

*Е. В. Левитина, А. Н. Шишкин, Д. А. Ниаури*

## **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БЕРЕМЕННЫХ**

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Метаболический синдром является актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводит к развитию целого ряда тяжелых заболеваний. Наиболее значимыми из них являются сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания. Все чаще и чаще врачи различных специальностей сталкиваются с осложнениями метаболического синдрома. Ежегодно в мире более чем у 200 миллионов женщин наступает беременность, в большинстве случаев заканчивающаяся благополучными родами, но очень часто беременность и роды протекают с осложнениями, связанными не только с акушерской патологией. Заболевания, возникшие до беременности и во время нее, всегда влияют на течение беременности, родов и послеродового периода, а также являются причиной материнской смертности в 12–20% случаев [1].

Метаболические изменения во время беременности обеспечивают создание условий для накопления жировых субстратов в организме матери в начале беременности и ускоренного роста плода на более поздних ее этапах. Основную роль в этих изменениях играют выделяемые плацентой в кровь матери эстрогены, прогестерон и плацентарный лактогенный гормон, продукция которых на протяжении беременности нарастает и достигает в III триместре очень больших величин: 300–400 мг прогестерона, около 200 мг эстриола, 1,5–2 г плацентарного лактогенного гормона в сутки [2]. С первых недель беременности отмечается снижение уровня глюкозы в крови матери натощак и повышение постпрандиальных уровней гликемии. Концентрация инсулина в крови как базальная, так и стимулированная, повышается на протяжении беременности, достигая пика к 28–32 неделям [3]. Снижение уровня глюкозы в крови натощак предшествует изменениям в продукции инсулина и может быть частично объяснено возрастающим в начале беременности выведением глюкозы почками [4].

Инсулиночувствительность в организме женщины снижается приблизительно вдвое к концу второго триместра. Сохранение нормальной толерантности к глюкозе в этот период достигается посредством 2-, 3-кратного увеличения продукции инсулина за счет гипертрофии и гиперплазии  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [5].

Можно предположить, что развивающаяся во время беременности инсулинорезистентность полезна для роста плода, так как повышение постпрандиальных уровней глюкозы ведет к переносу глюкозы к плоду.

В состоянии натощак передача глюкозы от матери к плоду поддерживается за счет ускоренного липолиза, характерного для поздних стадий беременности и обусловленного плацентарными гормонами [6].

Прогестерон, как и плацентарный лактогенный гормон, снижает транспорт глюкозы внутрь клетки. Кроме того, прогестерон угнетает связывание инсулина, а метаболическое воздействие плацентарного лактогенного гормона во второй половине беременности включает в себя снижение инсулиночувствительности и толерантности к глюкозе, увеличение липолиза и протеолиза [7].

Все эти сдвиги имеют своей целью усиление переноса глюкозы и аминокислот от матери к плоду. По мере роста плода его потребность в энергии (т. е. в глюкозе) непрерывно возрастает. Характерное изменение метаболизма матери создает состояние, известное как сахарный диабет беременных. Оно выражается в нарушении толерантности к углеводам разной степени тяжести, возникающем или впервые установленном во время текущей беременности. При этом потребление глюкозы тканями материнского организма снижается и обеспечивается ее повышенный трансплацентарный перенос. Изменение толерантности к глюкозе во время беременности вызывается, в основном, плацентарным гормоном — плацентарным лактогеном. Основная биологическая роль плацентарного лактогена заключается в активации процесса липолиза. В результате, в крови матери повышается содержание свободных жирных кислот, что, в свою очередь, нарушает инсулинзависимое потребление глюкозы клетками. Свободные жирные кислоты плохо проходят через плацентарные мембраны и используются, в основном, материнским организмом в качестве источника энергии. Таким образом, беременность является своеобразным нагрузочным тестом на состояние поджелудочной железы.

У беременных женщин, страдающих диабетом, доступность глюкозы (и аминокислот) для плода существенно повышена, в результате чего плод усиленно растет, а его поджелудочная железа резко активизируется. Состояние инсулинорезистентности, развивающееся в организме беременной женщины и обусловленное гормональными изменениями, требует для своей компенсации увеличения секреции инсулина в два-три раза к началу третьего триместра. Сравнение уровня инсулинемии натощак у здоровых беременных женщин и у женщин с гестационным диабетом выявляет сходное нарастание на протяжении беременности, при этом содержание инсулина в крови натощак у женщин с гестационным диабетом сравнимо или несколько превышает его содержание в крови здоровых женщин.

Наиболее высокие уровни инсулина определяются в крови женщин с гестационным диабетом на фоне ожирения [4, 8].

Изменение гормонального фона влияет на интенсивность и направление обменных процессов. Для обеспечения беременности и подготовки к родам происходит переключение энергетического обмена с углеводного на липидный [9].

Содержание липидов в крови возрастает, возникает физиологическая гиперлипидемия, причем, с увеличением срока беременности происходит повышение общего содержания липидов [10].

Концентрация холестерина в крови женщины, начиная с 20-й недели беременности, постоянно увеличивается, достигая максимума в 32–35 недель, и остается повышенной (на 25–45%) до конца беременности [10]. Общие липиды плазмы крови, включая холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), увеличиваются на 30%. Кроме того, эстрогены повышают содержание ХСЛПНП и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП), стимулируя синтез белков — апопротеидов, обуславливающих структурную основу липопротеидов этих классов. Данные об увеличении показателей триглицеридов у беременных противоречиво: указывают цифры от 15 до 200–400% [10]. Концентрация фосфолипидов в крови во время беременности снижается. Дислипидопротеидемия, возникающая во время беременности, является физиологической, концентрации плазменных липидов в послеродовом периоде у большинства женщин нормализуются.

Во время беременности уровень лептина повышается вместе со сроком гестации в большей степени, чем это соответствует нарастанию массы тела, что предполагает раз-

витие физиологической лептинорезистентности [11]. Определенную роль в этом может играть инсулинорезистентность. При наличии еще до беременности скрытой лептинорезистентности во время гестации она становится еще более выраженной. Инсулинорезистентность возрастает с самого начала физиологической беременности, а не в третьем триместре, как принято считать [12, 13]. Это подтверждает увеличение скорости клубочковой фильтрации с 8-го дня физиологической беременности [14]. При сахарном диабете и физиологической беременности увеличение скорости клубочковой фильтрации вызывает усиление продукции оксида азота [15, 16] и увеличение потери белка [12, 17, 18].

Важнейшим механизмом компенсации инсулинорезистентности является активация эндокринной системы. Контринсулярные гормоны помимо своих специфических эффектов либо обладают инсулиноподобным действием, либо стимулируют секрецию инсулина или повышают чувствительность к нему [19, 20]. Большинство соединений вырабатывается в фетоплацентарном комплексе, и продукция некоторых из них многократно возрастает [21]. Вследствие этого, компенсация инсулинорезистентности в системе мать-плацента-плод возрастает.

Результаты анализа течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с ожирением свидетельствуют о том, что экстрагенитальная патология встречается почти у 40% беременных женщин и обуславливает возникновение большого количества осложнений беременности и родов.

Б. И. Медведев и соавт. [22] у беременных с алиментарно-конституциональным ожирением выявили гипокинетический тип кровообращения, прогрессирующий по мере нарастания тяжести ожирения, уменьшение резервных возможностей кровообращения, значительное снижение кровенаполнения сосудов легких при стабильном состоянии системы микроциркуляции.

Почти у половины тучных беременных отмечают снижение концентрационной способности почек, никтурия, у многих — протеинурия (меньше 1 г/л в утренней порции мочи), иногда гематурия с лейкоцитурией и цилиндрурией.

Известно, что у женщин в репродуктивном периоде впервые обнаруживаемое повышение артериального давления нередко отмечается во время беременности.

По данным литературы, повышение АД при беременности наблюдается у 10–25% женщин [23]. Это может быть проявлением артериальной гипертензии, индуцированной беременностью, гипертонической болезнью или симптоматической АГ, которые нередко либо диагностируются впервые, либо течение их ухудшается на фоне гемодинамических и гуморальных изменений, обусловленных беременностью. Патогенетическими механизмами, способствующими проявлению ГБ во время беременности, могут быть увеличение объема внеклеточной жидкости, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушение функции эндотелия.

По данным проведенного исследования S. Lindeberg, U. Hanson [24], артериальная гипертензия во время беременности является сильным прогностическим фактором в развитии артериальной гипертензии в дальнейшем, а метаболический синдром может быть связан с артериальной гипертензией в течение беременности. В работе А. Е. Варден и соавт. [25] было установлено, что вне зависимости от паритета, женщины, у которых во время беременности имела место преэклампсия, имели индекс массы тела больше 25 кг/м<sup>2</sup> до беременности, во время и после беременности по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без повышения уровня артериального давления.

Среди беременных с ожирением встречаются лица, склонные как к артериальной гипотензии, так и к артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия встречается

чаще, ее диагностируют у 20–30% тучных беременных. Ю. Г. Расуль-Заде [26] диагностировала гипертоническую болезнь у 8% тучных беременных.

Ведение беременности и родов у женщин с гипертонической болезнью до настоящего времени продолжает оставаться одной из серьезнейших проблем акушерства. Это связано, в первую очередь, с тем, что указанная патология, являясь причиной развития таких гестационных осложнений как поздний токсикоз, преждевременная отслойка плаценты, аномалии сократительной деятельности матки в родах, послеродовые кровотечения, значительно увеличивает материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность [1].

Интересно отметить, что после родов у женщин, имевших гестационную гипертензию, не происходит исчезновения инсулинорезистентности, как должно быть в норме [27].

Более того, некоторые исследователи выявили связь гестационной гипертензии и преэклампсии с повышенным риском развития в дальнейшем эссенциальной артериальной гипертензии и коронарных заболеваний сердца [28], а также развернутых гиперинсулинемии и гиперандрогении [29].

В исследованиях акушеров имеется значительное число работ, посвященных влиянию ожирения на течение беременности и родов. Имеются единичные исследования, в которых изучались некоторые метаболические показатели. Однако в доступной нам литературе мы не нашли работ, в которых можно было проследить особенности метаболического синдрома у беременных женщин. Этим вызван наш интерес к этой важной проблеме.

Беременность является стрессовой ситуацией, предъявляя повышенные требования ко всем органам и системам, в том числе и сердечно-сосудистой. Изменения в работе сердечно-сосудистой системы являются значимой частью процесса приспособления организма к беременности.

Центральным звеном адекватной адаптации сердечно-сосудистой системы к состоянию беременности является системная вазодилатация, обусловленная повышенной секрецией оксида азота.

Для нормально протекающей беременности характерен гипердинамический тип кровообращения [30].

По данным различных авторов, при беременности возрастают ОЦК на 25–50%, ОЦП — на 35–50%, скорость кровотока — на 50–83%, ударный объем — на 13–29%, минутный объем — на 15–50%, ЧСС — на 8–15%, а снижаются: ОПСС — на 10–14%, систолическое АД — на 8–13% и диастолическое АД — на 6–14%.

Такие компоненты метаболического синдрома как избыточная масса тела, дислипидемия, нарушения углеводного обмена изменяют деформируемость эндотелиальных клеток, что приводит к морфологическим изменениям эндотелия и трансформирует его функции. В результате, поврежденный эндотелий становится причиной патологических спастических реакций.

Естественно, у женщин с метаболическим синдромом будет иметь место нарушение кардиоваскулярной адаптации к состоянию беременности, дисрегуляции тонуса сосудов и, как следствие, развитие плацентарной недостаточности. Снижение плацентарного кровотока, приводящее к ишемии плаценты, включает компенсаторные механизмы, направленные на восстановление ее перфузии. Выбрасываемые ишемизированной плацентой вазопрессорные факторы усугубляют дисфункцию эндотелия, что влечет за собой прогрессирование артериальной гипертензии и развитие преэклампсии у беременной, что и замыкает порочный круг [30]. Таким образом, при оценке состояния

сердечно-сосудистой системы у беременных с метаболическим синдромом с самых ранних сроков беременности большое значение приобретает выявление дисфункции эндотелия как предиктора развития плацентарной недостаточности и преэклампсии. В настоящее время во всем мире используется проба с реактивной гиперемией плечевой артерии с использованием ультразвука высокого разрешения. Метод основан на способности эндотелия в норме высвобождать оксид азота и другие вазодилататоры в ответ на напряжение сдвига (реактивную гиперемию). При сохраненной функции эндотелия это приводит к потокзависимой дилатации артерии. Эндотелийзависимая дилатация (ЭЗВД) рассчитывается как относительный прирост диаметра сосуда и в норме составила 10% и более. В случае дисфункции эндотелия значения ЭЗВД снижаются. За последние 5 лет было проведено значительное количество исследований, направленных на оценку функции эндотелия при нормально протекающей беременности и при беременности, осложненной гестозом [30]. Полученные данные несколько разнятся, однако всеми учеными было выявлено увеличение ЭЗВД у здоровых беременных женщин по сравнению со здоровыми небеременными до 18–30% и снижение ЭЗВД вплоть до парадоксального вазоспазма у беременных с гестозом.

Исследование, проведенное Моисеевой И. В. и Красновой А. А. в 2006 г. [31], продемонстрировало, что степень дисфункции эндотелия, оцененная ультразвуковым методом, пропорциональна степени тяжести гестоза.

Все вышеизложенное позволяет предположить, что при оценке состояния сердечно-сосудистой системы у беременных с метаболическим синдромом с самых ранних сроков беременности или даже в период ее планирования большое значение приобретает выявление дисфункции эндотелия как вероятного предиктора развития плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Наряду с дисфункцией эндотелия компонентом метаболического синдрома является микроальбуминурия (МАУ). Микроальбуминурия является важнейшим ранним признаком поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), и неизменно коррелирует с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Как показывают клинические исследования, уже самые небольшие уровни повышения экскреции альбумина с мочой четко ассоциируются со значительным возрастанием риска кардиоваскулярных событий, в том числе фатальных, а прогрессирующее со временем увеличение уровня микроальбуминурии однозначно указывает на ухудшение состояния сосудов и, соответственно, обуславливает дополнительное повышение риска. В связи с этим, микроальбуминурия признана независимым фактором сердечно-сосудистого риска и наиболее ранним (доклиническим) признаком поражения таких уязвимых органов-мишеней, как почки.

Еще в 1999 г. Всемирная организация здравоохранения определила микроальбуминурию как один из компонентов метаболического синдрома, что отражало существенный вклад этого фактора риска в кардиоваскулярную заболеваемость и смертность у больных сахарным диабетом (СД). В соответствии с этим изменилось и определение метаболического синдрома. Эксперты ВОЗ рекомендовали ежегодно определять экскрецию альбумина с мочой у больных СД 1 типа старше 12–15 лет через 5 лет после начала заболевания и у всех больных СД 2 типа не старше 70 лет. Микроальбуминурия — следствие повышенной потери альбумина из плазмы крови через эндотелий, и потому определяется как четкий маркер развития системной эндотелиальной дисфункции.

Это подтверждается тем, что наличие микроальбуминурии, как правило, коррелирует с появлением признаков эндотелиальной дисфункции при проведении теста эн-

дотелийзависимой дилатации плечевой артерии [32]. А эндотелиальная дисфункция характерна для ранних стадий развития атеросклероза и непосредственно связана с повышением сердечно-сосудистого риска. Микроальбуминурия достаточно просто диагностируется. Имеющиеся в нашем распоряжении методы выявления микроальбуминурии чувствительны, надежны и применимы в рутинной медицинской практике. Под микроальбуминурией в настоящее время понимается уровень экскреции альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут (или от 20 до 200 мкг/мин).

На сегодняшний день точно не известно, насколько часто микроальбуминурия встречается в общей популяции и у отдельных категорий больных. По некоторым данным, распространенность микроальбуминурии в общей популяции колеблется от 5 до 15% [33], хотя для окончательного уточнения этого вопроса требуется специально организованное масштабное исследование. Однако имеются доказательства, что ряд заболеваний и факторов риска существенно увеличивают риск микроальбуминурии.

Известно, что АГ является весьма распространенным заболеванием. Согласно отчету American Heart Association за 2008 г. [34], у каждого третьего взрослого человека отмечается повышенное АД. При этом приблизительно у 30–40% всех больных АГ наблюдается микроальбуминурия, вероятность наличия которой определяется продолжительностью и степенью тяжести гипертензии. Имеются данные, указывающие на еще большую распространенность микроальбуминурии у больных АГ (до 72%). По всей видимости, это зависит от длительности и тяжести АГ, а также наличия сопутствующих заболеваний и других факторов риска [35]. Особенно высок риск поражения почек при плохом контроле АД (например, при АГ, резистентной к лечению, или вследствие других причин). Об этом свидетельствует недавно завершившееся масштабное международное исследование i-SEARCH (2007), в котором приняли участие около 22 тыс. больных из 1750 центров. Согласно предварительным результатам исследования, микроальбуминурия встречалась у большинства пациентов с АГ — от 53 до 71%, при этом самые высокие уровни экскреции белка с мочой регистрировались при неконтролируемой АГ. Кроме АГ, микроальбуминурия тесно связана с СД, темпы заболеваемости которым постоянно возрастают во всем мире, что вызывает беспокойство не только ВОЗ, но и ООН.

Распространенность микроальбуминурии у больных диабетом примерно такая же, как при АГ: по данным различных исследователей, она встречается у 10–40% больных СД 1 типа и у 15–40% — СД 2 типа [36].

По результатам недавнего обсервационного исследования P. Bramlage et al. [35] с общим числом участников более 39 тыс., распространенность микроальбуминурии при СД составляла около 33%, несколько возрастая на фоне сопутствующей АГ (до 35%), а также при наличии макро и/или микрососудистых осложнений (до 38–39%).

При этом риск развития микроальбуминурии возрастает с увеличением длительности заболевания. В известном британском исследовании UKPDS [37] микроальбуминурия выявлялась у 12% больных с впервые выявленным СД 2 типа и почти у 30% — с длительностью заболевания более 12 лет. По приблизительным подсчетам, частота новых случаев микроальбуминурии у больных СД колеблется от 1 до 3% в год.

Кроме того, микроальбуминурия ассоциирована с рядом дополнительных факторов риска — ожирением (особенно по центральному типу), курением, синдромом инсулинорезистентности, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), дисфункцией ЛЖ, повышенным уровнем С-реактивного протеина, дислипидемией [37]. При сочетании различных факторов риска, особенно на фоне АГ и/или СД, вероятность нарушения функции по-

чек еще больше возрастает. Так, в исследовании P. Valensi et al. [38] изучалась распространенность микроальбуминурии у больных, страдающих ожирением (при отсутствии СД и патологии почек). Оказалось, что уровень суточной экскреции альбумина у таких пациентов в среднем был гораздо выше, чем у лиц с нормальной массой тела. И если у больных с ожирением микроальбуминурия встречалась в 12,1% случаев, то при сочетании ожирения с АГ ее распространенность возрастала до 19,2%. А. Л. Верткин, О. Н. Ткачева, А. В. Барабашкин в 2004 г. [39] показали, что микроальбуминурия является неблагоприятным фактором при артериальной гипертензии в период беременности как для ближайшего, так и для отдаленного прогноза. При этом, при увеличении сроков гестации увеличивается процент пациенток с микроальбуминурией. Авторы показали, что МАУ является предиктором развития преэклампсии. Через полгода после родов у большинства женщин, перенесших артериальную гипертензию беременных, признаки дисфункции эндотелия и МАУ сохраняются.

Учитывая существенную роль инсулинорезистентности в развитии гестационной гипертензии и преэклампсии, у женщин с ожирением необходимо еще до беременности выявлять гиперинсулинемию и принимать превентивные меры, а именно — добиваться снижения массы тела, предотвращать избыточную прибавку массы тела во время беременности, стараться улучшить чувствительность к инсулину посредством диеты. Данные мероприятия могут оказаться полезными не только для предотвращения осложненной беременности, но и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

## Литература

1. Шехтман М. М. Материнская заболеваемость и смертность при экстрагенитальной патологии // Акуш. и гинек. 1996. № 7. С. 54–56.
2. Савченко О. Н. Гормоны плаценты: Физиология эндокринной системы. Л.: Наука, 1979. С. 399–412.
3. Cousins L., Rigg L., Hollingworth D. et al. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin and C-peptid in normal pregnancy // Am J. Obstet Gynecol. 1980. Vol. 136. P. 483–488.
4. Lind T. Metabolic changes in pregnancy relevant to diabetes mellitus // Postgrad. Med. J. 1979. Vol. 55. P. 353–357.
5. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management // Diabetes. 1991. Vol. 40 ( Suppl. 2). P. 18–24.
6. Metzger B. E., Freinkel N. Accelerated starvation in pregnancy: Implications for dietary treatment of obesity and gestational diabetes mellitus // Biol. Neonate. 1987. Vol. 51. P. 78–85.
7. Ruan E. A., Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance // J. Clin. Endocrin. Metab. 1988. Vol. 67. P. 341–347.
8. Bowes S. B., Hennessy T. R. et al. Measurements of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes // Diabetologia. 1996. Vol. 39. P. 976–983.
9. Минкина А. И., Рымашевская Э. П., Курганова Л. С. и др. Гормональные аспекты физиологической беременности. Ростов: Изд-во Ростовского ун-та, 1987. С. 123–125.
10. Тиграян Э. П., Смирнова Л. И., Каширина Т. Н. Динамика показателей липидного и углеводного обмена при неосложненном течении беременности // Акуш. и гинек. 1989. № 8. С. 60–67.
11. Hardi L., Trauhorn P., Abramovich D. et al. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy // Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 47. P. 101–106.

12. Дедов И. А., Шестакова М. В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2003. 456 с.
13. Нисвандер К., Эванс А. Акушерство: Справочник Калифорнийского университета / Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 704 с.
14. Шифман Е. М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: Интел Тек, 2003. 432 с.
15. Культербаева М. А. Экскреция оксида азота при неосложненной беременности и при гестозе // Матер. 8-го Всерос. науч. форума «Мать и дитя», 3–6 окт. 2006. Москва. М., 2006. С. 137–138.
16. Климов В. А. Патогенез эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при осложненном течении беременности. М.: Медицина, 2006. С. 11–113.
17. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994. 384 с.
18. Ветров В. В. Гомеостаз у беременных с гестозом // Акуш. и гинек. 1998. № 2. С. 12–14.
19. Волков Н. И., Несен Э. Н., Осипенко А. А. Биохимия мышечной деятельности. Киев: Олимпийская литература, 2000. 503 с.
20. Розен Б. Б. Основы эндокринологии. М.: Высшая школа, 1984. 336 с.
21. Шмагель К. В., Черешнев В. А. Иммуитет беременной женщины. М.: Медицина, 2003. 226 с.
22. Медведев Б. И., Астахова Т. В., Курсанов М. С. Состояние системы кровообращения у женщин с нормальной и избыточной массой тела при неосложненной беременности // Вопр. охраны материнства и детства. 1991. № 7. С. 49–53.
23. Алмазов В. А., Шляхто Е. В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Издательство СПбГМУ, 1999. 208 с.
24. Lindeberg S., Hanson U. Eclampsia in Sweden. *Hypertens // Pregnancy*. 2002. Vol. 21. P. 13–21.
25. Barden A. E., Beilin L. G., Ritchie J. et al. Does a predisposition to the metabolic syndrome sensitize women to develop pre-eclampsia? // *J. Hypertens*. 1999. Vol. 17(9). P. 1307–1315.
26. Расуль-Заде Ю. Г., Шехтман М. М. Значение включения полиненасыщенных жирных кислот в терапию тучных больных с целью профилактики позднего токсикоза и снижения его частоты // Тер. Архив. 1996. № 10. С. 63–65.
27. Laivuori H., Tikkanen M. J., Ylikorkala O. Hyperinsulinemia 17 years after pre-eclamptic first pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996. Vol. 81. P. 2908–2911.
28. Seely E. W. Hypertension in pregnancy: a potential window into long-term cardiovascular risk in women // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1999. Vol. 84. P. 1858–1861.
29. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 1999. С. 743–751.
30. Оханкин М. Б., Серов В. Н., Лопухин В. О. Преэклампсия: гемодинамический адаптационный синдром // АГ. инфо. 2002. № 3. С. 9–12.
31. Мoiseeva И. В., Краснова И. А. Ультразвуковой способ исследования функции эндотелия в диагностике позднего гестоза // Вестн. СамГУ, естест.-науч. серия. 2006. № 6/2. С. 149–152.
32. Stehouwer C. D., Fischer H. R., Van Kuijk A. W. et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM // *Diabetes*. 1995. Vol. 44(5). P. 561–564.
33. Haffner S. M., Valdes R. A., Hazuda H. P. et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) // *Diabetes*. 1992. Vol. 41. 715 p.
34. Rosamond W. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2008 Update // A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2008. Vol. 117. P. 25–146.
35. Bramlage P. et al. Microalbuminuria Screening in Patients with Hypertension: Recommendations for Clinical Practice // *Int. J. Clin Pract*. 2008. Vol. 62(1). P. 97–108.
36. Rits E. Hypertension in diabetic nephropathy: prevention and treatment // *Amer. Heart J*. 1993. Vol. 125. P. 1514–1519.

37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998. Vol. 352. P. 837–853.

38. *Valensi P., Busy M., Combes M. E., Atali J. R.* Microalbuminuria and hypertension in obese patients // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1992. Vol. 85. P. 1193–1195.

39. *Верткин Ф. Л., Мурашко Л. Е., Ткачева О. Н., Тумбаев Е. В.* Артериальная гипертония беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению // *Рос. кард. журн.* 2003. № 6. С. 59–65.

Статья поступила в редакцию 16 сентября 2009 г.