

Изменения гемостаза у беременных с нарушениями углеводного обмена

Бондарь И.А., Малышева А.С.

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
(ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин)

В данном обзоре сравниваются изменения коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при физиологической беременности с состоянием гемостаза у беременных с нарушениями углеводного обмена (сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, гестационный сахарный диабет).

Ключевые слова: сахарный диабет, беременность, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, коагуляционный гемостаз, эндотелиальная дисфункция

Alterations in hemostasis associated with pregnancy in patients with glycemic disorders

Bondar' I.A., Malysheva A.S.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

In this review we present a comparative analysis of alterations in hemostasis and blood coagulation during normal pregnancy with those in pregnant women with glycemic disorders (diabetes mellitus type 1 and 2, gestational diabetes).

Keywords: diabetes mellitus, pregnancy, vascular-platelet hemostasis, blood coagulation, endothelial function

Различными типами сахарного диабета (СД) страдают около 14% беременных женщин [1]. В настоящее время отмечается рост данной патологии во время беременности, и, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, тенденции к снижению распространенности СД у беременных не наблюдается [1]. Беременные с СД относятся к группе высокого риска в акушерстве и заслуживают особого внимания при ведении беременности [1]. Во всем мире отмечается рост числа беременных с гестационным СД (ГСД). Увеличение числа беременных с данной патологией напрямую связано с ростом заболеваемости СД в мире, улучшением качества диагностики, высоким индексом массы тела женщин репродуктивного возраста, поздним планированием беременности и родов, увеличением сопутствующей патологии. ГСД является наиболее частым нарушением функции эндокринной системы у беременных. Распространенность ГСД в общей популяции в разных странах варьирует от 1% до 14%, составляя в среднем 7% [2]. Распространенность ГСД среди беременных женщин в Европе в 2010 г. достигала 20,7%, а к 2030 г прогнозируется рост ГСД до 49,3% [3]. В России распространенность ГСД не изучалась.

Цель обзора: рассмотреть особенности нарушений гемостаза при физиологической беременности и беременности на фоне синдрома гипергликемии: СД 1 типа (СД1), СД 2 типа (СД2), ГСД.

Залогом физиологического течения беременности является нормальное функционирование системы сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. При патологической беременности, в частности, у беременных с нарушениями углеводного обмена, возникают изменения физиологических адаптационных

механизмов к предстоящей кровопотере в родах [4].

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз первым страдает при любых отклонениях от течения нормальной беременности. Доказано, что при физиологической беременности гемокоагуляционные изменения, связанные с гестационным процессом, поддерживаются фетоплацентарным комплексом [5, 6]. Изменения гемостаза во время беременности являются адаптационным процессом [5], который заключается, главным образом, в возрастании тромбоцитарной активности в III триместре, усилении прокоагулянтных свойств эндотелия, увеличении содержания факторов свертывания крови IX, VIII, VII, X, V, фибриногена, D-димера (специфический продукт расщепления плазмином поперечно-сшитого (нерастворимого) фибрина), снижении концентрации протеина S (витамин К-зависимый одноцепочечный плазменный гликопротеин, является кофактором протеина С) и непосредственно перед родами наблюдается снижение концентрации антитромбина (ингибитор реакций каскада процессов коагуляции) [7]. Уже с 12 недели гестации начинает повышаться концентрация фибриногена плазмы [8]. Увеличение концентрации фибриногена достигает пика в конце беременности (до 4–6 г/л). Ускоренный синтез фибриногена является компенсаторной реакцией в ответ на отложение в сосудах плаценты фибрина под влиянием высокого уровня гестагенов [8–11]. Во II и III триместрах беременности отмечено укорочение времени общей свертываемости крови: активированного времени рекальцификации (ABP) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что, возможно, связано с ростом активности XII, XI, IX, VIII и X факторов, участвующих в образовании фактора Ха по внутреннему пути [12–14].

Т.П. Бондарь и соавт. в 2012 г. выполнено исследование плазменного гемостаза у 152 здоровых беременных. Полученные результаты свидетельствовали об увеличении концентрации фибриногена в плазме до родов и в первые сутки после родов на 80% и его постепенном снижении к пятому дню, незначительном укорочении протромбинового времени и повышении протромбинового индекса до родов, в первые и пятые сутки после родов, в сравнении с показателями в III триместре беременности. Эти данные свидетельствуют об активации внешнего пути свертывания крови во время родов. Параллельно повышению концентрации фибриногена и активности внешнего пути коагуляции повышается и активность внутреннего механизма свертывания крови, что находит отражение в укорочении параметров активированного времени рекальцификации и активированного парциального тромбопластинового времени. К пятому дню после родов эти показатели удлинялись. Активность антитромбина III и протеина С не выходила за рамки референсных границ, но после родов наблюдалось снижение активности антитромбина III на 10%, а протеина С на 20%. Уровень D-димера существенно не менялся до родов и в послеродовом периоде. Отмечена тенденция к снижению XIIa-зависимого фибринолиза в конце беременности и в процессе родов, на пятые сутки активность фибринолиза возвращалась к норме [15].

Основными структурно-функциональными единицами первичного звена гемостаза являются тромбоциты и эндотелий кровеносных сосудов. Эндотелий предотвращает контактную активацию факторов свертывания крови, обладает способностью поддерживать вазомоторный баланс и сосудисто-тканевой гемостаз за счет аутокринных и эндокринных влияний [16, 17]. Эндотелий продуцирует простациклин (PGI_2) — основной ингибитор внешнего пути активации коагуляционного гемостаза; тромбомодулин модулирует тонус гладкомышечных элементов сосудистой стенки [18]. Основным модулятором большинства функций эндотелия считается оксид азота (NO) — самый мощный из всех известных вазодилаторов. На ранней стадии дисфункции эндотелия уровень NO повышается, что говорит о компенсаторной реакции организма, при истощении компенсаторных возможностей организма — снижается. Гипопродукция NO может возникать под действием высоких концентраций глюкозы, липопротеидов низкой плотности и ишемии, что приводит к повышению тонуса сосудов и свертываемости крови. Дисфункция эндотелия приводит к нарушению микроциркуляции и повышенной склонности к тромбообразованию за счет снижения тромборезистентности эндотелия [19] и играет ключевую роль в развитии острых (инфаркт миокарда, инсульт) и хронических осложнений СД [20]. По данным Н.Н.Петрищева, нарушения эндотелия заключаются в дисбалансе между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов, таких как: регуляция системы кровообращения, участие в поддержании сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе

факторов воспаления и их ингибиторов, осуществление барьерной функции [21]. Факторами, вызывающими эндотелиальную дисфункцию у беременных, могут быть цитокины, гипергомоцистеинемия, ишемия/гипоксия тканей, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислипидопроteinемия (гиперхолестеринемия), гипергликемия, гипертензия, эндогенные интоксикации (почечная недостаточность, панкреатит и др.), экзогенные интоксикации (курение и др.) [22–29].

Существует нитрит-редуктазная (L-аргинин/оксид азота) система регенерации оксида азота, роль которой возрастает при дефиците кислорода. Именно этой системе в настоящее время отводится ведущая вазорегуляторная роль в период гестации. Известно, что при нормально протекающей беременности возрастает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что способствует увеличению плазмы и общего объема воды в организме. На фоне активации РААС у беременных отмечается снижение общего периферического сопротивления (ОПСС) и АД, что объясняют как снижением у беременных ответа на вазоконстрикторные пептиды и амины, так и интенсификацией системы L-аргинин/оксид азота, обусловленной повышением уровней плацентарного лактогена, эстрогенов, пролактина, прогестерона [30]. С дисфункцией эндотелия все чаще ассоциируются такие осложнения беременности, как плацентарная недостаточность и гестоз. Системная дисфункция эндотелия может и предшествовать беременности, являясь одним из патогенетических механизмов формирования метаболического синдрома, достаточно распространенного среди женщин репродуктивного возраста (до 20% по данным R. Hough (США)) [30]. Известно, что гормоны гестации формируют инсулинорезистентность. В 2007 г. получены данные, свидетельствующие о том, что при инсулинорезистентности (которая сопровождает беременность) снижено содержание оксида азота и нарушена эндотелийзависимая вазодилатация. Это, возможно, может быть обусловлено подавляющим влиянием свободных жирных кислот (СЖК) на активность NO-синтазы [31]. Дисфункция эндотелия стимулирует выброс эндотелина (с соответствующим развитием гипертензии), тромбоксана, ангиотензина II, тормозит продукцию оксида азота и приводит к ишемии плаценты, присоединению гестоза [32].

Другой важной структурно-функциональной единицей гемостаза являются тромбоциты. Как известно, тромбоциты — это безъядерные фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов, имеющие множество функций и сложный метаболизм. Тромбоциты накапливают и секретируют протеины — фибриноген, фактор Виллебранда, тромбоксан A_2 (TxA_2), 4-й тромбоцитарный фактор, β -тромбоглобулин (β -TG) и тромбоцитарный фактор роста [17]. Антикоагулянтный потенциал эндотелия способствует циркуляции тромбоцитов в неактивном состоянии при физиологической беременности. При нарушении антикоагулянтного потенциала эндотелия происходит адгезия тромбоцитов к поврежденному участку и

их последующая активация [33]. На протяжении беременности отмечается уменьшение количества тромбоцитов, связанное с увеличением объема циркулирующей крови во время беременности и нахождением тромбоцитов в маточно-плацентарном кровотоке [34]. Во время гестационного процесса количество тромбоцитов не выходит за рамки физиологической нормы и к 40-й неделе беременности уровень тромбоцитов достигает $195 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$, при этом отмечено уменьшение продолжительности жизни тромбоцитов [35]. Wallaschofski Н. и соавт. [36] объясняют снижение числа тромбоцитов при физиологической беременности агрегацией тромбоцитов, которая происходит под влиянием прогестерона и пролактина. Эти гормоны способны вызывать агрегацию тромбоцитов без добавления индукторов агрегации. Подобная активность тромбоцитов отмечена Лифенко Р.А. в I–II триместрах, когда агрегация тромбоцитов практически соответствует показателям у небеременных женщин во II фазу менструального цикла, но к III триместру этот показатель может снижаться [37]. Механизмы повышения агрегации тромбоцитов при сахарном диабете у беременных остаются не вполне ясными. Доказано, что увеличение функциональной активности тромбоцитов сопровождается возрастанием содержания кальция в цитоплазме, что индуцирует биосинтез тромбосана кровяными пластинками, повышая их агрегацию [20].

Одним из факторов, влияющих на активацию эндотелиальной дисфункции, является гомоцистеин (ГЦ) [38]. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) может приводить к осложнениям беременности, повышению коагуляционного потенциала крови и нарушению функции эндотелия сосудов [38]. ГГЦ напрямую связана с угнетением синтеза тромбомодулина, понижением активности антитромбина III и эндогенного гепарина, а также с активацией выработки тромбосана А2, что вызывает микротромбообразование и нарушение микроциркуляции. Эти изменения играют существенную роль в патологии спиральных артерий плаценты и развитии акушерских осложнений, связанных с изменением маточно-плацентарного кровообращения [38].

Гипергликемия является наиболее важным фактором дисфункции эндотелия. Механизмы повреждающего действия гипергликемии на сосудистое русло многообразны. Гипергликемия вызывает образование конечных продуктов гликирования белков (КПГ), которые накапливаются в тканях и приводят к активации окислительного стресса [39, 40]. Взаимодействие КПГ со своими рецепторами ведет к увеличению тромбомодулина и также активирует рецепторы интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и ростовых факторов, что вызывает миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [41]. Морфологические изменения сосудистого эндотелия при эндотелиальной дисфункции на фоне диабета характеризуются усилением адгезии лейкоцитов, тромбоцитов и отложением фибрина на поверхности эндотелия, повышенной пролиферацией эндотелиоцитов, увеличением количества многоядерных клеток эндотелия, утолщением базальной мембраны,

увеличением площади поверхности эндотелиоцитов, повышенной текучестью их мембран и увеличением проницаемости капиллярной стенки [21, 42].

По литературным данным, первые признаки эндотелиальной дисфункции у больных СД1 появляются через 5–6 лет от начала заболевания. По данным И.П. Роговой, развитие тяжелой эндотелиальной дисфункции, нарушения тромбоцитарного гемостаза возникают рано, уже при длительности СД1 до 5 лет, и сопровождаются гиперкоагуляцией [43]. Снижение количества тромбоцитов, наблюдаемое при HbA_{1c} более 7,0%, сопровождается повышением агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином, что связано с гликозилированием белков тромбоцитарной мембраны, активацией метаболизма арахидоновой кислоты, приводящих к повышенной активности тромбоцитов. При СД изменяется не только функциональная активность тромбоцитов, но и повышаются факторы коагуляции, уменьшается фибринолитическая активность плазмы, повышается концентрация фибриногена, возрастают протромбиновый индекс и показатель гематокрита [44].

Как известно, возникновение осложнений у беременных с СД1 связывают с гемостатическими и микроциркулярными нарушениями, возникающими вследствие локального образования микросгустков [45, 46], что приводит к развитию дистресса плода, тяжелым формам позднего гестоза, способствует прогрессированию сосудистых осложнений диабета, обуславливает высокую перинатальную заболеваемость и смертность, повышает риск инвалидизации женщин после родов [4]. По данным исследования А. Bronisz и соавт., при обследовании 31 беременной женщины с диабетом и 24 здоровых беременных было выявлено, что у беременных с СД1 без микроангиопатий и хорошим метаболическим контролем, уровень фибриногена и тканевого активатора плазминогена, а также изменения в активности ингибитора активатора плазминогена-1 аналогичны тем, которые встречаются при физиологической беременности. Состояние системы гемостаза у беременных с СД1 в большей мере определяется уровнем гипергликемии, чем длительностью патологического процесса и содержанием холестерина (ХС) [47]. Отмечено, что степень риска гиперкоагуляции у беременных с СД1 зависит от степени нарушения углеводного обмена (HbA_{1c} выше 7,0%), липидного обмена (ХС более 6,5 ммоль/л) и наличия альбуминурии (30–300 мг/сутки) [46]. В настоящее время доказано, что независимо от глубины нарушений углеводного обмена, даже при незначительной гипергликемии мать находится в зоне высокого риска по развитию диабетической фетопатии [48]. В связи с высокой распространенностью нарушений углеводного обмена у беременных, большой интерес представляет изучение нарушений системы гемостаза у беременных с ГСД. Однако, подобных работ мало.

A.G. Gader и соавт. при исследовании системы гемостаза у 152 беременных с ГСД и 100 женщин с физиологической беременностью в III триместре беременности отметили, что изменения гемостаза на фоне ГСД характеризуются более высоким уровнем фибриногена, проте-

ина S, по сравнению с нормальной беременностью [49]. Bin Liu и соавт. [50] показали, что при ГСД при гипергликемии в ворсинах плаценты запускается синтез белка аннексина A2, который в дальнейшем влияет на фибринолиз. У беременных с СД аннексин A2 приводит к повышению активности плазмина и, таким образом, препятствует тромбообразованию [51] (путем связывания тканевого активатора плазминогена и плазминогена [52]).

Таким образом, по данным литературы, у беременных с нарушениями углеводного обмена преобладают нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, которые играют ведущую роль в развитии диабетической фетопатии, приводят к значительным нарушениям адаптации новорожденных в раннем постнатальном периоде.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов при написании данной статьи.

Список литературы

- Джобава ЭМ, Аминтаева ЛА, Алиева ДН. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты. Проблемы репродукции. 2010; (6):98–103.
- Дедов ИИ, Краснопольский ВИ, Сухих ГТ, от имени рабочей группы. Проект Российского консенсуса Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Сахарный диабет. 2012;(2):6–12.
- Болотская ЛЛ, Есаян РМ, Олейник ОВ. 6-й международный симпозиум «Диабет и беременность» Зальцбург, Австрия, 23–26 марта 2011 года. Сахарный диабет. 2011;(2):131.
- Березницкая АГ, Воронин КВ. Состояние системы гемостаза у беременных с сахарным диабетом 1 типа. Таврический медико-биологический вестник. 2012; 15(2 часть 1):34–36.
- Макацария АД, Бицадзе ВО, Акиншина СВ. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений. Руководство для врачей. М: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007. 1064 с.
- Lockwood CJ, Murk W, Kayisli UA, Buchwalder LF, Huang ST, Funai EF, Krikun G, Schatz F. Progesterin and thrombin regulate tissue factor expression in human term decidua cells. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jun;94(6):2164–2170. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0065>
- Баркаган ЗС, Котовщикова ЕФ, Сердюк ГВ. Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии при беременности. Сибирский медицинский журнал. 2004;(5):62–68.
- Hui C, Lili M, Libin C, Rui Z, Fang G, Ling G, Jianping Z. Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases. Arch Gynecol Obstet. 2012 May;285(5):1231–1236. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-2137-x>
- Серов ВН, Макацария АД. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. Москва: Медицина; 1987. 288 с.
- Полякова ВА, Галян СЛ, Леонова ОП. К механизму связи перекисного окисления липидов и гемостаза. Научный вестник ТГМА. 1999; (2):38–42.
- Шаповалов ПЯ. Влияние эстрогенов и гестагенов на гемостаз в эксперименте. В книге: Влияние эстроген-гестагенных препаратов на гемостаз при клиническом применении в гинекологии. Тюмень; 1999. С. 34–36.
- Баркаган ЗС. Уроки ДВС-синдрома: основные закономерности патогенеза, развития ведущих субсиндромов и обоснование однонаправленной контролируемой терапии. Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза: Труды проблемной комиссии при межведомственном научном совете по гематологии и трансфузиологии РАМН. Барнаул; 2000. С.143–147.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. Thromb Res. 2004;114(5–6):409–414.
- Liu XH, Jiang YM, Shi H, Yue XA, Wang YF, Yang H. Prospective, sequential, longitudinal study of coagulation changes during pregnancy in Chinese women. Int J Gynaecol Obstet. 2009 Jun;105(3):240–243. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.01.035>
- Бондарь ТП, Муратова АЮ, Цатурян ЕО. Динамика показателей плазменного гемостаза у женщин с тромбогенными осложнениями беременности и родов. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8(3):720–723.
- Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovasc Diabetol. 2006 Feb 23;5:4.
- Ефремов АП, Самсонова ЕН, Пустоветова МГ, Сафронов ИД. Патология системы гемостаза. Новосибирск; 2011. С. 6–7.
- Сидельникова ВМ, Кирющенков ПА. Гемостаз и беременность. М: Триада – X; 2004. 208 с.
- Власова СП, Ильченко МЮ, Казакова ЕБ, Калакутский ЛИ, Комарова МВ, Лебедев ПА, Лебедева ЕП, Максимова ЛН, Соболева ЕВ. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия. Самарский Государственный Медицинский Университет. «ОФОРТ». Самара; 2010. С. 8–11.
- Меньщикова ЕБ, Зенков НК, Ланкин ВЗ, Бондарь ИА, Труфакин ВА. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008. С. 110–121.
- Петрищев НН. Дисфункция эндотелия. Ст-Петербург; 2003. С. 34–114.
- Вотякова ОИ, Рывкин АИ, Тонеева АЮ. Функциональные особенности эндотелиальной выстилки сосудов у детей с сахарным диабетом 1 типа. Вестник новых медицинских технологий. 2006; XIII(1):166–167.
- Демидова ТЮ, Аметов АС, Смагина ЛВ. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с артериальной гипертензией. Consilium medicum. 2006; 10(4):21–30.
- Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and pre-eclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast micro particles. J Immunol. 2007 May 1;178(9):5949–5956.
- Мондоева СС, Суханова ГА, Подзолкова НМ. Эндотелиальная дисфункция – дополнительный фактор развития синдрома потери плода у пациенток с тромбофилией. Пути коррекции. Проблемы репродукции. 2009; (6):65–67.
- Трунов АН, Пекарев ОГ, Горбенко ОМ, Шваюк АП, Обухова ОО, Шубина ВИ, Трунова ЛА. Нарушения баланса цитоклинов и активность перекисного окисления липидов при позднем гестозе. Бюллетень сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011; 31(1):78–82.

27. Chaouat G, Ledée-Bataille N, Dubanchet S. Imbalance of serum T helper 1- and 2-type cytokines in preeclampsia and gestational hypertension. *Reprod Biomed Online*. 2007; 14 (2):256–266.
28. Маянская СД, Антонов АР, Попова АА, Гребенкина ИА. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. *Казанский медицинский журнал*. 2009; 90(1):32–37.
29. Черкашин ДВ. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции. *Клинические лекции*. [20 нояб. 2008]. Режим доступа: www.cardiosite.ru.
30. Ли ОА. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации у беременных с метаболическим синдромом. *Вестник Санкт-Петербургского Университета. Акушерство и Гинекология*. 2009; 11(2):183–192.
31. Мычка ВГ, Чазова НВ, Флегонтова ВЕ, Нижник ВЕ. Преддиабет, диабет типа 2 и сердечно-сосудистая патология. *Фарматека*. 2007; (11):30–35.
32. Соколов ЕИ, Манухин ИБ, Мочалов АА, Невзоров ОБ. Нарушение в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом. *Лечащий врач*. 2011; (3):43–47.
33. Макацария АД, Мищенко АЛ, Бицадзе ВО, Маров СВ. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. М: Триада-Х; 2002. С. 52–336.
34. Justus B, Siegert G, Tieber O. Changes in the blood coagulation and fibrinolysis system in the course of normal pregnancy. *ZtrblGynacol*. 2002; 114(4): 165–170.
35. Яговкина НВ, Хлыбова СВ, Циркин ВИ. Спонтанная агрегация тромбоцитов при физиологической и осложненной гестозом беременности. *Нижегородский медицинский журнал*. 2006; (6):116–118.
36. Wallaschofski H, Kobsar A, Sokolova O, Siegemund A, Stepan H, Faber R, Eigenthaler M, Lohmann T. Differences in platelet activation by prolactin and leptin. *Horm Metab Res*. 2004 Jul;36(7):453–457.
37. Лифенко РА, Гаспарян СА, Чотчаева СМ. Особенности морфофункционального статуса тромбоцитов в структуре синдрома гестационной дизадаптации системы гемостаза. Сб. «Цитометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты». Москва; 2009. С. 55–56.
38. Абрамченко ВВ. Фармакотерапия гестоза. Ст-Петербург: Спецлит; 2005. 84 с.
39. Pallardo LF, Herranz L, Martín-Vaquero P, García-Ingelmo T, Grande C, Jañez M. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in women with prior gestational diabetes are associated with a different cardiovascular profile. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2318–2322.
40. Conway DL, Langer O. Effects of new criteria for type 2 diabetes on the rate of postpartum glucose intolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Sep;181(3):610–614.
41. Аметов АС, Соловьева ОЛ. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции. *Русский медицинский журнал*. 2011; (27):1694–1699.
42. Федорова МВ, Краснопольский ВИ, Петрухин ВА. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. М; 2001. с. 37–82.
43. Рогова ИП. Влияние клинко-биохимических, генетических, гемостатических факторов на развитие диабетической нефропатии у больных сахарного диабета 1 типа. Автореферат на соискание ученой степени к.м.н. Новосибирский государственный медицинский университет. Новосибирск; 2006. С. 5–20.
44. Кретова ЕЮ. Нарушения системы гемостаза в различные возрастные периоды у больных сахарным диабетом [диссертация]. Сибирский государственный медицинский университет. Томск; 2008.
45. Атаманов ВМ, Яковлева ГЯ, Терещенко ИВ. Нарушение системы гемостаза при сахарном диабете. *Омский научный вестник*. 2003; (3):58–62.
46. Киричук ВФ, Ребров АП, Россосанская СИ. Функции эндотелия сосудистой стенки. Тромбоз, гемостаз и реология. 2005; (2):23–29.
47. Bronisz A, Rosc D, Bronisz M, Szymanski W, Junik R. Coagulation and fibrinolysis variables in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Med Sci Monit*. 2008 Nov;14(11):CR574–579.
48. Краснопольский ВИ, Петрухин ВА, Бурумкулова ФФ. Гестационный диабет: новый взгляд на старую проблему. *Акушерство и гинекология*. 2010; (2):3–6.
49. Gader AG, Khashoggi TY, Habib F, Awadallah SB. Haemostatic and cytokine changes in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2011 May;27(5):356–360. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2010.495241>
50. Liu B, Xu Y, Voss C, Qiu FH, Zhao MZ, Liu YD, Nie J, Wang ZL. Altered Protein Expression in Gestational Diabetes Mellitus Placentas Provides Insight into Insulin Resistance and Coagulation/Fibrinolysis Pathways. *PLoS One*. 2012;7(9):e44701. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0044701>
51. Ishii H, Yoshida M, Hajjar KA, Tanaka A, Yasukochi Y, Shimokado K, Numano F. Potential role of recombinant annexin II in diabetic vascular injury. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Dec;947:308–311.
52. Falcone DJ, Borth W, Khan KM, Hajjar KA. Plasminogen-mediated matrix invasion and degradation by macrophages is dependent on surface expression of annexin II. *Blood*. 2001 Feb 1;97(3):777–784.

Бондарь Ирина Аркадьевна

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии, ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

E-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

Малышева Анна Сергеевна

аспирант кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск