



Роль ожирения в репродуктивной функции женщины

Д.м.н., проф. А.М. Мкртумян, д.м.н., проф. Р.И. Стрюк,
д.м.н., проф. В.А. Смирнова

В настоящее время избыточный вес среди женщин репродуктивного возраста, по данным различных стран, достигает 50% [3, 18]. Среди беременных за последние 10 лет количество случаев ожирения увеличилось до 15–38%. Почти в два раза чаще ожирение встречается у повторнородящих, однако у большинства ожирение развивается за 2–5 и более лет до наступления беременности [19]. Таким образом, одной из основных проблем здоровья женщин репродуктивного возраста является проблема ожирения [37].

Изучению проблемы взаимосвязи избыточного веса, гиперинсулинемии и системы гипоталамус – гипофиз – яичники посвящено много научных работ [33], подтверждающих, что ожирение негативно влияет на репродуктивное здоровье и фертильность женщин.

Установлено, что инсулин оказывает как прямое, так и опосредованное влияние на процессы овуляции, изменяя активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, главным образом тоническую и циклическую секрецию гонадолиберина (ГРГ) [21]. Как известно, для активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси в крови должен циркулировать достаточный уровень лептина, а для обеспечения полноценной овуляции в организме должна быть определенная

масса жировой ткани. Инсулин в свою очередь стимулирует секрецию лептина в адипоцитах, активируя липогенез и увеличивая массу жировой ткани.

Влияние инсулина на репродуктивную функцию проявляется в виде следующих основных эффектов.

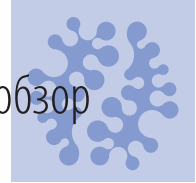
1. Ингибирование продукции глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС).
2. Синергичное действие с ЛГ и ФСГ в отношении стимуляции стероидогенеза: повышение продукции андрогенов, эстрогенов и прогестерона [15].
3. Потенцирование эффекта гонадолиберина (ГРГ) на выработку ЛГ и ФСГ.
4. Регуляция, направленная на увеличение количества рецепторов ЛГ.
5. Синергичное с ЛГ действие,

способствующее усилению роста и формирования фолликула в яичнике [15].

6. Снижение экспрессии рецепторов инсулина.
7. Повышение экспрессии рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1), а также гибридного рецептора инсулин / ИФР-1.
8. Ингибирование синтеза глобулина, связывающего ИФР-1 (яичник, печень).
9. Как известно, жировая ткань является не только энергетическим депо организма, но и своеобразной эндокринной железой, секретирующей биологически активные вещества (адипоцитокины) и регулирующей метаболизм половых гормонов [27, 37].

Основной нарушений репродуктивной системы, по мнению большинства исследователей, у больных с ожирением становятся метаболические расстройства, сопровождающие ожирение: активизация обмена стероидов в жировой ткани, снижение секреции глобулина, связывающего половые стероиды, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [24]. Исследования Н.М. Подзолковой с соавт. (2006) [30] подтверждают наличие инсулинорезистентности у 84,6% женщин с ожирением. Инсулинорезистентность – это комплексное понятие, отражаю-

эндокринология



щее снижение чувствительности и/или эффективности действия инсулина, что проявляется в нарушении утилизации глюкозы в инсулиночувствительных тканях, таких как мышечная, жировая, а также ткань печени [16, 34]. В результате возникает хроническая гиперинсулинемия, которая на начальных этапах носит компенсаторный характер, позволяя поддерживать углеводный обмен в норме, но в последующем приводит к развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений [4, 16].

Ожирение является одним из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении как за счет увеличения синтеза основных андрогенов, так и в результате ингибирующего влияния инсулина на синтез транспортных белков в печени (ГСПС) [37]. Установлено, что уровень глобулина, связывающего половые гормоны, в плазме крови обратно пропорционален массе тела и уровню инсулина [15] и прямо коррелирует с распределением жировой ткани по абдоминальному типу. Более низкий уровень глобулина, связывающего половые гормоны, при ожирении обуславливает увеличение биодоступности половых стероидных гормонов на уровне тканей-мишеней, что подтверждается рядом исследований [15]. Кроме того, у женщин с ожирением отмечается повышенная скорость метаболизма тестостерона, поскольку жировая ткань является одним из органов, где происходит ароматизация андрогенов [24, 30].

Влияние инсулина на продукцию андрогенов в яичниках женщин до конца не изучено, а данные различных исследований достаточно противоречивы. Имеются работы, в которых снижение уровня инсулина приводило к уменьшению сывороточной концентрации андрогенов у женщин с гиперандрогенией и инсулинорезистентностью и улучшению овуляторной функции яичников [15].

Таким образом, ожирение сопровождается увеличением концентрации свободных фракций эстрогенов и андрогенов, повы-

шением продукции и изменением метаболизма эстрогенов [23] с возрастанием соотношения эстрон/эстрадиол [24]. Избыток эстрогенов по механизму положительной обратной связи способствует повышенному высвобождению биологически активного ЛГ, который стимулирует продукцию андрогенов в стромах яичников. Последние являются субстратом для последующей ароматизации в адипоцитах с превращением их в эстрогены. На этом замыкается «порочный круг».

Кроме этого, известно, что инсулин действует как на уровне гипофиза, усиливая чувствительность к ГРГ клеток, продуцирующих гонадотропину [15], так и на уровне стероидогенеза. Увеличение массы жировой ткани у женщин выше нормы на 20% и более приводит к нарушениям тонической и циклической секреции гонадотропинов [21], изменению амплитуды выбросов ЛГ [24]. Это может сопровождаться ановуляторными кровотечениями с последующим развитием гипопитуитарного синдрома либо ациклическими кровотечениями на фоне гиперпластических процессов эндометрия и, по данным В.Н. Серова (1995), при послеродовом ожирении встречается в 63% случаев.

Негативное влияние на выработку гонадотропинов и созревание доминантного фолликула в яичниках может оказывать также избыток лептина [37], рецепторы к которому присутствуют в яичниках и уровень которого в плазме крови прямо пропорционален массе жировой ткани [15]. Концентрация его поддерживается стимулирующим эффектом эстрогенов и инсулина, в том числе посредством активации липогенеза, а также ингибирующим действием андрогенов. Этот эффект доказан *in vitro* и в исследованиях у женщин с инсулинорезистентностью, получавших препараты, повышающие чувствительность к инсулину, у которых уровень ЛГ снижался соответственно уменьшению концентрации уровня инсулина [15].

Установлено, что концентрация инсулина в фолликулярной жидкости низкая. Это свидетельствует в пользу попадания его гематогенным путем, а не локальной продукции в яичниках [17]. Но, несмотря на это, *in vitro* подтверждено влияние инсулина на стероидогенез [17, 15] и на образование и рост фолликулов в яичнике, процессы овуляции, объем яичников, что говорит в пользу ростовых эффектов инсулина [15]. Данное воздействие инсулина оказывает как напрямую через свои рецепторы, так и опосредованно, связываясь с рецепторами ИФР-1 при высоких его концентрациях, либо при генетических дефектах рецептора к инсулину [17]. Возможно, это один из механизмов развития инсулиноопосредованной гиперандрогении.

В то же время на функцию яичников влияет активность ИФР-1, который продуцируется именно тканью яичника, а рецепторы к нему представлены в яичнике [17]. L. Poretsky и соавт. (1999) сообщают об ингибирующем влиянии инсулина на синтез протейна, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПС ИФР) в клетках гранулы яичников, благодаря чему усиливается активность ИФР-2 в эстрогендоминантных фолликулах [15]. При этом повышается чувствительность гранулы к ФСГ, активизирующая стероидогенез, и замедляются процессы апоптоза. В андрогендоминантном фолликуле наблюдается обратный процесс, что влечет за собой прекращение дальнейшего развития и атрезию фолликула.

Основными тенденциями в развитии нарушений репродуктивной системы при наличии ожирения у женщины становятся гиперандрогения, ановуляция и формирование более чем у 1/3 женщин СПКЯ [37], частота которого в общей популяции женщин репродуктивного возраста составляет 4–8% [2], по мнению других исследователей, достигает 13–15% [8, 31, 32]. При наличии СПКЯ избыточная масса тела отмечается у 16–80% женщин, а инсулинорезистентность обна-



руживается даже при нормальной массе тела. Однако нарушение толерантности к углеводам у женщин с СПКЯ чаще наблюдается у полных пациенток по сравнению с контролем (30 против 10%),

Ожирение сопровождается увеличением концентрации свободных фракций эстрогенов и андрогенов, повышением продукции и изменением метаболизма эстрогенов с возрастанием соотношения эстрон/эстрадиол.

а истинная инсулинорезистентность наблюдается только при высоких значениях ИМТ [17].

Нерегулярные, ановуляторные менструальные циклы приводят к бесплодию. Первичное бесплодие встречается в 2 раза чаще, чем в обычной популяции [24], достигая 63% [33]. По данным некоторых исследований, среди женщин, обращававшихся за лечением бесплодия, у 40% ИМТ превышал 25 кг/м², а у 15–17% – 30 кг/м² [37]. У женщин с ожирением, в особенности с метаболическим синдромом, бесплодие может быть обусловлено наличием скрытой тромбофилии, то есть быть обусловлено ранними преэмбрионическими потерями вследствие дефектов имплантации оплодотворенной яйцеклетки, инвазии трофобласта [26].

Другим, не менее важным патогенетическим звеном в нарушении репродуктивной функции женщин с ожирением является взаимосвязь инсулинорезистентности и гиперактивности симпатoadrenalовой системы.

Симпато-адреналовая система контролирует в организме важные метаболические и физиологические функции, из которых наиболее значимы активность эндокринной системы, регуляция артериального давления и ЧСС. Эта система участвует в патогенезе многих заболеваний внутренних

органов, в том числе в развитии синдрома инсулинорезистентности и ряда связанных с ним метаболических нарушений.

Взаимосвязь гиперактивности симпатической нервной системы и гиперинсулинемии доказана в ряде исследований [34]. Согласно гипотезе L. Landsberg (1999) активность симпатической нервной системы регулируется инсулин-контролируемым захватом глюкозы в нейронах вентромедиальных ядер гипоталамуса, что уменьшает их тормозное влияние на центры симпатической нервной системы ствола мозга. В физиологических условиях этот механизм является регуляторным, но при гиперинсулинемии, обусловленной ожирением, способствует стойкой активации САС [6].

Как известно, для организма женщин репродуктивного возраста беременность является особым этапом, который характеризуется определенными гормональными и гемодинамическими изменениями. Возрастающая потребность в энергии растущего плода оказывает влияние на углеводный и жировой метаболизм [29], активизируя пластические процессы в организме и предрасполагая к избыточному развитию жировой клетчатки. Изменения данных видов обмена определяются концентрацией и соотношением гормонов липолитического и липосинтетического действия в системе мать – плод – плацента [33]. Однако при наличии ожирения происходит изменение основных видов метаболизма, выходящее за рамки показателей физиологической беременности.

У беременных с ожирением отмечается значительная гиперхолестеринемия и увеличение концентрации β-липопротеидов, а уровень α-липопротеидов уменьшается. Динамика метаболических процессов у женщин с избыточной массой тела аналогична физиологически протекающей беременности, но с более высоким исходным уровнем атерогенных липидов. Концентрация атерогенных липидов нарастает в течение всей беременности, в то время как ХС ЛПВП к концу беременно-

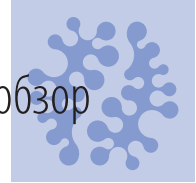
сти достоверно снижается в сравнении со здоровыми беременными, у которых лишь имеется тенденция к снижению этого показателя [29, 38].

При ожирении в I триместре наблюдается более выраженный гиперинсулинизм, вызывающий резкое падение концентрации глюкозы в крови у беременных. Но в последующем происходит истощение инсулярного аппарата, появляется тенденция к гипергликемии, что может привести к развитию гестационного сахарного диабета. В европейских исследованиях установлено, что гипергликемия матери за счет перепроизводства инсулина у плода может вызвать гиперлептинемия [14], являющуюся независимым фактором риска макросомии плода.

Изменения белкового обмена у беременных с ожирением проявляется снижением уровня общего белка и развитием гипоальбуминемии, что, по мнению Я.М. Ландау с соавт. (1969) и Э.Г. Ларского (1974), обусловлено гипоэстрогенемией. По мере прогрессирования ожирения дефицит общего белка возрастает и соответственно увеличивается частота гестозов [19]. С другой стороны, развитию гестоза у беременных с ожирением способствует изменение водного обмена, проявляющееся задержкой жидкости в организме, что связано с избыточным питанием и большим количеством углеводов в рационе.

Система гемостаза у женщин с ожирением также претерпевает ряд изменений. Отмечается тенденция к гиперкоагуляции за счет гиперагрегации тромбоцитов на фоне повышенного уровня липидов атерогенного класса [38]. Наряду с этим вследствие изменений в печени активизируется фибринолитическая система крови [19]. Подобные изменения в организме женщины при наличии ожирения могут повлечь за собой нарушение адаптационных механизмов и нейрогуморальных процессов и привести к развитию гестационной артериальной гипертензии, дислипидемии или гестационному сахарному диабету [29],

эндокринология



которые в свою очередь являются причиной ряда осложнений беременности, родов и послеродового периода [33]. Это приводит к повышению частоты врожденной патологии у детей, увеличению перинатальной заболеваемости и смертности [36].

По последним данным различных исследований, осложнения беременности у женщин с ожирением встречаются в 2 раза чаще, чем у беременных с нормальной массой тела, и составляют 42–86% случаев [19, 33, 36], а по результатам исследования Пановой – до 96% [28]. В связи с этим увеличивается процент госпитализаций таких женщин до 49,3% [33]. Экономическая стоимость ведения беременности и родов у женщин с ожирением в 5 раз выше, чем у женщин с нормальной массой тела [33].

Тяжесть акушерских осложнений, по данным многих исследований, коррелирует со степенью ожирения и наличием сопутствующих экстрагенитальных заболеваний [33]. На первом месте среди осложнений беременности у женщин с ожирением стоят гестозы, распространенность которых примерно в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела, и прогрессивно увеличивается по мере возрастания массы тела [36]. Среди осложнений первой половины беременности ранний гестоз достигает 23,4%. Частота позднего гестоза составляет у женщин с избыточной массой тела 40%, при наличии ожирения – 24–78,9% [33], а по данным других исследований, достигает 95–100% [28]. У 36–85% беременных его причиной является гипертоническая болезнь [33], при которой отмечается повышенная склонность к сосудистым спазмам и тромбообразованию [33]. Этому процессу способствуют выраженная дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование спиральных маточных артерий, что приводит к специфическому повреждению стенки сосудов. Подобные изменения, имеющие некоторое сходство с процессами формирования атеросклеротической бляшки, на-

зываются острым атерозом [13, 29]. По данным ряда исследований, в структуре АГ у беременных доля ГБ составляет 15–25%, симптоматических АГ – 2–5% [33]. У 8% женщин диагноз ГБ впервые устанавливается только в гестационном периоде [33]. Гестационная АГ в анамнезе повышает риск развития АГ у женщин в два раза, преэклампсии – в три раза [13].

К развитию тяжелых форм гестоза (HELLP-синдром, преэклампсия, эклампсия), частота которых возрастает с увеличением степени ожирения [33], могут приводить микротромбозы сосудов печени, головного мозга, почек [26]. С повышенным риском преэклампсии и гестационной гипертензии связан не только более высокий индекс массы тела (ИМТ) в начале беременности, но и до беременности [13, 35]. Кроме того, большая прибавка гестационного веса является предиктором риска преэклампсии [13] или гестационной гипертензии [9, 13], как и наличие большей окружности талии (показатель абдоминального ожирения) между 6-й и 16-й неделями [13].

В совокупности эти данные подтверждают вклад инсулинорезистентности в патогенез преэклампсии. Одним из объяснений этой взаимосвязи является то, что в ответ на гиперинсулинемию происходит повышение симпатической активности и мышечного кровотока, а при хроническом состоянии увеличение – рост гладких мышц сосудов [12].

Транзиторное нарушение гликемии во время беременности выявляется у 43% женщин с ожирением, а при избыточной массе тела – у 13,48% [28]. Риск развития гестационного сахарного диабета при наличии избыточного веса увеличивается в 2–6,5 раз, а при ожирении еще более. Гестационный сахарный диабет встречается у 17% женщин [7], и имеется тенденция к увеличению этого показателя, в то время как популяционная частота гестационного диабета составляет 1–3%. Гестационный диабет в свою очередь увеличивает риск возникновения сахарного диабета типа 2, который, со-

гласно имеющимся данным, развивается у 35% женщин в течение 15 лет после родов [7].

В связи с развитием эндотелиопатии и микротромбозов у женщин с ожирением в сочетании с артериальной гипертензией, дислипидемией возможно нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации [26]. Но даже у беременных с избыточным весом без клинических проявлений заболеваний, ассоциированных с ожирением, развиваются метаболические и сосудистые нарушения, схожие с теми, что наблюдаются у женщин при преэклампсии (эндотелиальная дисфункция) [10]. Это может привести к инфаркту и отслойке плаценты на последующих сроках беременности. Таким образом, угроза прерывания беременности занимает второе место среди осложнений и, по мнению ряда исследователей, не зависит от степени ожирения. Невынашивание, по разным данным, составляет от

На первом месте среди осложнений беременности у женщин с ожирением стоят гестозы, распространенность которых примерно в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела, и прогрессивно увеличивается по мере возрастания массы тела.

28% [19, 38] до 50% [33, 36]. Частота самопроизвольных выкидышей до рождения первого ребенка у женщин с ожирением, по данным Hamilton-Fairley и соавт. (1998), составляет 25–37% [36]. Однако исследования взаимосвязи между ожирением и самопроизвольными абортми показывают противоречивые результаты. Биологические механизмы, лежащие в основе этой патологии, остаются до конца неизвестными [33].

Анемия беременных наблюдается у каждой третьей тучной жен-



щины, по мнению Л.Ю. Пановой (2004) [28], и чаще при послеродовом ожирении.

Одним из наиболее тяжелых осложнений беременности является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что обуславливает высокий риск геморрагических осложнений в родах [33, 34]. По данным Г.Е. Чернухи, у беременных с ожирением II степени в 52,0% наблюдений и у беременных с III степенью ожирения в 76,2% наблюдений к концу беременности развивается хроническая форма синдрома внутрисосудистого свертывания [34].

Особое место среди осложнений родового акта занимают кровотечения, развитие которых многие связывают с нарушением сократительной способности матки, ее гипотоническим состоянием вследствие перерастяжения крупным плодом, наличия многоводия, слабости родовой деятельности [34, 38]. Обильные кровотечения в основном начинаются в результате отслойки нормально расположенной плаценты, ее предлежания, эмболии околоплодными водами, а также на фоне тяжелых поздних гестозов, при мертвом плоде, инфекции, выраженной анемии. Процент данного осложнения достаточно высок и колеблется от 6,5 до 31,4% [33, 34], коррелируя со степенью ожирения [38].

Внутренняя система, запускающая роды, у женщин с ожирением к концу беременности остается несовершенной, и отсутствие формирования родовой доминанты приводит к перенашиванию беременности. Данное осложнение у женщин с избыточной массой тела наблюдается в 31% [19], что в 2–3 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела, и объясняется отсутствием снижения активности эндогенного прогестерона перед родами вследствие его кумуляции в жировой ткани [33].

Несвоевременное отхождение околоплодных вод у женщин с ожирением в 1,5–2 раза чаще, чем у здоровых беременных [38], и достигает 20–47% [28, 36]. Этому со-

путствуют морфологические изменения плодных оболочек и амнионит, возникающие вследствие метаболических и гормональных расстройств [19]. Слабость родовой деятельности у женщин с ожирением возникает в 1,5–3 раза чаще и составляет 10–15% [36], а по данным Л.Ю. Пановой (2004), может достигать 50%. Аномалии родовой деятельности при ожирении в 2–2,5 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Ведущим патогенетическим фактором является дефицит эстрогенов. Частота этого осложнения при III степени ожирения в два раза выше (20,8%), чем при I степени (10,3%), и в 1,5 раза выше, чем при II (13,9%) [36].

Частота кесарева сечения у женщин с ожирением, по данным различных исследований, составляет от 4,3–13,3% [38] до 42% [28], тогда как обычно она не превышает 3,0%. Это обусловлено несоответствием головки плода размерам таза матери, слабостью родовой деятельности, гестозами, внутриутробной гипоксией плода, а также частым сочетанием с экстрагенитальными заболеваниями. Оперативное родоразрешение сопровождается большей частотой осложнений, таких как массивная кровопотеря, инфицирование операционной раны, эндометрит [14].

Частота ручных вхождений в полость матки при ожирении значительно выше, чем в норме. Родовой травматизм у рожениц с ожирением встречается в 21,6–54,0% случаев и имеет зависимость от степени ожирения [38].

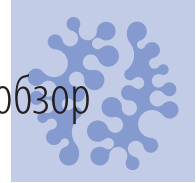
Течение послеродового периода у женщин с избыточной массой тела может быть отягощено инфекционными (инфекция матки, раневая инфекция) и тромботическими осложнениями. В их числе гнойно-септические заболевания, встречающиеся в 2–3 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой [38], независимо от времени, прошедшего после отхождения вод, что связано с изменениями в организме вследствие ожирения (нарушения функции внешнего дыхания, гемокоагуляции, сдвиги в белковом обмене,

низкая иммунологическая реактивность) [19].

Наряду с кровотечениями в родах и послеродовом периоде данные осложнения являются основной причиной материнской смертности [36].

В связи со снижением иммунологической и неспецифической резистентности отмечается высокая частота экстрагенитальных (в частности инфекций мочевыведительных путей) и гинекологических инфекционно-воспалительных заболеваний во время беременности, коррелирующая со степенью ожирения [22]. Среди экстрагенитальной патологии у женщин с избыточной массой тела присутствуют такие заболевания, как хронический пиелонефрит, урогенитальный и кожный дисбактериоз [33], острые респираторные заболевания. Это существенно повышает риск перинатального инфицирования и развития послеродовых инфекций у матери и ребенка [22].

У беременных с избыточной массой тела имеется тенденция к тромбозам (в 2–4 раза выше, чем в обычной популяции), что обуславливает высокий риск тромбозов и эмболий в течение беременности, родов и послеродового периода. А среди причин материнской смертности при наличии ожирения на 1-м месте стоит тромбоэмболия легочной артерии, на 2-м – акушерские кровотечения [26, 38]. Вышеописанные нарушения в системе гемостаза у беременных с ожирением приводят к компенсаторному увеличению отдела маточно-плацентарного бассейна в ответ на снижение скорости кровотока, что при II степени ожирения создает условия для нормального развития плода, имеющего при рождении больший вес и достаточно высокую оценку по шкале Апгар. При III степени ожирения еще большее увеличение емкости маточно-плацентарного бассейна и замедление скорости кровотока приводит к снижению гормональной активности плацентарного комплекса [19, 38], формированию патологии плаценты [33, 34] и развитию фетоплацентарной не-



достаточности. Следствием данного осложнения является внутриутробная гипоксия и задержка развития плода [20]. К смерти плода от гипоксии может привести быстрый его рост из-за гипергликемии [10]. Развитие макросомии плода (масса тела более 4000 г) также может быть обусловлено избыточной прибавкой веса во время беременности [14] и встречается в 20,5–44% случаев [36], чаще при II степени ожирения [19, 20]. Но у женщин с ожирением вес плода в случае необъяснимой внутриутробной гибели, как правило, ниже среднего [10]. Задержка развития плода более вероятна при III степени ожирения и у повторнородящих женщин, что объясняется прогрессирующей плацентарной недостаточностью [19, 38]. Однако интранатальная смертность плода с большой массой тела в четыре раза, а перинатальная в два раза выше, чем со средней массой [20]. Таким образом, беременных с ожирением необходимо рассматривать как группу риска по мертворождению и развитию макросомии.

При ожирении матери отмечается увеличение частоты пороков развития плода, родовых травм [34], включая дистоцию плечиков и перелом ключицы, кефалогематомы, повреждения шейного отдела позвоночника, особенно при макросомии [20, 36], а также, по данным исследования National Birth Defects Prevention Study (1997–2003), недоразвитие конечностей и spina bifida, диафрагмальные и пупочные грыжи. У женщин с ожирением развитие пороков нервной системы у плода связано с нарушенным обменом фолиевой кислоты, играющей ключевую роль в формировании нервной системы.

Перинатальная смертность при ожирении у матери колеблется от 20,7 до 80,5% и имеет зависимость от степени ожирения (при III степени она варьирует от 67 до 95,0%). На 1-м месте в ее структуре стоят родовая травма новорожденных и асфиксия [38], частота которой составляет от 10,1 до 34,2%. Установлена зависи-

мость частоты асфиксий детей при рождении от степени ожирения [38].

Выявлено, что у новорожденных от женщин с ожирением повышены концентрации ОХС, ТГ, ЛПНП и индекс атерогенности с одновременным снижением холестерина ЛПВП, что находится в прямой зависимости от степени ожирения [33, 41] и чаще наблюдается у детей с большой массой тела [20]. У таких детей прибавка в весе происходит медленнее, позже прорезываются зубы и развиваются двигательные навыки [20].

Одной из клинических особенностей неонатального периода новорожденных, родившихся у матерей с ожирением, является увеличение периода постнатальной адаптации [41], развитие аминокислотного дисбаланса, что сопровождается нарушением синтеза белка и метаболизма углеводов в организме новорожденного. У 78,1% отмечается катаболическая направленность обменных процессов с более выраженной физиологической убылью массы тела и медленным ее восстановлением [19, 40]. Помимо этого отмечаются отклонения показателей гемограммы первых суток жизни новорожденных от матерей с ожирением, что связано с особенностями обмена глицина, участвующего в синтезе гема [40], и приводит к кардиореспираторной дезадаптации в первые минуты жизни, выраженному желтушному синдрому. Такие дети составляют группу риска по развитию анемии в последующем [40]. Кроме этого, у новорожденных детей при наличии ожирения у матери в ранний неонатальный период имеются проявления транзиторной неврологической дисфункции [38, 40, 41], встречающиеся в 32,1% случаев [41] и более выраженные при III степени ожирения у матери [38]. Этот синдром дезадаптации проявляется дизэнцефальными расстройствами, повышением мышечного тонуса, крупноразмашистым тремором конечностей, атетоидными движениями [41].

По данным некоторых исследований, у 15,4% детей, имевших из-

быточный вес при рождении, в первые 5 лет жизни наблюдаются функциональные расстройства и органические поражения центральной нервной системы [20].

У новорожденных с избыточным весом чаще имеет место транзиторная лихорадка, токсическая эритема, в два раза выше инфекционная заболеваемость в сравнении с новорожденными со средней массой тела [19, 20], а на первом году жизни чаще регистрируются заболевания органов дыхания [20].

Новорожденные от матерей с ожирением чаще нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии. Эти дети находятся в группе риска по ожирению в детском и подростковом возрасте.

Таким образом, для женщин с ожирением характерна высокая распространенность различных осложнений беременности, родов и послеродового периода, коррелирующих с массой тела и обу-

Для женщин с ожирением характерна высокая распространенность различных осложнений беременности, родов и послеродового периода, коррелирующих с массой тела и обусловленных наличием дислипидемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

словленных наличием дислипидемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Однако до настоящего момента многие овариальные эффекты инсулина не имеют однозначного объяснения. Так, нет полного понимания действия инсулина на ферменты стероидогенеза в яичниках, нет ясности в механизмах взаимодействия инсулина с гонадотропинами на уровне гипоталамуса. Внести ясность могут дальнейшие исследования. Тем не менее имеющиеся сегодня данные несут в себе не только теоретическую ценность, но и могут быть использованы в практической медицине. Ⓜ



Литература

- ской периферической полинейропатии // Сахарный диабет. 2010. № 2. С. 3–7.
- American Diabetes Association and American Academy of Neurology*. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement) // *Diabetes Care*. 1988. Vol. 11. P. 592–597.
 - Apfel S.C., Asbury A.K., Bril V., Burns T.M. et al.* Panel on Endpoints for Diabetic Neuropathy Trials. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials // *J. Neurol. Sci.* 2001. Vol. 189. P. 3–5.
 - Archer A.G., Watkins P.J., Thomas P.K., Sharma A.K., Payan J.* The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1983. Vol. 46. P. 491–499.
 - Attal N., Cruccu G., Haanpa M. et al.* EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // *Eur. J. Neurol.* 2006. Vol. 13. P. 1153–1169.
 - Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M.* Diabetic somatic neuropathies // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 1458–1486.
 - Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al.* American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 956–962.
 - Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A.* Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. P. 508–514.
 - Cruccu G., Anand P., Attal N., Garcia-Larrea L., Haanpa M., Jorum E., Serra J., Jensen T.S.* EFNS guidelines on neuropathic pain assessment // *Eur. J. Neurol.* 2004. Mar. 11. P. 153–162.
 - Dyck P.J., Davies J.L., Clark V.M., Litchy W.J. et al.* Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 2282–2288.
 - Dyck P.J., Davies J.L., Wilson D.M., Service F.J., Melton L.J. 3rd, O'Brien P.C.* Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 1479–1486.
 - Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology*. 1993. Vol. 43. P. 817–824.
 - Dyck P.J.* Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // *Muscle Nerve*. 1988. № 11. P. 21–32.
 - England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. et al.* American Academy of Neurology, American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology*. 2005. Vol. 64. P. 199–207.
 - Gibbons C.H., Illigens B.M., Wang N., Freeman R.* Quantification of sweat gland innervation: a clinical-pathologic correlation // *Neurology*. 2009. Vol. 72. P. 1479–1486.
 - Joint Task Force of the EFNS and the PNS.* European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010. Vol. 15. P. 79–92.
 - Krishnan S.T., Rayman G.* The LDIflare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 2930–2935.
 - Llewelyn J.G., Tomlinson D.R., Thomas P.K.* *Diabetic Neuropathies*. In *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. / Dyck P.J., Thomas P.K. Eds. Philadelphia: Elsevier, 2005. P. 1951–1992.
 - Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G., Walker D., Rajbhandari S.M., Siddique I., Sharma A.K., Boulton A.J., King R.H., Thomas P.K., Ward J.D.* Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy // *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. P. 578–585.
 - Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M., Kallinikos P., Tesfaye S., Finnigan J., Marshall A., Boulton A.J., Efron N., Malik R.A.* Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2007. Vol. 56. P. 2148–2154.
 - Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E., Ward J.D., Manes C., Ionescu-Tirgoviste C., Witte D.R., Fuller J.H.* EURODIAB. Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 341–350.
 - Tesfaye S. et al.* Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. P. 2285–2293.
 - Thomas P.K.* Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes*. 1997. Vol. 46 (suppl. 2). P. S54–S57.
 - Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., Cruccu G. et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // *Neurology*. 2008. Vol. 70. P. 1630–1635.
 - Недосузова Л.В.* Альфа-липовая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

А.М. Мкртумян, Р.И. Стрюк, В.А. Смирнова Роль ожирения в репродуктивной функции женщины

- Astrup A.* The sympathetic nervous system as a target for intervention in obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995. Vol. 19 (suppl. 7). P. 24–28.
- Brown M.A., Chang R.J.* Polycystic ovary syndrome: clinical and imaging features // *Ultrasound Q*. 2007. Vol. 23. № 4. P. 233–238.
- Casanueva F.F., Dieguez C.* Neuroendocrine regulation and actions of leptin // *Front Neuroendocrinol.* 1999. Vol. 20. № 4. P. 317–363.
- Chamontin B., Marre M.* Insulin-resistance, hypertension arterielle et prevention cardiovasculaire. Implications therapeutiques // *Press Med.* 1997. V. 26. P. 671–677.
- Roberts J.M., Gammill H.* Insulin Resistance in Preeclampsia // *Hypertension*. 2006. Vol. 47. № 3. P. 341–342.
- Landsberg L.* Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of the insulin resistance syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999. Vol. 892. P. 84–90.
- Linné Y.* Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy // *Obes. Rev.* 2004. Vol. 5. P. 137–143.
- Goodarzi M.O. et al.* Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. № 3. P. 766–769.
- Saftlas A., Wang W., Risch H., Woolson R., Hsu C., Bracken M.* Prepregnancy body mass index and gestational weight gain as risk factors for preeclampsia and transient hypertension // *Ann. Epidemiol.* 2000. Vol. 10. № 7. P. 475.
- Nohr E.A., Bech B.H., Davies M.J., Frydenberg M., Henriksen T.B., Olsen J.* Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. P. 250–259.
- Sattar N., Greer I.A.* Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening // *Br. Med. J.* 2002. Vol. 325. P. 157–160.
- Scherrer U., Sartori C.* Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity // *Circulation*. 1997. Vol. 96. № 11. P. 4104–4113.
- Seely E.W., Solomon C.G.* Insulin resistance and its potential role in pregnancy: induced hypertension // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2003. Vol. 88. № 6. P. 2393–2398.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee



Литература

- Opinion number 315, September 2005. Obesity in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. № 3. P. 671–675.
15. Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Шмелева О.О., Пономарева Т.А., Веснина А.Ф., Деркач Д.А. Влияние инсулина на функцию яичников // *Проблемы репродукции.* 2005. № 4. С. 27–34.
 16. Балаболкин М.И. *Диабетология.* М.: Медицина, 2000. 672 с.
 17. Бурлев В.А., Аванесян Н.С., Гаспаров А.С., Нессен Т., Хенриксен Р., Кирилова С.Д. Инсулинорезистентность у пациенток с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* 2000. № 2. С. 5–10.
 18. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология.* М.: Медицина, 2000. 632 с.
 19. Егорова Н.А. Экзогенно-конституциональное ожирение и беременность // *Нижегородский мед. журн.* 1998. № 1. С. 101–108.
 20. Елиневская Г. Ф., Левицкая С. К., Ткаченко А. К. Факторы риска рождения большевесных детей и некоторые аспекты их реабилитации // www.minzdrav.by/med/docs/journal/St3_1997_1.doc.
 21. Кан Н.И., Крылов В.И. Характеристики вегетативной обеспеченности женщин с различными вариантами ожирения и их новорожденных // *Проблемы беременности.* 2002. № 5. С. 21–24.
 22. Голикова Т.П., Дурандин Ю.М., Ермолова Н.П., Кузнецова О.А. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением // *Вестн. РААГ.* 1999. № 2.
 23. Кузнецова И.В. Патогенез, диагностика и принципы лечения эндокринных гинекологических заболеваний у женщин с патологическим становлением менструальной функции: Дис. докт. мед. наук. М., 1999. 210 с.
 24. Кузнецова И.В., Подзолкова Н.М., Тиканова В.В. Нарушения менструальной функции при ожирении и роль Ксеникала в их коррекции // *Ожирение и метаболизм.* 2004. № 2. С. 35–38.
 25. Кузнецова И.В., Санта-Мария Фернандес Д.О., Михаелянц В.М. Результаты лечения бесплодия у больных с избыточной массой тела // *Гинекологическая эндокринология / Гинекология.* 2006. Т. 8. № 2. С. 30–33.
 26. Макацария А.Д., Передеряева Е.Б., Пишеничникова Т.Б. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины // *Consilium medicum.* 2006. Т. 8. № 6.
 27. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, клиническая симптоматика и диагностика // *Ожирение: Сборник статей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.* М., 2004. С. 16–43.
 28. Панова Л.Ю. Особенности течения беременности и родов при ожирении различного генеза: Афтореф. дисс. канд. мед. наук. 2004. 25 с.
 29. Подзолков В.И. Гормональный континуум женского здоровья. Эволюция сердечно-сосудистого риска // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2006. № 1. С. 25–30.
 30. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Глазкова О.Л. Ожирение и репродуктивная функция женщин: Учебное пособие. М. 2006.
 31. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 207 с.
 32. Чернуха Г.Е., Шевцова В.Л. Сравнительная эффективность применения Сиофора у больных с синдромом поликистозных яичников при гипер- и нормоинсулинемии // *РМЖ.* 2007. Т. 5. № 16.
 33. Саркисова А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом: Дисс. канд. мед. наук. М., 2004. 85 с.
 34. Сиракянц И.К. Течение послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с метаболическим синдромом: Дисс. канд. мед. наук. М., 2004. 97 с.
 35. Wolf M., Sandler L., Munoz K. et al. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 4. P. 1563–1568.
 36. Чернуха Г.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин // *Consilium medicum.* Гинекологическая эндокринология. 2007. Т. 9. № 6.
 37. Чернуха Г.Е., Сметник В.П., Купрашвили М.И. Исследование эффективности орлистата (ксеникала) у женщин с ожирением и другими метаболическими нарушениями в репродуктивном возрасте // *Проблемы репродукции.* 2005. № 5. С. 34–39.
 38. Чернуха Е.А., Чернуха Г.Е. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением // *Акушерство и гинекология.* 1992. № 1. С. 68–73.
 39. Чурилов Л.П. Новое о патогенезе ожирения // *Мир медицины.* 2001. № 3–4. С. 15–18.
 40. Шейбак Л.Н., Гарелик Т.А., Семенова С.В. Особенности аминокислотного состава крови новорожденных детей от матерей с нарушением жирового обмена // *Здравоохранение.* 2001. № 1. С. 5–7.
 41. Шейбак Л.Н., Слободская Н.С., Шейбак М.В. Особенности адаптации новорожденных при ожирении матерей // *Здравоохранение.* 2000. № 1. С. 9–10.

Е.И. Соколов, И.Б. Манухин, А.А. Мочалов, О. Б. Невзоров

Нарушение углеводного обмена у беременных с инсулинорезистентностью

1. Ангуладзе Н.Г. Клинико-гормональные аспекты течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с ожирением: Автореф. дис. канд. мед. наук. Тбилисский Медицинский Университет, 1990. 180 с.
2. Архитов В.В., Каюпова Г. Ф., Саматова З.А. Течение беременности и родов, состояние плода и новорожденного у женщин с ожирением: Метод. реком. Башкортостан, 1999. С. 33–34.
3. Горохова Л.Г. Динамика обмена углеводов и липидов в системе мать – плод – новорожденный при ожирении у женщин. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Иркутск, 1995.
4. Добротина А.Ф., Шахова М.А. Прогнозирование и исход родов у женщин с экзогенно-конституциональным ожирением в зависимости от особенностей внутриутробного развития плода // *Рациональное ведение родов и здоровье матери: Респ. сб. науч. тр. М., 1991. С. 199–204.*
5. Кравец Е.Б., Лишманов Ю.Б., Казанцев Н.В. Клинико-метаболическая адаптация плода при ожирении матери // *Педиатрия.* 1992. № 2. С. 107–108.
6. Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность – фактор риска и составная часть метаболического синдрома // *Терапевтический архив.* 2001. № 2. С. 58–60.
7. Серов В.Н., Леуткина Ч.С., Попова А.Д. Клинико-метаболическая картина у беременных с ожирением и дефицитом массы тела // *Вестник российск. ассоциации акушеров-гинекологов.* 2000. № 4. С. 16–18.
8. Чернуха Г.Е. Клиническое значение нарушений показателей гомеостаза у беременных с ожирением: Дис. канд. мед. наук. Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии, 1999. 180 с.
9. Чернуха Е.А., Чернуха Г.Е. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением // *Акушерство и гинекология.* 1992. № 1. С. 68–73.
10. Шехтман М. М., Расуль-Заде Ю.Г. Поздний гестоз при ожирении у беременных // *Вестник российск. ассоциации акушеров-гинекологов.* 1997. № 1. С. 62–64.
11. Abi-Said, Annegers Y.F., Frankowsky R.F. Case-control study of the risk factors for eclampsia // *Am. J. Epidemiol.* 1995. № 142 (4). P. 437–441.
12. Ashwell M. The health of the nation target for obesity // *Int. J. Obst.* 1994. Vol. 18. P. 837–840.
13. Barr M. Correlates of prenatal visceromegaly // *Am. Med. Genet.* 1998. Vol. 79. № 4. P. 249–252.
14. Bougain A., Isnard U., Gillet I.V. Obesity in obstetrics and gynecology // *Eur. J. Obstet. Reprod. Biol.* 1998. Vol. 77. № 2. P. 217–228.