

С. Н. Царева, В. П. Царев

## **РОЛЬ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ В ФОРМИРОВАНИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Количество беременных с ожирением в экономически развитых странах продолжает расти. Беременные, страдающие ожирением, относятся к группе риска по плацентарной недостаточности и преэклампсии, которые являются основной причиной перинатальных потерь. Абдоминальный тип жировоголожения рассматривают как наиболее неблагоприятный преморбидный фон. Эффективность существующих методов ранней диагностики и профилактики плацентарной недостаточности и преэклампсии при ожирении у беременных недостаточна. Необходим поиск новых критериев определения, лечения и профилактики этих частых и серьезных осложнений беременности. В статье описано влияние ожирения на органы дыхания и сердечно-сосудистую систему беременных. Обсуждается роль таких взаимосвязанных с ожирением у беременных патогенетических факторов плацентарной недостаточности и преэклампсии, как интраабдоминальная гипертензия и системная гипоксия. Показано диагностическое и прогностическое значение определения фетального гемоглобина, эндотелина-1, релаксина-2 и лептина. Использование новых подходов, основанных на перечисленных критериях, может способствовать решению одного из основных приоритетных направлений исследований в современном акушерстве — снижению количества осложнений беременности и перинатальной смертности.*

**Ключевые слова:** *плацентарная недостаточность, преэклампсия, интраабдоминальная гипертензия, ожирение, типы жировоголожения, фетальный гемоглобин, эндотелин-1, релаксин-2, лептин.*

**S. N. Tsareva, V. P. Tsarev**

### **THE ROLE OF ABDOMINAL OBESITY IN PREGNANT WOMEN IN THE FORMATION OF PLACENTAL INSUFFICIENCY AND PREECLAMPSIA**

*The number of pregnant women with obesity in economically developed countries continues to grow. Pregnant, obese, are at risk of placental insufficiency and preeclampsia, which are the main cause of perinatal loss. Abdominal type of grease is considered as the most adverse premorbid background. The effectiveness of existing methods of early diagnosis and prevention of placental insufficiency and preeclampsia in obesity in pregnant women is insufficient. It is necessary to search for new criteria for determining, treating and preventing these frequent and serious complications of pregnancy. The article describes the effect of obesity on the respiratory organs and the cardiovascular system of pregnant women. The role of obesity-related placental insufficiency and preeclampsia, such as intra-abdominal hypertension and systemic hypoxia, associated with obesity in pregnant pathogenetic factors is discussed. The diagnostic and prognostic value of the determination of fetal hemoglobin, endothelin-1, relaxin-2 and leptin is shown. The use of new approaches based on the listed criteria can contribute to solving one of the main priority areas of research in modern obstetrics - reducing the number of pregnancy complications and perinatal mortality.*

**Key words:** *placental insufficiency, preeclampsia, intra-abdominal hypertension, obesity, types of fat deposition, fetal hemoglobin, endothelin-1, relaxin-2, leptin.*

**С**нижение рождаемости и естественная убыль населения в большинстве регионов нашей страны на протяжении последних лет определяют актуальность поиска новых подходов к профилактике перинатальной заболеваемости и смертности. Количество беременных с ожирением (ОЖ) в экономически развитых странах продолжает расти и достигает

30% [3]. Хотя наличие ОЖ не является противопоказанием для беременности, на фоне функциональных и метаболических нарушений у женщин с ОЖ физиологические изменения, происходящие во время беременности, могут приобретать патологический характер и вызывать различные осложнения со стороны матери и плода. Известно, что у женщин, страдающих

ОЖ, беременность и роды протекают с осложнениями в 59–89% случаев. Перинатальная летальность при ОЖ составляет 10–20%. При этом тяжесть всех осложнений увеличивается пропорционально степени ОЖ, а абдоминальный тип жировоголожения рассматривают как наиболее неблагоприятный преморбидный фон [4]. Беременные, страдающие ОЖ, относятся к группе риска по плацентарной недостаточности (ПН) и преэклампсии (ПЭ), которые являются основной причиной перинатальных потерь [5]. Несмотря на постоянное усовершенствование методов антенатального наблюдения, ПН диагностируется у 38% из них, а ПЭ ежегодно уносит из жизни около 50 тысяч женщин в мире [5]. По нашим данным [6] у 40,9% беременных с абдоминальным типом ОЖ и одышкой при УЗИ обследовании и КТГ плода отмечается ПН с внутриутробной гипоксией, а ПЭ встречается у 26,7% из них. Таким образом, актуальность вопросов предупреждения ПЭ и ПН имеет особую значимость. Принимая во внимание полифакторную природу этих характерных для поздних сроков беременности осложнений, представляется важным, как с медицинской, так и с социальной точек зрения, поиск новых методов их прогнозирования и предупреждения.

До настоящего времени роль нарушений функции дыхания в возникновении ПН и ПЭ при ОЖ не получила должной оценки. Дыхание, в широком смысле этого слова, – процесс, обеспечивающий нормальное течение обмена веществ и энергии, а также способствующий поддержанию постоянства внутренней среды организма. Функция дыхания осуществляется на трех уровнях: внешнее, или легочное дыхание, транспорт газов кровью и внутреннее, или тканевое дыхание. Рост матки во время беременности приводит к сдавлению органов малого таза, нижней полой вены и аорты, подъему диафрагмы. Увеличению внутрибрюшного давления (ВБД) способствуют как беременность, так и ОЖ. Функция дыхания нарушается всегда и в первую очередь при синдроме интраабдоминальной гипертензии (ИАГ). Смещение диафрагмы вверх в таких случаях значительно снижает дыхательный объем и функциональную остаточную емкость легких. В результате спадения альвеол появляются дисателектазы в нижне-базальных отделах [7, 8]. Данные патофизиологические процессы приводят к изменению вентиляционно-перфузионных отношений в сторону увеличения шунта, в результате развиваются гипоксемия, гиперкапния и респираторный ацидоз. Особенно на вдохе увеличивается внутриплевральное давление, снижается динамический compliance. В таких условиях значительно страдает биомеханика дыхания (вовлечение вспомогательной мускулатуры, увеличение кислородной цены дыхания) и может появляться дыхательная недостаточность [9]. Для беременности характерна обратная корреляционная связь между ВБД и растяжимостью ткани легких, что влияет на дыхательные объемы [10]. Указанные изменения характеризуют значи-

тельное увеличение жесткости легких даже при физиологической беременности. Нарушения функции дыхания, когда физиологические изменения в системе дыхания, связанные с беременностью на фоне ОЖ, приобретают патологический характер, могут быть одним из факторов способствующих гипоксемии.

Не менее выраженные изменения при ИАГ происходят в сердечно-сосудистой системе. Стенки крупных вен, расположенных в грудной полости, легко растяжимы, поэтому отрицательное внутриплевральное давление является важным вспомогательным механизмом, облегчающим поступление крови к сердцу. Смещение диафрагмы вверх и увеличение внутригрудного давления способствует уменьшению возврата крови к правым отделам сердца. К тому же повышение ВБД приводит к сдавливанию нижней полой вены и замедлению в ней кровотока. Увеличенное давление в грудной полости существенно уменьшает выраженность диастолического заполнения желудочков, повышает давление в легочных капиллярах, уменьшает ударный объем сердца и тканевую перфузию [11]. При ИАГ рефлекторно и в результате прямой сосудистой компрессии увеличивается общее периферическое сопротивление сосудов, что даже на фоне сниженного сердечного выброса, обусловленного уменьшением поступления крови к сердцу, способствует артериальной гипертензии, которая может оставаться и после нормализации ВБД [10]. Количество акушерских и перинатальных осложнений взаимосвязано с уровнем ВБД, но не с исходным индексом массы тела женщины. Величина ИАГ имеет значение, но больше влияет темп нарастания ВБД при беременности [12]. Повышение ВБД в поздние сроки беременности через маточно-плацентарную и системную гипоксию способно оказывать негативное влияние на плод, а также функцию дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем у матери. Известно, что перфузионное давление, от которого зависит кровоснабжение органов в брюшной полости и матки, при ИАГ снижается на величину ВБД [13]. В циркуляторной гипоксии при ИАГ участвуют гиповолемия и нарушения реологии крови [14]. ИАГ, к тому же, может приводить к гипоксии за счет нарушения венозного оттока крови от органов расположенных в брюшной полости. Гипоксемии способствует недостаточная вентиляция базальных отделов легких связанная со смещением диафрагмы. У беременных, имеющих нарушения газообмена в легких, особенно при уменьшении сердечного выброса, отмечается патологическая десатурация системной венозной крови.

По литературным данным внутриутробная гипоксия плода встречается у 60% беременных и считается одним из самых частых осложнений беременности при ОЖ [15]. ИАГ через маточно-плацентарную и системную гипоксию способствует эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая, в свою очередь, приводит к нарушениям микроциркуляции и гипоперфузии органов и тка-

ней, что усиливает гипоксию [16]. ЭД считается наиболее доказанным патогенетическим механизмом ПЭ. По данным Е. А. Писаренко (2015) формирование ПН у беременных как с нормальной массой тела, так и при ОЖ сопряжено с ЭД, которая более выражена у беременных страдающих ОЖ [17]. Повреждение эндотелия сопровождается повышением в крови уровня эндотелина-1 (Эн-1), который признается одним из основных маркеров ЭД. Эн-1 вызывает спазм и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и, как следствие – артериальную гипертензию и тканевую гипоксию. С другой стороны, гипоксия является одной из основных причин повышенного образования Эн-1, и, таким образом, порочный круг замыкается. Отмечается прямая зависимость между степенью гипоксии и тяжестью осложнений со стороны как матери, так и плода. Быстро развивающаяся ишемия более опасна для клеток, чем медленно прогрессирующая, так как не срабатывают процессы адаптации и компенсации [18].

При заболеваниях легких и анемиях, сопровождающихся гипоксемией и гипоксией тканей, отмечается увеличение содержания в крови фетального гемоглобина (HbF), сродство которого к кислороду повышено. Его метаболиты – железо и гем при окислении оказывают повреждающее действие на ДНК, белки и липиды за счет образования активных форм кислорода. Роль HbF в патогенезе ПЭ получила экспериментальное подтверждение в исследованиях U. Anderson et al. [19]. Ранее предлагалось использовать этот критерий для диагностики ПН при ПЭ и анемиях у беременных [20]. Недостаток кислорода на клеточном уровне ингибирует функционирование цикла Кребса и цепи переноса электронов. При гипоксии пируват накапливается в клетках, а избыток его конвертируется в лактат, который поступает из клеток в кровеносное русло. Поскольку анаэробный гликолиз сопровождается продукцией ионов водорода, развивается ацидоз: вначале внутриклеточный, затем – тканевой, а при длительном процессе – системный. С учетом изложенного, маркерами несоответствия доставки и потребления кислорода в клетках на системном уровне выступают: содержание в крови HbF, динамика накопления и утилизации лактата в сочетании с показателями кислотно-щелочного состояния крови.

Требуют обоснования показания для назначения аналогов релаксина-2 или агонистов его рецепторов при ИАГ с целью профилактики и лечения ПН и/или ПЭ у беременных с ОЖ. Релаксин-2 – гормон, образующийся при беременности в желтом теле, молочной железе и в плаценте (хорионе и децидуальной оболочке) является антагонистом Эн-1 и блокирует его эффекты. Также релаксин играет важную роль в адаптации системы дыхания женщины к негативным воздействиям, обусловленным самой беременностью. Действие этого гормона приводит к расслаблению реберно-хрящевой каркаса и связок грудной клетки, что увеличивает ее окружность, переднезадний и боковой размеры. Экс-

курсия диафрагмы при сравнении с дородовым периодом увеличивается. Когда происходит оплодотворение, количество релаксина у беременных быстро возрастает, достигая максимума в первом триместре. Затем его концентрация начинают медленно снижаться, но остается на повышенном уровне всю беременность.

Жировая ткань кроме энергетического обеспечения организма является источником большого количества биологически активных веществ, оказывающих влияние на метаболические процессы и гемодинамику. Это – цитокины (адипокины), ферменты, белки острой фазы воспаления, системы комплемента и системы регуляции артериального давления [21]. Помимо регулирующих обмен липидов веществ, клетки жировой ткани секретируют провоспалительные цитокины, лептин, адипонектин, адипсин, эстрогены, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, липопротеинлипазу, трансформирующий фактор роста В и другие продукты. Одними из важнейших адипокинов регулирующих количество жировой ткани и продукцию других факторов является лептин, уровень которого в крови при ОЖ повышается. Давно известно, что значительное снижение объема жировой ткани препятствует нормальной репродуктивной функции. Существует пороговый уровень лептина необходимый для процессов репродукции [22]. Показано, что при ПН и ПЭ происходит активация в плаценте экспрессии гена лептина, а его содержание в крови у беременных увеличивается пропорционально степени тяжести ПЭ [23]. Учитывая, что одной из основных теорий этиопатогенеза ПН и ПЭ считаются гипоксия и нарушения микроциркуляции, индукция лептином ангиогенеза в таких случаях может оказывать профилактическое действие [21, 24]. Лептин проявляет антагонизм к соматомедину или инсулиноподобному фактору роста 1 (ИФР-1). Введение антител к лептину приводило к снижению спонтанной секреции соматотропного гормона гипофизом. Метаболические нарушения у пациентов, страдающих абдоминальным ОЖ, характеризуются резистентностью к лептину, то есть нечувствительностью рецепторов аркуатных ядер гипоталамуса, продуцирующих нейропептид Y, к анорексигенному его действию. Являясь сигналом о пищевом и энергетическом благополучии, лептин подготавливает организм к воспроизводству, воздействуя на гипоталамические центры, обеспечивающие половое развитие, рост и репродуктивную функцию. Утрата лептином способности оказывать биологическое действие сопровождается переизбытком, ожирением, гиперинсулинемией, уменьшением продукции соматотропного гормона, гипогонадизмом [25]. Все вышесказанное объясняет причину снижения уровня соматотропного гормона и увеличения уровня ИФР-1 при ОЖ. Известно, что характерным нарушением гормонального статуса у женщин с гипоталамическим синдромом в любом возрасте является гиперлептинемия [26]. Вторичное повреждение гипоталамуса

происходит в результате систематического переадаптации на фоне наследственной предрасположенности. Одним из проявлений заболевания является нарушение менструальной и репродуктивной функции [27]. Представляется важным, что лептин и ИФР-1 необходимы для сохранения беременности и развития плода, а в их продукции участвует плацента [22]. Уменьшение же действия факторов роста в системе мать-плацента-плод считается одним из патогенетических механизмов развития ПН [28]. Связанная с ИАГ гипоксия плода может приводить к повышенной продукции лептина в плаценте. С учетом сказанного, для объяснения высокой частоты ПН и ПЭ у беременных с ОЖ представляется целесообразной комплексная оценка соотношения продукции лептина и его антагониста ИФР-1. Принимая во внимание данные, свидетельствующие о влиянии лептина и ИФР-1 на клеточную регуляцию и продукцию эндотелиальных факторов [29], представляет интерес изучение их содержания при абдоминальном ОЖ у беременных. При осложненном ПЭ течении беременности среди исследуемых адипокинов установлено достоверное изменение лишь уровня лептина, концентрация которого возрастала почти в 2 раза [23]. В таких случаях часто выявляется внутриутробная задержка роста плода, связанная с состоянием хронической гипоксии и нарушением переноса нутриентов в плаценте, когда лептин может проявлять свои ангиогенные свойства. Известно, что абдоминальное ОЖ способствует ИАГ и сопровождается гиперлептинемией [12, 30].

Таким образом, количество беременных с ОЖ в экономически развитых странах продолжает расти. Беременные, страдающие ОЖ, относятся к группе риска по ПН и ПЭ, которые являются основной причиной перинатальных потерь. Абдоминальный тип жировоголожения рассматривают как наиболее неблагоприятный преморбидный фон. Эффективность существующих методов ранней диагностики и профилактики ПН и ПЭ при ОЖ у беременных недостаточна. Необходим поиск новых критериев определения, лечения и профилактики этих частых и серьезных осложнений беременности. Такими диагностическими и прогностическими критериями при ОЖ у беременных могут быть абдоминальный тип жировоголожения, уровень ВБД, гипоксемия и тканевая гипоксия при функциональных нагрузочных тестах, показатели фетального гемоглобина, эндотелина-1, релаксина-2 и лептина. Использование новых подходов, основанных на перечисленных критериях, будет способствовать решению одной из основных приоритетных задач современного акушерства – снижению количества осложнений беременности и перинатальной смертности.

## Литература

1. *Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей* / под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. – 68 с.

2. Catalano, P. M. Management obesity in pregnancy / P. M. Catalano // *Obest. Gynecol.* – 2007. – Vol. 109, № 2. – Pt. 1. – P. 419–433.

3. *Obesity and reproduction: impact and interventions* / S. M. Nelson, R. Fleming // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 19, № 4. – P. 384–389.

4. Гармонова, Н. А. Прогнозирование осложнений течения беременности у женщин с ожирением / Н. А. Гармонова, Г. М. Зубарева, Е. В. Раскوراتов // *Вестник РГМУ.* – 2007. – № 4(57). – С. 42–46.

5. Stothard, K. J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis / K. J. Stothard, P. W. Tennant, B. Ruth, J. Rankin // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 636–650.

6. Царева, С. Н. Влияние типа жировоголожения у женщин на течение беременности и состояние плода / С. Н. Царева, Н. В. Царева // «Новые исследования молодых ученых 2015»: сборник научных работ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Кулаги. – Минск: БГМУ, 2015. – С. 182–186.

7. Eddy, V. Abdominal compartment syndrome. The Nashville experience / V. Eddy, C. Nunn, J. A. Morris // *Surg. Clin. North. Am.* – 1997 Aug. – № 77(4). – P. 801–812.

8. Hering, R. Cardiac filling pressures are inadequate for estimating circulatory volume in states of elevated intra-abdominal pressure / R. Hering, J. Rudolph, T.V. Spiegel, A. Hirner, A. Hoefl // *Intensive Care Med.* – 1998. – № 24 (suppl.). – S. 409.

9. *Abdominal pressure in the critically ill* / M. L. N. G. Malbrain // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2000. – № 6. – P. 17–29.

10. Зильбер, А. П. *Этюды критической медицины* / А. П. Зильбер, Е. М. Шифман. – Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1997. – Т. 3: Акушерство глазами анестезиолога.

11. Азизова, Ф. Ф. Нарушения центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных с повышенным внутрибрюшным давлением / Ф. Ф. Азизова // *Медицинские новости.* – 2016. – № 1. – С. 66–68.

12. Салов, И. А. Значение внутрибрюшной гипертензии в реализации акушерской и перинатальной патологии у беременных с ожирением / И. А. Салов, Е. М. Шифман, Д. В. Маршалов, А. П. Петренко // *АиГ.* – 2012. – № 4/1. – С. 99–102.

13. Гельфанд, Б. Р. Синдром интраабдоминальной гипертензии: состояние проблемы / Б. Р. Гельфанд, Д. Н. Проценко, П. В. Подачин, С. В. Чубченко, И. Ю. Лапина // *Неотложная медицина.* – 2010. – № 3. – С. 36–43.

14. Маршалов, Д. В. Роль внутрибрюшной гипертензии в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений / Д. Маршалов, Е. Ширман, И. Салов, А. Петренко // *Врач.* – 2011. – № 8. – С. 2–4.

15. Комшилова, К. А. Беременность и ожирение / К. А. Комшилова, Ф. Х. Дзгоева // *Ожирение и метаболизм.* – 2009. – № 4. – С. 9–13.

16. Барсук, А. Л. Регуляторная роль эндотелия и некоторые аспекты влияния фармакотерапии на его функцию / А. Л. Барсук, Л. Р. Обухов, Е. В. Малинок, А. М. Возова, М. А. Пантухова // *СТМ.* – 2011. – № 3. – С. 142–146.

17. Писаренко, Е. А. Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса при ожирении у матери / Е. А. Писаренко, О. А. Пересада // *Медицинские новости.* – 2015. – № 12. – С. 46–50.

18. Кузнецов, М. Р. Способ восстановления магистрального артериального кровотока нижних конечностей / М. Р. Кузнецов, С. В. Сапелкин, А. О. Виноградский, Л. А. Магнитский // *Новости хирургии.* – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 31–37.

19. Anderson, U. D. Fetal hemoglobin and  $\alpha 1$  microglobulin as first – and early second trimester predictive biomarkers for preeclampsia / U. D. Anderson, M. G. Olsson, S. Rutardottir, M. Centlow, K. H. Kristensen, P. E. Isberg, B. Thiaganathan,

B. Akerstmm, S. R. Hansson // *Am J Obstet Gynec.* – 2011. – Vol. 204, № 6. – P. 520–535.

20. Семичаснов, А. Н. Оценка влияния анемии и гестоза на развитие плацентарной недостаточности путем определения уровня фетального гемоглобина в крови матери / А. Н. Семичаснов, А. Н. Иванян, А. В. Литвинов, Г. Д. Бельская, Е. С. Пугачева // *Вестник Смоленской медицинской академии.* – 2004. – № 6. – С. 82–84.

21. Чабанова, Н. Б. Метаболические нарушения при адипоцитокриновом дисбалансе и гестационные осложнения / Н. Б. Чабанова, С. И. Матвеев, Т. Н. Василькова, И. А. Трошина // *Ожирение и метаболизм.* – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 9–16.

22. Hausman, G. J. Adipose tissue and the reproductive axis: biological aspects / G. J. Hausman, C. R. Barb // *Endocr Dev.* 2010;19:31–44.

23. Шестопалов, А. В. Адипокины и показатели углеводного обмена при беременности осложненной гестозом / А. В. Шестопалов, А. С. Шульга, А. А. Александрова, А. Н. Рымашевский, Т. П. Шкурат // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 1. – С. 47–53.

24. Nauguel-de Mouzon, S. The known and unknown of leptin pregnancy / S. Nauguel-de Mouzon, J. Lopera, P. Catalone // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2006;194(6):1537–1545.

25. Геннадик, А. Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и про-

цессах старения / А. Г. Геннадик, А. А. Нелаева // *Ожирение и метаболизм.* – 2010. – № 2. – С. 10–16.

26. Артымук, Н. В. Лептин и репродуктивная система женщин с гипоталамическим синдромом / Н. В. Артымук // *Проблемы репродукции.* – 2003. – № 3. – С. 36–39.

27. Каренина, О. Б. Особенности состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с гипоталамическим синдромом / О. Б. Каренина // *Бюллетень ВШЦ СО РАМП.* – 2006. – № 1(47). – С. 75–78.

28. Климова, В. А. Роль нарушений продукции факторов роста в патологии системы мать-плацента-плод / В. А. Климова // *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України.* – 2014. – Вип. 1/2 (33/34). – С. 162–165.

29. Бабиянц, А. Я. Значение измененной продукции эндотелийзависимых вазоактивных факторов в развитии перинатального поражения ЦНС у детей, рожденных женщинами с сахарным диабетом 1 типа / А. Я. Бабиянц, А. А. Афонин, Н. А. Друккер // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 3. – С. 14–18.

30. Белая, Н. Г. Эффективность электроимпульсной терапии при различных типах ожирения в практике врача косметолога / Н. Г. Белая, С. А. Песков, И. В. Пескова // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* – 2012. – № 2. – С. 3–6.