

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**

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БЕРЕМЕННЫХ

Хромыев А.В., Макацария А.Д.

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

Резюме: распространенность метаболического синдрома (МС) неуклонно растет во всем мире, в том числе среди женщин репродуктивного возраста. По данным ряда исследований, наличие МС ассоциировано с гиперкоагуляцией, рядом нарушений в системе фибринолиза, повышением активности тромбоцитов и, как следствие, повышенным риском тромбозов. На сегодняшний день активно изучаются генетические и метаболические нарушения, обуславливающие наличие взаимосвязи МС с тромбоэмболическими осложнениями.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, беременность, тромбофилия, тромботические осложнения, тромбоз.

Метаболический синдром (МС) является крайне актуальной проблемой здравоохранения как в нашей стране, так и за ее пределами. С эпидемиологической точки зрения, метаболический синдром рассматривается как пандемия нашего времени. По данным ряда эпидемиологических исследований, распространенность МС в разных странах варьирует от 12,4 до 28,5% у мужчин, и от 10,7 до 40,5% у женщин. МС диагностируется у 30-40% всех пациентов, страдающих гипертензией [23].

Во всем мире процент людей с избыточным весом и ожирением неуклонно растет во всех возрастных группах, особое внимание заслуживает рост данной патологии среди женщин репродуктивного возраста. По данным ряда американских авторов, у 20% женщин на момент беременности отмечается ожирение, и в целом оно диагностируется у 30% женщин репродуктивного возраста [16]. Так, женщины с избыточной массой тела и ожирением в течение беременности и родов имеют дополнительный риск развития гестационных осложнений, осложнений в родах и послеродовом периоде, а также особенно

высокий риск тромбоэмболических осложнений [6,11,15,18].

По результатам современных исследований, МС ассоциирован с гиперкоагуляцией, при этом отмечается повышение активности плазматического звена гемостаза, снижение фибринолиза, эндотелиальная дисфункция, повышение активности тромбоцитов [17]. Данные нарушения в системе коагуляции и фибринолиза являются дополнительными факторами, повышающими риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом [12,15].

Инсулинорезистентность, являющаяся основным патогенетическим фактором МС, может обуславливать развитие данного процесса, посредством угнетения синтеза и высвобождения как оксида азота, так и простаглицлина в эндотелии, а также повышения синтеза и биодоступности эндотелина-1. Нарушение синтеза NO, помимо вазодилаторной активности, ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижает проницаемость сосудистой стенки и ингибирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток [8,20,24].

Глюкозотоксичность, липотоксичность, хронический провоспалительный статус тоже играют роль в развитии эндотелиальной дисфункции, а также усиливают инсулинорезистентность, способствуя развитию дальнейших метаболических нарушений [20,32].

Жировая ткань, особенно висцеральная, обладает эндокринной активностью и секретирует ряд провоспалительных и проатерогенных медиаторов, включая свободные жирные кислоты, лептин, резистин, висфатин, фактор некроза опухоли – α , ИЛ-6 и ингибитор активатора плазминогена-1 [11,12,25,36]. При наличии ожирения наблюдаются расстройства секреторной активности жировой ткани, проявляющиеся повышенным уровнем ИЛ-6 и ФНО- α при сниженном уровне адипонектина, что также может способство-

вать развитию эндотелиальной дисфункции, провоспалительного статуса, инсулинорезистентности и атеросклероза [9,12,20,24,32,40]. Следует отметить, что ФНО- α ингибирует активность липопротеинлипазы, повышает оксидативный стресс и синтез протеинов острой фазы. В свою очередь ИЛ-6 ингибирует действие инсулина и активирует эндотелиальные клетки, формируя таким образом системный воспалительный ответ [12,20,32,35,38].

По данным ряда авторов, у пациентов с МС, особенно при наличии нарушенной толерантности к углеводам и с абдоминальным ожирением, отмечается повышение агрегации и адгезивной способности тромбоцитов как спонтанной, так и стимулированной [5,8,15,25,27,29]. На сегодняшний день имеется ряд объяснений данному факту: нарушение аффинности и/или снижение числа гликопротеиновых рецепторов к адгезивным протеинам на поверхности тромбоцитов; повышение активности фибриногена, нарушение метаболизма и структуры мембран тромбоцитов, а также изменения в интратромбоцитарных сигнальных путях [5,15,25,27-29]. Нарушения в структуре мембран тромбоцитов могут являться основной причиной их гиперчувствительности и гиперфункции при метаболическом синдроме, а также негативно влиять на ряд

метаболических процессов, например, повышать мобилизацию ионов кальция, а также синтез и высвобождение тромбоксана [7,27,29]. Было выявлено, что наличие эндотелиальной дисфункции и дислипидемии, особенно гипертриглицеридемии, может способствовать усилению агрегации тромбоцитов, способствуя повышению риска развития тромбозов [5,7,15,25,27].

Нарушение метаболизма триглицеридов является ключевой чертой МС. Имеется ряд данных, указывающих на ассоциацию гипертриглицеридемии и гиперкоагуляции. В частности, повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и остаточных липопротеинов, наблюдаемое при МС, может усиливать активность тромбоцитов и активировать коагуляцию, способствуя формированию протромбиназных комплексов [5,7,15,25,27,28]. ЛПОНП также могут активировать экспрессию гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), таким образом, приводя к увеличению концентрации и активности ингибитора активатора плазминогена-1 в плазме крови, что ассоциировано с повышенной агрегацией тромбоцитов и тромбообразованием [5,7,14,15,25]. Также было показано, что число мембранных микропузырьков тромбоцитов, способствующих коагуляции посредством

Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант*

Вазодилатирующее средство*

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100*

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120*

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40*

- Улучшает микроциркуляцию*
- Препятствует агрегации тромбоцитов*
- Обладает сосудорасширяющим эффектом*

Показания к применению: Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ; первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субартериальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не изучены). **Разделы:** побочное действие, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, меры предосторожности в инструкции по медицинскому применению препарата.

*Инструкция по медицинскому применению препаратов Курантил® 25, Курантил® N 25, Курантил® N 75 от 19.01.2012 и 28.03.2012

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению.

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

выделения анионных фосфолипидов и тканевых факторов, ассоциировано с количеством компонентов МС [13].

В настоящее время имеется ряд данных, указывающих на то, что неалкогольная жировая болезнь печени, являющаяся специфической формой манифестации метаболического синдрома, ассоциирована с системным провоспалительным и прокоагулянтным статусом [22,35]. Было выявлено, что у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом отмечается более выраженная инсулинорезистентность, повышенный уровень с-реактивного белка, фибриногена, активности PAI-1 и более низкий уровень адипонектина по сравнению с пациентами, сопоставимыми по степени ожирения при отсутствии заболеваний печени [34]. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что наличие неалкогольного стеатогепатита является не только маркером протромботического статуса при МС, но и важным звеном в патогенезе метаболических нарушений, что обусловлено синтезом поврежденными гепатоцитами большого числа провоспалительных и прокоагулянтных факторов [22,35,33].

По данным ряда исследований, скрытые генетические тромбофилии и циркуляция АФА у пациенток с МС являются одним из пусковых механизмов повреждения эндотелия, нарушения регуляции тонуса сосудистой стенки, увеличения тромбогенного потенциала, влияют на состояние микроциркуляции и способствуют развитию эндотелиопатии [8,30]. При эндотелиопатии снижается выработка эндотелиоцитами естественных антикоагулянтов и оксида азота и усиливается высвобождение индукторов активации тромбогенеза, способствующих образованию тромбина, фибрина, тромбоцитарных агрегатов. Развиваются процессы микро- и макротромбирования сосудов, также присутствующие при гестозе [31].

В научных работах последнего времени, посвященных обследованию пациентов с МС на наличие скрытых генетических и приобретенных форм тромбофилии, у 99% обследуемых была выявлена ее мультифакторная, сочетанная форма [4]. Наиболее распространенной формой приобретенной тромбофилии у пациентов с МС является АФС, в основе которого лежат аутоиммунные реакции к фосфолипидам, широко распространенным в мембранах большинства клеток. Антифосфодипидные антитела (АФА) чрезвычайно разнообразны, а патологические эффекты и патогенетические механизмы их нарушений различны [2,10]. АФА могут усиливать протромботический статус путем повышения синтеза PAI-1 и TF, снижая уровень ИЛ-3, и вызывая десинхронизацию процессов фибринообразования и фибринолиза [37]. Протеины, участвующие в инициации и контроле свертывания крови (В2-гликопротеин 1, протромбин, аннексин V, активированный протеин С, протеин S, тромбомодулин, активатор плазминогена тканевого типа кинниногены, прекалликреин, фактор XI, фактор

VII/VIIa, фактор XII, компоненты комплемента H и C4b), также могут стать мишенями АФА, реализуя патологические эффекты через соответствующие тромботические механизмы [39]. В исследовании Neville et al. было продемонстрировано, что повышение уровня АФА является независимым фактором риска тромбозов, причем наличие более чем одного типа АФА увеличивало риск артериального тромбоза в 1,5 раза, венозного – в 1,7 раза за каждый дополнительный тип АФА [26].

Отдельное внимание заслуживает наличие гипергомоцистеинемии у пациентов с МС, в т.ч. и вследствие широко распространенной в России мутации MTHFR C677T, ассоциированной с развитием данной патологии [3]. Гипергомоцистеинемия, индуцируя образование свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, создает условия для развития оксидативного стресса, повреждения эндотелия сосудов, формирования атероза, утолщения интимы сосудов и тромбозов [40]. Кроме того, при гипергомоцистеинемии в условиях оксидативного стресса образуется огромное количество антигенных мишеней для АФА (окисленных липидов), что дополнительно усиливает поражение сосудистой стенки и тромбообразование [19].

По данным ряда исследований, у пациентов с МС отмечается повышенный уровень в плазме крови фибриногена, фактора фон Виллебранда, фактора VIII и VII [11,12,15]. Более того, было выявлено, что такие фибринолитические параметры как активность ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и антигена тканевого активатора плазминогена (t-PA) (представляющий комплекс t-PA/ PAI-1) достоверно коррелируют с наличием абдоминального ожирения, инсулинорезистентностью и гипертриглицеридемией, являющимися компонентами МС. Было установлено, что такое сочетание компонентов МС, наблюдающихся при значительном накоплении жировой ткани, приводит к значительному повышению экспрессии гена PAI-1 и следовательно повышению концентрации PAI-1 в крови, что, в свою очередь, способствует высокой степени ингибирования фибринолитической активности. Наиболее выраженную корреляцию отмечают между активностью PAI-1, концентрацией инсулина и С-пептида. При этом коррекция инсулинорезистентности способствует нормализации уровня фибринолитических параметров [5,12,15].

В последние годы активно изучается роль генетически обусловленного гипофибринолиза у пациентов с МС. По данным отечественных авторов, у женщин с МС абсолютное большинство среди генетических форм тромбофилии составили наследственные дефекты, предрасполагающие к гипофибринолизу (полиморфизм генов PAI-1 4G/4G, фибриногена 455 G/A, ангиотензинпревращающего фермента I/D, тканевого активатора плазминогена) [21].

Таким образом, у беременных с метаболическим синдромом высокий уровень PAI-1 не только влияет на процесс имплантации плодного яйца, повышает

риск ранних и поздних самопроизвольных выкидышей, развития тяжелых форм гестоза, а также является независимым фактором тромбофилии, повышающим риск тромботических осложнений на протяжении всего гестационного процесса. А сочетание метаболического синдрома, генетических дефектов гемостаза, гипергомоцистеинемии, циркуляции антифосфолипидных антител значительно увеличивает эти риски [4].

Суммируя вышеизложенное, к основным факторам риска развития тромбозомболических осложнений в акушерской практике можно отнести ожирение, метаболический синдром, приобретенные, генетичес-

кие и, в особенности, сочетанные формы тромбофилии. И, несмотря на большое количество исследований, посвященных течению беременности и развитию гестационных и тромботических осложнений у женщин с этими факторами риска, проблема выявления причин и способов коррекции данных нарушений окончательно не решена и требует более глубокого изучения. А ежегодно растущий процент операции кесарева сечения ставит новые задачи по оптимизации предоперационной подготовки, бережного родоразрешения, ведения послеоперационного периода и профилактики тромбо-геморрагических осложнений у данной группы пациентов.

Литература:

1. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Карпова Е.А. Синдром поликистозных яичников этиология, патогенез, диагностика и лечение: практические рекомендации для врачей. М. 2009; 51 с.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М. 2013; 485 с.
3. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. М. 2007.
4. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М. 2006; 480 с.
5. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
6. Andra H. James. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology* 2009; 277-285.
7. Anfossi G., Russo I., Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19: 440-419.
8. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-886.
9. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003; 23: 168-175.
10. Branch D.W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 1333-1344.
11. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L., Lindstrom R.C., Steig A.J., Stob N.R., Van Pelt R.E., Wang H., Eckel R.H. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*. 2008; 29: 777-822.
12. Despre's J.P., Lemieux I., Bergeron J., Pibarot P., Mathieu P., Larose E., Rode's-Cabau J., Bertrand O.F., Poirier P. Abdominal besity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008; 28: 1039-1049.
13. Diamant M., Nieuwland R., Pablo R.F., Sturk A., Smit J.W., Radder J.K. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002; 106: 2442-2447.
14. Fay W.P., Garg N., Sunkar M. Vascular functions of the plasminogen activation system. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007; 27: 1231-1237.
15. Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G. Themetabolic syndrome and the risk of arterial and venousthrombosis. *Thrombosis Research*. 2008; 122: 727-735.
16. Horvath B., Bodecs T., Boncz I., Bodis J. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2013 Jun; 11 (3): 185-8.
17. Jacobsen A.F., Skjeldestad F.E., Sandset P.M. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based casecontrol study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198: 233 e231-237.
18. James A.H. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 326-331.
19. Jara L.J., Medina G., Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007 Apr; 32 (2): 172-7.
20. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113: 1888-1904.
21. Kobashi G., Ohta K., Yamada H., Hata A., Minakami H., Sakuragi N., Tamashiro H., Fujimoto S. Hokkaido. 4G/5G variant of plasminogen activator inhibitor-1 gene and severe pregnancy-induced hypertension: subgroup analyses of variants of angiotensinogen and endothelial nitric oxide synthase. *J. Epidemiol.* 2009; 19 (6): 275-80.
22. Kotronen A., Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008; 28: 27-38.
23. Leila M., Ariane R., Maria S., Claudia B. Metabolic syndrome components in arterial hypertension. *Rev. Esc. Enferm. USP*. 2012; 46 (6): 1349-54.
24. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *Journal of Pathology*. 2000; 190: 244-254.
25. Mina A., Favaloro E.J., Koutts J. Hemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007; 33: 798-809.
26. Neville C., Rauch J., Kassiss J., Chang E.R., Joseph L., Le Comte M., Fortin P.R. Thromboembolic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies. *Thromb. Haemost.* 2003 Jul; 90 (1): 108-15.
27. Nieuwdoorn M., Stroes E.S., Meijers J.C., Bu'ller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005; 5: 155-159.
28. Olufadi R., Byrne C.D. Effects of VLDL and remnant particles on platelets. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2006; 35: 281-291.
29. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 528-530.
30. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2006; 132: 171-196.
31. Shamshirsaz A.A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J. Pregnancy*. 2012; 2012: 374047.
32. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116: 1793-1801.
33. Targher G., Chonchol M., Miele L., Zoppini G., Pichiri I., Muggeo M. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2009; 35: 277-287.
34. Targher G., Bertolini L., Rodella S., Lippi G., Franchini M., Zoppini G., Muggeo M., Day C.P. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity*. 2008; 16: 1394-1399.
35. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease,

the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabetic Medicine*. 2007; 24: 1-6.

36. Van Gaal L.F., Mertens I.L., De Block C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006; 444: 875-880.
37. Viall CA, Chen Q, Liu B, Hickey A, Snowise S, Salmon JE, Stone PR, Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies internalised by human syncytiotrophoblast cause aberrant cell

death and the release of necrotic trophoblast debris. *J. Autoimmun.* 2013 Sep 12; pii: S0896-8411(13)00111-X. doi: 10.1016/j.jaut.2013.08.005. [Epub ahead of print].

38. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 2003; 112: 1796-1808.
39. Xie H., Sheng L., Zhou H., Yan J. The role of TLR4 in pathophysiology of antiphospholipid

syndrome-associated thrombosis and pregnancy morbidity. *Br J. Haematol.* 2013 Oct 8; doi: 10.1111/bjh.12587. [Epub ahead of print].

40. Zhang D., Jiang X., Fang P., Yan Y., Song J., Gupta S., Schafer A.I., Durante W., Kruger W.D., Yang X., Wang H. Hyperhomocysteinemia promotes inflammatory monocyte generation and accelerates atherosclerosis in transgenic cystathionine beta-synthase-deficient mice. *Circulation*. 2009 Nov 10; 120 (19): 1893-902.

References:

1. Dedov. I.I., Andreeva E.N., Karpova E.A. Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, диагностика и лечение: практические рекомендации для врачей. М. 2009; 51 с.
2. Makacarija A.D., Bicaдзе V.O. i dr. Antifosfolipidniy sindrom – immunnaja trombofilija v akusherstve i ginekologii. М. 2013; 485 s.
3. Makacarija A.D., Beloborodova E.V., Bajmuradova S.M., Bicaдзе V.O. Gipergomocisteinemija i osloznenija beremennosti. М. 2007.
4. Makacarija A.D., Pshenichnikova E.B., Pshenichnikova T.B., Bicaдзе V.O. Metabolicheskiy sindrom i trombofilija v akusherstve i ginekologii. М. 2006; 480 s. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
5. Andra H. James. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology* 2009; 277-285.
6. Anfossi G., Russo I., Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19: 440-419.
7. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-886.
8. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003; 23: 168-175.
9. Branch D.W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 1333-1344.
10. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L., Lindstrom R.C., Steig A.J., Stob N.R., Van Pelt R.E., Wang H., Eckel R.H. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*. 2008; 29: 777-822.
11. Després J.P., Lemieux I., Bergeron J., Pibarot P., Mathieu P., Larose E., Rodés-Cabau J., Bertrand O.F., Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008; 28: 1039-1049.
12. Diamant M., Nieuwland R., Pablo R.F., Sturk A., Smit J.W., Radder J.K. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002; 106: 2442-2447.
13. Fay W.P., Garg N., Sunkar M. Vascular functions of the plasminogen activation system. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007; 27: 1231-1237.
14. Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thrombosis Research*. 2008; 122: 727-735.
15. Horvath B., Bodecs T., Boncz I., Bodis J. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2013 Jun; 11 (3): 185-8.
16. Jacobsen A.F., Skjeldstad F.E., Sandset P.M. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based casecontrol study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198: 233 e231-237.
17. James A.H. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 326-331.
18. Jara L.J., Medina G., Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007 Apr; 32 (2): 172-7.
19. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113: 1888-1904.
20. Kobashi G., Ohta K., Yamada H., Hata A., Minakami H., Sakuragi N., Tamashiro H., Fujimoto S. Hokkaido. 4G/5G variant of plasminogen activator inhibitor-1 gene and severe pregnancy-induced hypertension: subgroup analyses of variants of angiotensinogen and endothelial nitric oxide synthase. *J. Epidemiol.* 2009; 19 (6): 275-80.
21. Kotronen A., Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008; 28: 27-38.
22. Leila M., Ariane R., Maria S., Claudia B. Metabolic syndrome components in arterial hypertension. *Rev. Esc. Enferm. USP*. 2012; 46 (6): 1349-54.
23. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *Journal of Pathology*. 2000; 190: 244-254.
24. Mina A., Favalaro E.J., Koutts J. Hemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007; 33: 798-809.
25. Neville C., Rauch J., Kassis J., Chang E.R., Joseph L., Le Comte M., Fortin P.R. Thromboembolic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies. *Thromb. Haemost.* 2003 Jul; 90 (1): 108-15.
26. Nieuwdoorp M., Stroes E.S., Meijers J.C., Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005; 5: 155-159.
27. Olufadi R., Byrne C.D. Effects of VLDL and remnant particles on platelets. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2006; 35: 281-291.
28. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 528-530.
29. Robertson L. Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2006; 132: 171-196.
30. Shamshirsaz A.A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J. Pregnancy*. 2012; 2012: 374047.
31. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116: 1793-1801.
32. Targher G., Chonchol M., Miele L., Zoppini G., Pichiri I., Muggeo M. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2009; 35: 277-287.
33. Targher G., Bertolini L., Rodella S., Lippi G., Franchini M., Zoppini G., Muggeo M., Day C.P. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity*. 2008; 16: 1394-1399.
34. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabetic Medicine*. 2007; 24: 1-6.
35. Van Gaal L.F., Mertens I.L., De Block C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovas-

- cular disease. *Nature*. 2006; 444: 875-880.
36. Viall CA, Chen Q, Liu B, Hickey A, Snowise S, Salmon JE, Stone PR, Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies internalised by human syncytiotrophoblast cause aberrant cell death and the release of necrotic trophoblast debris. *J. Autoimmun.* 2013 Sep 12; pii: S0896-8411(13)00111-X. doi: 10.1016/j.jaut.2013.08.005. [Epub ahead of print].
37. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 2003; 112: 1796-1808.
38. Xie H., Sheng L., Zhou H., Yan J. The role of TLR4 in pathophysiology of antiphospholipid syndrome-associated thrombosis and pregnancy morbidity. *Br J. Haematol.* 2013 Oct 8; doi: 10.1111/bjh.12587. [Epub ahead of print].
39. Zhang D., Jiang X., Fang P., Yan Y., Song J., Gupta S., Schafer A.I., Durante W., Kruger W.D., Yang X., Wang H. Hyperhomocysteinemia promotes inflammatory monocyte generation and accelerates atherosclerosis in transgenic cystathionine beta-synthase-deficient mice. *Circulation*. 2009 Nov 10; 120 (19): 1893-902.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF THE METABOLIC SYNDROME IN PREGNANCY

Khromylev A.V., Makatsariya A.D.

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: prevalence of the metabolic syndrome (MS) is growing all over the world, including women of reproductive age. There is evidence that the presence of MS is associated with hypercoagulation, deficiency in the system of fibrinolysis, increase in platelets activity and, as a consequence, an increased risk of thrombosis. Nowadays genetic and metabolic disorders that underlie the relationship between MS and thromboembolic complications are under active study.

Key words: metabolic syndrome, obesity, pregnancy, thrombophilia, thromboembolic complications, thrombosis.