

Ожирение и беременность: сердечно-сосудистые и метаболические рискиВеселовская Н. Г.^{1,2,3}, Чумакова Г. А.^{1,2,3}

Последние годы ожирение стало лидировать как фактор сердечно-сосудистого риска в разных клинических группах, включая женщин детородного возраста. По данным эпидемиологических исследований за последние 10 лет ожирение у беременных женщин регистрируется в 15-38% случаев. Ожирение является доказанным фактором риска, осложняющим течение беременности, родов и послеродового периода. Наличие ожирения у женщины до родов является фактором риска бесплодия, выкидышей в раннем сроке и врожденных аномалий развития плода. Избыточный вес и ожирение у беременных приводят к увеличению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на высокую распространенность ожирения у беременных механизмы возникновения осложнений, методы коррекции и профилактики изучены недостаточно. Учитывая неблагоприятный прогноз у детей матерей с ожирением, необходимы исследования по оценке роли висцеральной жировой ткани, адипокинов в формировании инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, системного воспаления в риске развития осложнений у беременной женщины и рожденного ребенка, а также программы первичной профилактики ожирения в детородном возрасте и прегравидарной подготовки.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):48–52<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-48-52>**Ключевые слова:** беременность, ожирение, сердечно-сосудистый риск.**Конфликт интересов:** не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ³КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Веселовская Н. Г.* — д.м.н., ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО; с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза; зав. кардиологическим отделением № 4 Алтайского краевого кардиологического диспансера, ORCID: 0000-0001-8654-7020, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО; в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-2810-6531.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nadezhda100@rambler.ru

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ФР — фактор(ы) риска.

Рукопись получена 28.01.2019

Рецензия получена 18.02.2019

Принята к публикации 25.02.2019

**Obesity and pregnancy: cardiovascular and metabolic risks**Veselovskaya N. G.^{1,2,3}, Chumakova G. A.^{1,2,3}

In recent years, obesity has become the leader as a cardiovascular risk factor in various clinical groups, including women of childbearing age. According to epidemiological studies over the past 10 years, obesity in pregnant women is recorded in 15-38% of cases. Obesity is a proven risk factor that complicates pregnancy, childbirth and the postpartum period. The presence of obesity in women before childbirth is a risk factor for infertility, miscarriage in the early period and congenital malformations in the fetus. Overweight and obesity in pregnant women lead to an increase in maternal and perinatal morbidity and mortality. Despite the high prevalence of obesity in pregnant women, the mechanisms for the occurrence of complications, methods of correction and prevention have not been studied enough. Considering the unfavorable prognosis in children of obese mothers, studies are needed to assess the role of internal adipose tissue, adipokines in the formation of insulin resistance, endothelial dysfunction. It is also needed to evaluate effect of systemic inflammation in the risk of developing complications in a pregnant woman and child, as well as programs for primary prevention of obesity in childbearing age.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):48–52<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-48-52>**Key words:** pregnancy, obesity, cardiovascular risk.**Conflicts of interest:** nothing to declare.

¹Altai State Medical University, Barnaul; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul, Russia.

Veselovskaya N. G. ORCID: 0000-0001-8654-7020, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

Received: 28.01.2019 **Revision Received:** 18.02.2019 **Accepted:** 25.02.2019

Растущая распространенность избыточного веса и ожирения во всем мире была названа глобальной пандемией [1]. За последние 20 лет ожирение стало лидировать как фактор сердечно-сосудистого риска в разных клинических группах, включая женщин детородного возраста.

Распространенность ожирения среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 1,8% до 25,3% в разных странах. По данным эпидемиологических исследований за последние 10 лет ожирение у бере-

менных женщин регистрируется в 15-38% случаев. Повторнородящие страдают ожирением в два раза чаще. Отмечается рост частоты ожирения у женщин за 5 и более лет до наступления беременности [2].

Ранее было доказано, что у женщин, беременность которых протекала на фоне повышенного веса, риск ожирения через 15 лет в несколько раз выше, чем у женщин с нормальным весом до беременности [3] (рис. 1).

Ожирение является доказанным фактором риска (ФР), осложняющим течение беременности, родов

и послеродового периода. Наличие ожирения у женщины до родов является ФР бесплодия, выкидышей в раннем сроке и врожденных аномалий развития у плода. Известно, что у беременных с ожирением чаще встречаются преэклампсия, гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, а также преждевременные роды [4, 5].

Эклампсия во всем мире является одной из главных причин материнской и младенческой смертности. Одним из основных ФР возникновения преэклампсии является ожирение. Доказана важная роль воспалительных изменений, связанных с нейрогуморальной активностью висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в риске развития гестационной артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции, играющих ведущую роль в возникновении преэклампсии [6]. Ряд исследований демонстрирует, что гиперлептинемия связана с развитием ишемии плаценты и развитием преэклампсии [7]. Повышение уровня лептина у беременных крыс, ассоциировалось с повышением артериального давления и плацентарных факторов, играющих роль в развитии преэклампсии [8]. Наличие ожирения и инсулинорезистентности (ИР) перед беременностью или чрезмерным увеличением веса во время беременности связаны со снижением миграции цитотрофобласта и возникновением ремоделирования внутриматочных артерий, что в свою очередь вызывает плацентарную гипоксию и ишемию. Плацента начинает продуцировать провоспалительные цитокины, антиангиогенные факторы, индуцирующие эндотелиальную дисфункцию, уменьшение продукции оксида азота, нарастание оксидативного стресса, что приводит к возникновению характерных для преэклампсии артериальной гипертензии, протеинурии и отеков [9].

Известно, что у беременных при физиологически протекающей беременности может наблюдаться гиперинсулинемия и снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Но при наличии ожирения в период беременности возникает высокий риск формирования ИР и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [10]. Гестационный СД наблюдается в 2,3% случаев у беременных женщин с индексом массы тела (ИМТ) 18,5-24,9 кг/м² и уже в 9,5% случаев у женщин, страдающих ожирением [11]. Проведенный мета-анализ показал 3,76-кратное повышение риска гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением [11].

Кроме того, материнское ожирение приводит к неблагоприятному краткосрочному и долгосрочному прогнозу у рожденных детей. Существует понятие так называемого “перинатального программирования”, в связи с тем, что было установлено влияние течения внутриутробного и раннего послеродового периода на дальнейший прогноз для здоровья и жизни новорожденного ребенка. Результаты эпиде-

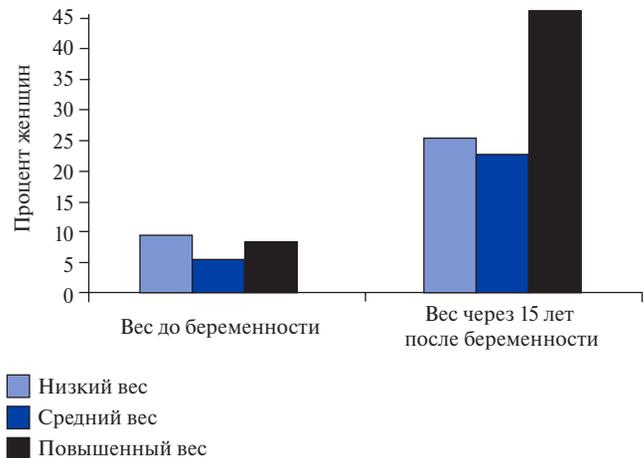


Рис. 1. Распространённость повышенного веса и ожирения через 15 лет у женщин с разной массой тела до беременности [3].

миологических, клинических и экспериментальных исследований на животных показали связь избыточного приема пищи во время пренатального и раннего послеродового периода с возникновением ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний в будущем у взрослого человека [12]. Также известно, что ожирение матери и ее избыточное питание в период беременности приводит к продукции большого количества адипокинов, провоспалительных цитокинов, которые запускают процессы воспаления в плаценте и ее утолщение. Накопление макрофагов в плаценте приводит к замедлению поступления аминокислот и других питательных веществ в организм плода, задержке внутриутробного развития, развитию пороков сердечно-сосудистой и центральной нервной систем у ребенка, а также повышает риск мертворождения [5] (рис. 2).

На моделях животных показано, что у детёныша матери с ожирением в период гестации формируется запрограммированное повышение аппетита, физическая инертность и патологическое формирование избыточного количества адипоцитов ВЖТ с высокой нейрогуморальной активностью [13]. В исследовании у беременных крыс было продемонстрировано, что программа правильного питания во время беременности имела положительное влияние на метаболический фенотип потомков [14].

Кроме того, проведены исследования, доказавшие более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа, ожирения, онкологических заболеваний и бронхиальной астмы у детей и взрослых, рожденных от матерей, имевших ожирение в период беременности.

Так, в Финляндии было выявлено, что у мужчин, родившихся от матерей с высоким ИМТ, регистрируется большая частота развития ишемической болезни сердца в течение жизни [15]. В исследовании в Нидерландах было показано, что ожирение матери было

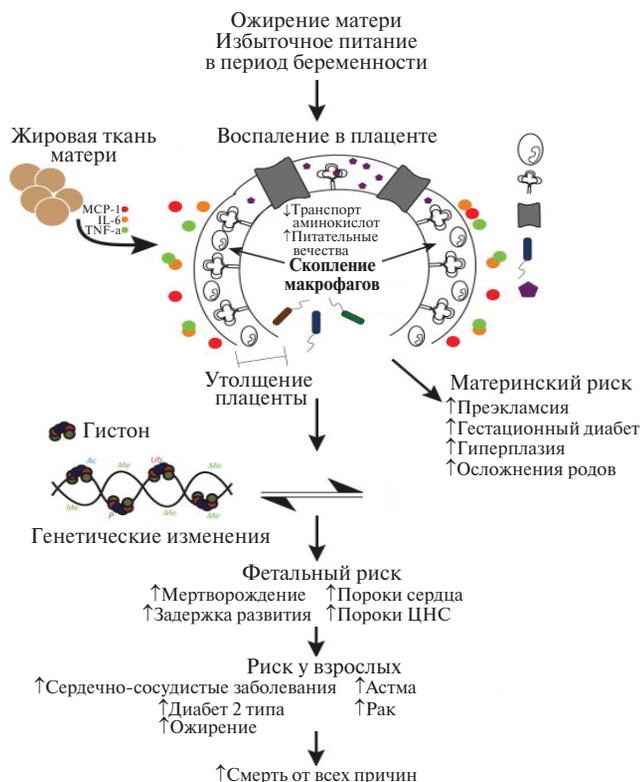


Рис. 2. Патогенез неблагоприятного прогноза у ребенка [5].

независимым ФР развития у детей бронхиальной астмы, ожирения и СД 2 типа [16]. Также были выявлены большая частота мертворождения, врожденных пороков сердца, патологии ЦНС у детей, рожденных от женщин с ожирением независимо от их возраста, наследственности и этнической принадлежности [17-19]. В другом исследовании было показано, что повышенный ИМТ у женщин до беременности ассоциируется с высоким риском ожирения у ребенка в будущем [20].

Патогенетические механизмы, связывающие неблагоприятный прогноз у рожденного ребенка от матери с ожирением, до настоящего времени до конца не изучены. Известно, что беременность на фоне ожирения сопровождается гиперинсулинемией, воспалением, эндотелиальной дисфункцией и оксидативным стрессом, что является пусковым механизмом плацентарной и эмбриональной дисфункции на ранней стадии [21]. При ожирении в период беременности из организма матери большое количество триглицеридов и свободных жирных кислот поступает в организм плода, происходит избыточное скопление в печени жировых клеток, запускающих процессы оксидативного стресса и глюконеогенеза, далее происходит активация стволовых клеток костного мозга, участвующих в регуляции воспалительной активности плазмы, что в дальнейшем приводит к пожизненно высокому риску провоспалительного ответа при избыточном питании в орга-

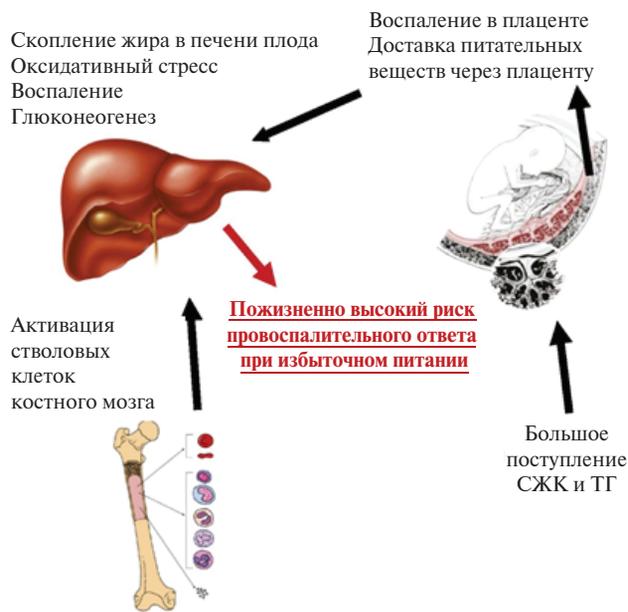


Рис. 3. Патогенез провоспалительных изменений в организме плода при ожирении матери [22].



Рис. 4. Патогенез оксидативного стресса в организме матери и плода [23].

низме ребенка и взрослого человека, увеличивая риск раннего развития атеросклероза [22] (рис. 3).

Повышенное содержание холестерина в организме матери при ожирении и избыточном питании ведет к усиленному окислению липидов в плаценте, снижению активности антиоксидантных ферментов в организме плода, индуцируя раннее развитие атеросклероза у этих детей [23] (рис. 4).

Было доказано, что ИР в период беременности, связанная с ожирением матери, приводит к метаболическим нарушениям в сначала в организме матери, а затем и в организме плода. Данный механизм запускает так называемую программу фетально-неонатального ожирения у ребенка, а затем метаболиче-

ского синдрома и СД 2 типа у взрослого человека, замыкая порочный круг [24] (рис. 5).

Таким образом, большая распространённость ожирения среди беременных женщин, осложнение течения беременности и родов, а также значительное влияние на состояние плода, ребенка и взрослого человека, рожденного от матери с ожирением, приобретают большое социальное значение и создают необходимость профилактики данного ФР на этапе прегравидарной подготовки и разработки программы ведения беременности у женщины с ожирением.

В период прегравидарной подготовки врачу-специалисту (акушеру-гинекологу, терапевту) необходимо оценить: ИМТ, окружность талии (ОТ) и метаболические ФР (липидный спектр, глюкозу крови) у женщины, планирующей беременность. При ИМТ ≥ 25 кг/м² и ОТ ≥ 80 см должны быть даны рекомендации по коррекции веса и здоровому питанию, которые должны включать следующие пункты в период подготовки к беременности:

- Ограничение калорийности питания.
- Уменьшение употребления жиров, в особенности, животного происхождения.
- Максимальное уменьшение приема пищи в вечернее время суток.
- Употребление во второй половине дня только пищи растительного происхождения
- Принимать пищу следует не менее пяти раз в день маленькими порциями.
- Увеличение физической активности средней интенсивности не менее 30 мин в день.

Рекомендации должны содержать пункт о необходимости снижения веса перед планированием беременности ввиду более высокого риска осложнений при беременности на фоне ожирения. Основой лечения ожирения являются ограничение калорийности питания и увеличение физической активности, достижение энергетического баланса, что входит в понятие здорового образа жизни. В период беременности должны быть даны рекомендации по здоровому образу жизни, правильному питанию и обязательному специальному комплексу физических тренировок (плавание, дозированная ходьба, лечебная физкультура). Консультирование должно носить индивидуальный характер с учетом возраста, сопутствующей патологии, степени ожирения, течения беременности и проводиться с участием акушера-гинеколога, терапевта (кардиолога, эндокринолога) и диетолога.

При обращении женщины с ожирением в период беременности активное снижение веса противопока-

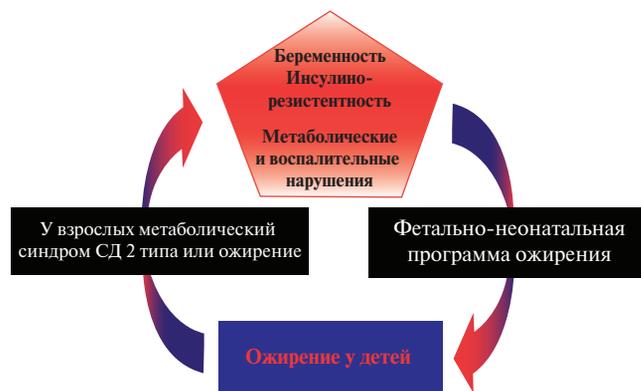


Рис. 5. Схема фетально-неонатальной программы ожирения [24].

зано. Доказано, что снижение веса в период беременности или недостаточная прибавка массы тела, в том числе у женщины с ожирением связаны с рядом осложнений как у матери, так и у плода [25].

В то же время, известно, что ожирение и чрезмерное гестационное увеличение веса являются независимыми ФР осложнений беременности [26]. Проведены исследования, доказавшие пользу правильного питания, физической активности и комплексного подхода в борьбе с избыточной прибавкой массы тела в период беременности у женщин с ожирением [27-29].

Заключение

Избыточный вес и ожирение у беременных приводят к увеличению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на высокую распространенность ожирения у беременных, механизмы возникновения осложнений, методы коррекции и профилактики изучены недостаточно. Учитывая неблагоприятный прогноз у детей матерей с ожирением, необходимы исследования по оценке роли ВЖТ, адипокинов в формировании ИР, эндотелиальной дисфункции, системного воспаления в риске развития осложнений у беременной женщины и рожденного ребенка, а также программы первичной профилактики ожирения в детородном возрасте и прегравидарной подготовки.

Будущие наблюдательные исследования могли бы помочь в понимании возможности изменить “перинатальное программирование” и снизить риск развития ожирения и СД 2 типа в течение жизни.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Stevens GA, Singh GM, Lu Y. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr.* 2012;10(1):22-6. doi:10.1186/1478-7954-10-22.
2. Palmer B, Clegg J. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;15(402):113-9. doi:10.1016/j.mce.2014.11.029.
3. Phelan S. Pregnancy: a "teachable moment" for weight control and obesity prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):135-43. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.008.
4. Bryant M, Santorelli G, Lawlor DA. A comparison of South Asian specific and established BMI thresholds for determining obesity prevalence in pregnancy and predicting pregnancy complications: Findings from the Born in Bradford cohort. *Int J Obes.* 2014;38(3):444-50. doi:10.1038/ijo.2013.117.
5. Wilson RM, Messaoudi I. The impact of maternal obesity during pregnancy on offspring immunity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418:134-42. doi:10.1016/j.mce.2015.07.028.
6. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med.* 2014;31:273-81. doi:10.1111/dme.12381.
7. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanism. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015;309:1326-43. doi:10.1152/ajpregu.00178.2015.
8. Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Chronic hyperleptinemia results in the development of hypertension in pregnant rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015;308:855-61. doi:10.1152/ajpregu.00286.2014.
9. Lopez-Jaramillo P, Juan Barajas J, Rueda-Quijano S. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol.* 2018;9:1838. doi:10.3389/fphys.2018.01838.
10. Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, et al. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10:56-65. doi:10.1186/1471-2393-10-56.
11. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev.* 2009;10:194-203. doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00541.x.
12. Plagemann A. Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Hum Dev.* 2011;87:743-7. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.08.018.
13. Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension.* 2008;51(2):383-92.
14. Nathanielsz PW, Ford SP, Long NM, et al. Interventions to prevent adverse fetal programming due to maternal obesity during pregnancy. *Nutr Rev.* 2013;71(1):78-87. doi:10.1111/nure.12062.
15. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ.* 1997;315(7112):837-40.
16. Gaillard R, Steegers EA, Duijts L. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension.* 2014;63(4):683-91.
17. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, et al. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):1046-55. doi:10.1002/oby.20088.
18. Scott-Pillai R. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004-2011. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2013;120:932-29. doi:10.1111/1471-0528.12193.
19. McMahon DM, Liu J, Zhang H. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013;97(2):115-22. doi:10.1002/bdra.23113.
20. Adane AA, Tooth LR, Mishra GD. The role of offspring's birthweight on the association between pre-pregnancy obesity and offspring's childhood anthropometrics: a mediation analysis. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;10:1-8. doi:10.1017/S2040174418001137.
21. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;8:356-64. doi:10.1136/bmj.j1.
22. Friedman JE. Obesity and Gestational Diabetes Mellitus Pathways for Programming in Mouse, Monkey, and Man — Where Do We Go Next? The 2014 Norbert Freinkel Award Lecture *Diabetes Care.* 2015; 38(8):1402-11. doi:10.2337/dc15-0628.
23. Leiva A, Pardo F, Ramirez A. Fetoplacental vascular endothelial dysfunction as an early phenomenon in the programming of human adult diseases in subjects born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:349286. doi:10.1155/2011/349286.
24. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction.* 2010;140(3):365-71. doi:10.1530/REP-10-0088.
25. Moehlecke M, Costenaro F, Reichelt A. Low Gestational Weight Gain in Obese Women and Pregnancy Outcomes *AJP Rep.* 2016;6(1):77-82. doi:10.1055/s-0035-1566309.
26. O'Reilly JR, Reynolds RM. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol.* 2013;78:9-16. doi:10.1111/cen.12055.
27. Tomlinson JW. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ.* 2012;344:2088. doi:10.1136/bmj.e2088.
28. Choi J, Fukuoka Y, Lee JH. The effects of physical activity and physical activity plus diet interventions on body weight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Prev Med.* 2013;56:351-364. doi:10.1016/j.ypmed.2013.02.021.
29. Sui Z, Grivell RM, Dodd JM. Antenatal exercise to improve outcomes in overweight or obese women: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:538-45. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01357.x.