

ОБЗОРЫ

УДК 618.3-06

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ,
ОСЛОЖНЕННЫМ ТРОМБОФИЛИЕЙ**

Петров Ю.А., Калинина Н.С.

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

В статье представлены данные о метаболическом синдроме и его главных составляющих. Совокупность гормональных и метаболических изменений, которые происходят в связи со снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, что характерно для метаболического синдрома, является составляющим звеном в развитии патологии сердечно-сосудистой, репродуктивной и других систем. Особое внимание уделено изучению патофизиологических основ формирования тромбофилии у пациенток с метаболическим синдромом. Представлены данные о вкладе в развитие тромбофилии как генетически запрограммированных факторов, так и приобретенных. Изучена роль полиморфизма гена ингибитора активации плазминогена первого типа (PAI-1). Выделено значение наличия генотипа 4G/4G у пациенток, что подразумевает связывание только активаторов с 4G и, соответственно, большую вероятность развития тромбоза спиральных артерий и гестоза. Подчеркнута стойкая корреляционная связь между избыточной массой тела, ожирением и развитием преэклампсии у женщин. Высокий индекс массы тела человека ухудшает прогноз течения преэклампсии у беременной, также в данной ситуации повышается риск развития осложнений. Ожирение, являясь одним из главенствующих факторов развития метаболического синдрома, словно пандемия распространяется по всему миру, поражая людей всех этнических групп и возрастов, включая женщин репродуктивного периода, в связи с чем изучение синдрома X и сопутствующих ему осложнений чрезвычайно важно.

Ключевые слова: метаболический синдром, синдром X, синдром резистентности к инсулину, тромбофилия, беременность, PAI-1

**FEATURES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH METABOLIC
SYNDROME COMPLICATED BY TROMBOPHILIA**

Petrov Yu.A., Kalinina N.S.

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don,
e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

The article deals with the metabolic syndrome and its main components. The combination of hormonal and metabolic changes that occur due to a decrease in the sensitivity of peripheral tissues to insulin, which is characteristic of the metabolic syndrome, are one of the components in the formation of pathology of the cardiovascular, reproductive and other systems. The main attention is paid to the study of the pathophysiological basis for the formation of thrombophilia in patients with metabolic syndrome. Data on the contribution to the development of thrombophilia, both genetically programmed factors and acquired ones, are presented. The role of the first type plasminogen activation inhibitor gene polymorphism (PAI-1) was studied. The significance of the presence of the 4G / 4G genotype in patients was highlighted, which implies the binding of only activators with 4G and, accordingly, a greater probability of developing thrombosis of the spiral arteries and gestosis. A strong correlation between overweight, obesity and the development of preeclampsia in women was emphasized. A high human body mass index worsens the prognosis of the course of preeclampsia in a pregnant woman, as well as this situation, the risk of complications increases. Obesity, being one of the dominant factors in the development of the metabolic syndrome, is like a pandemic spreading around the world, affecting people of all ethnic groups and ages, including women of the reproductive period, and therefore the study of Syndrome X and its accompanying complications is extremely important.

Keywords: metabolic syndrome, syndrome X, insulin resistance syndrome, trombophilia, pregnancy, PAI-1

Неинфекционная эпидемия под эгидой метаболического синдрома, также известного как синдром X, или синдром резистентности к инсулину, охватывает около 30% населения планеты. Данные показатели включают женщин репродуктивного возраста, в связи с чем изучение патогенетических основ, диагностики, методов лечения метаболического синдрома и сопутствующих ему осложнений, таких как тромбофилия, становится особенно актуальным [1, 2].

Цель работы: провести анализ литературы и изучить особенности течения беременности у женщин с метаболическим синдромом, осложненным тромбофилией.

Метаболический синдром (МС) – это многофакторное, полиэтиологическое понятие, включающее в себя: висцеральное ожирение, резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию, гиперинсулинемию, нарушение гемостаза, артериальную гипертензию и ряд других факторов [3, 4].

Основной компонент синдрома резистентности к инсулину – ожирение, сопровождающееся «метавоспалением», в ответ на которое вырабатываются ФНО-α, ИЛ-8, усиливающие невосприимчивость к инсулину, при этом повышается уровень содержания свободных жирных кислот [5]. Все это ведет к формированию эндотелиальной дисфункции [6]. Нарушается функционирование оксида азота (NO), отвечающего за процессы вазодилатации, подавление адгезии и агрегации тромбоцитов. Изменения могут стать более значимыми при связывании с TLR4, активации белка каппа-В и запуске системных воспалительных реакций.

Синдром Х нередко осложнен тромбофилией, которая в свою очередь проявляется в виде состояния, характеризующегося нарушением системы свертываемости крови с увеличением риска развития тромбоза. Тромбофилия при МС может быть генетически запрограммированной, опосредованной приобретенным увеличением уровня PAI-1 и приобретенной (АФА/АФС). Приобретенная тромбофилия у женщин с МС и антифосфолипидным синдромом (АФС) опосредована каскадом аутоиммунных реакций к фосфолипидам мембран клеток. Антифосфолипидные антитела (АФА) участвуют в увеличении протромботического эффекта путем повышения PAI-1 и TF или являются непосредственным фактором тромбоза. АФА одного и того же типа увеличивают риск развития тромбоза в 1,5 раза, а циркуляция нескольких типов АФА – в 1,7 раза за каждый дополнительный тип АФА. Часто при обследовании пациенток удается определить мультифакторность в формировании тромбофилии.

Особое внимание стоит уделить вопросу гипергомоцистеинемии у пациенток с МС. Для нормальной регуляции работы фолатного цикла необходимо поддержание должной концентрации фолиевой кислоты, цианокобаламина, а их нехватка или генетические мутации могут привести к нарушению переноса метильных групп на гомоцистеин с участием фермента метилтетрагидрофолатредуктазы с нарушением образования метионина и накоплением в крови гомоцистеина. Так, мутация MTHFR C677T широко распространена на территории Российской Федерации. Повышение концентрации гомоцистеина влечет за собой образование свободных радикалов и активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ), формируется оксидативный стресс с последующим повреждением эндотелия, формированием атероза и тромбоза – происходят микроциркуляторные нарушения. В ходе ПОЛ окисленные липиды становят-

ся антигенными мишенями для АФА, что усиливает процессы альтерации стенки сосудов и тромбообразования.

Довольно часто у беременных с МС встречаются генетически запрограммированный полиморфизм генов PAI-1. PAI-1 – это представитель рода серпинов, ингибитор активации плазминогена первого типа, главный антагонист тканевого активатора плазминогена, депо которого находится в тромбоцитах в неактивном состоянии. PAI-1 участвует в реакциях разрушения фибрина, синтезируется эндотелиоцитами, клетками жировой ткани, гепатоцитами, мегакариоцитами и др. Основная функция ингибитора активации плазминогена первого типа состоит в ограничении фибринолитической активности, однако концентрация PAI-1 может быть повышена, тогда происходит нарушение соотношения работы системы свертывания и противосвертывания, в результате повышается риск тромбообразования.

Повышение концентрации PAI-1 может быть как генетически обусловлено полиморфизмом генов, так и индуцировано приобретенным повышением (в связи с дислипидемией, персистирующими реакциями воспаления, ожирением) [7–9].

Ген PAI-1 находится на длинном плече 7-й хромосомы, его полиморфизм был найден в промоторной зоне и известен как 4G/5G. Суть данного полиморфизма состоит в принципе инсерции/делеции. Так, промоторная часть гена PAI-1 может содержать либо 4 гуаниновых основания, либо 5. Так как у человека имеются по 2 экземпляра каждого гена, то возможны 3 комбинации: 4G/4G; 5G/4G; 5G/5G. Существуют различия в функционировании этих генов: так, с 5G могут связываться как активаторы, так и супрессоры, поэтому его активность легко подавляется. А с геном 4G может связаться только активатор, в связи с чем у носительниц генотипа 4G/4G риск развития тромбоза спиральных артерий и развития гестоза в два раза выше, чем у носительниц 5G/4G, а у носительниц 5G/4G в два раза выше по сравнению с носительницами 5G/5G.

Индуктором приобретенного синтеза PAI-1 является ФНО-α, поэтому риск развития тромбоза у пациенток с МС и наличием полиморфизма очень высок [10].

В процессе подготовки к имплантации происходят изменения в соотношениях между активаторами плазминогена и ингибиторами в пользу PAI-1, тканевого фактора [11–13]. Эти изменения необходимы с целью предотвращения возможных геморрагий при инвазии трофобласта. Бластоциста синтезирует активаторы плаз-

миногена тканевого и урокиназного типа, которые необходимы для постепенного разрушения внеклеточного матрикса во время имплантации.

В условиях гипофибринолиза, обусловленного полиморфизмом PAI-1, происходит нарушение соотношения между системами фибринолиза и фибринообразования. Независимо от этого дополнительное действие АПФ, который в свою очередь ингибирует выработку брадикинина, ответственного за образование NO и активатора плазминогена, обеспечивает переход ангиотензина-I в ангиотензин-II, который дополнительно повышает уровень PAI-1 [14]. Ангиотензин-II может переходить в ангиотензин-IV, который также повышает PAI-1 и снижает уровень NO. Концентрации протеаз для внедрения на нужную глубину недостаточно.

Усугубляет ситуацию возможная циркуляция АФА, которые могут изменять заряд плодного яйца и усиливать протромботические механизмы, также антифосфолипидные антитела в присутствии бета-2 гликопротеина нарушают местную антикоагулянтную активность аннексина V [15]. При циркуляции АФА IgG в кровотоке матери способны проникать через поры трофобласта после 15-й недели беременности и оказывать прямое повреждающее действие на плод. Дефект имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, нарушение плацентации – все это в итоге приводит к гипоперфузии плаценты с нарушением метаболизма и транспорта питательных веществ, из-за которых развивается гипоксия плода. В дальнейшем возможны формирование полного блока микроциркуляции, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты или антенатальная гибель плода [15, 16].

Стоит учитывать особенности функционирования фетоплацентарного барьера у беременных с различными типами ожирения. Так, по данным исследования, которое включало в себя пациенток с нейроэндокринным ожирением, абдоминально-конституциональным ожирением, МС и без МС, ученые обнаружили, что наиболее часто встречаемым осложнением является развитие хронической плацентарной недостаточности и гипоксии плода. В плацентах преобладали нарушения циркуляции, которые были обусловлены нарушением кровотока и отеком тканей, склероз.

При проведении доплерометрических исследований было выявлено, что бипаритальные размеры плода были ниже 50 перцентилей, что соответствует гипотрофии. Диаметр груди и живота увеличивался при нейроэндокринной форме ожирения у жен-

щин. При остальных формах с 17-й по 25-ю неделю беременности диаметр груди и живота отставал от средних популяционных значений (25–50 П).

Морфометрические исследования показали снижение объема сосудистого русла плодовой части плаценты в два раза, наличие фибриноидных отложений и трансформации терминальных ворсин, отек и склерозирование которых привели к выключению их из кровотока. Прогрессирующая ишемия способствовала формированию псевдоинфарктов и инфарктов в базальных и хориональных пластинах. Были выделены три типа эндокринной активности плацент: «активная», «с угнетением», «нормальная».

У каждой второй женщины с нейроэндокринным ожирением обнаружен тип «активации» образования плацентой гормонов (нарушения формирования ворсинчатого дерева со II триместра беременности), что характеризуется выраженной патологической незрелостью ворсин в 53,3% случаев. Компенсаторно-приспособительные реакции в плацентах выражались в гиперплазии концевых ворсин, возрастании числа синцитиокапиллярных мембран, синцитиальных узелков пролиферативного типа, увеличении числа микроворсин.

Значительный объем реологических нарушений при относительно слабой выраженности компенсаторного ангиоматоза в терминальных ворсинах указывает на тяжелую степень вторичной плацентарной недостаточности, оцениваемой в 2,3 балла (по 5-балльной шкале).

Плаценты с признаками угнетения синтеза плацентарных гормонов наблюдали у 67,9% женщин с АКО с ранних сроков гестации в сочетании с гипотрофией плода в 72% случаев.

Плаценты имели признаки нарушения созревания ворсинчатого дерева со слабой васкуляризацией, нарушения развития котиледонов и другие дефекты плацентации. Обнаружены крупные участки микропатологии на уровне ультраструктурных изменений плацентарного барьера: деструкция с последующим развитием ишемии, гипоксии отдельных участков плаценты; утолщение БМ хориального синцития, снижение числа микроворсинок, отложение фибриноида в децидуальной оболочке, склерозирование и фиброз стромы, что указывает на декомпенсированную первичную плацентарную недостаточность.

У женщин с МС по данным микроскопического исследования плацент выявили формирование недостаточности фетоплацентарного барьера. Об этом свидетельствует наличие в плацентах явления раз-

растания кровеносных сосудов в ворсинах и реологических нарушений в межворсинчатом пространстве.

Несомненно, стоит помнить, что сочетание МС с гипергомоцистеинемией приводит к нарушению процессов метилирования ДНК и РНК с накоплением токсичного гомоцистеина, который в свою очередь не только способствует тромбообразованию, нарушению микроциркуляции с последующим возможным развитием привычного невынашивания беременности [17, 18], хронической плацентарной недостаточности, как до этого уже было упомянуто, но и оказывает прямое токсичное влияние на эмбрион, проходя свободно через плацентарный барьер – возможно развитие *spina bifida*, твердого неба, анэнцефалии. Дефицит метильных групп и нарушение метилирования приводят к нарушению расхождения хромосом – повышается частота развития хромосомных аномалий у плода.

Прегестационное ожирение и наличие МС грозит таким осложнением беременности, как преэклампсия с тяжелым течением и ранним началом – в среднем к 22–24-й неделям с устойчивостью к терапии.

Существуют устойчивые корреляционные связи между ожирением, избыточной массой тела и наличием преэклампсии [19–21]. Так, избыточная масса тела и ожирение увеличивают риск развития преэклампсии в 2–3 раза вне зависимости от этнической принадлежности пациентки, повышается процент встречаемости макросомии плода, гестационного сахарного диабета. При этом, чем выше ИМТ, тем хуже прогноз течения преэклампсии и ее осложнений, а также возможны проблемы с досрочным родоразрешением [22, 23], проведением кесарева сечения и неотложной помощи новорожденному [24–26]. Частота проведения кесарева сечения у пациенток с синдромом Х выше среднепопуляционных значений, в некоторых случаях сочетается с аномалиями родовой деятельности и предшествующими неудачными попытками индукции родов.

Гестационные осложнения, вызванные тромбофилией при МС, требуют профилактики путем восстановления работы свертывающей системы с использованием противотромботических средств [27]. Препаратами выбора на сегодняшний день являются низкомолекулярные гепарины, которые обладают хорошей биодоступностью и всасываемостью при введении подкожно. Также большим плюсом является низкая возможность формирования гепарин-ассоциированной тромбоцитопении, так как низкомолекулярные гепарины непосредственно не взаимодействуют с тромбоцитами.

Также необходимо профилактировать возможные нарушения работы фолатного цикла. Так, пациенткам с мутацией гена *MTHFR C677T* нужно назначить фолиевую кислоту. Следует помнить об инициации ПОЛ при гипергомоцистеинемии и активировать линии антиоксидантной защиты (рекомендуется применение витаминов С, Е). Необходимо учитывать факт недостатка Mg у многих пациенток с МС, который влечет за собой нарушения сердечного ритма, склонность к тромбообразованию, внутриутробной задержке роста плода.

Заключение

Следует сказать о значимости профилактики и усовершенствования диагностики метаболического синдрома, ведь осложнения, которые его сопровождают, могут вызвать репродуктивные потери. Особое внимание нужно уделить изучению привычного невынашивания беременности у пациенток с полиморфизмом гена *PAI-1*, проводить молекулярно-генетические исследования с дальнейшим прогнозированием и формированием тактики ведения беременности у женщин с полиморфизмами *4G/4G*, *5G/4G*, разрабатывать превентивные меры по борьбе с ожирением.

Список литературы

1. Хромылев А.В. Метаболический синдром и беременность // Ожирение и метаболизм. 2014. № 2. С. 3–7.
2. Петров Ю.А. Семья и здоровье. М.: Медицинская книга. 2014. 312 с.
3. Meenakshi S.R., Sharma N.R. Obstetric Behavior and Pregnancy Outcome in Overweight and Obese Women. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2012. V. 62 (3). P. 276–280.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М., 2004. С. 216–232.
5. Walsh J.M., McGowan C.A., Byrne J.A., Rath A., McAuliffe F.M. The association between TNF- α and insulin resistance in euglycemic women. *Cytokine*. 2013. V. 64 (1). P. 208–212.
6. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 55. С. 243–247.
7. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 279–326.
8. Петров Ю.А. Роль иммунных нарушений в генезе хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 6. С. 282.
9. Передеряева Е.Б. Роль тромбофилии в патогенезе осложненной беременности у женщин с метаболическим синдромом // Практическая медицина. 2013. № 7 (76). С. 32–41.
10. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности // Практическая медицина. 2012. № 5. С. 22–29.
11. Савельева И.В. Клиническое течение беременности при метаболическом синдроме // Омский научный вестник. 2012. № 1 (108). С. 56–59.

12. Пшеничникова Т.Б., Передеряева 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. С. 35–43.
13. Хромылев А.В., Макацария А.Д. Структура генетических полиморфизмов у родильниц с метаболическим синдромом и осложненным течением беременности в анамнезе // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016. № 3. С. 35–40.
14. Хромылев А.В. Патогенетические аспекты атеротромботического риска при ожирении и тромбофилии // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. № 3. С. 45–52.
15. Samad F. Elevated PAI-1 and tissue factor gene expression in obese mice: a possible mechanism for the increased risk for cardiovascular disease associated with obesity. *Fibrinol. Proteol.* 1997. V. 11. P. 17.
16. Рудакова Е.Б., Пилипенко М.А. Роль антифосфолипидного синдрома и врожденной гематогенной тромбофилии в структуре репродуктивных потерь // *ОНВ*. 2009. № 1 (84). С. 32.
17. Петров Ю.А., Байкулова Т.Ю. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы) // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 8–5. С. 727–731.
18. Петров Ю.А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24811> (дата обращения: 22.12.2019).
19. Кан Н.И., Федорина Т.А., Николаева-Балл Д.Р., Ванина Л.Н. Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с ожирением и метаболическим синдромом // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017. № 3. С. 71–81.
20. Ганчар Е.П., Кажина М.В. Метаболический синдром и беременность // *Охрана материнства и детства*. 2013. № 2 (22). С. 76–77.
21. Прилепская В.Н. Проблема ожирения и здоровье женщины // *Гинекология*. 2016. Вып. 4. С. 3–6.
22. Воднева Д.Н., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И. Роль маркеров инвазии трофобласта в развитии преэклампсии и опухолевой прогрессии // *Акуш. и гинекология*. 2013. № 11. С. 9.
23. Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева В.Н. Ожирение у женщин / Под ред. Г.А. Мельниченко, Н.К. Никифоровского. М.: МИА, 2017. 272 с.
24. Папышева О.В., Котайш Г.А., Оразмурадов А.А. Осложнения беременности у женщин с метаболическим синдромом // *Акушерство и гинекология*. 2018. № 3 (21). С. 18–22.
25. Петров Ю.А. Специфика репродуктивного и контрацептивного поведения студентов медицинского университета // *Валеология*. 2016. № 2. С. 31–34.
26. Stekking E., Scholten R., van der Vlugt M. Metabolic syndrome and the risk for recurrent pre-eclampsia: a retrospective cohort study. *VJOG*. 2013. V. 120 (8). P. 979–986.
27. 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. С. 54–65.