
ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С АЛИМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ТИПОМ ОЖИРЕНИЯ

О.В. Аршинова, О.А. Кузнецова, Т.В. Смирнова

Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

В данном обзоре проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по исследованию механизма развития и диагностики осложнений у беременных с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, гестоз, диагностика, лептин, плацентарный фактор роста

Проблема ожирения становится все более актуальной для всего человечества. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 г. половина взрослого населения планеты будут страдать от ожирения. Частота ожирения среди беременных в странах Западной Европы и США колеблется от 6 до 25%, а в России достигает 25% (Bellver J. 2011 г.) Частота осложнений беременности и родов у женщин с ожирением не имеет тенденции к снижению и находится в диапазоне от 32,1 до 83%, в связи с чем актуальность дальнейшего изучения данной проблемы сохраняет высокую значимость (Головченко О.В., 2010; Савельева Г.М., 2010; Marshall N.E., 2012).

Ожирение является неблагоприятным фоном для развития беременности, вне зависимости от степени выраженности ожирения. В III триместре у каждой второй пациентки развивается гестоз, у каждой третьей — угроза преждевременных родов, задержка роста плода, инфекции мочевыводящих путей и гестационный сахарный диабет. Интранатальные осложнения: преждевременный разрыв плодных оболочек, первичная и вторичная слабость родовой деятельности, дистоция плечиков, повышается риск неблагоприятных перинатальных исходов [12].

В современном мире ожирение является серьезной медико-социальной и, конечно, экономической проблемой. До настоящего времени механизмы, лежащие в основе взаимосвязи ожирения с развитием гестационных осложнений, до конца не изучены [6].

Было выяснено, что ожирение вызывает слабый хронический воспалительный ответ «мета-воспаление» [11]. Физиологическая беременность ассоциирована с инсулинорезистентностью и повышением уровня цитокинов, следовательно, ожирение во время беременности усиливает проявление «мета-воспаления». Процесс воспаления негативно сказывается на секреции инсулина, чувствительности периферических тканей к инсулину, метаболизм липидов [6].

Жировая ткань обладает метаболической активностью, и продуцирует провоспалительные цитокины, которые усиливают периферическую инсулинорезистентность [2; 10]. Инсулин стимулирует накопление липидов в жировой ткани, при воспалении жировая ткань менее чувствительна к инсулину, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот в крови [5].

При ожирении отмечаются нарушения метаболизма липидов. Повышение уровня свободных жирных кислот в комбинации с гипертриглицеридемией и гиперхолестеринемией стимулирует оксидативный стресс, наблюдаемый при ожирении. Более того, гиперлипидемия может также прямо и опосредованно способствовать развитию сосудистой дисфункции при ожирении [6].

Понятие «метаболический синдром» (МС) включает в себя ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию, гипергликемию или инсулинорезистентность, микроальбуминурию [18]. Инсулинорезистентность, являющаяся основным патогенетическим фактором МС, может обуславливать развитие эндотелиальной дисфункции посредством угнетения синтеза и высвобождения как оксида азота, так и простаглицлина в эндотелии, а также повышения синтеза и биодоступности эндотелина-1.

Нарушение синтеза оксида азота играет центральную роль в патофизиологии заболеваний сосудов, так как помимо вазодилаторной активности, оксид азота ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижает проницаемость сосудистой стенки и ингибирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток. Глюкозотоксичность, липотоксичность, хронический провоспалительный статус также играют роль в развитии эндотелиальной дисфункции, возможно, посредством механизмов, связанных с активацией ядерного фактора каппа- β и других факторов транскрипции, и усиливают инсулинорезистентность, способствуя развитию дальнейших метаболических нарушений [22].

Инсулинорезистентность, наблюдаемая у беременных с ожирением, является не только пусковым фактором развития гиперинсулинемии и сахарного диабета, но и рассматривается как самостоятельный патогенетический вариант развития нефропатии и хронического заболевания почек [9].

Исходя из исследований ряда авторов, у пациентов с МС, особенно при наличии нарушенной толерантности к углеводам, наличием абдоминального ожирения, отмечается повышение агрегации и адгезивной способности тромбоцитов, как спонтанной, так и стимулированной. Объясняется это нарушением аффинности и/или снижением числа гликопротеиновых рецепторов к адгезивным протеинам на поверхности тромбоцитов; повышением активности фибриногена, нарушением метаболизма и структуры мембран тромбоцитов и изменениями в интратромбоцитарных сигнальных путях [6].

Особую роль в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением следует уделить гормонам жировой ткани.

Было выяснено, что плацента человека продуцирует лептин, резистин [7], также в ней обнаружены рецепторы лептина и адипонектина, что позволяет исследовать их влияние в качестве регуляторов функции трофобласта при имплантации.

Данные о функциях лептина были представлены на 23-м конгрессе ФЕБО (Федерация Европейских Биохимических Обществ) в Базеле (Швейцария) в августе 1995 г. В пленарной лекции J.M. Friedman сформулировал постулат: белок ОВ (лептин) секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах в зависимости от потребностей организма и действует как гормон, контролирующей массу жировой ткани.

Лептин играет важную роль в регуляции метаболизма и функции нейроэндокринной системы, включая гипофиз, гипоталамус, надпочечники, иммунную систему. Лептин, продуцируемый адипоцитами, взаимодействует с длинной изоформой лептинового рецептора L_{Rb} в ядрах гипоталамуса, активируя обмен веществ, тонус симпатической нервной системы, функции щитовидной железы, синтез половых гормонов и гормонов роста [17].

Было выяснено, что лептин способствует внедрению трофобласта путем модуляции различных факторов роста трофобласта, в том числе интерлейкина-1 (ИЛ-1) и эстрадиола 17β. Дополнительные лабораторные исследования изучали влияние лептина на ангиогенез и предположили возможную причастность данного адипоцитокина к процессу формирования новых плацентарных сосудов [18].

Уровень лептина в сыворотке крови, как правило, связан с массой жировой ткани и коррелирует с индексом массы тела как у небеременных, так и беременных женщин. Концентрация лептина значительно увеличивается в ранние сроки беременности: его уровень на 30% выше в первые 12 недель беременности по сравнению с небеременными и снижается до прегестационных концентраций сразу после родов. Плацента выделяет большое количество мРНК лептина на всех сроках беременности [13]. Исследование V.K. Misra (2011) было первым четко продемонстрировавшим, что избыточная масса тела/ожирение женщин до беременности определяют качественно иной профиль лептина в течение беременности, по сравнению с беременными без избытка массы тела/ожирения. Избыток массы тела и ожирение авторы определяли индексом массы тела $> 26,0 \text{ кг/м}^2$.

Обнаружено, что материнский уровень лептина в сыворотке пропорционален увеличению веса с самого начала беременности. Кроме того, в соответствии с несколькими предыдущими исследованиями на меньших когортах женщин выявлено, что концентрация сывороточного лептина значительно увеличилась с увеличением срока беременности в обеих группах [15]. У женщин с избыточной массой тела/ожирением уровень лептина в сыворотке был значительно выше, чем у беременных с нормальной массой тела [14].

Исследования выявили увеличение уровня лептина при гестационном сахарном диабете (ГСД). Гестационный сахарный диабет — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД [3]. Гиперлептинемия на ранних сроках беременности прогнозирует повышенный риск развития ГСД на поздних сроках беременности и не зависит от наличия ожирения у матери. Так, C. Qiu и соавт. (2004) [19] исследовали 823 женщины в период с 13 недель беременности до родов. Женщины с концентрацией лептина $> 31,0 \text{ нг/мл}$ на 13 неделе беременности имели 4,7-кратное увеличение риска ГСД по сравнению с женщинами с уровнем лептина $< 14,3 \text{ нг/мл}$. Тем не менее, некоторые исследователи наблюдали снижение или отсутствие изменения концентрации лептина в сыворотке крови женщин с ГСД. Эти расхождения могут быть частично связаны с различиями в тяжести ГСД или этническими особенностями.

Также лептин оказывает немаловажную роль в развитии и исходах преэклампсии (ПЭ). Так, уровень мРНК лептина увеличивается в плаценте у женщин

с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными. Кроме того, в большинстве исследований было показано повышение уровня циркулирующего лептина при ПЭ еще до клинического начала заболевания [21].

Увеличение концентрации лептина на каждые 10 нг/мл связано с 30% увеличением риска ПЭ.

Так как лептин подавляет апоптоз трофобластических клеток, который происходит во время ПЭ, также является мощным фактором ангиогенеза, повышение его плацентарного уровня может совместно с другими факторами, такими как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), приводить к увеличению притока крови к плаценте путем неоваскуляризации. В лабораторных исследованиях на клетках синцитиотрофобласта человека продемонстрировано, что лептин участвует в регуляции плацентарных переносчиков нутриентов. Основываясь на этих выводах, было высказано предположение, что гиперлептинемия при ПЭ является компенсаторной реакцией на увеличение доставки питательных веществ к плаценте [18].

Все больше исследователей считают временем формирования основы тяжелых гестационных осложнений момент миграции цитотрофобласта (когда происходит торможение миграции трофобласта в спиральные артерии матки, и формируется недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта) [16].

Проангиогенные факторы роста влияют на функцию репродуктивной системы женщины, участвуя в поддержании нормального состояния сосудистой стенки, а также в ангиогенезе, правильном формировании и развитии плаценты [3]. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), известный ранее как фактор сосудистой проницаемости, впервые выделен и описан в 1983 г. Senger и соавт. Ростовый фактор вырабатывается эндотелиальными и гладкомышечными клетками, фибробластами, лейкоцитами. Он принадлежит к семейству тромбоцитарных факторов роста и является единственным специфическим митогеном эндотелиальных клеток, стимулируя их рост и подавляя апоптоз. Кроме того, VEGF увеличивает проницаемость сосудов во многих тканях, что позитивно отражается на ангиогенезе [1; 13].

Плацентарный фактор роста является одним из основных членов семейства ангиогенных факторов, на 53% он идентичен VEGF. У небеременных женщин он определяется в крови в небольших концентрациях ($44 \pm 4,7$ пг/мл), при беременности его уровень существенно возрастает с последующим снижением после 28—30 недель беременности [8]. В основном PlGF выделяется эндотелиальными клетками, однако миоциты стенки сосудов, лейкоциты, нейроны, клетки костного мозга, легких, щитовидной железы, многие опухолевые клетки также ответственны за его продукцию [1; 20]. Показано, что выраженность гипоксии негативно влияет на экспрессию ростового фактора в плацентарной ткани, при нарастании гипоксии возможно снижение его выделения на 75%. Роль PlGF в механизмах сосудистого повреждения при гестозе до конца не уточнена. Известно, что он влияет на мобилизацию мезенхимальных эндотелиальных клеток-предшественни-

ков, участвующих в ангиогенезе. Кроме того, фактор роста регулирует пролиферацию клеток цитотрофобласта в I триместре беременности, прямо или косвенно участвует в образовании и росте сосудов, может влиять на сосудистую проницаемость.

Апоптоз эндотелиальных клеток — физиологический процесс, необходимый для нормального развития сосудистой сети плаценты путем регулирования ангиогенеза и ремоделирования сосудов. Нарушение баланса между этими факторами приводит к патологической выраженности одного из механизмов ангиогенеза и нарушению нормального строения сосудистой сети плаценты [20].

Концентрация PlGF при нормально протекающей беременности постепенно нарастает начиная с 15-й недели, достигает максимума на 28—32 неделе, а затем сходным образом снижается. Уровень PlGF в сыворотке пациенток с преэклампсией статистически значимо ниже по сравнению с неосложненными преэклампсией беременностями [4].

При проведении ультразвукового исследования у беременных с ожирением наиболее значимым осложнением со стороны плода у всех обследованных беременных являлась задержка роста плода (ЗРП) как проявление плацентарной недостаточности (ПН). ЗРП преимущественно диагностировалось в III триместре гестации. Также для беременных с ожирением в отличие от группы женщин с нормальной массой тела также характерно более раннее выявление признаков хронической гипоксии плода [6].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что в последние годы проведена большая научно-исследовательская работа по изучению проблемы развития осложнений гестации у женщин с ожирением. Однако анализ представленных материалов позволяет сделать вывод, что отдельные важные аспекты данной проблемы исследованы недостаточно. Такой аспект, как изменение концентрации PlGF в зависимости от уровня лептина в сыворотке крови, степени ожирения, срока беременности и выраженности биохимических параметров крови, не изучался. Также мы считаем, что уделено недостаточное внимание оценке состояния кровообращения в системе «мать—плацента—плод» у беременных с ожирением в зависимости от выше перечисленных факторов. Изучение данной проблемы позволит разработать новый алгоритм диагностики и своевременной коррекции осложнений гестации у женщин с алиментарно-конституциональным типом ожирения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- [1] Atzeni I. et al. Placental growth factor (PLGF): correlations with placental function. *Int. J. Gyn. Obst.* 2012. Vol.119 (Suppl.3). P.782—783.
- [2] Banoo E., Sharifi F., Badamchizadeh Z. et al. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus. *J. Diabetes Metab Disord.* 2013.
- [3] Dedov I.I., Shestakova M.V., Aleksandrov A.A. Algorithms of specialized medical care to patients with diabetes. *Diabetes mellitus.* 2011. No. 5.

- [4] Dubovoy A. Prospects for studying biomarkers predictor of preeclampsia and its complications. *Young scientist Bulletin*. 2012. No. 1.
- [5] Heerwagen M.J., Miller M.R., Barbour L.A. et al. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. Vol. 299. Iss. 3. P. 711—722.
- [6] Hromylev A.V. Metabolic syndrome and pregnancy. *Obesity and Metabolism*. 2014. No. 2. P. 3—7.
- [7] Kozyreva E.V., Davidian L.Y. Role of growth factors in the pathogenesis of infertility and miscarriage. *Modern problems of science and education*. 2015. No. 4. P. 444.
- [8] Igitova M.B., Dmitrienko G.V. Prediction of adverse perinatal outcomes-based growth factor placenta. *Mother and Child in the Kuzbass*. 2014. No. 4, Iss. 59.
- [9] Ignatko I.V., Shcherbakova G., Miryuschenko M. Prognozirovanie perinatal complications in pregnant women with overweight and obesity. *Journal of International Research Journal of R*. 2014. Vol. 8. Iss. 3[27]. P. 25.
- [10] Litvinova L.C., Kirienkova E.V., Gazatova N.D. et al. Features cytokine ability of peripheral blood mononuclear cells of patients with metabolic syndrome. *Cytokines & inflammation*. 2013. No. 3. P. 1.
- [11] Lumeng C.N., Saltiel A.R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. Iss. 6. P. 2111—2117.
- [12] Makarov I.O., Borovkov E.I., Abramov M.Yu. The course of pregnancy and childbirth in women with obesity. *Journal of Obstetrics, Gynecology and reproduction*. 2011. Vol. 5. P. 27.
- [13] Muona K. Safety of VEGF gene therapy in cardiovascular diseases. Dissertations in Health Sciences. Publications of the University of Eastern Finland (Department of Biotechnology and Molecular Medicine). 2013.
- [14] Miehle K., Holger S., Fasshauer M. et al. Adiponectin and other Adipokines in Gestational Diabetes Mellitus and Pre-eclampsia. *Clin. Endocrinol.* 2012. Vol. 76. Iss. 1. P. 2—11.
- [15] Misra V.K., Trudeau S. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy. *Obesity*. 2011. Vol. 192. P. 416—421.
- [16] Obstetrics: National guide. 2nd edition revised and enlarged. Ed. by G.M. Savelieva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. GEOTAR-Media. 2015.
- [17] Peredereeva E.V. Hormone Leptin and reproduction problems. *Malignant tumors Magazine*. 2012. Vol. 2. Iss. 1. P. 1—5.
- [18] Petunina N.A., Cousin I.A. Role hormones adipose tissue in the development of complications of pregnancy in obese women. *Obesity and Metabolism*. 2013. Vol. 1 P. 3—8.
- [19] Qiu C., Williams M.A., Vadachkoria S. et al. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*. 2004. Vol. 103. P. 519—525.
- [20] Chalid M. The dynamics of angiogenic factors, endothelial and placental dysfunction in maternal plasma and placental expression of early and late onset preeclampsia; possibility of combining the classification diagnosis and the onset of preeclampsia based on angiogenic factors. *Int. J. Gyn.* 2012. Vol. 119 (Suppl. 3). P. 308.
- [21] Samolis S., Papastefanou I., Panagopoulos P. et al. Relation between first trimester maternal serum leptin levels and body mass index in normotensive and pre-eclamptic pregnancies — role of leptin as a marker of pre-eclampsia: a prospective case-control study. *Gynecological Endocrinology*. 2010. No. 26. P. 338—343.
- [22] Walsh J.M., McGowan C.A., Byrne J.A. The association between TNF- α and insulin resistance in euglycemic women. *Cytokine*. 2013. Vol. 64. Iss. 1. P. 208—212.

**FORECAST OF DEVELOPMENT
OF GESTATIONAL COMPLICATIONS IN WOMEN
WITH ALIMENTARY-CONSTITUTIONAL OBESITY TYPE**

**O.V. Arshinova, O.A. Kuznetsova,
T.V. Smirnova**

Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklay str., 6, Moscow, Russia, 117198

In this review, there is the analysis of domestic and foreign literature on the study of mechanism and diagnosis of complications in pregnant women with obesity.

Key words: obesity, preeclampsia, diagnostics, leptin, placental growth factor