

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 3

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, эл. почта: info@info.gyn.su. Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО РИСКА ПРИ ОЖИРЕНИИ И ТРОМБОФИЛИИ

Хромылев А.В.

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

Резюме

Взаимосвязь ожирения, заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе тромбозов, была неоднократно продемонстрирована. Данная связь обусловлена наличием провоспалительного и протромботического статусов у пациентов с ожирением. Адипоциты секретируют многочисленные гормоны и цитокины, влияющие на экспрессию генов и функцию эндотелиальных, гладко-мышечных клеток, моноцитов, участвующих в формировании и росте атеросклеротической бляшки. Более того, данные биологически активные вещества участвуют в контроле функции эндотелия, тромбоцитов, системы гемостаза и фибринолиза. Их избыточное влияние приводит к инициации, росту и стабилизации процессов тромбообразования в области поврежденных атеросклеротических бляшек. Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития данных процессов у пациентов с ожирением, требуют подробного изучения. Самостоятельным фактором риска развития тромбоэмболических осложнений является тромбофилия.

Ключевые слова

Метаболический синдром, ожирение, атеросклероз, тромботические осложнения, тромбоз, тромбофилия.

Статья поступила: 06.08.2015 г.; в доработанном виде: 14.08.2015 г.; принята к печати: 19.09.2015 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Хромылев А.В. Патогенетические аспекты атеротромботического риска при ожирении и тромбофилии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 3: 45-52.

PATHOGENETIC ASPECTS OF ATHEROTHROMBOTIC RISK IN OBESITY AND THROMBOPHILIA

Khromylev A.V.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

The association between obesity, cardiovascular diseases and thrombosis is well-known and is caused by proinflammatory and prothrombotic status in obesity. Numerous hormones and cytokines, secreted by adipocytes, influence the gene expression and function of endothelial cells, arterial smooth muscle cells, and monocytes leading to the development of

an atherosclerotic plaque. Also, variety of cytokines produced by adipocytes controls endothelial function, hemostatic and fibrinolytic systems, platelet function, affecting progression of thrombus formation. Nowadays, pathogenetic mechanisms of this relationship are under active study. Thrombophilia is another independent risk factor of thromboembolic complications.

Key words

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

Received: 06.08.2015; **in the revised form:** 14.08.2015; **accepted:** 19.09.2015.

Conflict of interests

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

For citation

Khromylev A.V. Pathogenetic aspects of atherothrombotic risk in obesity and thrombophilia.

Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2015; 3: 45-52 (in Russian).

Corresponding author

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

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

Согласно данным ВОЗ, за последние 25 лет распространенность ожирения увеличилась вдвое. На данный момент насчитывается более 1,5 млрд человек с избыточной массой тела, среди которых 200 млн мужчин и 300 млн женщин страдают различной степенью ожирения. Если частота ожирения будет увеличиваться в той же прогрессии, то к 2030 г. 57% взрослого населения нашей планеты будут иметь избыточную массу тела или ожирение. По данным большого числа научных исследований, ожирение снижает общую продолжительность жизни, ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и даже может являться причиной смерти [43]. Ожирение играет центральную роль в патогенезе метаболического синдрома, который, в свою очередь, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5-3 раза [38].

Неоднократно была описана связь ожирения и ишемической болезни сердца, причинами развития которой являются характерные для ожирения провоспалительный и протромботический статусы, способствующие дисфункции эндотелия и развитию атеросклероза [9,31]. Локальный воспалительный процесс в интимае сосудов у пациентов с ожирением возникает в результате длительного воздействия высоких уровней холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), частицы которых проникают в интиму сосудов, связываются с протеингликанами, что впоследствии приводит к модификации эндотелиальных и гладких мышечных клеток сосудов. Модифицированные клетки начинают продуцировать провоспалительные молекулы и цитокины. Данная провоспалительная среда привлекает и трансформирует прибывшие в

очаг воспаления моноциты в макрофаги. Макрофаги проникают в интиму сосудов, поглощают и накапливают проникшие туда липидные частицы, и, в конечном итоге, превращаются в пенистые клетки. Накопление воспалительных клеток и макрофагов с липидными частицами в интимае сосудов вызывает синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса, приводит к образованию фиброзной капсулы и способствует дальнейшему накоплению липидов, что, в свою очередь, приводит к некрозу макрофагов и клеток гладкой мускулатуры сосудов и разрушению сосудистой стенки [40]. Увеличение липидно-некротического ядра приводит к истончению фиброзной капсулы и повышает уязвимость атеросклеротической бляшки. Если данный процесс прогрессирует, то происходит разрыв фиброзной капсулы и компоненты липидно-некротического ядра попадают в кровеносное русло и приводят к образованию тромбов в просветах сосудов. В конечном итоге атеротромботический процесс приводит к манифестации ишемической болезни сердца [10].

По данным ряда исследований, у людей с ожирением отмечено повышенное содержание макрофагов в жировой ткани, нарушение взаимодействия между макрофагами и адипоцитами является основной причиной развития дисфункции последних. Выделяют два типа макрофагов, представленных в жировой ткани: M1 – активируемые интерфероном гамма и секретирующие провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), M2 – активируемые интерлейкином-4 и интерлейкином-3 и секретирующие противовоспалительные цитокины (ИЛ-10) [15,45]. Однако известно, что у лиц без избыточной массы тела в жировой

ткани преобладает М2-фенотип макрофагов, а у лиц с ожирением – М1-фенотип соответственно [39].

Избыток жировой массы повышает уровень внутриклеточных липидов и приводит к гипертрофии и гиперплазии адипоцитов [46,23]. Образование большого количества адипоцитов ведет к повышенному содержанию свободных жирных кислот, обладающих проатерогенным эффектом на клетки эндотелия, макрофаги и клетки гладкой мускулатуры сосудов, и ингибированию антилиполитической активности инсулина [13]. Свободные жирные кислоты также связывают неспецифический иммунный толл-подобный рецептор-4 макрофагов, активируют нуклеарный фактор каппа-В и, следовательно, увеличивают продукцию ФНО- α . Продукция макрофагами ФНО- α в дальнейшем индуцирует липолиз адипоцитов и увеличивает концентрацию молекул адгезии на поверхности адипоцитов и моноцитов, привлекает моноциты в жировую ткань и способствует их дифференциации в макрофаги. Таким образом, увеличение продукции ФНО- α макрофагами приводит к образованию паракринного порочно круга, ведущего к развитию хронического провоспалительного статуса [21].

Повышенный уровень свободных жирных кислот оказывает патологическое воздействие и на сосудистую стенку, вызывая апоптоз эндотелиальных клеток, индуцирующий экспрессию ФНО- α , ИЛ-8, молекул клеточной адгезии и, как следствие, привлечение моноцитов в эндотелий. В результате данных процессов происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки и синтез компонентов внеклеточного матрикса, способствующий задержке в интиме сосуда ЛПНП и формированию атеросклеротической бляшки [49].

Чрезмерное накопление липидов в клетке вызывает эндоплазматический и митохондриальный стресс, проявляющийся в нехватке эндоплазматического протеина, формирования жировых капель, повышение уровня лактата, разобщение окислительных процессов в митохондриях и продукции реактивных форм кислорода и свободных радикалов. Таким образом, наблюдаемое при ожирении внутриклеточное повреждение адипоцитов трансформируется путем воздействия повышенного уровня ФНО- α , адипокинов и медиаторов воспаления в системный воспалительный ответ [16,23].

Адипоциты также секретируют адипокины, семейство гормонов-модуляторов метаболизма и воспаления, наиболее важными из которых являются лептин и адипонектин. Адипонектин, основной протеин, секретруемый адипоцитами, обладает антиатеросклеротическим и противовоспалительным действием [24,22]. Адипонектин ингибирует продукцию ФНО- α и ИЛ-6 адипоцитами и эндотелиальными клетками, снижает экспрессию молекул адгезии на поверхности этих клеток, блокирует накопление липидов и трансформацию макрофагов в пенистые клетки, ингибирует обусловленный ЛПНП местный оксидативный

стресс и пролиферацию эндотелия, снижает образование свободных радикалов и стимулирует синтез эндотелием оксида азота [35]. Адипонектин также обладает и антитромботическим действием. В исследованиях на мышах было доказано, что повышенная экспрессия адипонектина замедляет тромбообразование [29].

Наблюдающаяся при ожирении перестройка местных нейроэндокринных механизмов и повышенный оксидативный стресс приводят к снижению продукции протеинов жировой ткани, в т.ч. и адипонектина [33]. Таким образом, снижение уровня адипонектина приводит к увеличению воспаления, привлечению в очаг воспалительных клеток и росту атеросклеротических бляшек.

Лептин является впервые описанным адипокином. Он продуцируется белой жировой тканью и регулирует потребление пищи, уровень гормонов и медиаторов воспаления. Лептин воздействует на гипоталамус, снижая аппетит и регулируя расход энергии. Отмечено, что при ожирении уровень лептина повышен и наблюдается относительная лептинорезистентность, происходит повышенная экспрессия эндотелием ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-6, привлечение эндотелием моноцитов, пролиферация и гипертрофия гладкомышечных клеток сосудов, продукция матриксной металлопротеиназы-2 (ММР2) [20].

Помимо адипокинов, адипоцитами осуществляется синтез целого ряда воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, матриксные металлопротеиназы (ММР), способные разрушать белки внеклеточного матрикса, и их ингибиторы (ТИМР). По последним данным, жировая ткань продуцирует до 30% цитокинов данного типа. ИЛ-6 повышает поверхностную адгезию эндотелиальных клеток, снижает продукцию адипонектина и активность липопротеинлипазы, увеличивая поглощение липидов макрофагами и их трансформацию в пенистые клетки, что в итоге приводит к формированию атеросклеротической бляшки [27].

Другим важным патогенетическим фактором атеротромбогенеза при ожирении является гиперактивность тромбоцитов и снижение их чувствительности к влиянию антиагрегантов. Причем данные тромбоциты обладают повышенными адгезивными и агрегационными характеристиками как в ответ на стимулирующий агент, так и спонтанными. Среди множества причин данного феномена отмечают следующие: повреждение мембраны тромбоцитов, повышенную экспрессию поверхностных рецепторов для молекул адгезии, снижение текучести поверхностной мембраны, нарушение метаболических процессов внутри тромбоцитов. К повреждающим факторам, наблюдающимся при ожирении и приводящим к гиперактивности тромбоцитов, также относится оксидативный стресс [13]. В результате гиперактивности тромбоцитов происходит мобилизации кальция, повышенный синтез и секреция тромбоксана [8,9].

В норме активность тромбоцитов регулируется эндотелиальным оксидом азота и простагландином- I^2 , посредством интратромбоцитарного синтеза ц-АМФ. Ожирение приводит к нарушению данной регуляции и снижению NO и простагландин- I^2 -зависимого синтеза с-АМФ. Снижение массы тела способствует нормализации данной регуляции и увеличению антиагрегантного воздействия на тромбоциты [5].

У лиц с абдоминальным типом ожирения замечен более высокий уровень таких провоспалительных медиаторов как CD40L и P-селектин, реализующих свое протромботическое действие посредством активации тромбоцитов [17,42].

Независимым фактором риска атеротромботических и сердечно-сосудистых осложнений у лиц с ожирением в клинической практике является такой тромботический индекс, как средний объем тромбоцитов. Считается, что увеличение данного индекса сопряжено с повышением реактивности и агрегации тромбоцитов [12]. Увеличение объема тромбоцитов происходит под влиянием воспалительного статуса, при котором выделяется ряд цитокинов, нарушающих созревание мегакариоцитов и формирование тромбоцитов [6]. Доказано, что повышенный уровень ИЛ-6, также характерный для ожирения, оказывает повреждающее воздействие на морфологию и реактивность тромбоцитов, полученных из костного мозга [50]. В опытах на животных была продемонстрирована взаимосвязь увеличения числа и среднего объема тромбоцитов, ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, нарушения мегакариопоэза и повышенного риска тромбозов [25,26].

Висцеральное ожирение и величина ИМТ оказывают влияние не только на количество и объем тромбоцитов, но и на агрегационные свойства, посредством увеличения уровня такого маркера воспаления, как С-реактивный белок, реализующий свое атеротромбогенное действие через описанные ранее механизмы: повышает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелия и стимулирует продукцию воспалительных цитокинов – ФНО- α и ИЛ6 макрофагами [37].

Протромботическое влияние на тромбоциты также оказывает лептин, единственный адипокин, чьи специфические рецепторы были выявлены на поверхности тромбоцитов. Было доказано, что высокие концентрации лептина потенцируют агрегационные способности тромбоцитов [14].

Дополнительное прокоагуляционное влияние тромбоцитов на поверхностные фосфолипиды эндотелиоцитов оказывают тромбоцитарные микрочастицы, выделяющиеся из мембранных пузырьков активированных тромбоцитов, способствующие образованию комплекса ферментов свертывание крови и выработки тромбина. По данным ряда исследований, количество тромбоцитарных микрочастиц напрямую коррелирует с ИМТ и окружностью талии, и имеет обратную корреляцию со снижением веса [39].

Образование и распад фибрина происходит под контролем системы коагуляции и фибринолиза,

которые связаны между собой реципрокными связями [34].

Инициатором запуска внешнего пути коагуляции является тканевой фактор (TF) – мембранный гликопротеин, связывающийся с активированным коагуляционным фактором VII. Комплекс TF-фактор коагуляции VII активирует коагуляционный фактор X и способствует образованию тромбина, в конечном итоге приводя к формированию фибриновой сетки и привлечению тромбоцитов.

Ряд клинических исследований показал увеличенную активность комплексов TF – фактор коагуляции VII и обусловленную тканевым фактором гиперкоагуляцию у пациентов с ожирением [36]. Также у данных пациентов была выявлена экспрессия мРНК тканевого фактора в адипоцитах и клетках адвентиции окружающей сосуда [47]. Повышенный уровень TF, комплексов TF-фактор коагуляции VII, фрагментов протромбина, обуславливающий протромботический статус у пациентов с ожирением, прямо пропорционален ИМТ и подвергается редукции при снижении веса [30]. Более того, было доказано, что лептин увеличивает экспрессию тканевого фактора в периферических мононуклеарных клетках, подтверждая связь гиперлептинемии и протромботического статуса у пациентов с ожирением [41].

Повышенный уровень других компонентов коагуляционного каскада, таких как фибриноген, фактор коагуляции VIII, комплексы тромбин-анти тромбин III, фактор фон Виллебранда, также наблюдается при ожирении. Считается, что адипокины и цитокины, секретированные гипертрофированными и гиперплазированными адипоцитами, приводят к нарушению печеночного метаболизма и увеличению секреции факторов коагуляции [39]. В том числе возрастает и уровень фибриногена, ввиду его повышенного синтеза печенью в условиях индуцированного ИЛ-6 воспалительного статуса, характерного для пациентов с ожирением. Уровень фибриногена, фактора коагуляции VIII, белка острой фазы также пропорционален ИМТ и подвержен снижению при потере веса [19].

Фибринолитическая система представлена неактивным проферментом – плазминогеном, переходящим в свою активную форму для расщепления фибрина – плазмин. Этот процесс запускается под действием двух активаторов: тканевого активатора плазминогена (tPA) и урокиназного активатора плазминогена (uPA). tPA секретируется эндотелием и циркулирует в крови в своей активной форме, активность которой увеличивается в присутствии фибрина до 500 раз. uPA секретируется почками и циркулирует в своей неактивной форме, переходящей в активную под действием плазмина. Плазмин, в свою очередь, расщепляет фибрин на Д-димеры и другие продукты распада. Регуляция фибринолитической системы осуществляется на двух уровнях: ингибированием активаторов плазминогена (PAI-1) и ингибированием плазмина α -2-антиплазмином [32].

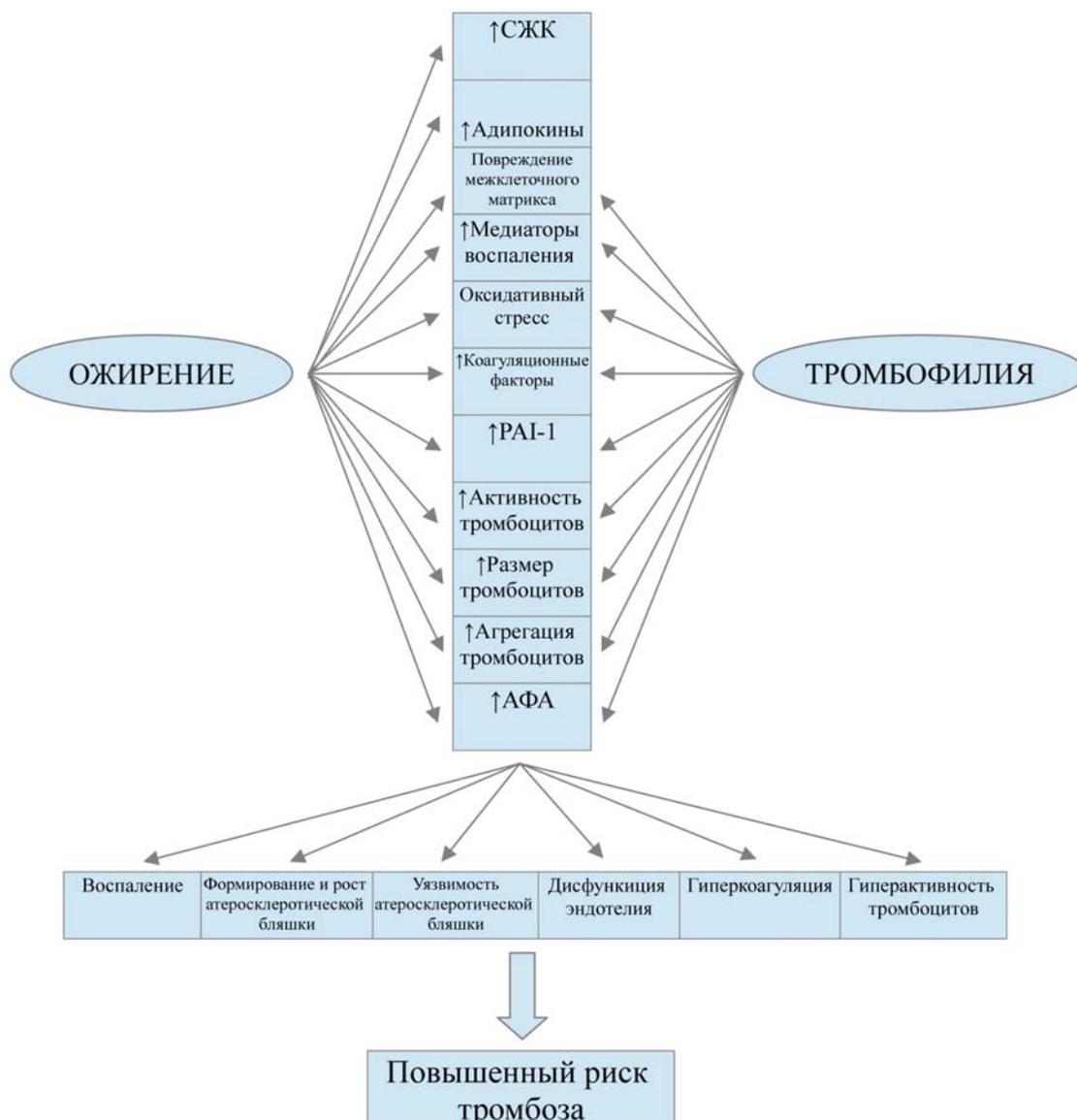


Рисунок 1. Патогенетические механизмы атеротромботического риска при ожирении и тромбофилии [8].

Примечание. Антифосфолипидные антитела (АФА), ингибитор активатора плазминогена 1 (РАI-1), свободные жирные кислоты (СЖК).

Большое число клинических исследований подтверждает повышенный уровень РАI-1 и снижение фибринолитической активности у пациентов с ожирением, в особенности с абдоминальной формой. Считается, что повышенный уровень гормонов и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ангиотензин-2 и др.) наблюдающийся при ожирении, нарушает аутокринную и паракринную регуляцию жировой ткани и приводит к повышенному синтезу РАI-1. Наибольшей секреторной активностью и продукцией РАI-1 обладают гипертрофированные адипоциты абдоминальной зоны. Была выявлена прямая корреляция между уровнем РАI-1, tРА, фибриногеном и ИМТ. Снижение массы тела у пациентов с ожирением приводило к нормализации показателей фибринолитической системы [44].

Другим модулятором фибринолиза, уровень которого также повышается при ожирении, является ингибитор фибринолиза активируемый тромбином (ТАFI).

ТАFI удаляет аргининовые и лизиновые остатки с С-терминального конца фибрина, участвующего в связывании с tРА и плазминогеном, и, таким образом, ослабляет фибринолиз [7].

Комбинация повышенного уровня ТАFI и РАI-1 при ожирении обуславливает наблюдающийся у данных пациентов гипофибринолитический фенотип и их склонность к гиперкоагуляции.

В последнее время появляется все больше эпидемиологических и клинических исследований, свидетельствующих о взаимосвязи ожирения и венозной тромбоземболии [3]. По данным ряда научных работ, риск венозной тромбоземболии увеличивается вдвое у лиц с ИМТ более 30 кг/м², данная взаимосвязь значительно усиливается с увеличением ИМТ [18]. Таким образом, патогенетической основой увеличения риска венозной тромбоземболии у пациентов с ожирением является избыток жировой ткани, который наряду

с такими факторами, как провоспалительный статус, оксидативный стресс и нарушение синтеза факторов коагуляции может также значительно увеличивать риск артериальных тромбозов и случаев повторной тромбоэмболии [5]. Метаболический синдром ассоциирован с венозной тромбоэмболией, более того, отдельные компоненты данного синдрома, являющиеся следствием ожирения, демонстрируют наиболее сильную патогенетическую связь с тромбозами [48].

Независимым фактором риска тромбоэмболизма также является тромбофилия. Тромбофилическое состояние возникает как следствие патологии отдельных факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, а также патологии сосудов и гемодинамических нарушений в организме. Наиболее распространенной формой приобретенной тромбофилии является антифосфолипидный синдром (АФС), в основе которого лежат аутоиммунные реакции к нативным фосфолипидам, широко распространенным в мембранах большинства клеток. 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), могут стать мишенями антифосфолипидных антител (АФА), реализуя патологические эффекты через тромбоцитические механизмы [50].

Генетические формы тромбофилии составляют ряд мутаций и полиморфизмов, активирующих тромбообразование, нарушающих противотромботические механизмы и систему фибринолиза. Среди наиболее распространенных форм генетических тромбофилий выделяют мутацию фактора V Leiden, мутацию протромбина, мутацию MTHFR C677T, дефицит протромбина, полиморфизм гена PAI-1, фактора XII, дисфибриногемию, синдром липких тромбоцитов, дефициты протеина С, протеина S, AT III и др. [1].

Отдельное внимание заслуживает гипергомоцистемия, в т.ч. и вследствие широко распространенной в России мутации гена MTHFR C677T, ассоциированной с развитием данной патологии. Гипергомоцистемия, 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. Кроме того, при гипергомоцистемии в условиях оксидативного стресса образуется огромное количество антигенных мишеней для АФА (окисленных липидов), что дополнительно усиливает поражение сосудистой стенки и тромбообразование [2].

Особое клиническое значение приобрело сочетание различных форм тромбофилии: одного или нескольких генетических дефектов гемостаза с гипергомоцистемией и циркуляцией АФА. Такое сочетание многократно увеличивает риск развития тромбоэмбо-

лии. Скрытые генетические тромбофилии и циркуляция АФА являются пусковым механизмом повреждения эндотелия, нарушения регуляции тонуса сосудистой стенки, увеличения тромбогенного потенциала, влияющих на состояние микроциркуляции и способствуют развитию эндотелиопатии. При эндотелиопатии снижается выработка эндотелиоцитами естественных антикоагулянтов и оксида азота и усиливается высвобождение индукторов активации тромбогенеза, способствующих образованию тромбина, фибрина, тромбоцитарных агрегатов [11].

Еще одним независимым фактором тромбоэмболии является беременность. При этом, по данным ряда американских авторов, у 20% женщин на момент беременности отмечается ожирение, и в целом диагностируется у 30% женщин репродуктивного возраста. Во время беременности и в послеродовом периоде риск тромбоэмболии повышается в 4-5 раз по сравнению с состоянием до беременности. В 80% случаев имеет место венозная тромбоэмболия и возникает с частотой 0,49-1,72 на 1000 беременностей. Физиологическая беременность сопровождается выраженным повышением уровня фибриногена и таких факторов свертываемости крови, как VII, VIII, X и фактор фон Виллебранда, при относительно неизменном уровне фактора II, V и IX. Стоит отметить, что концентрация ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) возрастает пятикратно. Во время III триместра отмечается значительное увеличение уровня PAI-2, продуцируемого плацентой. Показатели тромбиновой генерации, такие как комплексы протромбин F1+2 и тромбин-антитромбин (TAT) также повышаются. Данные изменения, способствующие развитию гиперкоагуляционного состояния во время беременности, начинаются с момента зачатия и могут в определенной степени сохраняться еще более 8 недель после родов [28].

Вопрос о назначении противотромботической терапии должен быть рассмотрен не только в отношении пациентов с диагностированным венозным тромбозом или имеющих тромбоз в анамнезе, но и при наличии таких независимых факторов риска тромбоэмболии, как тромбофилия, ожирение, метаболический синдром, особенно если они сочетаются с беременностью. Препаратами выбора для таких пациентов во время беременности являются низкомолекулярные гепарины, не проникающие через плацентарный барьер и признанные безопасными.

Имеется небольшое количество научных работ, рассматривающих снижение избыточной массы тела, как фактор профилактики риска венозной тромбоэмболии у лиц с ожирением [4]. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволят более полно судить о протромботических тенденциях, характерных для пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, и разработать клинические рекомендации и руководства по ведению данной группы пациентов.

Литература:

- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М. 2013; 485с.
- Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гепергомостеинемия и осложнения беременности. М. 2003; 216 с.
- Agno W., Becattini C., Brighton T. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008; 117: 93-102.
- Aguilera C.M., Ramirez-Tortosa M.C., Mesa M.D., Gil A. Protective effect of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the development of cardiovascular disease. *Nutr Hosp*. 2001; 16: 78-91.
- Allman-Farinelli M.A. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37: 903-907.
- Anfossi G., Russo I., Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19: 440-449.
- Aubert H., Frere C., Aillaud M.F. et al. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 791-797.
- Badimon L., Hernandez Vera R., Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie*. 2013; 33: 259-68.
- Badimon L., Storey R.F., Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2011; 105 (1): 34-42.
- Badimon L., Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61: 501-513.
- Battinelli E.M., Bauer K.A. Thrombophilias in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Apr; 25 (2): 323-33.
- Bavbek N., Kargili A., Kaftan O. et al. Elevated concentrations of soluble adhesion molecules and large platelets in diabetic patients: are they markers of vascular disease and diabetic nephropathy? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007; 13: 391-397.
- Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37: 635-646.
- Corsonello A., Perticone F., Malara A. et al. Leptin-dependent platelet aggregation in healthy, overweight and obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: 566-573.
- Davi G., Guagnano M.T., Ciabattini G. et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*. 2002; 288: 2008-2014.
- De Ferranti S., Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem*. 2008; 54: 945-955.
- De Pergola G., Pannacchiulli N., Coviello M. et al. sP-selectin plasma levels in obesity: association with insulin resistance and related metabolic and pro-thrombotic factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18: 227-232.
- Eichinger S., Hron G., Bialonczyk C. et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1678-1683.
- Faber D.R., de Groot P.G., Visseren F.L. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev*. 2009; 10: 554-563.
- Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008; 359: 938-949.
- Gasparyan A.Y., Avvazyan L., Mikhailidis D.P., Kitas G.D. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011; 17: 47-58.
- Goralski K.B., Sinai C.J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007; 85: 113-132.
- Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*. 2007; 48: 1905-1914.
- Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2959-2971.
- Hernandez Vera R., Vilahur G., Badimon L. Obesity with insulin resistance increase thrombosis in wild-type and bone marrow-transplanted Zucker fatty rats. *Thromb Haemost*. 2013; 109: 319-327.
- Hernandez Vera R., Vilahur G., Ferrer-Lorente R. et al. Platelets derived from the bone marrow of diabetic animals show deregulated endoplasmic reticulum stress proteins that contribute to increased thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 2141-2148.
- Ibanez B., Vilahur G., Badimon J.J. Plaque progression and regression in atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (1): 292-299.
- James A.H. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 326-331.
- Kato H., Kashiwagi H., Shiraga M. et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 224-230.
- Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S. et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003; 11: 950-956.
- Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011; 473: 317-325.
- Lijnen H., Collen D. Molecular and cellular basis of fibrinolysis. In: Hoffman R. Benz E.J., Shattil S.J., Furie B. et al. (eds). Elsevier: Philadelphia. 2005.
- Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007; 117: 175-184.
- Mattu H.S., Randeve H.S. The role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol*. 2013; 216: 17-3.
- Maury E., Bricard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314:1-16.
- Meade T.W., Ruddock V., Stirling Y. et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1993; 342: 1076-1079.
- Molins B., Pena E., de la Torre R., Badimon L. Monomeric C-reactive protein is prothrombotic and dissociates from circulating pentameric C-reactive protein on adhered activated platelets under flow. *Cardiovasc Res*. 2011; 92: 328-337.
- Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1113-1132.
- Murakami T., Horigome H., Tanaka K. et al. Impact of weight reduction on production of platelet-derived microparticles and fibrinolytic parameters in obesity. *Thromb Res*. 2007; 119: 45-53.
- Nagai N., Hoylaerts M.F., Cleuren A.C. et al. Obesity promotes injury induced femoral artery thrombosis in mice. *Thromb Res*. 2008; 122: 549-555.
- Napoleone E., Ai D.I., Amore C. et al. Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk? *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 1462-1468.
- Natal C., Restituto P., Inigo C. et al. The proinflammatory mediator CD40 ligand is increased in the metabolic syndrome and modulated by adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2319-2327.
- Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation*. 2006; 113: 898-918.
- Rega G., Kaun C., Weiss T.W. et al. Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m induce plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue. *Circulation*. 2005; 111: 1938-1945.
- Rega-Kaun G., Kaun C., Wojta J. More than a simple storage organ: Adipose tissue as a source of adipokines involved in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2013; 110. DOI:10.1160/TH13-03-0212.
- Russo I., Traversa M., Bonomo K. et al. In central obesity, weight loss restores platelet sensitivity to nitric oxide and prostacyclin. *Obesity*. 2010; 18:788-797.
- Samad F., Pandey M., de Waard V., Loskutoff D. Elevated PAI-1 and tissue factor gene expression in obese mice: a possible mechanism for the increased risk for cardiovascular disease associated with obesity. *Fibrinol Proteol*. 1997; 11: 17.
- Steffen L.M., Cushman M., Peacock J.M. et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 746-751.
- Targher G., Zoppini G., Moghetti P., Day C.P. Disorders of coagulation and hemostasis in abdominal obesity: emerging role of fatty liver. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36: 41-48.
- 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].

References:

- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Antiphospholipid syndrome – the immune thrombophilia in obstetrics and gynecology [*Antifosfolipidnyi sindrom – immunnaya trombofiliya v akusherstve i ginekologii (in Russian)*]. Moscow. 2013; 485 s.
- Makatsariya A.D., Beloborodova E.V., Baimuradova S.M., Bitsadze V.O. Gepergomotsisteinemiya and pregnancy complications [*Gepergomotsisteinemiya i oslozhneniya beremennosti (in Russian)*]. Moscow. 2007; 216 s.
- Agno W., Becattini C., Brighton T. et al.

- Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008; 117: 93-102.
4. Aguilera C.M., Ramirez-Tortosa M.C., Mesa M.D., Gil A. Protective effect of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the development of cardiovascular disease. *Nutr Hosp*. 2001; 16: 78-91.
 5. Allman-Farinelli M.A. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37: 903-907.
 6. Anfossi G., Russo I., Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19: 440-449.
 7. Aubert H., Frere C., Aillaud M.F. et al. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 791-797.
 8. Badimon L., Hernandez Vera R., Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie*. 2013; 33: 259-68.
 9. Badimon L., Storey R.F., Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2011; 105 (1): 34-42.
 10. Badimon L., Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61: 501-513.
 11. Battinelli E.M., Bauer K.A. Thrombophilias in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Apr; 25 (2): 323-33.
 12. Bavbek N., Kargili A., Kaftan O. et al. Elevated concentrations of soluble adhesion molecules and large platelets in diabetic patients: are they markers of vascular disease and diabetic nephropathy? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007; 13: 391-397.
 13. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37: 635-646.
 14. Corsonello A., Peticone F., Malara A. et al. Leptin-dependent platelet aggregation in healthy, overweight and obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: 566-573.
 15. Davi G., Guagnano M.T., Ciabattini G. et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*. 2002; 288: 2008-2014.
 16. De Ferranti S., Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem*. 2008; 54: 945-955.
 17. De Pergola G., Pannaciuoli N., Coviello M. et al. sP-selectin plasma levels in obesity: association with insulin resistance and related metabolic and pro-thrombotic factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18: 227-232.
 18. Eichinger S., Hron G., Bialonczyk S. et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1678-1683.
 19. Faber D.R., de Groot P.G., Visseren F.L. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev*. 2009; 10: 554-563.
 20. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008; 359: 938-949.
 21. Gaspszyan A.Y., Ayyazyan L., Mikhailidis D.P., Kitas G.D. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011; 17: 47-58.
 22. Goralski K.B., Sinai C.J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007; 85: 113-132.
 23. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*. 2007; 48: 1905-1914.
 24. Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2959-2971.
 25. Hernandez Vera R., Vilahur G., Badimon L. Obesity with insulin resistance increase thrombosis in wild-type and bone marrow-transplanted Zucker fatty rats. *Thromb Haemost*. 2013; 109: 319-327.
 26. Hernandez Vera R., Vilahur G., Ferrer-Lorente R. et al. Platelets derived from the bone marrow of diabetic animals show deregulated endoplasmic reticulum stress proteins that contribute to increased thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 2141-2148.
 27. Ibanez B., Vilahur G., Badimon J.J. Plaque progression and regression in atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (1): 292-299.
 28. James A.H. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 326-331.
 29. Kato H., Kashiwagi H., Shiraga M. et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 224-230.
 30. Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S. et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003; 11: 950-956.
 31. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011; 473: 317-325.
 32. Lijnen H., Collen D. Molecular and cellular basis of fibrinolysis. In: Hoffman R. Benz E.J., Shattil S.J., Furie V. et al. (eds). Elsevier: Philadelphia. 2005.
 33. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007; 117: 175-184.
 34. Mattu H.S., Randeve H.S. The role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol*. 2013; 216: 17-3.
 35. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314:1-16.
 36. Meade T.W., Ruddock V., Stirling Y. et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1993; 342: 1076-1079.
 37. Molins V., Pena E., de la Torre R., Badimon L. Monomeric C-reactive protein is prothrombotic and dissociates from circulating pentameric C-reactive protein on adhered activated platelets under flow. *Cardiovasc Res*. 2011; 92: 328-337.
 38. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1113-1132.
 39. Murakami T., Horigome H., Tanaka K. et al. Obesity promotes injury induced femoral artery thrombosis in mice. *Thromb Res*. 2008; 122: 549-555.
 40. Nagai N., Hoylaerts M.F., Cleuren A.C. et al. Impact of weight reduction on production of platelet-derived microparticles and fibrinolytic parameters in obesity. *Thromb Res*. 2007; 119: 45-53.
 41. Napoleone E., Ai D.I., Amore S. et al. Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk? *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 1462-1468.
 42. Natal C., Restituto P., Inigo S. et al. The proinflammatory mediator CD40 ligand is increased in the metabolic syndrome and modulated by adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2319-2327.
 43. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation*. 2006; 113: 898-918.
 44. Rega G., Kaun C., Weiss T.W. et al. Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m induce plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue. *Circulation*. 2005; 111: 1938-1945.
 45. Rega-Kaun G., Kaun C., Wojta J. More than a simple storage organ: Adipose tissue as a source of adipokines involved in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2013; 110. DOI:10.1160/TH13-03-0212.
 46. Russo I., Traversa M., Bonomo K. et al. In central obesity, weight loss restores platelet sensitivity to nitric oxide and prostacyclin. *Obesity*. 2010; 18:788-797.
 47. Samad F., Pandey M., de Waard V., Loskutoff D. Elevated PAI-1 and tissue factor gene expression in obese mice: a possible mechanism for the increased risk for cardiovascular disease associated with obesity. *Fibrinol Proteol*. 1997; 11: 17.
 48. Steffen L.M., Cushman M., Peacock J.M. et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 746-751.
 49. Targher G., Zoppini G., Moghetti P., Day C.P. Disorders of coagulation and hemostasis in abdominal obesity: emerging role of fatty liver. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36: 41-48.
 50. 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].

Сведения об авторе:

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

About the author:

Khromylev Aleksei Viktorovich – graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: khromilev@mail.ru.