

Ожирение и тромбофилия – двойная угроза гестационных осложнений

М. М. Мухтарова, аспирант, преподаватель медицинского колледжа

З. А. Абусева, д.м.н., проф. кафедры

Т. Х. Хашаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Obesity and thrombophilia as double threat of gestational complications

M. M. Mukhtarova, Z. A. Abusueva, T. Kh. Hashaeva

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Резюме

Цель исследования. Провести системный анализ данных, имеющихся в современной литературе о патогенетической взаимосвязи ожирения и тромбофилии, поиск маркеров и предикторов возникновения акушерских и тромботических осложнений во время беременности. **Материал и методы.** В обзор включены данные отечественных и зарубежных статей, найденных в PubMed, «КиберЛенинке» и eLibrary по данной теме, опубликованные за последние 10 лет. **Результаты.** Наглядно представлена роль патогенетических взаимосвязей провоспалительных, протромботических и эндокринных факторов, характерных для женщин с ожирением, в развитии акушерских и тромботических осложнений. **Заключение.** Несмотря на существенное количество работ, посвященных изучению факторов риска и механизмов развития тромбоэмболических осложнений у женщин с ожирением, проблема выявления причин и способов коррекции нарушений окончательно не разрешена и требует дальнейшего изучения. Вместе с тем ежегодно увеличивающееся число женщин репродуктивного возраста с ожирением ставит новые задачи по усовершенствованию методов прегравидарной подготовки и проведению эффективной профилактики тромботических осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

Ключевые слова: адипокины, акушерские и тромботические осложнения, беременность, ожирение, перинатальная патология, тромбофилия, цитокины.

Summary

Purpose of the study. A systematic analysis of the data available in the modern literature on the pathogenetic relationships of obesity and thrombophilia, the search for markers and predictors of obstetric and thrombotic complications during gestation. **Material and methods.** The review includes data from domestic and foreign articles found in PubMed, CyberLeninka and eLibrary on this topic, published over the past 5–10 years. **Results.** The possible mechanisms and pathogenetic relationship of the pro-inflammatory, prothrombotic and endocrine statuses observed in obese women in the development of obstetric and thrombotic complications are clearly presented. **Conclusion.** Despite a significant amount of work devoted to the study of risk factors and pathogenetic mechanisms of the development of thromboembolic complications in obese women, the problem of identifying the causes and methods for correcting disorders has not been completely resolved and requires further study. At the same time, the annually increasing percentage of women with obesity of reproductive age poses new challenges for improving methods of pregravid preparation and for the effective prevention of thrombohemorrhagic complications during pregnancy, childbirth and the postpartum period.

Key words: adipokines, obstetric and thrombotic complications, pregnancy, obesity, perinatal pathology, thrombophilia, cytokines.

В современном мире смертность от тромбозов составляет около 46 % от общей летальности, при этом более чем в 50 % причиной их возникновения является тромбофилия [4]. По данным ряда американских авторов, ожирение диагностируется у 30 % беременных женщин. В период гестации риск тромбоэмболии повышается в 5–6 раз по сравнению с состоянием вне беременности [4], что может представлять угрожающую ситуацию и приводить к различным акушерским и перинатальным осложнениям.

Высокий уровень репродуктивных потерь является значимой демографической и медико-социальной проблемой, поэтому изучение патогенеза, исходов и профилактики множества акушерских осложнений играет ключевую роль в снижении материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время общепризнано, что

большая часть перинатальной патологии возникает в антенатальный период, а в ее происхождении ведущую роль играют структурно-функциональные нарушения, возникающие в системе «мать – плацента – плод» [1], обусловленные нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации [2].

Среди различных методов исследований на современном этапе оценка состояния плода и прогнозирование исхода беременности возможны по результатам исследования противовоспалительных цитокинов, которые играют важную роль в развитии иммунного ответа клеточного и гуморального типа и обеспечивают процессы ангиогенеза, нейроиммунно-эндокринных взаимодействий [3]. В формировании перинатальной патологии, обусловленной фетоплацентарной дисфункцией, изменение иммунного гемостаза является веду-

щим фактором в структуре гестационных осложнений. На беременность может влиять как чрезмерно сильный иммунный ответ, так и недостаточность провоспалительной функции [3]. Также немаловажной и актуальной проблемой на сегодняшний день является изучение патогенетической взаимосвязи ожирения и риска развития тромбоэмболических осложнений у беременных женщин, которая приобретает все большее значение в акушерско-гинекологической практике.

Нами был проведен обзор современной литературы, в котором отображаются особенности патогенетических механизмов развития тромбоэмболических осложнений во время беременности, взаимосвязь их с ожирением, а также рассматривается роль маркеров и предикторов воспаления в возникновении неблагоприятных исходов беременности.

Этой проблеме уделяется пристальное внимание среди клиницистов в связи с высокой распространенностью данного патологического состояния и неблагоприятными исходами в период гестации. Ведь известно, что при ожирении отмечаются высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ранняя инвалидизация и преждевременная смертность, а тромбофилия, с современной точки зрения, рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов – синдрома потери плода, тромбоемболических осложнений, преэклампсии, плацентарной недостаточности, ДВС-синдрома, эндотелиопатии и другие осложнения [4].

Ожирение – эндокринная патология, характеризующаяся избыточным развитием жировой ткани в организме. Согласно данным ВОЗ, ожирение наблюдается у каждой третьей женщины репродуктивного возраста [5]. В экономически развитых странах ожирением страдают более 40 % населения. В России аналогичная ситуация, причем 32,9 % – женщины, 18,6 % – мужчины, что позволяет рассматривать ожирение как неинфекционную патологию, принявшую масштабы мировой эпидемии [4, 5].

У женщин с нарушением жирового обмена отмечается большое количество неблагоприятных исходов и осложнений во время беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов. В группу таких осложнений входят выкидыш, врожденные аномалии плода, тромбоемболические осложнения, гестационный сахарный диабет (ГСД) [6], преэклампсия (ПЭ) [7], преждевременные роды [8]. Также отдельно можно выделить перенашивание беременности и патологию родовой деятельности [9], послеродовое кровотечение [10]. Ожирение является фактором высокого риска ранних и очень ранних послеродовых инфекционных осложнений [6], антенатальной гибели плода и неонатальной смертности [6], причиной материнской смертности [6]. Среди беременных с ожирением значительно выше процент родоразрешения путем операции кесарева сечения [11].

Известно, что жировая ткань выполняет эндокринную и экзокринную

функции, секретирует многочисленные гормоны и цитокины [12], участвует в преобразовании стероидных гормонов [13]. Была выдвинута гипотеза о том, что при ожирении в организме возникает хронический вялотекущий воспалительный процесс [6]. Исследования других ученых показали, что источником этого воспаления являются активированные макрофаги жировой ткани [6]. Эти открытия позволили предположить, что жировая ткань является активно секретирующим эндокринным органом, оказывающим значимое влияние на метаболизм как в норме, так и при ожирении [14]. Сделанные выводы послужили толчком к открытию в последующие годы других биологически активных веществ, секретируемых жировой тканью и получивших общее название адипокины, семейство гормонов-модуляторов метаболизма и воспаления, которые оказывают как местным, так и системным действием, оказывая влияние на сосудистую стенку, чувствительность тканей к инсулину, метаболизм глюкозы, системное воспаление [15]. Наиболее значимыми из них являются лептин, грелин и адипонектин [16].

Адипокины

Адипокины представляют собой гормоны жировой ткани, регулирующие пищевое поведение, накопление жира, периферический энергетический обмен, массу тела. Одним из важнейших и хорошо изученных членов семейства адипокинов является адипонектин – протеин, обладающий антиатеросклеротическим, антитромботическим и противовоспалительным действием, контролирующим аппетит, чувствительность тканей к инсулину, энергетический гомеостаз, тем самым играя важную роль в развитии ожирения, метаболического синдрома [17]. Исходя из молекулярной массы адипонектиновых комплексов их принято подразделять на высокомолекулярные, низкомолекулярные и промежуточные. Большинство метаболических эффектов этот белок обязан именно своей высокомолекулярной форме [18]. Синтезируется адипоцитами белой жировой ткани под действием инсулина, хотя некоторые исследователи

выявили рецепторы адипонектина 1 и 2 (AdpN R1 и R2), экспрессируемые в плацентарной ткани [19]. Несмотря на это, его концентрация в крови отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и запасами жира [19].

При здоровой беременности без ожирения секреция адипонектина постепенно снижается, начиная со второго триместра [19]. У небеременных женщин с ожирением низкие уровни адипонектина более тесно связаны с количеством висцерального жира, чем подкожного [19].

Meier и соавторы [20] исследовали 55 здоровых нормотензивных женщин с ИМТ 18–45 кг/м² и оценили их уровни адипонектина на 12-й, 26-й и 34-й неделях беременности и через 16 недель после родов. Было обнаружено, что уровни циркулирующего адипонектина обратно коррелируют с ИМТ и снижаются с увеличением гестационного возраста. Аналогичные результаты сообщались другими исследователями [21], но, в противоположность им, исходные уровни адипонектина обнаруживались как у женщин с избыточным весом, так и нормальным весом в третьем триместре беременности [19].

Лептин

Лептин – белок с молекулярной массой 16 кДа, состоящий из 146 аминокислотных остатков, синтезируется на основе гена *ob* (*obgene*) [6], который экспрессируется в основном в зрелых адипоцитах белой жировой ткани [6]. Во время беременности плацента является дополнительным источником образования лептина, роль которой заключается в предотвращении развития фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода [6].

Лептин, вырабатываемый в жировой ткани, через лептиновые рецепторы оказывает воздействие на ГАМК-эргические нейроны в центральной нервной системе, влияя на образование и пролиферацию регуляторных Т-клеток [22], снижая аппетит и повышая выработку энергии, влияет на ангиогенез и трофобластическую инвазию [23]. Участвует в адаптации организма к уменьшению потребления энергии и соответственно снижению объема жировой ткани в организме [24].

Уровень лептина увеличивается пропорционально сроку беременности у женщин с нормальным весом [19]. Вскоре после родов уровни лептина быстро падают и возвращаются к прегравидарным значениям [19]. Данные различных исследований сообщают, что у женщин с избыточным весом циркулирующие уровни лептина значительно выше, чем у женщин с нормальным весом, на протяжении всей беременности и наблюдается относительная лептино-резистентность [19]. Вне беременности уровни лептина в сыворотке крови положительно коррелируют с ИМТ [25].

Грелин

Грелин – олигопептид, содержащий 28 аминокислотных остатков, является лигандом секреторного рецептора гормона роста, способен взаимодействовать с GHS-р, тем самым повышая секрецию соматотропина [26]. Физиологическая роль грелина заключается в стимуляции аппетита и накоплении жировой ткани [27], кроме того, он регулирует секрецию инсулина и уровень глюкозы в крови, а также воздействует на моторику ЖКТ [28]. В центральной нервной системе (ЦНС) грелин активирует нейроны дугообразного ядра, что приводит к увеличению аппетита [29], его выброс является пусковым механизмом активизации пищевого поведения и инициации приема пищи [30]. Основная роль грелина во время беременности заключается в регуляции аппетита матери и повышении потребления энергии с пищей для обеспечения питания плода. Концентрация грелина в плазме крови матери постепенно нарастает по мере прогрессирования беременности, причем его концентрация статистически значимо различается в I, II и III триместрах беременности [26]. Максимальная концентрация грелина зафиксирована в плазме крови в сроке 16–20 недель беременности, затем его уровень постепенно снижается, минимальная концентрация данного пептида регистрируется после родов [6]. В исследовании E. Tham *et al.* (2010) было показано, что концентрация грелина в плазме крови беременных значимо уменьшается при гипергликемии и гиперинсулинемии, а также при гестационном сахарном диабете (ГСД) [6].

То, что ожирение представляет собой системное провоспалительное нарушение, является общеизвестным фактом. Триггером хронического воспаления являются провоспалительные цитокины, которые секретируются адипоцитами и приводят к активации макрофагов в жировой ткани. Активированные макрофаги взаимодействуют с адипоцитами и приводят к дальнейшему увеличению секреции С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), клеточных адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), усугубляя провоспалительный статус в разных органах и тканях [31]. Посредством цитокинов и их рецепторов происходит взаимодействие трофобласта и децидуальных клеток, что обеспечивает толерантность между организмом и развивающим плодом. С уверенностью можно сказать, что цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, наряду с нервной и эндокринной системами регуляции, роль которой заключается в поддержании гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей при повреждении [31].

Интерлейкин-1

Интерлейкин-1 – это цитокин, медиатор воспаления и иммунитета, который может участвовать в воспалительных, аутоиммунных, инфекционных и дегенеративных процессах, является центральным медиатором локальных и системных воспалительных реакций [3]. Две формы ИЛ-1, альфа (α) и бета (β), связываются с одним и тем же рецептором (ИЛ-1R1) и имеют сходные биологические свойства. Исследования показывают, что ИЛ-1β влияет на секрецию инсулина и оказывает провоспалительное действие [3]. Связывание ИЛ-1 с рецепторами в материнском организме необходимо для имплантации. Высказывается мнение о том, что ИЛ-1 способствует развитию плода, стимулирует пролиферацию клеток, образующих плацентарный барьер [3].

Проводятся работы, направленные на исследование роли ИЛ-1 при здоровой беременности и у беременных с ожирением [32]. У женщин с ожирением

отмечается повышение уровня ИЛ-1 с увеличением гестационного срока [32].

Интерлейкин-6

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – провоспалительный цитокин, который продуцируется жировой тканью, также способен секретироваться трофобластом. Наряду с другими цитокинами он необходим для успешной имплантации, влияет на выработку хорионического гонадотропина. Дисбаланс в производстве ИЛ-6 напрямую связан с индексом массы тела [3]. Его повышение стимулирует ангиогенез и активирует коагуляционные реакции, одновременно ингибируя продукцию ИЛ-1 и ФНО-α [3]. Chow и соавторы (2016) сообщают об увеличении секреции ИЛ-6 при наступлении беременности [33]. Исследователи сообщают о положительной корреляции между уровнями ИЛ-6 и материнским ожирением [19], другие исследования противоречат этим выводам [19]. Ряд авторов оценивали уровни ИЛ-6 в сыворотке крови на разных сроках беременности и обнаружили связь в первом триместре. Напротив, Catalano *et al.* и Challier *et al.* [19] обнаружили увеличение ИЛ-6 в III триместре беременности. Этническая принадлежность и ИМТ могут влиять на уровни ИЛ-6 [34].

Фактор некроза опухоли – альфа

Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) – один из самых значимых и изученных цитокинов [35]. ФНО-α вырабатывается главным образом макрофагами. Он влияет на иммунный ответ, воздействуя на выработку других цитокинов, таких как ИЛ-6. Играет ключевую роль на ранних сроках беременности, его продукция увеличивается с гестационным сроком [19]. Вне беременности ожирение характеризуется более высокими уровнями ФНО-α в плазме и жировой ткани и наблюдается снижение этих концентраций с потерей веса [36]. Были представлены результаты исследований, которые не обнаружили никакой связи между ФНО-α и ИМТ у беременных женщин [19]. В противоположность этому, Christian and Porter [37] обнаружили более высокие уровни ФНО-α у па-

циентов с ожирением в каждом триместре беременности. Возраст матери и этническая принадлежность влияют на уровни ФНО-α [19].

С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) – критический медиатор воспаления, продуцируется ФНО-α и ИЛ-6 [40]. В общей популяции СРБ считается маркером будущего хронического заболевания, а у лиц с ожирением его уровни положительно коррелируют с ИМТ [41]. Секретция лептина и адипонектина связана с уровнем СРБ [42]. Несколько исследований указывают на связь между СРБ и эндотелиальной функцией, а также с чувствительностью к инсулину как у беременных, так и у небеременных женщин [19]. Большинство исследований показывают, что с увеличением гестационного срока [19] наблюдается значительное увеличение СРБ. Ожирение также было связано с более высоким уровнем СРБ на разных стадиях беременности [19]. С другой стороны, в продольном когортном исследовании Friis *et al.* [43] выявили снижение уровня СРБ с увеличением гестационного срока и отсутствием связи между ИМТ и СРБ на 36–38-й неделе.

Взаимосвязь ожирения и различных форм тромбофилии остро встает перед акушерами-гинекологами. Проблема актуальна в плане прогноза течения беременности, родов и послеродового периода. Наличие протромботического и провоспалительного статусов у женщин с ожирением является пусковым механизмом возникновения всех патологических изменений, которые неизбежно преследуют пациенток данной группы [44].

Тромбофилия – патологическое состояние организма, характеризующееся нарушением системы свертывания крови вследствие наследственного или приобретенного нарушения системы гемостаза, при котором увеличивается риск развития тромбоза [45]. Следует отметить, что тромбофилия – это только предрасположенность, но не заболевание, клиническую значимость приобретает только при наличии факторов риска – беременность, послеродовой период, прием пероральных контрацептивов и т.д. [46].

Различают две основные группы тромбофилии. Первая группа связана преимущественно с изменениями реологических свойств и клеточного состава крови. Вторая обусловлена первичными нарушениями в системе гемостаза [45].

Абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестируют именно в течение гестационного процесса не только в форме тромбозов, но и в форме типичных акушерских осложнений [47]. Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск тромбообразования увеличивается в 5–6 раз, а риск тромбоэмболических и акушерских осложнений при наличии наследственной и приобретенной тромбофилии возрастает дополнительно [48].

Известно, что нормально протекающая беременность сопровождается изменениями в системе гемостаза, такими как увеличение концентрации большинства факторов свертывания, снижение концентрации и активности основных естественных антикоагулянтов и уменьшение фибринолитической активности плазмы крови. Эти изменения способствуют поддержанию функций плаценты во время беременности и родов, но также могут предрасполагать к развитию тромботических осложнений и плацентарной недостаточности [49]. В течение беременности происходит увеличение концентраций факторов V, VII, VIII, IX, X, XII и фактора фон Виллебранда (vWF). Прогрессивно увеличивается содержание фибриногена, напротив, концентрация факторов XI, XIII (фибриностабилизирующего фактора) имеет тенденцию к снижению [1].

Изучение наследственных дефектов гемостаза позволило утверждать, что они являются базисом для манифестации тромботических событий различных локализаций более чем в 50% случаев [50]. Своевременная и комплексная оценка индивидуального риска тромбозов особенно актуальна в акушерстве. В многочисленных исследованиях было показано, что нарушения маточно-плацентарного кровотока при наследственных и приобретенных тромбофилиях являются важнейшим фактором развития различных акушерских осложнений. Это привычный выкидыш, тяжелые

формы преэклампсии, плацентарная недостаточность, включая синдром задержки роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [50]. Сосудистые осложнения при тромбофилии как на материнской, так и на плодовой поверхности плаценты могут приводить к снижению плацентарной функции, так как частое образование микротромбов в сосудах плаценты вызывает уменьшение функциональной площади поверхности плаценты [1].

Изучение морфологических изменений в плаценте при клинической тромбофилии помогает объяснить физиологическую основу развития неблагоприятных исходов беременности. Тромбоз сосудов плаценты может происходить в материнской части, плодовой части или в промежуточном межворсинчатом пространстве [1, 3]. Разрастание внутренней оболочки артерий и гладкомышечных клеток совместно с повреждением эндотелия сосудов может способствовать развитию тромбоза артерий и инфаркта плаценты. Эти тромбозы приводят к некрозу и кровоизлияниям, которые клинически проявляются как ретроплацентарная гематома и отслойка плаценты [1]. Дети, рожденные от матерей с такими морфологическими изменениями в плаценте, имеют более высокую заболеваемость центральной нервной системы (ЦНС), часто имеют неврологические расстройства, а также признаки задержки психического развития по сравнению с детьми, рожденными от здоровых матерей [1]. Пока нет однозначного ответа, является ли риск патологии плаценты более высоким при материнской или плодовой тромбофилии по отдельности или в сочетании [1]. Некоторыми исследователями также было высказано предположение о возможной роли отцовской тромбофилии в развитии осложнений беременности. Однако эта гипотеза не была подтверждена результатами исследований [1].

Дисбаланс провоспалительных цитокинов, лептина, гомоцистеина совместно с наличием тромбофилии высокого риска и (или) антифосфолипидного синдрома, вовлеченных в процесс формирования плаценты и имплантации, вызывает эндотелиальную дисфункцию во время беремен-

ности. Эти факторы могут оказаться хорошими кандидатами на право быть биомаркерами в развитии акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ожирением и тромбофилией.

Таким образом, проблема влияния сочетания ожирения и тромбофилии в развитии тромботических и акушерских осложнений на течение беременности и родов становится все более актуальной на фоне постоянно увеличивающегося во всех странах количества женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением, и увеличением числа женщин, у которых диагностирована тромбофилия. Рядом исследователей был показан вклад данных патологических состояний в развитие различных осложнений беременности и родов. Осталось много нерешенных вопросов, изучение которых позволит решить проблему и оптимизировать течение беременности и родов у пациенток данной группы. В связи с этим открываются новые перспективы в ведении беременности высокого риска и профилактике акушерских и тромботических осложнений у данной популяции женщин.

Финансирование данной работы не проводилось. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Нестерова Э. А. Оценка роли родильско-пловой тромбофилии в формировании суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности. Автореф. дис. канд. мед. наук. Челябинск; 2017.
- Передеряева Е. Б., Пшеничникова Т. Б., Макацария А. Д. Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом. Практическая медицина. 2013; 7 (76): 31–3.
- Веропотвелян П. Н., Веропотвелян Н. П., Гужевская И. В. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности. Здоровье женщин. 2013; 11: 30–2.
- Пшеничникова Т. Б., Передеряева Е. Б., Дони-на Е. В., Гадаева З. К. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 7 (4): 2–10.
- Разина А. О., Ачкасов Е. Е., Руненко С. Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (1): 3–8.
- Тимошина И. В. Особенности течения родов и послеродового периода у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Автореф. канд. мед. наук. Москва, 2016.
- Spradley F. T., Palei A. C., Granger J. P. Immune Mechanisms Linking Obesity and Preeclampsia. Biomolecules. 2015; 5: 3142–6. DOI: 10.3390/biom5043142.
- Cnattingius S., Villamor E., Johansson S., Bonamy A. E., Persson M., Wikstrom A., et al. (2013) Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery. Journal of the American Medical Association, 2013, 309, 2362–2370. doi.org/10.1001/jama.2013.6295.
- Carlson N. S., Hernandez T. L., Hurt K. J., et al. Parturition dysfunction in obesity: time to target the pathobiology. Reproductive Biology Endocrinology. 2015; 13: 35. http://doi.org/10.1186/s12958-015-0129-6.
- Kramer M. S., Berg C., Abenhaim H. et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209: 449. e1–7.
- Wispelwey B. P., Sheiner E. Cesarean delivery in obese women: a comprehensive review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26 (6): 547–1. DOI: 10.3109/14767058.2012.745506.
- Pellegrinelli V., Carobbio S., Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. 183. Diabetologia. 2016; 59 (6): 1075–8. DOI: 10.1007/s00125-016-3933-4. Epub. 2016 Apr 4.
- Michalakos K., Mintzioris G., Kaprarak A., Tartzis B. C., Goulis D. G. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. Metabolism clinical and experimental. 2013; 62: 457–8.
- Galic S., Oakhill J. S., Steinberg G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol. 2010; 25: 316 (2): 129–9. DOI: 10.1016/j.mce.2009.08.018.
- Чабанова Н. Б., Матвеев С. И., Василькова Т. Н., Трошина И. А. Метаболические нарушения при одипоцитиновом дисбалансе и гестационные осложнения. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (1): 9–16.
- Хромылев А. В. Патогенетические аспекты атеротромботического риска при ожирении и тромбофилии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 3: 45–52.
- Pisto P., Ukkola O., Santaniemi M., et al. Plasma adiponectin – an independent indicator of liver fat accumulation. Metabolism. 2011; 60 (11): 1515–1520.
- Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. Cell Metab. 2016; 23 (5): 770–774.
- Karen Pricilla, Pendelosi Tezotto, Erika Ono, Maria Regina Torloni, Rosiane Mattar, Silvia Daher. Maternal obesity and inflammatory mediators: A controversial association. Am J Reprod Immunol. 2017; 77 (5).
- Meyer BJ, Stewart FM, Brown EA, et al. Maternal obesity is associated with the formation of small dense LDL and hypoadiponectinemia in the third trimester. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 643–652.
- Franco Sena AB, de Oliveira LC, de Jesus Pereira Pinto T, Farias DR, Vaz Jdos S, Kac G. Factors associated with prospective leptin concentrations throughout pregnancy in pregestational normal weight, overweight and obese women. Clin Endocrinol. 2015; 82: 127–135.
- Vong L, Ye C, Yang Z, Choi B, Chua Jr S, Lowell BB. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. Neuron. 2011; 71: 142–144.
- Friedman JM. Leptin and the Regulation of Body Weight. Keio J Med. 2011; 60 (1): 1–9.
- Rosenbaum M, Leibel RL. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans. J Endocrinol. 2014; 223 (1): 83–86. DOI: 10.1530/JOE-14-0358.
- Hamed EA, Zakary MM, Ahmed NS, Gamal RM. Circulating leptin and insulin in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: relation to ghrelin and oxidative stress. Diabetes Res Clin Pract. 2011; 94: 434–441.
- Valsamakis G, Papatheodorou DC, Naoum A, et al. Neonatal birth waist is positively predicted by second trimester maternal active ghrelin, a pro-appetite hormone, and negatively associated with third trimester maternal leptin, a pro-satiety hormone. Early Hum Dev. 2014; 90 (9): 487–2. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2014.07.001.
- Ullman-Wodarczyk I, Izykiewicz T, Galbierz Kwiatkowska E, Maciejewska-Paszek I. Determination of Ghrelin's Role in the Pathogenesis of Pregnancy Induced Hypertension. J Hypertens. 2015; 4: 201. DOI: 10.4172/2167-1095.1000201.
- Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin, Molecular metabolism. 2015; 4 (6): 437–460. doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.005.
- Shimura Y, Ohgusu H, Sato T, Kojima M. Regulation of the Human Ghrelin Promoter Activity by Transcription Factors, NF-κB and Nkx 2.2. Int J Endocrinol. 2015. DOI: 10.1155/2015/580908.
- Takagi K, Legrand R, Asakawa A, Amitani H, François M, Tenuone N, et al. Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. Nat Commun. 2013; 4: 2685.
- 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.
- Christian LM, Porter K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index. Cytokine. 2014; 70: 134–140.
- Chau A, Markley JC, Juang J, Tsen LC. Cytokines in the perinatal period – Part I. Int J Obstet Anesth. 2016; 26: 39–47.
- Hassidakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, et al. Increased maternal serum interleukin-6 concentrations at 11 to 14 weeks of gestation in low risk pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus: development of a prediction model. Horm Metab Res. 2016; 48: 35–41.
- Minuz P, Fava C, Hao S, et al. Differential regulation of TNF receptors in maternal leukocytes is associated with severe preterm preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015; 28: 869–875.
- Illan Gomez F, Gonzalez Ortega M, Orea-Soler I, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-α and interleukin-6 after bariatric surgery. Obes Surg. 2012; 22: 950–5.
- Christian L M., Porter K. Longitudinal changes in serum pro-inflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index. Cytokine. 2014; 70: 134–140.
- Ma X, Yan W, Zheng H, et al. Regulation of IL10 and IL12 production and function in macrophages and dendritic cells. F1000 Research. 2015; 4: 1–29.
- Thaxton J.E, Sharma S. Interleukin10: a multi-faceted agent of pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2010; 63: 482–1.
- Mitrovic M, Ilic T, Stokic E, et al. Influence of glucoregulation quality on C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha level in patients with diabetes type 1. Vojnosanit. Pregl. 2011; 68: 756–1.
- Okuno Y, Sakaguchi K, Komada H, et al. Correlation of serum CRP to plasma glucose ratio with various indices of insulin secretion and diseases duration in type 2 diabetes. Kobe J Med Sci. 2013; 59: 44–3.
- Conroy S. M., Chai W., Lim U., Franke A. A., Cooney R. V., Maskarinec G. Leptin, adiponectin, and obesity among Caucasian and Asian women. Mediators Inflamm. 2011; 11: DOI: 10.1155/2011/253580.
- Fris C. M., Paasche Roland M. C., Godang K., et al. Adiposity-related inflammation: effects of pregnancy. Obesity. Silver Spring. 2013; 21: 124–0.
- Lim C. C., Mahmood T. Obesity in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2015; 29: 309–9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.008.
- Макацария А. Д., Акиншина С. В. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (2): 97–1.
- Галайко М. В., Рыбина О. В., Литвиненко М. С., Климов Ю. В., Альтшулер Б. Ю., Губкин А. В. Тромбофилия и беременность. 2017; 10 (3): 409–2.
- Дубоссарская З. М., Дука Ю. М. Роль генных полиморфизмов в генезе гестационных осложнений у беременных женщин с ожирением. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (4): 6–11.
- Буштырева И. О., Кузнецова Н. Б., Ковалева А. В., Баринова В. В., Сундеева А. Г. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 9 (2): 13–8.
- Townsend D. M. Hematologic complications of pregnancy. Semin Hematol. 2013; 50 (3): 222–231.
- Laricpre G. F., Rossi T., Deaibess Laricpre G. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? J Obstet Gynaecol Res. 2010; 36 (5): 996–2.

Для цитирования: Мухтарова М. М., Абусуева З. А., Хашаева Т. Х. Ожирение и тромбофилия – двойная угроза гестационных осложнений. Медицинский алфавит. 2020; (26): 57–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-57-61>.

For citation: Mukhtarova M. M., Abusueva Z. A., Hashaeva T. Kh. Obesity and thrombophilia as double threat of gestational complications. Medical alphabet. 2020; (26): 57–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-57-61>.

