

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 4

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была сформирована 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@irbis-1.ru, Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д.

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

Резюме

Метаболический синдром широко распространен среди женщин репродуктивного возраста. Метаболический синдром – это фактор риска развития разнообразных осложнений беременности. Наличие генетического гиперфибринолиза у женщин с метаболическим синдромом в сочетании с другими формами тромбофилии, провоспалительного статуса обуславливает нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации. Это в дальнейшем может привести к развитию гестоза, фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки внутриутробного развития плода, синдрома потери плода в течение беременности. Чем раньше начата противотромботическая профилактика, тем лучше исход беременности.

Ключевые слова

Метаболический синдром, тромбофилия, провоспалительный статус, противотромботическая профилактика.

Статья поступила: 31.08.2015 г.; в доработанном виде: 19.10.2015 г.; принята к печати: 21.12.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Принципы профилактической терапии у беременных женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 4: 36-45.

PRINCIPLES OF PREVENTIVE THERAPY IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Makatsariya A.D.

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

Summary

Metabolic syndrome is widespread among women of reproductive age. Metabolic syndrome is associated with at higher risk of developing various obstetric complications. The hereditary or acquired forms of thrombophilia may play an important role in impaired invasion cytotrophoblast and impaired placental development. It may lead to fetal loss syndrome, pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and other obstetric complications in women with metabolic syndrome. The earlier antithrombotic prophylaxis is initiated, the better the outcome of pregnancy will be.

Key words

Metabolic syndrome, thrombophilia, pro-inflammatory status, antithrombotic prophylaxis.

Received: 31.08.2015; in the revised form: 19.10.2015; accepted: 21.12.2015.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article

For citation

Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Makatsariya A.D. Principles of preventive therapy in pregnant women with metabolic syndrome. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 4: 36-45 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004.

E-mail address: katya-oleg@yandex.ru (Perederyaeva E.B.)

Интерес клиницистов к проблеме метаболического синдрома (МС) связан с широким распространением данного симптомокомплекса среди населения. В общей популяции распространенность МС достигает 14-24%. Согласно прогнозу эпидемиологов к 2025 г. число лиц, страдающих МС, составит примерно 50%.

Комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, развивающийся в результате снижения чувствительности периферических тканей к инсулину, имеющих место при МС, является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы. Это приводит к тяжелым сопутствующим заболеваниям, снижению трудоспособности, ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных [11,18,20,22].

История изучения МС начинается с 1968 г., когда В.Н. Серов впервые ввел понятие «послеродовый нейроэндокринный синдром», дав его объяснение.

Основоположником теории о МС признан G.M. Reaven, который описал роль инсулинорезистентности в развитии МС [47].

Но уже в 1989 г. N. Kaplan ввел термин «смертельный квартет» для обозначения сочетания ожирения (особенно верхней половины туловища – абдоминальный тип ожирения), нарушения толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемии, артериальной гипертензии (АГ) [46].

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

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

В экономически развитых странах как минимум 30% населения имеет избыточную массу тела. В России имеет место сходная ситуация: около 30% лиц имеют ожирение и 25% – избыточную массу тела. Среди женщин избыточная масса тела отмечается почти у 50%, а среди мужчин – у 30% лиц. Количество

лиц, имеющих избыточный вес, прогрессивно увеличивается. За каждые 10 лет этот рост составляет 10% от прежнего количества. В экономически развитых странах число беременных с этой патологией достигает в среднем 15-27% [1,3].

В этиопатогенезе МС выделяют две группы факторов: генетические и средовые. Эпидемиологические исследования позволили сформулировать гипотезу «экономичного (бережливого) генотипа» как основы его развития. Лица, проживающие в неблагоприятных условиях, должны обладать максимальной способностью к накоплению энергии в виде жировой ткани в благоприятный период. При смене условий среды на благоприятные генотип реализуется в нарушении толерантности к глюкозе или ожирении.

Альтернативная гипотеза носит название фетального программирования и указывает на большое влияние внутриутробного питания в развитии МС. Сниженная масса тела при рождении является маркером повышенного риска возникновения ИР. Гипотеза, предложенная в 1990 г. британским эпидемиологом Дэвидом Баркером, гласит, что задержка внутриутробного развития плода, низкий вес при рождении и преждевременные роды имеют причинно-следственную связь с истоками гипертонии, ишемической болезни сердца, и инсулин-независимым сахарным диабетом в среднем возрасте. Гипотеза Баркера сформулирована на основе полученных данных когортного исследования, которые показали значительную связь между возникновением гипертонии и ишемической болезни сердца в среднем возрасте и преждевременных родов или низким весом при рождении [37].

В настоящее время выделяются следующие компоненты МС:

- висцеральное (абдоминальное) ожирение;
- инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа);
- артериальная гипертензия;

- дислипидемия;
- предрасположенность к тромбозам;
- высокая активность неспецифического воспаления сосудов артериального русла [18].

Но также к компонентам МС относят:

- гиперандрогению у женщин, синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
- гиперлептемию;
- лептинорезистентность;
- гипертрофию миокарда;
- повышение уровня свободных жирных кислот в крови;
- синдром апноэ во сне;
- активизацию симпатической нервной системы;
- эндотелиальную дисфункцию;
- наличие оксидативного стресса;
- гипергомоцистеинемию;
- витаминный дисбаланс (дефицит витаминов А, Е, С);
- выраженный дефицит магния.

В ряде исследований было показано, что дефицит витамина D может быть фактором риска развития МС [8,9,12,13,19,23,31,38,39,49].

В исследовании Такава J. и соавт. (2004) показано, что дефицит магния во время беременности может

приводить не только к метаболическим нарушениям у матери и плода, но и способствовать развитию внутриутробной задержки роста плода, а после рождения может привести к развитию МС у человека как в детском, так и в более старшем возрасте. Дефицит магния на фоне витаминного дисбаланса у лиц с метаболическим синдромом усугубляет имеющуюся эндотелиопатию в условиях инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, провоспалительного и протромботического статуса, имеющих место при метаболическом синдроме [49].

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

Ранее существующие критерии постановки диагноза метаболического синдрома, предложенные ВОЗ, экспертами образовательной программы США по холестерину, Американской Ассоциации эндокринологов несколько отличались друг от друга в перечне комплекса симптомов метаболического синдрома и показателях [13,7,33,42] (см. табл. 1).

Обязательным критерием МС является центральный тип ожирения (окружность талии >94 см у мужчин, >80 см у женщин (европеоидная раса)). Плюс минимум 2 из 4 критериев:

Руководство Adult Treatment Panel (АТР III), 2001	<p>≥3 из нижеперечисленных критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Окружность талии >102 см у мужчин, >88 см у женщин; – ТГ ≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л); – ЛПВП <40 мг/дл (<1,0 ммоль/л) у мужчин, <50 мг/дл (<1,2 ммоль/л) у женщин; – АД 130/85 мм рт. ст.; – Гликемия ≥110 мг/дл (≥6,1 ммоль/л)
Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ), 1999	<ul style="list-style-type: none"> – СД 2-го типа, НГН, НТГ, или НОМА – инсулинорезистентность + ≥2 из нижеперечисленных критериев; – ОТ/ОБ >0,9 у мужчин или >0,85 у женщин; – ТГ ≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л) или ЛПВП <35 мг/дл (<0,9 ммоль/л) у мужчин, <39 мг/дл (<1,0 ммоль/л) у женщин; – Экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин; – АД ≥140/90 мм рт. ст.
Американская Ассоциация клинических эндокринологов (ACE), 2003	<p>≥1 из нижеперечисленных критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ИБС, АГ, синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печени, акантокератодермия; – Семейный анамнез СД 2-го типа, АГ или ИБС; – Гестационный диабет в анамнезе или нарушения толерантности к глюкозе; – Невропейская раса; – Малоподвижный образ жизни; – ИМТ >25 кг/м² и/или ОТ >40 дюймов (>100 см) у мужчин, и >35 дюймов (87,5 см) у женщин; – Возраст >40 лет; <p>и ≥2 из нижеперечисленных критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ТГ >150 мг/дл (>1,7 ммоль/л); – ЛПВП <40 мг/дл (<1,0 ммоль/л) у мужчин, <50 мг/дл (<1,2 ммоль/л) у женщин; – АД >130/85 мм рт. ст.; – Глюкоза натощак 110–125 мг/дл или через 2 ч после нагрузки 140–200 мг/дл (СД исключается)

Таблица 1. Единые критерии постановки диагноза метаболического синдрома, определенные в апреле 2005 г. Международной федерацией по диабету.

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; СД – сахарный диабет; АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия.

1) триглицериды ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л) или специфическое лечение дислипидемии;

2) ЛПВП < 40 мг/дл ($< 1,03$ ммоль/л) у мужчин, < 50 мг/дл ($< 1,29$ ммоль/л) у женщин или специфическое лечение;

3) АД $> 130/85$ мм рт.ст. или антигипертензивная терапия;

4) глюкоза натощак ≥ 100 мг/дл ($\geq 5,6$ ммоль/л) или ранее выявленный сахарный диабет 2-го типа [18].

Для метаболического синдрома характерен центральный тип ожирения.

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

Как показали исследования последних лет, жировая ткань – это диффузная эндокринная железа, которая обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует целый спектр гормонов и биологически активных веществ (лептин, ангиотензин II, цитокины, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1)), которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе и развитие инсулинорезистентности [34,43].

В настоящее время особое внимание уделяется изучению тромбофилических осложнений при МС [27,29].

J.D. Brunzell к компонентам МС относит предрасположенность к тромбозам и повышенный уровень PAI-1 [41].

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

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

Синтез PAI-1 регулируется на уровне транскрипции. Индукторами синтеза являются ЛПС, ИЛ-1, ФНО- α фактор роста тромбоцитов β , основной фактор роста фибробластов и ангиотензин-II. Тромбоциты способствуют выделению и синтезу PAI-1 в эндотелии, секретируя фактор роста тромбоцитов β [20].

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

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

У беременных с МС имеет место генетическая форма гипофиринолиза, в результате полиморфизма генов PAI-1 «675 4G/5G», ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) I/D, тканевого активатора плазминогена и фибриногена [24].

По данным М.Н. Мамедова, у больных с МС имеет место гиперкоагуляция (повышение концентрации фибриногена и активности VII фактора свертывания крови), снижение фибринолитической активности крови, что сопряжено с повышением тромбогенного потенциала [19].

Под влиянием ИР и гипергликемии повышается протромботический потенциал крови, так как происходит усиление агрегации тромбоцитов, повышение активности факторов свертывания, блокада антикоагулянтной защиты и фибринолиза [13,35].

По данным исследователей, окислительный стресс играет важную роль в экспрессии PAI-1 [40].

В условиях метаболического синдрома имеет место провоспалительный статус. Происходит повышение С-реактивного белка, уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкин 6), клеточных адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), что дополнительно приводит к активации системы гемостаза на фоне эндотелиальной дисфункции [36,45].

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

В данном случае можно говорить о том, что в условиях МС имеет место проявление синдрома системного воспалительного ответа.

Со стороны акушеров-гинекологов актуальность проблемы МС и ожирения рассматривается прежде всего в плане прогноза течения беременности, родов и послеродового периода.

По данным Р.Р. Берихановой, на фоне МС беременность, роды, послеродовой период протекают со значительным числом осложнений, частота которых достоверно отличается от таковой в группе беременных без МС. Так, у 79,6% беременных с МС развился гестоз. Гестоз средней степени тяжести выявлен у 15,1% женщин, тяжелая форма гестоза наблюдалась у 3,2% беременных. Было показано, что гестоз на фоне МС начинается рано – в 22–24 нед. гестации, протекает длительно и тяжело. Угроза прерывания беременности отмечена в 16,7% случаев, патология околоплодной среды (преимущественно многоводие) выявлена у

беременных с МС в 22,6%, нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока – в 31,1% и не наблюдалось в группе беременных без МС. Несвоевременное излитие околоплодных вод имело место в 35,5% случаев в группе пациенток с МС. В 7,5% случаев роды осложнились гипотоническим кровотечением, в 7,5% – острой гипоксией плода. У пациенток без МС данные осложнения беременности не отмечались. Кесарево сечение выполнено у 33,3% пациенток с МС против 7,3% пациенток без МС ($p < 0,01$) [2].

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

По данным Е.И. Боровковой, течение беременности на фоне ожирения 2-3-й степени и метаболического синдрома характеризуется развитием средне-тяжелых форм раннего токсикоза у каждой 3-й пациентки, угрозы прерывания у каждой 2-й женщины, развитием гестоза в виде отечно-гипертензивной формы в 50% случаев, плацентарной недостаточности в 86%, а угрозы преждевременных родов в 20% случаев. Гестационный сахарный диабет развивается у 14,13% пациенток с метаболическим синдромом. Кесарево сечение проводится у каждой 3-й беременной с ожирением 3-й степени и у каждой 2-й с метаболическим синдромом. У женщин с ожирением 2-3-й степени и с метаболическим синдромом вероятность рождения крупного и гигантского плода коррелирует с массой тела женщины ($rs=0,47$) [4].

По данным И.Б. Манухина и соавт., у женщин с МС во время беременности чаще развивался гестоз, синдром внутриутробной задержки роста плода, хроническая плацентарная недостаточность. Характерной особенностью течения родов у женщин с метаболическим синдромом является несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, крупный плод и кровотечение в третьем периоде родов. Частота абдоминального родоразрешения составляла 33,6%. Показаниями для операции кесарева сечения были: клинически узкий таз, тяжелая форма гестоза, упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции [21].

По данным И.О. Макарова и соавт., такие осложнения родов, как дородовое излитие околоплодных вод, первичная и вторичная слабость родовой деятель-

ности, дисточия плечиков чаще развивались у пациенток с МС и ожирением III степени. У пациенток с МС и ожирением III степени чаще выявлялись хроническая внутриутробная гипоксия плода, аспирация околоплодных вод, ишемически-гипоксическое поражение ЦНС плода и новорожденного [14].

Врожденные уродства, связанные с ожирением, включают в себя дефекты нервной трубки, дефекты брюшной стенки, пороки развития крупных сосудов. Механизм возникновения врожденных уродств плода у женщин с ожирением не известен. Возможно, нарушения в метаболизме глюкозы способствуют формированию врожденных уродств [48].

У новорожденных наблюдается нарушение углеводного обмена, которое тем более выражено, чем выше степень ожирения у матери. Кроме того, у новорожденных обнаруживается увеличение содержания всех липидных фракций и холестерина в липопротеидах, выраженность которых также зависит от степени ожирения. Основными особенностями были увеличение уровня триглицерола, общего холестерина и снижение содержания холестерина в липопротеидах высокой плотности [5,7,10,13].

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

Проведенное нами исследование позволило высказать нашу точку зрения на патогенез основных форм акушерской патологии у женщин с МС.

Высокая частота тромбофилии, выявленные особенности (мультигенный характер, наличие генетического гипофибринолиза) у обследуемых женщин позволила нам рассматривать тромбофилию в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития осложнений гестационного процесса – синдром потери плода (СПП), гестоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), фетоплацентарная недостаточность (ФПН), а также тромботических и тромбоэмболических осложнений, в т.ч. при проведении любого вида оперативного вмешательства у больных с МС [24].

Это диктует необходимость назначения дифференцированной противотромботической терапии в период подготовки к планируемой беременности и в процессе ведения беременности пациенток с МС.

В связи с ключевой ролью тромбофилии в патогенезе основных форм осложнений гестационного процесса у женщин с МС профилактика этих осложнений подразумевает применение препаратов, нормализующих функции свертывающей системы. Препаратами выбора на сегодняшний день в мире являются препараты из группы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Оценку их антикоагулянтного эффекта можно проводить по определению анти-Х-активности (эффект предотвращения образования Ха-фактора). С ним соприкасается и другой чрезвычайно важный эффект ингибиции внешнего пути свертывания, опосредованный высвобождением ингибитора внешнего пути свертывания – FFP1. Низкие дозы НМГ (эквива-

лентные 0,1-0,2 МЕ/мл антифактор Ха-активности) обладают достаточным антикоагулянтным эффектом для профилактики венозных тромбозов и тромбоземболий в общей хирургии, акушерстве, травматологии и характеризуются отсутствием послеоперационных и послеродовых кровотечений. Кроме того, одним из определяющих факторов применения гепаринов в акушерстве является отсутствие тератогенного и эмбриотоксического эффектов, поскольку они не проникают через плаценту [15,24].

Механизм влияния НМГ на систему гемостаза аналогичен таковому нефракционированного гепарина. Гепарин в 1000 раз увеличивает активность анти-тромбина III, что приводит к эффективному ингибированию тромбина, фактора X и IX. В достаточно высоких концентрациях гепарин способен оказывать дополнительное ингибирующее влияние на тромбин через гепарин-кофактор II. Эффективность применения гепарина у пациентов с АФС обусловлена не только его воздействием на систему гемостаза, но и способностью адсорбировать антифосфолипидные антитела, предотвращать их связывание с клетками-мишенями и ингибировать активность комплемента.

Противотромботическую активность НМГ длительно связывали исключительно с преобладанием анти-Ха-активностью над анти-тромбиновой активностью. Позднее выяснилось, что только 30% противотромботической активности НМГ осуществляется через анти-тромбин III (АТ III) и на 70% – через эффекты, связанные с эндотелием, в частности, с высвобождением естественного ингибитора внешнего пути свертывания TFPI. Активация тканевого фактора является ключевым этапом развития коагуляции и воспаления, важной частью патогенеза гнойно-септических заболеваний, при катастрофическом АФС, ДВС-синдроме, гестозах, что объясняет эффективность применения НМГ при этих состояниях. В последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления и возможность его использования для лечения различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, бронхиальную астму, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания. Так, НМГ обладают способностью ингибировать лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, являющиеся ключевым звеном процессов воспаления. НМГ обладает также антицитокиновым свойством, вследствие подавления продукции важнейшего провоспалительного цитокина ФНО- α .

НМГ обладают рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином:

- хорошая биодоступность и быстрое всасывание при подкожном введении;
- более предсказуемое антикоагулянтное действие;
- отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле в период лечения;
- длительность действия и возможность подкожного введения 1-2 раза в сут.;

- минимальный риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, так как НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и фактором 4 тромбоцитов.

Каждый из низкомолекулярных гепаринов имеет свои биологические, фармакокинетические и терапевтические особенности – эти препараты не взаимозаменяемы.

Далтепарин натрия имеет молекулярную массу 4-6 тыс. Дальтон. Активным веществом является далтепарин натрия, выделенный в процессе контролируемой деполимеризации гепарина азотистой кислотой. Основным свойством далтепарина натрия является выраженное влияние на Ха-фактор при слабом влиянии на тромбин. Антитромботическая активность сохраняется в течение 24 ч после однократного подкожного введения. Далтепарин натрия выпускается в одноразовых шприцах по 2500 МЕ, 5000 МЕ и ампулах 10000 МЕ. Далтепарин натрия назначают в дозе из расчета 100-200 анти-Ха/кг 1-2 раза в сут. подкожно. С профилактической целью далтепарин натрия назначается в дозе 2500-5000 МЕ 1 раз в сут. Риск развития геморрагических осложнений при использовании далтепарина натрия значительно ниже, чем при использовании нефракционированного гепарина с целью профилактики тромбозов и тромбоземболий. При лечении острых тромбозов и тромбоземболий терапевтические дозы далтепарина натрия подбираются в зависимости от массы тела: при этом, по меньшей мере, они так же эффективны, как и внутривенно вводимый гепарин в постоянном режиме, и в то же время риск развития геморрагий практически отсутствует.

Эноксапарин натрия является низкомолекулярным гепарином с высокой активностью в отношении Ха-фактора свертываемости (тромбокиназы) и низкой активностью в отношении фактора IIa (тромбина). 1 мг эноксапарина натрия содержит 100 анти-Ха-единиц (по международному стандарту низкомолекулярных гепаринов). Профилактическая доза эноксапарина натрия составляет 40 мг в сут. п/к, а максимальная доза – 80-100 мг/сут.

Надропарин кальция выпускается в одноразовых шприцах по 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха), 0,4 мл (3800 МЕ анти-Ха), 0,6 мл (5700 МЕ анти-Ха), 0,8 мл (7600 МЕ анти-Ха), 1,0 мл (9500 МЕ анти-Ха), 0,6 мл форте (11400 МЕ анти-Ха). Надропарин кальция представляет собой НМГ, который характеризуется более высокой анти-Ха-факторной активностью по сравнению с анти-IIa-факторной или антитромботической активностью. Отношение между этими видами активности для надропарина кальция находится в пределах 2,5-4. В профилактических дозах надропарин не вызывает выраженного снижения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). При курсовом лечении в период максимальной активности возможно увеличение АЧТВ до значения, в 1,4 раза превышающего стандартное.

Поскольку, кроме этого, нет необходимости в постоянном лабораторном мониторинге, НМГ могут применяться амбулаторно, чаще всего инъекциям обучаются сами пациенты, когда необходима длительная терапия. Так, благодаря удобству применения препаратов НМГ (во-первых, инъекция делается подкожно, во-вторых – 1 раз в сутки, в-третьих – препарат расфасован в готовые шприцы) беременные с тромбофилией самостоятельно проводят инъекции НМГ в течение всей беременности [15].

Проведенные нами исследования свидетельствуют, что на сегодняшний день НМГ являются препаратами выбора у беременных с тромбофилией и МС и позволяют предупредить развитие не только тромбоэмболических осложнений, но и основных акушерских, к каковым относится невынашивание беременности, гестозы, ПОНРП, внутриутробная задержка развития плода, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность [24].

Что касается дозы НМГ, в зависимости от выраженности тромбофилии она не всегда одинакова и зависит от уровня маркеров тромбофилии (Д-димер).

Оценка эффективности длительного применения НМГ должна проводиться с учетом как клинических, так и лабораторных критериев. Об эффективной профилактике свидетельствовали как пролонгирование беременности до сроков доношенной беременности, так и отсутствие задержки внутриутробного развития плода, по данным УЗИ, отсутствие внутриутробного страдания плода, по данным доплерометрии и кардиотокографии. В процессе ведения беременности мы считаем необходимым исследование молекулярных маркеров тромбофилии, таких как Д-димер, так как они позволяют:

- установить наличие тромбофилии;
- обосновать противотромботическую профилактику;
- осуществлять контроль эффективности противотромботической профилактики;
- осуществлять коррекцию дозы препарата.

К важнейшим лабораторным критериям эффективности проводимой профилактики относятся снижение вплоть до полной нормализации молекулярных маркеров тромбофилии (Д-димер) и нормализация агрегационной активности тромбоцитов.

Противотромботическая терапия показана также при подготовке к любому виду оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде для профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений у женщин с МС.

Начиная с фертильного цикла рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–81 мг (при наличии АФС или полиморфизма тромбоцитарных рецепторов).

Поскольку при МС имеет место провоспалительный статус, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, то это, в свою очередь, является дополнитель-

ным фактором активации системы гемостаза на фоне уже имеющейся тромбофилии. Поэтому, на наш взгляд, необходимыми компонентами профилактической терапии также являются антиоксиданты (витамины Е, С), полиненасыщенные жирные кислоты (Омега-3), поливитамины [24, 15].

У пациенток с мутацией гена MTHFR C677T и гипергомоцистеинемией показано назначение фолиевой кислоты не менее 4 мг в сут. и витамины группы В.

В случае выявления у женщин с МС дефицита прогестерона, а также неполноценности лютеиновой фазы, по тестам функциональной диагностики, мы рекомендуем назначать препарат, полностью идентичный натуральному прогестерону. Микронизированная форма обеспечивает максимальную биодоступность, как при пероральном, так и интравагинальном применении. При беременности наиболее широко применяется вагинальная форма (по 1 капсуле 2–3 раза в день) вследствие достаточно высокой абсорбции, первичного прохождения через эндометрий, высокой эффективности и удобства применения. Препарат обладает эффектом физиологического контроля уровня андрогенов, способностью контролировать уровень андрогенов, что имеет принципиальное значение в половой дифференциации плода, не оказывает влияния на половую дифференцировку головного мозга плода, не обладает антигонадотропной активностью, не влияет на липидный профиль, артериальное давление, метаболизм углеводов; не оказывает отрицательного влияния на систему гемостаза. Благодаря выраженному антиальдестероновому эффекту не вызывает задержку жидкости в организме, не вызывает увеличение массы тела. Основные его метаболиты неотличимы от метаболитов эндогенного прогестерона. Все эти свойства препарата, полностью идентичного натуральному прогестерону, важны в случае применения его у женщин с ожирением и метаболическим синдромом.

Препарат прогестерона применяют в дозе 2–3 капсулы с 17-й по 26-й день цикла зачатия, при наступившей беременности – до 12–20-й нед. беременности, в зависимости от показателей гормонов и клинической картины. При наличии диагностированной гиперандрогении – до 24-й нед. Пациенткам с гиперандрогенией рекомендуется обязательное назначение препарата прогестерона с момента установления беременности или в циклах зачатия с целью купирования относительной гиперэстрогенемии, обусловленной периферической конверсией андрогенов в эстрогены [16].

Как указывалось выше, у лиц с метаболическим синдромом имеет место наличие дефицита магния. Одними из клинических проявлений дефицита магния является: склонность к тромбообразованию и нарушениям сердечного ритма, вплоть до фатальных, повышение общего и периферического сосудистого сопротивления, увеличение уровня холестерина в крови и

ускорение развития атеросклероза. Дефицит магния во время беременности может также способствовать развитию внутриутробной задержки роста плода. В связи с этим необходимо назначение препаратов магния у беременных с метаболическим синдромом [32,25].

С учетом зависимости успешного течения беременности от процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации противотромботическая профилактика должна назначаться с фертильного цикла [26,28].

Ведение беременности у женщин с МС должно осуществляться совместно с врачом-эндокринологом, врачом-терапевтом, врачом-кардиологом.

Мы полагаем необходимым проведение скрининга на наличие скрытой тромбофилии (приобретенная и генетические формы), маркеры тромбофилии и обязательное проведение противотромботической терапии у пациентов с метаболическим синдромом. Это позволит оптимизировать принципы ведения женщин с МС в акушерско-гинекологической практике.

Литература:

1. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В. и др. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. М. 2010. 73 с.
2. Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с метаболическим синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград. 2009; 166 с.
3. Боровкова Е.И. Ведение беременности у пациентов с избыточным весом и ожирением. Материалы образовательного семинара «Репродуктивное здоровье женщин вне и во время беременности». М. 2010; 23-27.
4. Боровкова Е.И. Тактика ведения беременных с ожирением и метаболическим синдромом. Дис. ... докт. мед. наук. М. 2013; 48 с.
5. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Коваленко Т.С., Титова Т.В., Головченко М.А. Гестационный сахарный диабет – междисциплинарная проблема. Материалы X юбилейного Всерос. научного форума «Мать и дитя». М. 2009; 30-31.
6. Гадаева З.К. Частота и спектр полиморфизмов провоспалительных цитокинов и тромбофилии у беременных с метаболическим синдромом и гестозом. Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М. 2009; 42.
7. Горохова Л.Г. Динамика обмена углеводов и липидов в системе мать – плод – новорожденный при ожирении у женщин. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск. 1995; 19 с.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. М. 2004; 216-232.
9. Дмитриев А.Н. Ожирение и метаболический синдром. Екатеринбург. 2001.
10. Ерченко Е.Н. Патофизиологические особенности углеводного и липидного обменов и состояния новорожденных у беременных с избыточной массой тела и ожирением. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009; 28 с.
11. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М. 2011; 220 с.
12. Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. Челябинск. 2001.
13. Кузьмина-Крутецкая С.Р., Репина М.А. Метаболический синдром у женщин. СПб. 2011; 76 с.
14. Макаров И.О., Шилов Е.М., Петунина Н.А и др. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 3: 36-41.
15. Макацария А.Д., Передряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины. Consilium-medicum. 2006; 8 (6): 35-41.
16. Макацария А.Д., Передряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Натуральный прогестерон в профилактике осложненного течения беременности у женщин с метаболическим синдромом. Врач. 2007; 12: 41-45.
17. Макацария А.Д., Передряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Профилактика осложненного течения беременности у женщин с метаболическим синдромом. Журнал российского общества акушеров-гинекологов. 2007; 3: 11-16.
18. Маколкин В.И. Метаболический синдром. М. 2010; 144 с.
19. Мамедов М.Н. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертонией. Дисс. ... канд. мед. наук. М. 1997; 100 с.
20. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. М. 2006; 480 с.
21. Мочалов А.А., Соколов Е.И., Манухин И.Б. Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом. Лечащий врач. 2011; 3: 43-47.
22. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром: диагностика и дифференцированный подход к лечению. Медицина. Качество жизни. 2005; 3 (10): 28-33.
23. Ожирение. Руководство для врачей. Под редакцией Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. СПб. 2003; 96-119, 219-234.
24. Передряева Е.Б. Основные принципы ведения беременности и безопасное родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2006; 149 с.
25. Передряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом. Практическая медицина. 2013; 7 (76): 34-45.
26. Передряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Донина Е.В., Макацария А.Д., Капанадзе Д.Л. Течение беременности у женщин с метаболическим синдромом с учетом патогенетической роли тромбофилии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 1: 60-67.
27. Пшеничникова Т.Б., Пшеничникова Е.Б. Генетическая и приобретенная формы тромбофилии у больных с метаболическим синдромом в сочетании с синдромом поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2006; 5: 29-32.
28. Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство и гинекология. 2006; 4: 15-19.
29. Пшеничникова Т.Б., Передряева Е.Б., Донина Е.В., Гадаева З.К. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 4: 35-43.
30. Саркисова А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2004; 85 с.
31. Семихненко И.Н. Клиническое значение витаминного дисбаланса у больных с метаболическим синдромом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень. 2003; 30.
32. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Лебедев В.А., Игнатко И.В., Макацария А.Д., Межевитинова Е.А., Передряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Тетрушвили Н.К., Шахламова М.Н. Биологическая роль магния в акушерстве и гинекологии: научные данные и клиническое исследование. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (3): 5-18.
33. AACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. ACE Guidelines for Glycemic Control. Endocrine Practice. 2003; 9 (1): 7-19.
34. Aldhahi W., Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. Curr Diab Rep. 2003 Aug; 3 (4): 293-8.
35. Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome. J Cardiovasc Pharmacol. 1992; 20 (8): 29-31.
36. Aso Y., Wakabayashi S., Yamamoto R. et al.

- Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes Care*. 2005 Sep; 28 (9): 2211-6.
37. Barker D.J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition*. 1997 Sep; 13 (9): 807-13.
38. Boucher B.J. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br J Nutr*. 1998 Apr; 79 (4): 315-27.
39. Chiu K.C., Chu A., Go V.L. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004 May; 79 (5): 820-5.
40. Dimova E.Y., Samoylenko A., Kietzmann T. Oxidative stress and hypoxia: implications for plasminogen activator inhibitor-1 expression.

References:

1. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Korneeva E.V. et al. Features of the metabolic syndrome in women in different periods of life: pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment [Osobennosti metabolicheskogo sindroma u zhenshchin v razlichnyye periody zhizni: patogenez, klinika, diagnostika, lechenie (In Russian)]. Moscow. 2010. 73 s.
2. Berikhanova R.R. Features of pregnancy, childbirth, postpartum patients with metabolic syndrome. PhD. Diss. [Osobennosti techeniya beremennosti, rodov, poslerodovogo perioda u patsientok s metabolicheskim sindromom (In Russian)]. Volgograd. 2009; 166 s.
3. Borovkova E.I. The management of pregnancy in patients with overweight and obesity. The materials of the educational seminar "Women's reproductive health is during pregnancy" [Vedenie beremennosti u patsientov s izbytochnym vesom i ozhireniem. Materialy obrazovatel'nogo seminarra «Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin vne i vo vremya beremennosti (In Russian)]. Moscow. 2010; 23-27.
4. Borovkova E.I. Management of pregnant women with obesity and metabolic syndrome. Dr. diss. [Taktika vedeniya beremennykh s ozhireniem i metabolicheskim sindromom (In Russian)]. Moscow. 2013; 48 s.
5. Burumkulova F.F., Petrukhin V.A., Kovalenko T.S., Titova T.V., Golovchenko M.A. Gestational diabetes – an interdisciplinary problem. Proceedings of the X jubilee All-Russian. Scientific Forum "Mother and Child" [Gestatsionnyi sakharnyi diabet – mezhdisciplinarnaya problema. Materialy X yubileinogo Vseross. nauchnogo foruma «Mat' i ditya» (In Russian)]. Moscow. 2009; 30-31.
6. Gadaeva Z.K. The frequency and spectrum of polymorphisms of proinflammatory cytokines and thrombophilia in women with metabolic syndrome and preeclampsia. Proceedings of the X jubilee All-Russian Scientific Forum

- Antioxid Redox Signal. 2004 Aug; 6 (4): 777-91.
41. Eckel Robert H. Obesity: mechanisms and clinical management. Philadelphia. Lippincott Williams And Wilkins. 2003; 378-398.
42. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NOEP). Expert Panel on detection, evaluation and Treatment of high blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). SAMA. 2001; 285: 248-49.
43. Festa A., D'Agostino R. Jr., Tracy R.P., Haffner S.M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2002; 51: 1131-1137.
44. Guerrero-Romero F., Rodrigues-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol*. 2002 Dec; 39 (4): 209-13.

- "Mother and Child" [Chastota i spektr polimorfizmov provospalitel'nykh tsitokinov i trombofilii u beremennykh s metabolicheskim sindromom i gestozom. Materialy X yubileinogo Vserossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya» (In Russian)]. Moscow. 2009; 42.
7. Gorokhova L.G. Dynamics of lipid and carbohydrate metabolism in the mother – fetus – newborn obesity in women [Dinamika obmena uglevodov i lipidov v sisteme mat' – plod – novorozhdennyi pri ozhireanii u zhenshchin (In Russian)]. Irkutsk. 1995; 19 s.
8. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Obesity. Etiology, pathogenesis, clinical aspects [Ozhirenie. Etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty (In Russian)]. Moscow. 2004; 216-232.
9. Dmitriev A.N. Obesity and metabolic syndrome [Ozhirenie i metabolicheskii sindrom (In Russian)]. Ekaterinburg. 2001.
10. Erchenko E.N. The pathophysiological features of carbohydrate and lipid metabolism and neonatal status in pregnant women with overweight and obesity. PhD. Diss. [Patofiziologicheskie osobennosti uglevodnogo i lipidnogo obmenov i sostoyanie novorozhdennykh u beremennykh s izbytochnoi massoi tela i ozhireniem (In Russian)]. Moscow. 2009; 28 s.
11. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. Clinical variants of metabolic syndrome [Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma (In Russian)]. Moscow. 2011; 220 s.
12. Kuzin A.I., Lengin Yu.A. Metabolic syndrome: clinical and population issues [Metabolicheskii sindrom: klinicheskie i populyatsionnye aspekty (In Russian)]. Chelyabinsk. 2001.
13. Kuz'mina-Krutetskaya S.R., Repina M.A. Metabolic syndrome in women [Metabolicheskii sindrom u zhenshchin (In Russian)]. Spb. 2011; 76 s.
14. Makarov I.O., Shilov E.M., Petunina N.A et al. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 3: 36-41.
15. Makatsariya A.D., Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B. *Consilium-medicum*.

45. Hoekstra T., Geleijnse J.M., Schouten E.G. et al. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005 Aug; 15 (4): 270-8.
46. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 1514-1520.
47. Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996; 334: 374-381.
48. Shaw G.M., Velie E.M., Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA*. 1996 Apr 10; 275 (14): 1127-8.
49. Takaya J., Higashino H., Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magn Res*. 2004 Jun; 17 (2): 126-36.
- 2006; 8 (6): 35-41.
16. Makatsariya A.D., Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B. *Vrach*. 2007; 12: 41-45.
17. Makatsariya A.D., Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B. *Zhurnal rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov*. 2007; 3: 11-16.
18. Makolkin V.I. Metabolic syndrome [Metabolicheskii sindrom (In Russian)]. Moscow. 2010; 144 s.
19. Mamedov M.N. Components of the metabolic syndrome in patients with hypertension [Komponenty metabolicheskogo sindroma u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei (In Russian)]. Moscow. 1997; 100 s.
20. Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology / A.D. Makatsariya, E.B. Pshenichnikova, T.B. Pshenichnikova, V.O. Bitsadze [Metabolicheskii sindrom i trombofiliya v akusherstve i ginekologii (In Russian)]. Moscow. 2006; 480 s.
21. Mochalov A.A., Sokolov E.I., Manukhin I.B. *Lechashchii vrach*. 2011; 3: 43-47.
22. Mychka V.B., Chazova I.E. *Meditsina. Kachestvo zhizni*. 2005; 3 (10): 28-33.
23. Obesity. Guide for physicians. Edited NA Belyakov, VI Mazurova [Ozhirenie. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod redaktsiei N.A. Belyakova, V.I. Mazurova (In Russian)]. SPb. 2003; 96-119, 219-234.
24. Perederyaeva E.B. The basic principles of management of pregnancy and safe delivery in women with metabolic syndrome PhD. Diss. [Osnovnyye printsipy vedeniya beremennosti i bezopasnogo rodorazresheniya u zhenshchin s metabolicheskim sindromom (In Russian)]. Moscow. 2006; 149 s.
25. Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 7 (76): 34-45.
26. Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Donina E.V., Makatsariya A.D., Kapanadze D.L. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 1: 60-67.

27. Pshenichnikova T.B., Pshenichnikova E.B. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006; 5: 29-32.
28. Pshenichnikova E.B., Pshenichnikova T.B., Makatsariya A.D. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006; 4: 15-19.
29. Pshenichnikova T.B., Perederyaeva E.B., Donina E.V., Gadaeva Z.K. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 4: 35-43.
30. Sarkisova A.V. The course of pregnancy and childbirth in women with metabolic syndrome. PhD. Diss. [*Technie beremennosti i rodov u zhenshchin s metabolicheskim sindromom. (In Russian)*]. Moscow. 2004; 85 s.
31. Semikhnenko I.N. The clinical significance of vitamin imbalances in patients with metabolic syndrome. PhD. Diss. [*Klinicheskoe znachenie vitaminnogo disbalansa u bol'nykh s metabolicheskim sindromom (In Russian)*]. nauk. Tyumen'. 2003; 30.
32. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Lebedev V.A., Ignatko I.V., Makatsariya A.D., Mezhevitinova E.A., Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Tetrushvili N.K., Shakhlamova M.N. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009; 8 (3): 5-18.
33. AACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. ACE Guidelines for Glycemic Control. *Endocrine Practice*. 2003; 9 (1): 7-19.
34. Aldhahi W., Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2003 Aug; 3 (4): 293-8.
35. Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 20 (8): 29-31.
36. Aso Y., Wakabayashi S., Yamamoto R. et al. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes Care*. 2005 Sep; 28 (9): 2211-6.
37. Barker D.J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition*. 1997 Sep; 13 (9): 807-13.
38. Boucher B.J. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br J Nutr*. 1998 Apr; 79 (4): 315-27.
39. Chiu K.C., Chu A., Go V.L. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004 May; 79 (5): 820-5.
40. Dimova E.Y., Samoilenko A., Kietzmann T. Oxidative stress and hypoxia: implications for plasminogen activator inhibitor-1 expression. *Antioxid Redox Signal*. 2004 Aug; 6 (4): 777-91.
41. Eckel Robert H. Obesity: mechanisms and clinical management. Philadelphia. 2003; 378-398.
42. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NOEP). Expert Panel on detection, evaluation and Treatment of high blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *SAMA*. 2001; 285: 248-49.
43. Festa A., D'Agostino R. Jr., Tracy R.P., Haffner S.M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2002; 51: 1131-1137.
44. Guerrero-Romero F., Rodrigues-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol*. 2002 Dec; 39 (4): 209-13.
45. Hoekstra T., Geleijnse J.M., Schouten E.G. et al. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005 Aug; 15 (4): 270-8.
46. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 1514-1520.
47. Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathetic nervous system. *N Engl J Med*. 1996; 334: 374-381.
48. Shaw G.M., Velie E.M., Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA*. 1996 Apr 10; 275 (14): 1127-8.
49. Takaya J., Higashino H., Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res*. 2004 Jun; 17 (2): 126-36.

Сведения об авторах:

Передеряева Екатерина Борисовна – к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения «Клиническая гемостазиология» научно-исследовательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: katya-oleg@yandex.ru.

Пшеничникова Татьяна Борисовна – к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения «Клиническая гемостазиология» научно-исследовательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: tanya-katya@yandex.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Perederyaeva Ekaterina Borisovna – PhD of medical sciences, Senior Researcher of Research Division "Clinical Hemostasis" of Research Center of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: katya-oleg@yandex.ru.

Pshenichnikova Tatiana Borisovna – PhD of medical sciences, Senior Researcher of Research Division "Clinical Hemostasis" of Research Center of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: tanya-katya@yandex.ru.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.