

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

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

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

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

Резюме

Метаболический синдром – фактор риска развития различных осложнений беременности, в том числе преэклампсии. Наличие генетического гипофибринолиза у женщин с метаболическим синдромом в сочетании с другими формами тромбофилии, а у некоторых из них – и с циркулирующей антифосфолипидных антител, провоспалительного статуса – обуславливает нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации. Это в дальнейшем способствует развитию акушерских осложнений, в том числе преэклампсии.

Ключевые слова

Метаболический синдром, тромбофилия, преэклампсия, провоспалительный статус.

Статья поступила: 31.08.2015 г.; в доработанном виде: 11.09.2015 г.; принята к печати: 29.09.2015 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., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 3: 54-65.

THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Andreeva M.D., 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 including severe pre-eclampsia. The hereditary or acquired forms of thrombophilia, proinflammatory status may play an important role in impaired invasion cytotrophoblast and impaired placental development. Pre-eclampsia is seen as a complication of pregnancy, which is due to impaired invasion cytotrophoblast and impaired placental development.

Key words

Metabolic syndrome, thrombophilia, pro-inflammatory status, pre-eclampsia.

Received: 31.08.2015; in the revised form: 11.09.2015; accepted: 29.09.2015.

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., Andreeva M.D., Makatsariya A.D. The pathogenetic mechanisms of development of preeclampsia in women with metabolic syndrome. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 3: 54-65 (in Russian).

Corresponding author

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

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

В последние десятилетия значительно возрос интерес клиницистов к проблеме метаболического синдрома (МС).

Интерес к МС обусловлен прежде всего широким распространением данного симптомокомплекса в популяции. На сегодняшний день распространенность МС приобретает характер эпидемии и достигает в среднем 25-35%. Согласно прогнозу эпидемиологов к 2025 г. число лиц, страдающих МС, составит примерно 50%.

Комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, развивающихся 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 [13,15,16].

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

Приоритет в описании данного синдрома принадлежит G.M. Reaven, который в 1988 г. ввел термин «синдром X». G.M. Reaven раскрыл роль инсулинорезистентности (ИР) в развитии МС [46].

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии.

По результатам I международного конгресса по преддиабету и метаболическому синдрому в Берлине (2005 г.) метаболический синдром – это пандемия XXI века.

В 2001 г. руководство ATP III (Adult Treatment Panel III – США) предложило использовать термин «метаболический синдром».

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

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

Но в настоящее время понятие МС расширяется.

В него стали включать:

- гиперандрогению у женщин;
- гиперлептинемия;
- лептинорезистентность;
- гипертрофию миокарда;
- повышение уровня свободных жирных кислот в крови;
- синдром апноэ во сне;
- активизацию симпатической нервной системы;
- эндотелиальную дисфункцию;
- наличие оксидативного стресса;
- провоспалительный статус;
- протромботический статус: повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [9-11,14,18,41].

По данным ряда авторов, витаминный статус у больных с МС характеризуется дефицитом в организме витаминов А, Е и С, который усиливается при прогрессировании клинико-метаболической декомпенсации и тяжести течения СД 2-го типа [26,50].

В ряде исследований было показано, что дефицит витамина D может быть фактором риска развития МС [36,39].

Установлено, что при МС и СД, как правило, отмечается выраженный дефицит магния. И дефицит магния часто сопровождается дефицитом или предельно низким уровнем витамина В6 [6]. Клиническими проявлениями дефицита магния являются следующие

щие: 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.

В исследовании Такава J. и соавт. (2005) показано, что дефицит магния во время беременности может приводить не только к метаболическим нарушениям у матери и плода, но и способствовать развитию внутриутробной задержке роста плода, а после рождения может привести к развитию МС у человека как в детском, так и в более старшем возрасте [44,49].

Таким образом, МС – это многогранный синдром, который у каждого субъекта, в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности и внешнего воздействия (снижение физической активности, переизбыток и др.), может проявиться различными заболеваниями.

Ранее существующие критерии постановки диагноза метаболического синдрома, предложенные ВОЗ, экспертами образовательной программы США по холестерину, Американской Ассоциацией эндокринологов несколько отличались друг от друга в перечне комплекса симптомов метаболического синдрома и показателях [32,42] (см. табл. 1).

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

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 [13].

Особо следует сказать об оценке степени ожирения. Имеется следующая классификация по степеням ожирения.

В западной литературе избыток веса чаще оценивают по индексу массы тела или по индексу Кеттле. Он определяется путем деления массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную в квадрат.

Классификация степени ожирения

Международная группа по ожирению (IOFT)	ИМТ, кг/м ²
Недостаточная масса тела	<18,5
Нормальный диапазон массы тела	18,5-24,9
I степень (избыточная масса тела)	25,0-29,9
IIa степень (ожирение)	30,0-34,9
IIb степень (резко выраженное ожирение)	35,0-39,9
III степень (очень резко выраженное ожирение)	>40,0

В этиопатогенезе МС выделяют две группы факторов: генетические и средовые. Эпидемиологические исследования позволили сформулировать гипотезу

Руководство Adult Treatment Panel (ATP III), 2001	≥ 3 из нижеперечисленных критериев: – Окружность талии >102 см у мужчин, >88 см у женщин; – ТГ ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ 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 ($\geq 6,1$ ммоль/л)
Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ), 1999	– 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 ($\geq 1,7$ 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 $\geq 140/90$ мм рт. ст.
Американская Ассоциация клинических эндокринологов (ACE), 2003	≥ 1 из нижеперечисленных критериев: – ИБС, АГ, синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печени, акантокератодермия; – Семейный анамнез СД 2 типа, АГ или ИБС; – Гестационный диабет в анамнезе или нарушения толерантности к глюкозе; – Неевропейская раса; – Малоподвижный образ жизни; – ИМТ >25 кг/м ² и/или ОТ >40 дюймов (>100 см) у мужчин, и >35 дюймов (87,5 см) у женщин; – Возраст >40 лет; и ≥ 2 из нижеперечисленных критериев: – ТГ >150 мг/дл (>1,7 ммоль/л); – ЛПВП <40 мг/дл (<1,0 ммоль/л) у мужчин, <50 мг/дл (<1,2 ммоль/л) у женщин; – АД >130/85 мм рт. ст.; – Глюкоза натощак 110-125 мг/дл или через 2 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.

«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 [35].

Висцеральная жировая ткань является одним из ведущих факторов, инициирующих развитие и прогрессирование ИР 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-го типа (PAI-1), которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в т.ч. и развитие ИР [43].

В настоящее время особое внимание уделяется изучению тромбофилических осложнений при метаболическом синдроме.

Под влиянием ИР и гипергликемии повышается коагуляционный потенциал крови. У лиц с МС повышенная склонность к тромбообразованию характеризуется повышением содержания в плазме PAI-1 и фибриногена, повышением агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов.

В исследовании Е.А. Чернухи и Г.Е. Чернухи выявлена прямая зависимость между повышением атерогенного потенциала крови у беременных и агрегационной активностью тромбоцитов, что является одним из важнейших механизмов, лежащих в основе активации тромбоцитарного звена системы гемостаза и развития хронической формы синдрома внутрисосудистого свертывания, который служит причиной нарушения маточно-плацентарного кровотока, обуславливая тем самым гипоксию плода у матери с МС [29].

По предложению Sigolini в 1994 г., гиперфибриногенемия считается составляющей МС, наравне с гипертриглицеридемией и ГИ [38].

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. Концентрация PAI-1 в плазме крови составляет 5-20 нг/мл.

При метаболическом синдроме нарушается фибринолитическая активность крови, поскольку ГИ, способствуя отложению жира, обуславливает усиление синтеза в жировой ткани PAI-1, тем самым, снижая фибринолиз и способствуя клеточной агрегации. Многие исследователи повышение PAI-1 связывают с ГИ, ИР, центральным ожирением и гипертриглицеридемией. Тот факт, что PAI-1 экспрессируется в адипоцитах висцеральной жировой ткани, может объяснить повышение PAI-1 при метаболическом синдроме [33,38].

При ожирении уровень PAI-1 в 3 раза больше, чем у здоровых лиц, вне зависимости от концентрации активатора плазминогена.

Синтез PAI-1 регулируется на уровне транскрипции. Индукторами синтеза являются ЛПС, интерлейкином-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 [12,38].

По данным исследователей, окислительный стресс играет важную роль в экспрессии PAI-1. Помимо этого, PAI-1 участвует в ремоделировании сосудистой стенки и образовании атеросклеротической бляшки [40].

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

В контексте повышенного тромбогенного риска PAI-1 обладает, по меньшей мере, двойным эффектом. С одной стороны, нарушается активация плазминогена и тем самым риск тромбоэмболических осложнений также повышается. С другой стороны, PAI-1 ингибирует апоптоз, а как стало недавно известно, апоптозные клетки представляют фосфолипидные матрицы, необходимые для формирования протромбиназного комплекса и, следовательно, образования тромбина.

Функция PAI-1, заключающиеся в блокаде активации системы фибринолиза, может быть усилена генетическим полиморфизмом этого белка [12].

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 следующая 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 гипофибринолиза, в результате полиморфизма генов PAI-1 «675 4G/5G», ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) I/D, тканевого активатора плазминогена и фибриногена [19].

Также в условиях МС имеет место провоспалительный статус. По данным ряда авторов, у лиц с МС имеет место повышение уровня лейкоцитов в крови, С-реактивного белка, который является биомаркером хронического воспаления. Происходит гиперпродукция специфических и неспецифических медиаторов воспаления: комплемента, лейкотриенов, простагландинов, простаглицина, цитокинов (ФНО- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8), гистамина, клеточных адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), фактора активации тромбоцитов, токсических метаболитов кислорода и других свободных радикалов, кинин-калликреиновой системы, что дополнительно приводит к активации системы гемостаза на фоне эндотелиальной дисфункции [34,45].

В исследованиях З.К. Гадаевой было показано, что у пациенток с метаболическим синдромом имели место полиморфизмы провоспалительных цитокинов (IL-1b -31T/C, CD46 5032 C/G, IL-6 -174 G/C, TNF- α -308G/A), что сочеталось с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, VCAM-1, C4 и sE-селектина) [7].

Известно, что МС развивается постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Но что важно, ожирение является обязательным критерием МС. Большинство научных исследований посвящено проблеме репродуктивного здоровья и осложненного течения беременности у женщин с ожирением.

Следует отметить, что в научной литературе ограничено число работ, посвященных вопросам репродуктивного здоровья, ведению беременности, родов у женщин с МС.

Акушерская патология у женщин с ожирением является следствием снижения в этих условиях компенсаторно-защитных механизмов, нарушения нейрогуморальных соотношений, присоединения иммунной дисфункции. Тяжесть акушерских осложнений коррелирует со степенью ожирения и наличием сопутствующих экстрагенитальных заболеваний.

В настоящее время в источниках литературы достаточно подробно освещены осложнения беременности при наличии у матери отдельных компонентов МС.

При ожирении у беременных в большинстве случаев выявляются основные компоненты МС: избыточный вес, АГ, дислипидемия, ИР. Нормально протекающая беременность сопровождается глубокими метаболическими изменениями организма матери, которые нередко переходят в патологическое состояние [2].

Частота распространенности ожирения среди беременных составляет 15-38%. Среди тучных беременных преобладают женщины в возрасте 21-25 лет (30-32% случаев) и 26-30 лет (26-28% случаев) [9,22,31].

В исследованиях было показано, что осложненное течение беременности при I степени ожирения имели 80%, при II степени – 76%, а при III степени – 100% родивших женщин. Частота гестоза 25-63% [2,9,31].

Беременные с ожирением и избыточной массой тела изначально формируют группу риска по невынашиванию, гестозу, развитию ГСД, макросомии плода, аномалиям родовой деятельности и репродуктивным потерям.

По данным Castro L., ожирение у женщины до беременности приводит в большом проценте случаев к развитию АГ (во время беременности – гестоз, а после беременности – АГ), диабету, инфекционным осложнениям, высокому проценту операции кесарева сечения. А также ожирение связано с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений и респираторных заболеваний [37].

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. Нарушения в метаболизме глюкозы способствуют формированию врожденных уродств [47,51].

В исследованиях было показано, что у беременных с МС чаще наблюдались гестоз, фето-плацентарная недостаточность, угроза преждевременных родов, гестационный сахарный диабет.

По данным Р.Р. Берихановой, на фоне МС беременность, роды, послеродовый период протекают со значительным числом осложнений, частота которых достоверно отличается от таковой в группе беременных без МС. Так, у 79,6% беременных с МС развился гестоз. Гестоз средней степени тяжести выявлен у 15,1% женщин, тяжелая форма гестоза наблюдалась у 3,2% беременных. Было показано, что гестоз на фоне МС начинается рано – в 22-24 нед. гестации, протекает длительно и тяжело [3].

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, ВЗРП, и хронической внутриутробной гипоксией плода. Было показано, что

наибольшее число женщин с тяжелой степенью гестоза составили женщины с МС ожирением III степени [25].

По данным И.Б. Манухина и соавт., у женщин с МС во время беременности чаще развивался гестоз, СЗРП, хроническая плацентарная недостаточность.

В условиях ожирения у матери (как одного из компонентов МС) происходит увеличение кровопотери в родах.

По данным И.Б. Манухина и соавт., характерной особенностью течения родов у женщин с метаболическим синдромом является несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, крупный плод и кровотечение в третьем периоде родов. При этом 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 [16].

По данным А.В. Саркисовой, число абдоминальных родоразрешений у рожениц с МС составляет до 30% – еще один факт высокого риска массивных акушерских кровотечений при МС у матери. При этом автор отмечает наиболее частые показания к оперативному родоразрешению: клинически узкий таз, гестоз тяжелой степени, хроническая прогрессирующая гипоксия плода [25].

Таким образом, метаболический синдром неблагоприятно отражается на течении беременности и родов, что является причиной значительного увеличения частоты оперативных вмешательств, особенно родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Таким образом, оказывая негативное влияние на состояние основных систем и органов, ожирение как компонент МС значительно повышает риск патологического течения беременности, родов, послеродового периода у женщин и перинатальной заболеваемости и смертности у новорожденных. Основным осложнением являются гестозы. В общей популяции данная патология выявлена у 34,0% родивших, при наличии ожирения – у 50,0% [8].

Проблема гестоза связана с трудностями в оценке степени его тяжести, высоким уровнем перинатальной и материнской заболеваемости и смертности, необходимостью в досрочном родоразрешении, а также отсутствием единой концепции возникновения данного осложнения беременности. Гестоз на фоне МС протекает более тяжело, чем «чистая» форма и возникает в более раннем гестационном сроке.

По данным В.Н. Прохорова, при I степени ожирения гестоз встречается в 23,1% случаев, II – 37,0%, при метаболическом синдроме – в 61,2-90,0% [22].

По данным Л.Д. Белоцерковцевой и соавт., выявлено, что у женщин с ожирением и избыточной массой тела беременность осложняется классическим гестозом в три раза чаще, чем в группе пациенток с нормальным весом [2].

Гестоз – это осложнение беременности, в основе которого лежат расстройства общего кровообращения. Он развивается после 20-й нед. беременности и характеризуется полиорганной функциональной недостаточностью.

В настоящее время вместо термина гестоз употребляют термин преэклампсия [24].

МКБ-10	
Класс: беременность, роды и послеродовый период	
Блок: отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде	
Хроническая АГ	О 10
Хроническая АГ (гипертоническая болезнь)	О 10.0
Хроническая АГ (вторичная гипертензия)	О 10.4
ПЭ на фоне хронической АГ	О 11
Гестационная АГ	О 13
Преэклампсия	О 14
ПЭ умеренно выраженная	О 14.0
ПЭ тяжелая	О 14.1
Эклампсия	О 15
Эклампсия во время беременности	О 15.0
Эклампсия в родах	О 15.1
Эклампсия в послеродовом периоде	О 15.2

Таблица 2. Классификация гипертензивных расстройств во время беременности.

Хроническая АГ (ХАГ) – это АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20-й нед. Это гипертоническая болезнь или вторичная (симптоматическая) гипертензия. В период беременности у пациенток с хронической АГ адекватно оценить степень АГ не удается, так как в I и II триместрах обычно отмечается физиологическое снижение уровня АД.

Преэклампсия/эклампсия на фоне ХАГ диагностируется у беременных с хронической АГ в случаях:

- 1) появление после 20-й нед. впервые протеинурии (0,3 г белка и более в суточной моче) или заметного увеличения ранее имевшейся протеинурии;
- 2) прогрессирование АГ у тех женщин, у которых до 20-й нед. беременности АД контролировалось;
- 3) появление после 20-й нед. признаков полиорганной недостаточности.

Гестационная АГ (ГАГ) – повышение уровня АД, впервые зафиксированное после 20-й нед. беременности и не сопровождающееся значительной (патологической) протеинурией.

Преэклампсия (ПЭ) – специфичный для беременности синдром, который возникает после 20-й нед. беременности, определяется по наличию АГ и протеинурии (больше 0,3 г/л в суточной моче).

Эклампсию диагностируют в случае возникновения у женщин с ПЭ судорог, которые не могут быть объяснены другими причинами [28].

Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ.

Показатель	Умеренная	Тяжелая
АГ (при двукратном измерении с перерывом 4-6 часов)	> -140/90 мм рт. ст.	> -160/110 мм рт. ст.
Протеинурия	>0,3 но < 5 г/л (сут.)	> -5 г/л (сут.)
Неврологические (церебральные) симптомы: головные боли, нарушения зрения (мелькание мушек перед глазами) и др.	отсутствуют	+/-
Диспептические расстройства: тошнота, рвота	отсутствуют	+/-
Боли в эпигастрии	отсутствуют	+/-
Олигурия	отсутствуют	< 500 мл/сут. (менее 30 мл/ч)
Задержка роста плода	+/-	+/-
Аntenатальная гибель плода	-	+/-
Отек легких	-	+/-
Генерализованные отеки (особенно внезапно появившиеся)	-	+/-
Нарушении функции печени	отсутствуют	Повышение АЛТ, АСТ
Тромбоциты	норма	< 100 тыс. x10 ⁹ /л
Гемолиз	отсутствуют	+/-
Креатинин	норма	> 90 мкмоль/л

Таблица 3. Дифференциальная диагностика умеренной и тяжелой ПЭ.

Клиническая классификация ПЭ

- Умеренная преэклампсия;
- Тяжелая преэклампсия;
- Эклампсия [28].

Наличие плаценты является необходимым и достаточным фактором для развития ПЭ. Риск повторного развития ПЭ составляет примерно 30-40% и повышается при более ранней манифестации ПЭ во время предыдущей беременности.

Все больше данных свидетельствует о наследственной предрасположенности к этому заболеванию. У женщин, имеющих семейный анамнез ПЭ, риск данного осложнения возрастает в 2-5 раз. Анализ характера наследования тяжелых форм ПЭ позволил сделать вывод о рецессивном типе наследования генов, отвечающих за развитие этой патологии.

По современным представлениям, ПЭ является мультифакториальным заболеванием, пусковым механизмом в развитии которого является эндотелиальная дисфункция. Однако до сих пор не существует единого мнения о том, как и почему при ПЭ происходит повреждение функции эндотелиальных клеток. Существует несколько различных причин возникновения этого заболевания в пределах общего синдрома ПЭ.

Очевидно, что плацента играет главную роль в развитии ПЭ. ПЭ развивается после того, как начинает функционировать плацента.

Роль тромбофилии в патогенезе ПЭ стала изучаться относительно недавно. По-видимому, это обстоятельство связано с тем, что ПЭ считается полиэтиологичным синдромом, а нарушения в гемостазе рассматривались как вторичные явления: хорошо известно, что ПЭ сопровождается развитием ДВС-синдрома [1,5].

Новая эра в понимании этиопатогенеза ПЭ началась с открытия новых наиболее часто встречающихся в общей популяции генетических дефектов гемостаза тромбофилического характера и антифосфолипид-

ного синдрома, а также установлении роли тромбофилии в патологии процессов имплантации плодного яйца, плацентации и более поздних нарушений маточно-плацентарной перфузии.

Имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, которые объективно нарушаются при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания [4,5].

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 (PAI-1), тканевого фактора (TF) и снижение уровня активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора – эндотелина 1. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта.

Со своей стороны, бластоциста синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их излишний синтез регулируется хорионическим гонадотропином. В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) усугубляет ситуацию, поскольку:

- а) АФА усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза;

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

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

Кроме этого, АФА способствуют развитию локального воспаления [4].

В настоящее время все больше обсуждаются повреждение эндотелия и дисфункции эндотелиальных клеток в патогенезе ПЭ. Все больше данных за то, что ПЭ – это «распространенный эндотелиоз».

В последние годы также широкое распространение получили взгляды на ПЭ как на проявление системного воспалительного ответа.

Под «активацией» эндотелиальных клеток понимают нарушение дифференцировки эндотелиальных клеток, типично индуцированное действием цитокинов. Дисфункция эндотелиальных клеток при ПЭ может быть результатом действия различных факторов: нарушения кровотока, гипоксии, продуктов перекисного окисления липидов – свободных радикалов и атомарного кислорода, и других субстанций.

Важно отметить, что в условиях хронического патологического процесса, каковым является и ПЭ, может происходить развитие порочного круга, состоящего из вазоспазма, микротромбозов, дезинтеграции сосудистой системы и выраженных физиологических нарушений, которые персистируют до тех пор, пока не удален инициирующий фактор.

Также инициирующим фактором при ПЭ является беременность [5].

Первые патологические изменения, связанные с ПЭ, могут появляться уже в процессе инвазии трофобласта. Недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет «эндотелиальный» феномен ПЭ, что подразумевает эндотелиальный генез развивающихся при этом нарушений.

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

Дополнительным фактором, поддерживающим и усугубляющим сниженную перфузию плаценты, является тромбирование маточно-плацентарных сосудов вплоть до полного блока микроциркуляции, когда возможны и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, и антенатальная гибель плода, а на более ранних этапах блокада микроциркуляции при ПЭ может приносить по истине катастрофический характер и сопровождаться такими клиническими явлениями, как HELLP-синдром, эклампсия, острая почечная недостаточность, вплоть до развития полиорганной недостаточности.

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

Дефекты плацентации, выявляемые при ПЭ, приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока и к развитию ишемии плаценты [4,5].

Об исключительной важности эндотелиальной дисфункции в патогенезе ПЭ свидетельствует увеличение риска этой патологии у женщин с системными васкулитами, сахарным диабетом. Нарушение функции эндотелия приводит к формированию вазоспазма, увеличению проницаемости стенок сосудов, активации свертывающей системы крови. Эти процессы лежат в основе развития общеизвестных симптомов ПЭ: артериальной гипертензии, протеинурии, отеков.

Активация эндотелия и лейкоцитов является неразрывно связанным процессом. В условиях хронического патологического процесса, каковым является и ПЭ, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия могут замыкать порочный круг, в результате которого развивается системный воспалительный ответ, тотальное повреждение эндотелия и нарушение функций всех органов и тканей организма.

В исследованиях А.Н. Трунова и соавт., было показано, что для пациенток с поздним гестозом средней степени тяжести характерно статистически значимое нарастание концентраций малонового диальдегида, провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, белка острой фазы лактоферрина, показателя эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 [27].

В работе Т.В. Шемановой было продемонстрировано, что повышение уровней VCAM и нейроспецифических белков – нейроспецифической енолазы (neuron-specific enolase, NSE) и астроцитов – глиального фибриллярного кислого протеина (glial fibrillary acid protein, GFAP) находятся в прямой корреляции с нарастанием степени тяжести гестоза [30].

Таким образом, данные многих исследований подтверждают роль тромбофилии и воспалительного ответа в патогенезе ПЭ и тесную взаимосвязь этих процессов.

Наличие же дополнительных факторов риска может потенцировать эффекты тромбофилии у беременных; к таковым относятся сердечно-сосудистые заболевания, в т.ч. артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, МС и пр.

Как уже указывалось, обнаруживается достаточно высокий процент полиморфизма гена PAI-1 (4G/4G, 4G/5G) у женщин с МС. Как указывалось ранее, PAI-1

играет важную роль в процессе имплантации. В условиях повышения уровня PAI-1 резко угнетается фибринолиз, происходит недостаточное разрушение экстрацеллюлярного матрикса и внедрение бластоцисты в эндометрий, тем самым нарушается формирование системы мать – плацента – плод. Это, с одной стороны, является причиной бесплодия и ранних преембрионических и эмбрионических потерь, а с другой – приводит к плацентарным аномалиям и составляет патогенетический механизм акушерских осложнений. По-видимому, высокая частота самопроизвольных выкидышей (ранних и поздних), антенатальной гибели плода, бесплодия в анамнезе у пациенток с MC подтверждает вышеизложенное суждение [23].

Помимо полиморфизма гена PAI-1, во время беременности могут присутствовать и другие дополнительные факторы, способствующие повышению уровня PAI-1, такие как гипоксия, цитокины, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и пр.

Отдельно следует подчеркнуть роль ангиотензин-превращающего фермента в патогенезе акушерских осложнений у беременных с MC и генетической тромбофилией, поскольку хорошо известно, что этот фермент является одним из ключевых в ремоделировании спиральных артерий при беременности. В нашем исследовании была выявлена достаточно высокая частота полиморфизма гена АПФ – 53,2% [19].

Примечательно, что при высоком уровне АПФ отмечается также дополнительно гипофибринолитические и вазоконстрикторные эффекты.

А именно, ангиотензин-превращающий фермент превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который повышает продукцию PAI-1 эндотелиальными и гладкомышечными клетками, при этом данный эффект АПФ осуществляется не только через рецепторы АПФ 1-го типа: ангиотензин II превращается в ангиотензин IV, который действует на специфические рецепторы (AT-IV-рецепторы), результатом чего и является повышение уровня PAI-1 и снижение уровня NO.

АПФ снижает продукцию t-PA и NO посредством инактивации брадикинина, который является источником t-PA и NO.

Это обстоятельство позволяет нам заключить, что генетический полиморфизм гена АПФ является независимым фактором риска возникновения осложнений гестационного процесса у беременных с MC.

Высокий процент мутации MTHFR у пациенток с MC и гестозом в анамнезе и в настоящую беременность,

по-видимому, объясняется эндотелиотоксическим эффектом гомоцистеина, уровень которого повышается при мутации MTHFR C677T (в основном при гомозиготных формах).

Поскольку в условиях гипергомоцистеинемии основная патогенная роль принадлежит окислительному стрессу и свободным радикалам, то весьма обоснована, с нашей точки зрения, и ранняя антиоксидантная профилактика в группах беременных с мутацией MTHFR C677T и гипергомоцистеинемией. Другой важный аспект мутации MTHFR C677T в условиях гестоза – фолат-дефицитная анемия, которая дополнительно усугубляет гипоксию, течение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и, тем самым, способствует прогрессированию микроциркуляторных расстройств.

Наличие основных проявлений MC (ИР, ГИ, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение), а также наличие оксидативного стресса и провоспалительного статуса приводит к развитию и прогрессированию эндотелиопатии у лиц с MC.

Усугубляет эндотелиопатию тромбофилический статус – повышенный уровень фибриногена, повышенный уровень PAI-1, наличие генетической и/или приобретенной (АФС) форм тромбофилии. Помимо этого, протромботический статус является независимым фактором тромбоза у данной категории больных. В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. Циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) усугубляет ситуацию, так как АФА усиливают протромботические механизмы. Недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет «эндотелиальный» феномен ПЭ, что подразумевает эндотелиальный генез развивающихся при этом нарушений. Таким образом, эндотелиальная дисфункция, микротромбозы и состояние гипофибринолиза у женщин с MC приводят к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, в дальнейшем это может привести к развитию не только ПЭ, но и фето-плацентарной недостаточности, синдрома задержки внутриутробного развития плода, синдрома потери плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в течение беременности. Пациенты с MC и тромбофилией входят в группу высокого риска по развитию тромбозов и тромбоэмболий в течение беременности, родов и послеродового периода [20,21].

Литература:

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М. 2008; 272 с.
2. 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.
3. Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с метаболическим синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград. 2009; 166 с.
4. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
5. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности.

- Практическая медицина. 2012; 5: 22-29.
6. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А., Ушакова Т.И. Дефицит магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями: фармакоэпидемиологический профиль и оценка качества жизни. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2015; 2: 16-24.
 7. 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.
 8. Голикова Т.П., Дурандин Ю.М., Ермолова Н.П., Кузнецова О.А. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1999; 2.
 9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. М. 2004; 216-232.
 10. Дмитриев А.Н. Ожирение и метаболический синдром. Екатеринбург. 2001.
 11. Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. Челябинск. 2001.
 12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М. 2003; 904 с.
 13. Маколкин В.И. Метаболический синдром. М. 2010; 144 с.
 14. Мамедов М.Н. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией. Дисс. ... канд. мед. наук. М. 1997; 100 с.
 15. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. Под ред. А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничниковой, Т.Б. Пшеничниковой, В.О. Бицадзе. М. 2006; 480 с.
 16. 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.
 17. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром: диагностика и дифференцированный подход к лечению. Медицина. Качество жизни. 2005; 3 (10): 28-33.
 18. Ожирение. Руководство для врачей. Под ред. Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. СПб. 2003; 96-119, 219-234.
 19. Передеряева Е.Б. Основные принципы ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2006; 149 с.
 20. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом. Практическая медицина. 2013; 7 (76): 34-45.
 21. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Доница 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.
 22. Прохоров В.Н. Патогенез нарушений кровоснабжения плода и пути их коррекции во время беременности и родов (на примере женщин с первичными формами ожирения). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2000; 40 с.
 23. Пшеничникова Т.Б., Передеряева Е.Б., Доница 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.
 24. Резолюция XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». 2010.
 25. Саркисова А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2004; 85 с.
 26. Семихненко И.Н. Клиническое значение витаминного дисбаланса у больных с метаболическим синдромом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень. 2003; 30.
 27. Трунов А.Н., Пекарев О.Г., Горбенко О.М. и др. Нарушения баланса цитокинов и активность процессов перекисного окисления липидов при позднем гестозе. Бюллетень СО РАМН. 2011; 31 (1): 78-82.
 28. Федеральные клинические рекомендации. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Российское общество акушеров-гинекологов. М. 2013.
 29. Чернуха Е.А., Чернуха Г.Е. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением. Акушерство и гинекология. 1992; 1: 68-73.
 30. Шеманаева Т.В. Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров эндотелиоза при гестозе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2008; 24 с.
 31. Шехтман М.М. Руководство по экстрагениальной патологии у беременных. М. 2003; 816 с.
 32. AACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. ACE Guidelines for Glycemic Control. Endocrine Practice. 2003; 9 (1): 7-19.
 33. Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome. J Cardiovasc Pharmacol. 1992; 20 (8): 29-31.
 34. 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.
 35. Barker D.J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. Nutrition. 1997 Sep; 13 (9): 807-13.
 36. 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.
 37. Castro L.C., Avina R.L. Maternal obesity and pregnancy outcomes. Curr Opin Obstet Gynecol. 2002 Dec; 14 (6): 601-6.
 38. Cigolini M., Tonoli M., Borgato L. et al. Expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue: a role for TNF-alpha? Atherosclerosis. 1999 Mar; 143 (1): 81-90.
 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 (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and Treatment of high blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 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. 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.
 47. 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.
 48. Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004 Nov; 28 (11): 1357-64.
 49. Takaya J., Higashino H., Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. Magnes Res. 2004 Jun; 17 (2): 126-36.
 50. Wannamethee S.G., Lowe G.D.O., Shaper A.G., Rumley A., Lennon L., Whincup P.H. Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in type 2 diabetes with and without coronary heart disease. Diabetologia. 2004; 47: 1557-65.
 51. Werler M.M., Louik C., Shapiro S., Mitchell A.A. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. JAMA. 1996 Apr 10; 275 (14): 1127-8.

References:

- Ailamazyan E.K., Mozgovaya E.V. Preeclampsia: Theory and Practice [Gestoz: teoriya i praktika (in Russian)]. Moscow. 2008; 272 s.
- Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Korneva 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 razlichnye periody zhizni: patogenez, klinika, diagnostika, lechenie (in Russian)]. Moscow. 2010; 73 s.
- 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. Dis. ... kand. med. nauk (in Russian)]. Volgograd. 2009; 166 s.
- Bitsadze V.O. Pathogenesis, principles of diagnosis and prevention of complications of pregnancy, due to thrombophilia. MD. Diss. [Patogenez, printsipy diagnostiki i profilaktiki oslozhnenii beremennosti, obuslovlennykh trombofiliei. Diss. ... dokt. med. nauk (in Russian)]. Moscow. 2004.
- Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh. et al. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 5: 22-29.
- Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova E.A., Ushakova T.I. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2015; 2: 16-24
- 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 "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.
- Golikova T.P., Durandin Yu.M., Ermolova N.P., Kuznetsova O.A. *Vestnik Rossiiskoi assotsiatsii akusherov-ginekologov*. 1999; 2.
- Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Obesity. Etiology, pathogenesis, clinical aspects [Ozhirenie. Etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty (in Russian)]. Moscow. 2004; 216-232.
- Dmitriev A.N. Obesity and the metabolic syndrome [Ozhirenie i metabolicheskii sindrom (in Russian)]. Ekaterinburg. 2001.
- Kuzin A.I., Lengin Yu.A. Metabolic syndrome: clinical and population issues [Metabolicheskii sindrom: klinicheskie i populyatsionnye aspekty (in Russian)]. Chelyabinsk. 2001.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice [Trombofilii i protivotromboticheskaya terapiya v akusherovskoi praktike (in Russian)]. Moscow. 2003; 904 s.
- Makolkina V.I. Metabolic syndrome [Metabolicheskii sindrom (in Russian)]. Moscow. 2010; 144 s.
- Mamedov M.N. Components of the metabolic syndrome in patients with hypertension. PhD. Diss. [Komponenty metabolicheskogo sindroma u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei. Diss. ... kand. med. nauk. (in Russian)]. Moscow. 1997; 100 s.
- Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology. Ed. AD Makatsaria, EB Pshenichnikova, TB Pshenichnikova, VO Bitsadze [Metabolicheskii sindrom i trombofiliya v akusherstve i ginekologii. Pod red. A.D. Makatsarii, E.B. Pshenichnikovoi, T.B. Pshenichnikovoi, V.O. Bitsadze (in Russian)]. Moscow. 2006; 480 s.
- Mochalov A.A., Sokolov E.I., Manukhin I.B. *Lechashchii vrach*. 2011; 3: 43-47.
- Mychka V.B., Chazova I.E. *Meditsina. Kachestvo zhizni*. 2005; 3 (10): 28-33.
- Obesity. Guide for physicians. Ed. NA Belyakov, VI Mazurova [Ozhirenie. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. N.A. Belyakova, V.I. Mazurova (in Russian)]. SPb. 2003; 96-119, 219-234.
- Perederyaeva E.B. The basic principles of management of pregnancy and safe delivery in women with metabolic syndrome. PhD. Diss. [Osnovnye printsipy vedeniya beremennosti i bezopasnogo dorozazhesheniya u zhenshchin s metabolicheskim sindromom. Dis. ... kand. med. nauk (in Russian)]. Moscow. 2006; 149 s.
- Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 7 (76): 34-45.
- 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.
- Prokhorov V.N. The pathogenesis of fetal blood disorders and ways of their correction during pregnancy and childbirth (for example, women with primary forms of obesity). PhD. Diss. [Patogenez narushenii krovosnabzheniya ploda i puti ikh korrektsii vo vremya beremennosti i rodov (na primere zhenshchin s pervichnymi formami ozhireniya). Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. (in Russian)]. Moscow. 2000; 40 s.
- Pshenichnikova T.B., Perederyaeva E.B., Donina E.V., Gadaeva Z.K. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 4: 35-43.
- Resolution XI All-Russian Scientific Forum "Mother and Child" (in Russian). 2010.
- Sarkisova A.V. The course of pregnancy and childbirth in women with metabolic syndrome. PhD. Diss. [Techenie beremennosti i rodov u zhenshchin s metabolicheskim sindromom. Dis. ... kand. med. nauk. (in Russian)]. Moscow. 2004; 85 s.
- Semikhnenko I.N. The clinical significance of vitamin imbalances in patients with metabolic syndrome. PhD. Diss. [Klinicheskoe znachenie vitaminnoy disbalansa u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. (in Russian)]. Tyumen. 2003; 30.
- Trunov A.N., Pekarev O.G., Gorbenko O.M. et al. An imbalance of cytokines and activity of lipid peroxidation in the late gestosis. Bulletin SB RAMS [Narusheniya balansa tsitokinov i aktivnost' protsessov perekisnogo oksileniya lipidov pri pozdnem gestoze. Byulleten' SO RAMN. (in Russian)]. 2011; 31 (1): 78-82.
- Federal clinical guidelines. Hypertensive disorders in pregnancy, in childbirth, and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov (in Russian)]. Moscow. 2013.
- Chernukha E.A., Chernukha G.E. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1992; 1: 68-73.
- Shemanaeva T.V. Clinical and diagnostic and prognostic value of markers endotheliosis gestosis. PhD. Diss. [Kliniko-diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie markerov endotelioza pri gestoze. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk (in Russian)]. Moscow. 2008; 24 s.
- Shekhtman M.M. Guide extragenital pathology in pregnant women [Rukovodstvo po ekstragenital'noi patologii u beremennykh (in Russian)]. Moscow. 2003; 816 s.
- AACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. ACE Guidelines for Glycemic Control. *Endocrine Practice*. 2003; 9 (1): 7-19.
- Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 20 (8): 29-31.
- 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.
- Barker D.J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition*. 1997 Sep; 13 (9): 807-13.
- 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.
- Castro L.C., Avina R.L. Maternal obesity and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002 Dec; 14 (6): 601-6.
- Cigolini M., Tonoli M., Borgato L. et al. Expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue: a role for TNF-alpha? *Atherosclerosis*. 1999 Mar; 143 (1): 81-90.
- 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.
- Dimova E.Y., Samoylenko A., Kietzmann T. Oxidative stress and hypoxia: implications for plasminogen activator inhibitor-1 expression. *Antioxid Redox Signal*. 2004 Aug; 6 (4): 777-91.
- Eckel Robert H. Obesity: mechanisms and clinical management. *Philadelphia*. 2003; 378-398.
- 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). *JAMA*. 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. Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathetic system. *N Engl J Med*. 1996; 334: 374-381.
47. 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.
48. Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Nov; 28 (11): 1357-64.
49. Takaya J., Higashino H., Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res*. 2004 Jun; 17 (2): 126-36.
50. Wannamethee S.G., Lowe G.D.O., Shaper A.G., Rumley A., Lennon L., Whincup P.H. Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in type 2 diabetes with and without coronary heart disease. *Diabetologia*. 2004; 47: 1557-65.
51. Werler M.M., Louik C., Shapiro S., Mitchell A.A. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*. 1996 Apr 10; 275 (14): 1127-8.

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)788-58-40. E-mail: tanya-katya@yandex.ru.

Андреева Маргарита Дарчоевна – к.м.н., к.м.н., доцент, докторант кафедры акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: andreeva_md@mail.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.

Andreeva Margarita Darchoevna – PhD., Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: andreeva_md@mail.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.