

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Леваков С.А.<sup>1</sup>, Боровкова Е.И.<sup>1</sup>, Щеголев А.И.<sup>2</sup>, Мартынова И.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ ГКБ № 20 Департамента здравоохранения г. Москвы, 129327, Москва

Для корреспонденции: Боровкова Екатерина Игоревна — д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, katanikitina@mail.ru

*Обследованы 685 пациенток с ожирением и метаболическим синдромом. Выявлены особенности развития акушерских осложнений, разработаны их прогностические критерии. По триместрам беременности определена специфика изменений углеводного и жирового обмена, показателей гемостаза, гормонального профиля, оценена функция почек, выявлены особенности эндотелиальной дисфункции, плацентации и васкулогенеза.*

*Ключевые слова:* беременность; метаболический синдром; ожирение; преэклампсия; угроза прерывания беременности; инсулинорезистентность.

*Для цитирования:* Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014; 1 (2): 19—25.

### CLINICAL LABORATORY REGULARITIES OF PREGNANCY COURSE IN PATIENTS WITH OBESITY AND THE METABOLIC SYNDROME

Levakov S.A.<sup>1</sup>, Borovkova E.I.<sup>1</sup>, Shchegolev A.I.<sup>2</sup>, Martinova I.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Setchenov First Moscow Medical University, Moscow, Russian Federation, 119991; <sup>2</sup>V.I. Kulakov Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation, 117997; <sup>3</sup>Municipal Clinical Hospital No. 20, Moscow, Russian Federation, 129327

Address for correspondence: katanikitina@mail.ru. Borovkova E.I.

*A total of 685 pregnant patients with obesity and the metabolic syndrome were examined. The characteristic obstetrical complications were detected and the relevant prognostic criteria were defined. The time course of carbohydrate and lipid metabolism, hemostasis, hormonal profiles, and renal function during gestation was evaluated. Specific features of endothelial dysfunction, placentation, and vasculogenesis were detected.*

*Key words:* pregnancy; metabolic syndrome; obesity; pre-eclampsia; threatened abortion; insulin resistance.

*Citation:* Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2014; 1 (2): 19—25. (In Russ.)

В 2013 г. во всем мире число людей, страдающих ожирением, превысило 500 млн: 205 млн мужчин и 297 млн женщин. Количество людей с избыточной массой тела оценивается приблизительно в 1 млрд и неуклонно увеличивается. Ожирение само по себе является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, репродуктивных нарушений и онкологической патологии [1, 2]. Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность метаболических, гормональных и клинических нарушений, развивающихся преимущественно на фоне абдоминального типа ожирения. Распространенность МС среди взрослого населения России достигает 20%, а его частота у беременных колеблется от 5 до 15% [2—5].

Частота осложнений беременности и родов у женщин с ожирением составляет от 32,1 до 83%, однако их патогенез изучен не окончательно.

**Цель** нашего исследования — разработка клинико-лабораторных закономерностей течения беременности у женщин с ожирением и МС.

#### Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование на базе родильных домов № 27 и 11. Сформировано

5 групп наблюдений ( $n = 684$ ). В 1-ю группу включены 284 пациентки с ожирением 1-й степени (индекс массы тела (ИМТ) 30—34,9 кг/м<sup>2</sup>), во 2-ю группу — 132 беременные с ожирением 2-й степени (ИМТ 35—39,9 кг/м<sup>2</sup>), в 3-ю группу — 76 пациенток с ожирением 3-й степени (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>), в 4-ю группу — 92 женщины с различной степенью ожирения и лабораторными признаками МС, 5-я группа состояла из 100 женщин с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>. Критериями включения пациенток в исследование служили: ожирение 1—3-й степени, возраст от 20 до 40 лет, одноплодная беременность до 10 нед. Критериями исключения из исследования стали сахарный диабет (СД) и подтвержденная патология системы гемостаза.

Антропометрические показатели пациенток сформированных групп представлены в табл. 1.

В группе беременных с МС преобладали женщины с ожирением 2-й степени ( $n = 50$ ), 1-я степень ожирения выявлена у 33 пациенток, а 3-я степень — у 9.

В структуре экстрагенитальных заболеваний артериальная гипертензия (АГ) чаще выявлялась у беременных с ожирением 2—3-й степени и с МС (10,6, 23,68 и 9,78%), чем у женщин с ожирением 1-й степени (2,81%). Нейроциркуляторная дистония по гипертони-

ческому типу (19,73 и 31,52%) и варикозное расширение вен нижних конечностей (42,1 и 19,56%) отмечены у женщин с ожирением 3-й степени и с МС.

Возраст менархе составил от 10,5 до 12,5 года. У женщин с ожирением 2 и 3-й степени и с МС достоверно чаще встречалась дисфункция яичников (22,72, 30,26 и 22,82%). Около 1/3 всех пациенток были первобеременными, среди остальных преобладали повторнородящие женщины. Анализ исходов предыдущих беременностей показал, что у женщин с ожирением 2-й, 3-й степени и с МС чаще встречались преждевременные роды (11,53, 11,53 и 16,27%). Кесарево сечение выполнено в каждом 5-м случае (21,15, 30,76 и 24,32% соответственно).

Комплексное обследование беременных включало определение ИМТ Кетле при первом визите с его интерпретацией согласно рекомендациям ВОЗ. По общепринятым методикам [2, 6, 7] в каждом триместре были изучены показатели липидного, углеводного обмена и инсулинорезистентности (ИР), уровень гликированного гемоглобина, показатели гормонального фона (альдостерон, ангиотензин 1, ренин), системы гемостаза, продукции PAI-1, факторов роста (VEGF-A, PlGF и sFlt-1), функции почек (микроальбуминурия и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам Кокрофта—Голта и MDRD), данные морфологического и иммуногистохимического исследования плацент. При обработке полученных результатов использовали методы описательной и вариационной статистики с применением линейного регрессионного анализа.

## Результаты и обсуждение

Выявлены закономерности течения беременности и родов у пациенток с ожирением и МС. В I триместре превалировал ранний токсикоз (84,45—95,64%) со среднетяжелым течением (38,15%). Определена прямая зависимость тяжести течения раннего токсикоза от ИМТ ( $r_s = 0,9$  при  $p < 0,005$ ). Вторым по распространенности осложнением I триместра была угроза прерывания беременности, выявляемая с частотой от 35,56% в группе женщин с ожирением 1-й степени до 63,15% у беременных с МС. Доказана прямая зависимость частоты развития угрозы прерывания беременности от ИМТ ( $r_s = 0,87$  при  $p < 0,005$ ). У пациенток с клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности отмечено снижение продукции прогестерона. Наименьший уровень продукции прогестерона выявлен в группах женщин с ожирением 3-й степени

и МС (до  $99,03 \pm 14,62$  нмоль/л), что послужило основанием для назначения гестагенной поддержки. Все пациентки с угрозой прерывания беременности получали дидрогестерон в дозе 20 мг/сут до 14—18 нед, что позволило предотвратить ранние потери беременности и продолжить исследование.

Течение II триместра характеризовалось развитием легкой преэклампсии в группах женщин с ожирением 2-й, 3-й степени в 15,9 и 26,31% случаев соответственно, а при наличии МС — в 29,34%. Компенсированная форма плацентарной недостаточности (ПН) диагностирована у каждой 6-й (15,15%) пациентки с ожирением 2-й степени и МС и у каждой 4-й (22,36%) беременной с ожирением 3-й степени. Нарушение маточно-плацентарного кровотока соответствовало IA степени, критических изменений плодового кровотока не было. Задержка роста плода (ЗРП) в 22—24 нед была выявлена у 6,33, 6,81, 7,89, 6,53 и 2% пациенток соответственно по группам с преобладанием плодов с асимметричной формой ЗРП I степени во всех наблюдениях.

Суммарная частота гестационного сахарного диабета (ГСД) составила 5,47%, достигая в группе пациенток с МС 14,13%. Частота ГСД в группе пациенток с ожирением 2-й и 3-й степени составила 4,54 и 7,89% соответственно.

Третий триместр характеризовался развитием легкой преэклампсии у беременных с ожирением 1-й степени в каждом 3-м наблюдении, у женщин с ожирением 2-й степени — в каждом 2-м случае, у беременных с ожирением 3-й степени и с МС — в 60 и 64,83% случаев соответственно. ПН в подгруппах диагностирована у 28,87—86,66% пациенток, преимущественно у женщин с ожирением 3-й степени (86,66%), нарушение маточно-плацентарного и плодового кровотока выявлено у 13,02, 18,93, 40, 38,46 и 8% пациенток соответственно. Частота ЗРП в 30—34 нед почти в 2 раза превышала распространенность данного осложнения во II триместре. Во всех группах отмечалось преобладание плодов с асимметричной и смешанной формой ЗРП I степени. Достоверно более высокая частота развития ЗРП выявлена в группе женщин с ожирением 3-й степени и МС (20 и 16,48% соответственно), кроме того, именно в этих группах наиболее часто развивалась ЗРП II степени (20 и 40% соответственно) и III степени (13,33 и 20% соответственно). Анализ результатов исследования маточно-плацентарного и плодового кровотока в 30—34 нед беременности показал, что для пациенток с ожирением 2—3-й степени и с МС характерно повышение сосуди-

Таблица 1. Антропометрические показатели обследованных пациенток ( $M \pm m$ )

Показатель	Беременные с ожирением 1-й степени ( $n = 284$ )	Беременные с ожирением 2-й степени ( $n = 132$ )	Беременные с ожирением 3-й степени ( $n = 76$ )	Беременные с МС ( $n = 92$ )	Контрольная группа ( $n = 100$ )
Рост, см	$166,5 \pm 1,6$	$164,7 \pm 1,3$	$163,5 \pm 2,1$	$166,1 \pm 1,9$	$164,8 \pm 3,6$
Масса тела, кг	$86,8 \pm 2,9^*$	$92,2 \pm 6,4$	$120,3 \pm 8,5^*$	$92,4 \pm 1,5$	$63,4 \pm 2,2^*$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$31,8 \pm 2,7^*$	$37,6 \pm 1,8^*$	$44,8 \pm 2,1^*$	$35,8 \pm 2,0$	$22 \pm 1,2^*$
ОТ/ОБ	$0,84 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,02$	$1,06 \pm 0,12^*$	$0,94 \pm 0,31^*$	$0,71 \pm 0,03^*$

Примечание. \*  $p \leq 0,05$ , различие достоверно; ОТ — обхват талии; ОБ — обхват бедер.

Таблица 2. Динамика липидного спектра крови у пациенток ( $M \pm m$ )

Показатель	Беременные с ожирением 1-й степени	Беременные с ожирением 2-й степени	Беременные с ожирением 3-й степени	Беременные с МС	Контрольная группа
<i>I триместр беременности</i>					
Общий холестерин, ммоль/л	5,53 ± 0,31	5,81 ± 0,2*	6,15 ± 0,33**	6,72 ± 0,12***	5,04 ± 0,42
ЛПНП, ммоль/л	3,26 ± 0,09*	3,44 ± 0,2*	3,61 ± 0,31*	3,59 ± 0,14*	2,91 ± 0,31
ЛПВП, ммоль/л	1,66 ± 0,43*	1,61 ± 0,12*	1,37 ± 0,11***	1,29 ± 0,03***	1,89 ± 0,41
ТГ, ммоль/л	1,11 ± 0,12	1,21 ± 0,44*	1,68 ± 0,61***	1,83 ± 0,05***	1,04 ± 0,12
КА	2,36 ± 2,21*	2,64 ± 1,19*	3,39 ± 0,15***	4,02 ± 0,11***	1,94 ± 2,23
<i>II триместр беременности</i>					
Общий холестерин, ммоль/л	6,11 ± 0,3	6,25 ± 0,5*	6,57 ± 0,32***	6,69 ± 0,23***	5,73 ± 0,31
ЛПНП ммоль/л	3,99 ± 1,01	4,12 ± 0,31*	4,22 ± 0,1***	4,29 ± 0,21***	3,74 ± 0,22
ЛПВП, ммоль/л	1,58 ± 0,16***	1,52 ± 0,22***	1,46 ± 0,21***	1,44 ± 0,11***	1,91 ± 0,31
ТГ, ммоль/л	1,98 ± 0,64***	2,09 ± 0,84***	2,74 ± 0,61***	2,99 ± 0,03***	1,51 ± 0,34
КА	2,85 ± 0,45***	3,11 ± 1,7***	3,52 ± 0,16***	3,64 ± 0,14***	2,01 ± 0,14
<i>III триместр беременности</i>					
Общий холестерин, ммоль/л	6,37 ± 0,64***	6,49 ± 1,0***	6,85 ± 0,39***	7,01 ± 0,44***	5,11 ± 0,01
ЛПНП, ммоль/л	4,29 ± 0,53	4,36 ± 0,18*	4,44 ± 0,13*	4,61 ± 0,1***	4,17 ± 0,31
ЛПВП, ммоль/л	1,12 ± 0,9*	0,97 ± 0,12***	0,94 ± 0,11***	0,9 ± 0,54***	1,78 ± 0,31
ТГ, ммоль/л	2,21 ± 0,31*	2,92 ± 0,63***	3,18 ± 0,89***	3,01 ± 0,64***	0,79 ± 0,11
КА	4,12 ± 0,95***	5,55 ± 1,7***	6,27 ± 3,56***	6,77 ± 2,69***	2,02 ± 0,03

Примечание. \*  $p < 0,05$  различия достоверны при сравнении с контрольной группой; \*\* при сравнении между группами; ТГ — триглицериды; КА — коэффициент атерогенности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

стого сопротивления в маточных артериях и индекса резистентности в артериях пуповины с его относительным снижением в средней мозговой артерии плода.

Угроза преждевременных родов развилась почти у каждой 5-й женщины с ожирением 1-й и 2-й степени и с МС (19,01, 28,03 и 26,37% соответственно) и у каждой 3-й беременной с ожирением 3-й степени (30,66%). Суммарная частота преждевременных родов достоверно выше в группе женщин с ожирением (10,61%,  $p \leq 0,05$ ), чем в группе женщин с нормальной массой тела (3%). Перенашивание беременности наблюдалось у 7,89% женщин с ожирением 3-й степени и 5,45% беременных с МС.

Выявлено, что для беременных с ожирением 2-й и 3-й степени, а также пациенток с МС характерно достоверное увеличение частоты ( $p \leq 0,05$ ) развития первичной и вторичной слабости родовой деятельности, клинически узкого таза, что связано с большей частотой формирования крупного (до 18,42%) и гигантского (до 5,43%) плода, а также травматизма мягких тканей родовых путей (63,6, 69,73 и 82,6% соответственно). Суммарная частота кесарева сечения составила 20,43%, преимущественно за счет группы пациенток с ожирением 3-й степени (34,21%) и группы женщин с МС (53,26%).

Корреляционный анализ выявил прямую зависимость между массой тела женщины и массой тела новорожденного ( $r_s = 0,47$ , при  $p \leq 0,05$ ). У матерей с ожирением 3-й степени и МС каждый 5-й ребенок рожден с признаками морфофункциональной незрелости, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС выявлено у 6,57 и

9,78% детей, а острую асфиксию в родах перенесли 3,94 и 6,52% детей соответственно. Врожденная пневмония развилась в 3,94 и 4,34% случаев, а искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась в 5,26 и 7,6% случаев соответственно. Несмотря на выявление ГСД, в группе пациенток с ожирением 2-й и 3-й степени и МС родились 6 детей с признаками диабетической фетопатии.

*Особенности липидного обмена.* По мере прогрессирования беременности у всех пациенток развивалась или усиливалась существовавшая ранее атерогенная дислипидемия и гипертриглицеридемия. Данные изменения максимально выражены в группах женщин с ожирением 2-й и 3-й степени и с МС (табл. 2).

Комплексная оценка показателей углеводного обмена подтвердила существование ИР и гиперинсулинемии у пациенток с ожирением и МС. Для женщин с ожирением и МС в I триместре характерна ИР без гипергликемии. Во II триместре ИР и гиперинсулинемия прогрессируют и максимально выражены у женщин с МС, однако уровень гликемии остается в пределах нормы, хотя и превышает показатели у пациенток с нормальной и избыточной массой тела (табл. 3).

В III триместре медиана гликемии и уровень ИР достоверно выше у пациенток с ожирением 2-й и 3-й степени и МС, чем у пациенток с нормальной и избыточной массой тела. По сравнению с контрольной группой отмечено превышение уровня гликемии в 1,3 раза, концентрации иммунореактивного инсулина — в 1,2 раза и выраженности ИР — в 1,6 раза. Доказана прямая корреляция: чем выше гликемия и показатель

Таблица 3. Характеристика показателей углеводного обмена ( $M \pm m$ )

Показатель	Беременные с ожирением 1-й степени	Беременные с ожирением 2-й степени	Беременные с ожирением 3-й степени	Беременные с МС	Контрольная группа
<i>I триместр (10—12 нед)</i>					
Гликемия, ммоль/л	4,2 ± 0,2*	4,1 ± 0,3	4,4 ± 0,2***	4,4 ± 0,4***	3,1 ± 0,2
Инсулин, мкЕд/мл	18,54 ± 3,7	18,79 ± 5,5	18,91 ± 4,7	19,22 ± 2,3***	17,81 ± 6,5
НОМА-IR	3,31 ± 0,39*	3,41 ± 1,12*	3,49 ± 1,06*	3,71 ± 1,34***	2,43 ± 0,41
<i>II триместр (24—28 нед)</i>					
<i>Глюкозотолерантный тест с 50 г глюкозы</i>					
Гликемия, ммоль/л	4,6 ± 0,2*	4,8 ± 0,1***	4,8 ± 0,2***	4,9 ± 0,1***	4,0 ± 0,1
Гликемия через 60 мин, ммоль/л	5,8 ± 0,2	6,1 ± 0,3	6,5 ± 0,2***	6,9 ± 0,4***	5,7 ± 0,5
Инсулин, мкЕд/мл	20,18 ± 3,3	22,34 ± 7,1*	23,21 ± 4,1***	26,42 ± 1,7***	19,11 ± 1,9
НОМА-IR	4,11 ± 0,19*	4,63 ± 0,22***	4,88 ± 0,61***	5,41 ± 0,87***	3,21 ± 0,24
Инсулин через 60 мин, мкЕд/мл	66,41 ± 11,3*	76,93 ± 14,7***	89,65 ± 14,2***	99,43 ± 13,1***	40,12 ± 9,7
<i>II триместр (24—28 нед)</i>					
<i>Глюкозотолерантный тест со 100 г глюкозы<sup>#</sup></i>					
Гликемия через 1 ч, ммоль/л	7,2 ± 1,5*	8,1 ± 0,7***	8,8 ± 1,2***	9,4 ± 0,8***	6,8 ± 1,5
Гликемия через 2 ч, ммоль/л	7,5 ± 1,3	7,7 ± 1,1	8,4 ± 0,4***	8,9 ± 0,8***	7,9 ± 1,2
Гликемия через 3 ч, ммоль/л	6,9 ± 0,2	7,2 ± 1,1	7,6 ± 0,6***	7,9 ± 0,1***	6,8 ± 1,1
Инсулин, мкЕд/мл	20,63 ± 2,1	21,84 ± 5,3***	28,14 ± 7,4***	31,25 ± 3,3***	18,23 ± 2,5
Инсулин через 120 мин, мкЕд/мл	79,61 ± 6,4	89,52 ± 2,6***	101,82 ± 8,6***	107,51 ± 14,3***	67,74 ± 4,4
<i>III триместр (30—34 нед)</i>					
Гликемия, ммоль/л	4,7 ± 0,2***	4,7 ± 0,1***	4,8 ± 0,1***	4,9 ± 0,2***	4,0 ± 0,1
Инсулин, мкЕд/мл	24,33 ± 5,0*	27,18 ± 6,8***	31,44 ± 7,5***	30,7 ± 4,7***	19,82 ± 5,5
НОМА-IR	4,71 ± 0,21*	5,27 ± 0,33***	6,33 ± 0,67***	6,61 ± 0,31***	3,51 ± 0,12

Примечание. \* $p < 0,05$  различие показателей достоверно при сравнении с контрольной группой, \*\* при сравнении между группами; <sup>#</sup>тест проводили 71 беременной с ожирением 1-й степени, 36 беременным с ожирением 2-й степени, 28 беременным с ожирением 3-й степени, 41 пациентке с МС и 12 женщинам из контрольной группы.

НОМА-IR, тем выше частота развития преэклампсии, ПН и макросомии плода ( $r_s = 0,67, 0,57$  и  $0,63$  соответственно). В связи с этим необходимо проведение глюкозотолерантного теста в 24—28 нед.

Уровень гликированного гемоглобина у пациенток с ожирением и МС по мере прогрессирования беременности сохраняется в пределах нормы, даже при развитии ГСД. Оценивать его концентрацию целесообразно в I триместре для исключения предшествующей гипергликемии.

Инсулинорезистентность рассматривается как самостоятельный патогенетический фактор развития хронической болезни почек, которая на этапе субклинического течения проявляется микроальбуминурией (МАУ) и изменением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Для беременных с ожирением и МС уже с I триместра характерно увеличение СКФ без МАУ. Во II триместре МАУ выявлена у 17% беременных с ожирением 2-й степени, у 47% женщин с ожирением 3-й степени и у 67% женщин с МС, а в 30—34 нед достигала 92,75% в группе пациенток с МС. Установлена и доказана прямая зависимость между уровнем МАУ, выраженностью ИР и частотой развития преэклампсии ( $r_s = 0,75$ ) и обратная зависимость между уровнем МАУ и массой тела новорожденных ( $r_s = -0,41$ ). Появление

МАУ во II и III триместрах является прогностическим критерием развития акушерских осложнений.

При увеличении в организме объема жировой ткани значительно возрастает ее влияние на обменные процессы и показатели гомеостаза за счет выработки большого количества биологически активных веществ с пара- и аутокринным действием. В настоящее время среди наиболее значимых выделены компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), РАИ-1 и лептин.

На фоне беременности у всех пациенток увеличивается концентрация РАИ-1 в крови. Эти изменения минимально выражены в группе женщин с нормальной и избыточной массой тела — от 29 до 58 нг/мл. У беременных с ожирением 3-й степени концентрация РАИ-1 возросла с 92 нг/мл в I триместре до 143 нг/мл в III триместре. Установлено, что для пациенток с ожирением 2—3-й степени и МС уже с I триместра характерно достоверное угнетение фибринолиза с активацией внутреннего звена гемостаза и появлением маркеров хронического ДВС-синдрома. Изменения гемостазиограмм во II и III триместре у беременных с ожирением 2—3-й степени и МС характеризовались повышением индекса тромбогенности за счет активации внутреннего звена гемостаза, развитием гиперфибриногенемии,

Таблица 4. Показатели активности РААС ( $M \pm m$ )

Показатель	Беременные с ожирением 1-й степени	Беременные с ожирением 2-й степени	Беременные с ожирением 3-й степени	Беременные с МС	Контрольная группа
<i>I триместр беременности</i>					
Ренин, нг/мл/ч	1,82 ± 0,61	1,77 ± 0,54	1,79 ± 0,94	1,81 ± 0,27	1,64 ± 0,27
Ангиотензин 1, нг/мл	2,91 ± 0,23	3,04 ± 0,14	3,21 ± 0,31*	3,11 ± 0,25	2,98 ± 0,22
Альдостерон, пг/мл	279,14 ± 29,8	284,42 ± 35,4	302,14 ± 22,5	298,78 ± 61,4	297,54 ± 51,3
<i>II триместр беременности</i>					
Ренин, нг/мл/ч	2,64 ± 0,21	2,52 ± 0,71	2,12 ± 0,31	2,03 ± 0,22	2,33 ± 0,18
Ангиотензин 1, нг/мл	3,19 ± 0,31	3,14 ± 0,11	4,05 ± 0,18***	3,98 ± 0,15***	3,08 ± 0,41
Альдостерон, пг/мл	508,68 ± 76,4**	423,13 ± 22,8***	399,16 ± 74,2***	403,1 ± 28,6***	492,64 ± 35,6
<i>III триместр беременности</i>					
Ренин, нг/мл/ч	3,01 ± 0,76	1,89 ± 1,27***	1,61 ± 2,19***	1,72 ± 2,09***	3,21 ± 1,1
Ангиотензин 1, нг/мл	4,39 ± 2,15*	5,03 ± 2,71*	9,12 ± 2,68***	10,34 ± 2,56***	3,20 ± 1,21
Альдостерон, пг/мл	945,41 ± 38,5	767,45 ± 41,2***	538,44 ± 29,3***	502,16 ± 33,9***	971,13 ± 64,6

Примечание. \* $p < 0,05$  различие показателей достоверно при сравнении с контрольной группой; \*\*при сравнении групп пациенток с ожирением и МС.

повышением уровня тромбинемии, сочетающимся с угнетением фибринолиза, что свидетельствует о повышении общего коагуляционного потенциала.

Показано, что при физиологическом течении беременности у пациенток с нормальной массой тела отмечается постепенное увеличение концентрации альдостерона, ангиотензина 1 и ренина с максимальными их значениями в III триместре. У пациенток с ожирением 2—3-й степени и с МС по мере развития беременности продукция альдостерона снижена в 1,5 раза, уровень ренина в плазме к 34 нед — в 1,9 раза, а плазменная концентрация ангиотензина 1 по мере увеличения срока беременности в 3 раза превышает показатели физиологического (табл. 4).

При анализе особенностей функционирования РААС у беременных с ожирением и развившейся преэклампсией выявлено, что уже в 20—24 нед отмечаются достоверное и значимое снижение продукции ренина и альдостерона на фоне повышения концентрации ангиотензина 1. В III триместре продукция ренина и альдостерона у беременных с ожирением 3-й степени и с МС снижалась почти в 2 раза, а концентрация ангиотензина 1 увеличивалась в 4 раза. Таким образом, на сроке 20—24 нед беременности в качестве прогностического фактора развития ПЭ может быть использована оценка продукции ангиотензина 1.

У беременных с нормальной массой тела отмечается постепенное увеличение продукции VEGF-A с 181 нг/мл в I триместре до 277 нг/мл в III триместре и плацентарного фактора роста (PIGF) — с 275 до 561 нг/мл. Уровень растворимого рецептора к сосудисто-эндотелиальному фактору роста на протяжении всей беременности остается стабильным, характеризуясь недостоверными колебаниями от 1455 нг/мл в ранние сроки беременности до 1489 нг/мл в 34 нед. В группах беременных с ожирением 2—3-й степени и с МС продукция VEGF-A достоверно снижена в I триместре (до 141 нг/мл) и характеризовалась незначительным

увеличением во II триместре (до 199 нг/мл) с еще более выраженным снижением в III триместре (до 119 нг/мл). Продукция PIGF в I триместре снижена в 1,5 раза, во II триместре — почти в 2 раза, а в III триместре почти в 2,5 раза ниже нормы. Продукция растворимого рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста прогрессивно возрастает с 1794 нг/мл в начале беременности до 4904 нг/мл в 34 нед.

Морфологическое исследование поставило под сомнение возможность проведения профилактики ПН и ПЭ на фоне беременности у женщин с ожирением. При микроскопическом изучении плацент, полученных от женщин с ожирением, независимо от его степени, отмечается широкое межворсинчатое пространство и выраженный в различной степени отек ворсин (рис. 1, цв. вклейка).

В отличие от контрольной группы в 64,3% плацентах женщин с ожирением отмечалось отставание созревания ворсинчатого дерева от гестационного срока на 2—4 нед. В структуре плаценты выявлялись стволовые, промежуточные и терминальные ворсины, однако основную массу ворсинчатого дерева при этом представляли зрелые промежуточные ворсины — ворсины крупного диаметра с небольшим числом капилляров (рис. 2, цв. вклейка). Синцитиокапиллярные мембраны были утолщены, синцитиальные узелки малочисленны. Было выявлено, что у беременных с ожирением происходит формирование плацент с преобладанием процессов ангиогенеза без ветвления сосудов со снижением васкуляризации ворсин, а степень выраженности этих нарушений увеличивается по мере нарастания степени ожирения (рис. 3, цв. вклейка).

При этом отмечается более выраженная экспрессия VEGF в эндотелии капилляров ворсин и вневорсинчатом трофобласте и его рецептора VEGFR2 во всех изученных структурах по сравнению с нормальными плацентами (рис. 4). Подобные изменения обусловлены влиянием высоких концентраций липидов и глюкозы

крови, препятствующих связыванию VEGF с его рецептором и, соответственно, ингибирующих процессы ангиогенеза с ветвлением, характерные для гипоксии. Выявленные нами особенности иммуногистохимического распределения экспрессии VEGF и его рецепторов в ткани плаценты женщин, страдающих ожирением, в определенной мере отражают процессы компенсации и нарушения функционирования системы мать—плацента—плод в условиях гиперлипидемии и гипоксии.

Интенсивность реакции VEGFR-1 в синцитиотрофобласте превышает контрольные значения при ожирении 2-й степени, VEGFR-2 — при ожирении 3-й степени и VEGFR-3 — у всех беременных с ожирением. Своеобразные изменения экспрессии рецепторов VEGF зарегистрированы нами в гладкомышечных клетках сосудов и мезенхимальных элементах различных типов ворсин. Интенсивность реакции VEGFR-2 в гладкомышечных клетках стенок сосудов стволовых ворсин выше, а VEGFR-3 — ниже контрольных цифр во всех наблюдениях с ожирением. Экспрессия же рецептора VEGFR-1 выше контроля на 90 и 25% соответственно при ожирении 1-й и 2-й степени и отсутствует в гладкомышечных клетках сосудов стволовых ворсин при ожирении 3-й степени.

При помощи иммуногистохимического метода нами установлены особенности пролиферации эндотелиальных клеток капилляров и синцитиотрофобласта терминальных ворсин плацент женщин с нормальной массой тела и ожирением разной степени. Индекс пролиферации, установленный по положительной экспрессии Ki-67, эндотелиоцитов капилляров ворсин, в контрольной группе составил 11,8%, а клеток синцитиотрофобласта — 4,7%. Максимальные значения индекса пролиферации эндотелиальных клеток, превышающие контрольные показатели в 2,66 раза ( $p < 0,05$ ), отмечаются у женщин с ожирением 1-й степени. При ожирении 2-й степени он превышает нормальный уровень на 42,4% ( $p < 0,05$ ), а при ожирении 3-й степени — ниже контроля на 44,1% ( $p < 0,05$ ). В то же время у всех беременных, страдающих ожирением, по сравнению с контрольным уровнем повышен индекс пролиферации синцитиотрофобласта: на 85,1 и 83,0% при ожирении 1-й и 2-й степени ( $p < 0,05$ ) и на 6,6% при ожирении 3-й степени ( $p > 0,05$ ). Результаты морфологического исследования подтверждают факт о непредотвратимости таких осложнений беременности, как ПЭ и ПН, в группе беременных с ожирением и МС, поскольку патологические процессы начинают закладываться на самых ранних этапах развития плаценты и эмбриона. Представляется целесообразным и оправданным проводить лечебные и профилактические мероприятия в программе прегравидарной подготовки, основой которых является снижение массы тела как минимум до 1-й степени ожирения. Это доказано проведенным исследованием, показавшим, что прогноз для беременных с ожирением 1-й степени более благоприятный, чем для женщин с ожирением 2-й и 3-й степени и МС.

Развитие ожирения ассоциируется с формированием дисфункции эндотелия. На фоне ожирения постепенно формируется ИР и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия. Высокие титры инсулина оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток и блокируя выработку вазорелаксантов. Атерогенная дислипидемия способствует избыточному отложению холестерина в эндотелии сосудов и закрепляет выраженность эндотелиоза. Спазм периферии и нарушения микроциркуляции стимулируют активацию ренин-ангиотензиновой системы и приводит к повышению артериального давления. Кроме того, на фоне ожирения значительно возрастает продукция ангиотензина 1 в адипоцитах, что способствует формированию АГ.

На фоне развившейся и длительно существующей дисфункции эндотелия, гиперинсулинемии и гиперлептинемии нарушаются процессы инвазии цитотрофобласта и формирования плацентарной ткани. В целом влияние ожирения на структуры плаценты можно охарактеризовать как антиангиогенное, характеризующееся нарушением формирования сосудов с преобладанием ангиогенеза без ветвления. Данные изменения закладываются на самых ранних этапах плацентации и лежат в основе развития гестоза и плацентарной недостаточности. Таким образом, проведенные исследования подтверждают предположения о выраженных метаболических нарушениях у женщин с ожирением и МС, которые прогрессируют на фоне беременности и лежат в основе развития ее осложнений.

## Заключение

Проведенное исследование позволило выявить, что течение беременности на фоне ожирения 2—3-й степени и МС характеризуется развитием среднетяжелых форм раннего токсикоза у каждой 3-й пациентки, угрозы прерывания у каждой 2-й женщины, развитием ПЭ в виде отечно-гипертензивной формы в 50% случаев, плацентарной недостаточности в 86% и угрозы преждевременных родов в 20% случаев. Гестационный сахарный диабет развивается у 4,54 и 7,89% беременных с ожирением 2-й и 3-й степени и у 14,13% пациенток с МС. Кесарево сечение проводится каждой 3-й беременной с ожирением 3-й степени и каждой 2-й с МС.

Для беременных с ожирением 2—3-й степени и МС характерно развитие выраженной атерогенной дислипидемии, ИР и гиперинсулинемии, прогрессирующих на фоне беременности. Уровень гликированного гемоглобина не изменяется по мере прогрессирования беременности и при развитии ГСД.

У пациенток с ожирением 2—3-й степени и МС выявлено повышение индекса тромбогенности за счет активации внутреннего звена гемостаза, гиперфибриногенемии, повышения уровня тромбинемии, угнетения фибринолиза и гиперпродукции PAI-1. У беременных с ожирением 2—3-й степени и МС продукция альдостерона снижена в 1,5 раза, ренина — в 1,9 раза, а концентрация ангиотензина 1 превышает норму в 3 раза.

На фоне ожирения 2—3-й степени и МС формируется гиперфилтрация почек без нарушения азотовыделительной функции, но с развитием МАУ у 50% пациенток. Последняя в свою очередь является ранним маркером эндотелиальной дисфункции и прогностическим критерием раннего развития преэклампсии.

У беременных с ожирением 2—3-й степени и МС дисфункция эндотелия проявляется снижением продукции VEGF-A в I триместре до 141 нг/мл, незначительным его увеличением во II триместре (до 199 нг/мл) и снижением до 119 нг/мл в III триместре. Продукция PlGF снижена в I триместре в 1,5 раза, во II триместре в 2 раза, а в III триместре в 2,5 раза по сравнению с нормой. Продукция растворимого рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста прогрессивно возрастает с 1794 нг/мл в начале беременности до 4904 нг/мл в 34 нед, отражая степень выраженности эндотелиальной дисфункции.

На фоне ожирения формирование плацент происходит с нарушением процессов ангиогенеза, проявляющимся уменьшением ветвления сосудов и снижением васкуляризации ворсин. Степень выраженности этих изменений коррелирует со степенью ожирения и частотой развития акушерских осложнений (гестоз, плацентарная недостаточность, преждевременные роды).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дубова Е.А., Павлов К.А., Боровкова Е.И., Байрамова М.А., Макаров И.О., Щеголев А.И. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы в плаценте беременных с ожирением. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 2: 218—23.
2. Bellver J., Melo M.A., Bosch E. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil. and Steril.* 2007; 88:446.
3. Brizzi P., Tonolo G., Esposito F. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181: 430.
4. Calandra C., Abell D.A., Beischer N.A. Maternal obesity in pregnancy. *Obstet. and Gynecol.* 1981; 57:8.
5. Chen A., Feresu S.A., Fernandez C. Maternal obesity and the risk of infant death in the United States. *Epidemiology*. 2009; 20: 74.

6. Catalano P.M., Kirwan J.P., Haugel-de Mouzon S. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J. Nutr.* 2003; 133: 1674S.
7. Ehrenberg H.M., Iams J.D. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet. and Gynecol.* 2009; 113: 48.
8. Jackson A.A. Nutrients, growth, and the development of programmed metabolic function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2000; 478: 41.
9. Waugh J.J., Clark T.J., Divakaran T.G., Khan K.S. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet. and Gynecol.* 2004; 103: 769.
10. Weiss J.L., Malone F.D., Emig D., Ball R.H., Nyberg D.A., Comstock C.H. et al. FASTER research Consortium. Obesity, obstetric complications and Cesarean delivery rate — a population — based screening study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190:1091.

#### REFERENCES

1. Dubova E.A., Pavlov K.A., Borovkova E.I., Bairamova M.A., Makarov I.O., Shchegolev A.I. Vascular endothelial Growth factor and its receptors in the placenta of pregnant women with obesity [Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы в плаценте беременных с ожирением]. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2011; 2: 218—23. (in Russian)
2. Bellver J., Melo M.A., Bosch E. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil. and Steril.* 2007; 88: 446.
3. Brizzi P., Tonolo G., Esposito F. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181: 430.
4. Calandra C., Abell D.A., Beischer N.A. Maternal obesity in pregnancy. *Obstet. and Gynecol.* 1981; 57: 8.
5. Chen A., Feresu S.A., Fernandez C. Maternal obesity and the risk of infant death in the United States. *Epidemiology*. 2009; 20: 74.
6. Catalano P.M., Kirwan J.P., Haugel-de Mouzon S. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J. Nutr.* 2003; 133: 1674S.
7. Ehrenberg H.M., Iams J.D. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet. and Gynecol.* 2009; 113: 48.
8. Jackson A.A. Nutrients, growth, and the development of programmed metabolic function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2000; 478: 41.
9. Waugh J.J., Clark T.J., Divakaran T.G., Khan K.S. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet. and Gynecol.* 2004; 103: 769.
10. Weiss J.L., Malone F.D., Emig D., Ball R.H., Nyberg D.A., Comstock C.H. et al. FASTER research Consortium. Obesity, obstetric complications and Cesarean delivery rate — a population — based screening study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190: 1091.

Поступила 30.03.14  
Received 30.03.14