 13. — С. 803-818. <http://www.medline.ru/public/art/tom13/art67.html>
58. Кузьмина-Крутецкая С.Р., Репина М.А. Метаболический синдром у женщин. — СПб: Изд-во Н-Л, 2011. — 76 с.
59. Чернуха Е.А., Чернуха Г.Е. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением // Акушерство и гинекология. — 1992. — № 1. — С. 68-73.
60. 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. — С. 36-41.
61. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Коваленко Т.С., Титова Т.В., Головченко М.А. Гестационный сахарный диабет — междисциплинарная проблема / Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М., 2009. — С. 30-31.
62. 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.
63. Ерченко Е.Н. Патологические особенности углеводного и липидного обменов и состояние новорожденных у беременных с избыточной массой тела и ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 28 с.
64. Передеряева Е.Б. Основные принципы ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
65. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Баймурадова С.М., Макацария А.Д. Ведение беременности и родов у больных с метаболическим синдромом и тромбофилией // Врач. — 2006. — № 14. — С. 45-47.
66. Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии у женщин с метаболическим синдромом // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 4. — С. 15-19.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### КАЛОРИЙНОЕ ПИТАНИЕ МАТЕРИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ МОЖЕТ ПОВЛИЯТЬ НА РАЗВИТИЕ МОЗГА МЛАДЕНЦА

Высококалорийная диета во время беременности может привести к изменениям в развитии мозга младенца, установили ученые из США. Эти изменения могут вызвать развитие ожирения в будущем. Как оказалось, питание с высоким содержанием жиров во время беременности связано с изменениями в гипоталамусе мышей — части мозга, важной для регулирования обмена веществ в организме. Животные были подвержены в будущем повышенному риску развития ожирения и диабета второго типа по сравнению с животными, чьи матери получали правильное питание. Полученные данные объясняют, почему дети родителей, страдающих ожирением, чаще других сталкиваются с избыточным весом в будущем.

Питание во время беременности имеет большое значение для здоровья роженицы и ребенка. Более того, оно имеет долгосрочные последствия, которые повышают вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, остеопороза и даже рака.

Ученые настоятельно советуют женщинам во время беременности не употреблять много специй, особенно соли и сахара. Вредны для здоровья и продукты быстрого питания (хот-доги или гамбургеры). Пагубно влияет на организм содержание в продуктах ароматизаторов, консервантов и различных красителей искусственного происхождения. Также не рекомендуется употреблять сырые продукты, недостаточно проваренные или прожаренные, будь то мясо, яйца или морепродукты. Не советуют потреблять сыр с плесенью, непастеризованное молоко, а также продукты неизвестного происхождения. Из напитков стоит ограничить потребление крепкого чая или кофе и, конечно, алкоголя.

По материалам Medical News Today  
Источник: Medlinks.ru