

# Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением

Петунина Н.А.\*, Кузина И.А.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра эндокринологии  
(ректор – член-корр. РАМН, д.м.н., профессор Глыбочко П.В.)

**Резюме.** Ожирение во время беременности – фактор риска развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода. Гормоны жировой ткани (лептин, адипонектин, резистин) секретируются плацентой человека и регулируют функцию трофобласта. В обзоре представлены данные литературы о роли адипоцитокинов в развитии гестационного сахарного диабета и преэклампсии у женщин с ожирением. Рассмотрены критерии и алгоритмы диагностики гестационного сахарного диабета, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения и Международной ассоциацией исследовательских групп по диабету и беременности. *Ключевые слова:* ожирение, беременность, адипоцитокины, лептин, адипонектин, резистин, гестационный сахарный диабет, преэклампсия.

## The role of hormones of adipose tissue in the development pregnancy complications in obese women

Petunina N.A.\*, Kuzina I.A.

I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Ul. Trubetskaya dom 8, building 2, Moscow, Russian Federation 119991

**Resume.** Obesity in pregnancy is a risk factor for complications for both the mother and of the fetus. Adipose tissue hormones (leptin, adiponectin, resistin) are secreted by the human placenta and regulate the function of trophoblast. The review presents data from the literature on the role of adipocytokines in the development of gestational diabetes and preeclampsia in obesity women. The article considers the criteria and algorithms for the diagnosis of gestational diabetes recommended by the World Health Organization and the International Association of research groups for diabetes and pregnancy. *Keywords:* obesity, pregnancy, adipocytokines, leptin, adiponectin, resistin, gestational diabetes, preeclampsia.

\*Автор для переписки/Correspondence author – napetunina@mail.ru

## Введение

Прогрессирующий рост распространенности ожирения во всем мире привел к тому, что ожирение рассматривается как одна из наиболее серьезных проблем здравоохранения XXI века. Особого внимания заслуживает ожирение во время беременности. По данным ВОЗ, распространенность ожирения среди женщин репродуктивного возраста и, соответственно, беременных женщин составляет от 1,8% до 25,3% в разных странах [14]. Женщины с избыточным весом имеют повышенный риск развития преэклампсии [5], эклампсии [5], гестационного сахарного диабета, макросомии плода [40], кесарева сечения [45], внутриутробной гибели плода и младенческой смертности [22]. Было показано, что потомство у женщин с ожирением имеет более высокую вероятность развития ожирения в детстве и метаболического синдрома в зрелом возрасте [42].

Во время беременности происходят эндокринные и метаболические изменения материнского организма, включающие увеличение веса, количества жировой ткани и резистентности к инсулину. Эти изменения отражают не патологическое состояние, а физиологическую адаптацию, необходимую для удовлетворения потребности плода в энергии, а также для подготовки организма матери к кормлению грудью. В связи с этим, в настоящее время особое внимание уделяется функционированию жировой ткани матери и плаценты.

## Адипоцитокины плаценты

В последние годы было обнаружено, что плацента человека секретирует лептин, резистин и рецепторы лептина и адипонектина, что позволило рассматривать адипоцитокины в качестве потенциальных регуляторов функции трофобласта при имплантации. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что лептин способствует внедрению трофобласта путем модуляции различных факторов роста трофобласта, в том числе интерлейкина-1 (ИЛ-1) и эстрадиола 17β. Дополнительные лабораторные исследования изучали влияние лептина на ангиогенез и предположили возможную причастность данного адипоцитокина к процессу формирования новых плацентарных сосудов. Поскольку рецепторы лептина были обнаружены в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов ворсин хориона в первом триместре беременности [8], то разумно предположить, что лептин может оказывать положительное влияние и на эти клетки.

Несмотря на предыдущие сообщения о том, что адипонектин производится и секретируется плацентой человека, более поздние исследования не подтвердили этих первоначальных наблюдений, а, скорее, показали, что в первом триместре трофобласт экспрессирует рецепторы AdipoR1 и AdipoR2, через которые адипонектин влияет на плацентарные функции [47]. Адипонектин способен модулировать процесс плацентации в пользу миграции трофобласта и его дифференциации. Возможно, данный адипоцитокин предохраняет клетки трофобласта от материнской иммунной системы [25].

Более противоречивые результаты были получены о воздействии адипонектина на ангиогенез. Ouchi и соавт. показали, что этот гормон усиливает дифференциацию эндотелиальных клеток пупочной вены человека и способствует росту кровеносных сосудов в естественных условиях [36]. Напротив, в других исследованиях было показано «анти-эндотелиальное действие» адипонектина, где последний увеличивал каспазо-опосредованный апоптоз в клетках эндотелия [19]. И нет никаких исследований, описывающих влияние адипонектина на кровеносные сосуды ворсин хориона.

РНК резистина была обнаружена в плацентарных ворсинах. Более поздние исследования поддерживают позитивную роль резистина в процессе ангиогенеза. *In vitro* резистин стимулирует пролиферацию и миграцию к капиллярной трубке эндотелиальных клеток коронарной артерии [3].

Все эти наблюдения убедительно свидетельствуют о важной роли лептина, адипонектина и резистина в перимплантационном периоде. На этой стадии беременности адипоцитокينات способны модулировать пролиферацию трофобласта и инвазии и/или влиять на процессы ангиогенеза, дополняя их известные метаболические эффекты.

### Гормоны жировой ткани при материнском ожирении

При ожирении ряд факторов приводит к метаболическим изменениям, влияя на течение беременности. Среди таковых — лептин, который играет особенно важную роль в регуляции материнского энергетического метаболизма во время беременности. Концентрация лептина значительно увеличивается в ранние сроки беременности: его уровень на 30% выше в первые 12 недель беременности по сравнению с небеременными и снижается до прегестационных концентраций сразу после родов. Плацента выделяет большое количество мРНК лептина на всех сроках беременности [28]. Причина этого точно не известна. Уровень лептина в сыворотке крови, как правило, связан с массой жировой ткани и коррелирует с индексом массы тела как у небеременных, так и беременных женщин [28]. Считается, что такие изменения способствуют оптимизации доступности субстратов, необходимых для роста плода, в частности, путем мобилизации материнских жировых запасов. На метаболические нарушения, связанные с дисфункцией адипоцитов в жировой ткани у женщин с ожирением, может повлиять уровень лептина во время беременности. Исследование Misra [29] было первым, четко продемонстрировавшим, что избыточная масса тела/ожирение женщин до беременности определяют качественно иной профиль лептина в течение беременности, по сравнению с беременными без избытка массы тела/ожирения. Избыток массы тела и ожирение авторы определили индексом массы тела  $>26,0$  кг/м<sup>2</sup>. Обнаружено, что материнский уровень лептина в сыворотке пропорционален увеличению веса с самого начала беременности. Кроме того, в соответствии с несколькими предыдущими исследованиями на меньших когортах женщин выявлено, что концентрация сывороточного лептина значительно увеличилась с увеличением срока беременности в обеих группах. У женщин с избыточной массой тела/ожирением уровень лептина в сыворотке был значительно выше, чем у беременных с нормальной массой тела.

Адипонектин также является гормоном жировой ткани и участвует в патогенезе ожирения. В ходе беременности материнская секреция мРНК адипонектина в белой жировой ткани постепенно снижается на 60% [7]. Концентрация мРНК адипонектина имеет отрицательную корреляцию с количеством жировой массы. В пупочной вене концентрация адипонектина выше, чем

в сыворотке крови матери. Кроме того, имеются данные о возрастании в плазме крови уровня адипонектина с увеличением срока беременности и повышении его концентрации более чем в 20 раз в сроке 24 недель беременности [20]. Учитывая эти данные, можно предположить, что плацента является источником адипонектина. Chen и соавт. показали, что данный адипоцитокин экспрессируется в плаценте человека, прежде всего в синцитиотрофобласте. *In vitro* было продемонстрировано, что экспрессия адипонектина и его рецепторов регулируется в плаценте различными цитокинами, включая ФНО, ИФ- $\gamma$ , ИЛ-6, и лептином [9]. Тем не менее, этот вопрос все еще является предметом дискуссий.

Резистин — пептидный гормон, также известный как адипоцит-специфичный секреторный фактор. Секретируется моноцитами, макрофагами и адипоцитами. И в пробирке, и в естественных условиях резистин снижает толерантность к глюкозе, вызывая резистентность к инсулину по крайней мере, у грызунов. Резистин синтезируется в плаценте человека в основном в клетках трофобласта, и экспрессия его гена в плацентарной ткани более заметна по сравнению с хорионической тканью первого триместра беременности. Плазменный уровень резистина у беременных женщин значительно выше по сравнению с небеременными, а циркулирующие концентрации этого адипоцитокина возрастают с увеличением срока беременности [32].

Висфатин — белок с молекулярной массой 52 кДа, преобладающий в висцеральном жире у человека и мыши. Его уровень в плазме крови возрастает при развитии ожирения. У женщин с нормальным весом пик концентрации висфатина в плазме приходится на период между 19 и 26 неделями беременности и снижается между 27 и 34 неделями беременности [23]. Висфатин экспрессируется плодными оболочками, секретируется амниотическими эпителиальными клетками во время беременности и обладает антиапоптотическими свойствами. Кроме того, лечение рекомбинантным человеческим висфатином мембран плода приводило к значительному увеличению воспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 $\beta$ , ФНО и ИЛ-6 [35].

Ретинол-связывающий белок 4 — белок с молекулярной массой 21 кДа, синтезируется в гепатоцитах и адипоцитах и служит в качестве носителя для ретинола в крови. Избыток РСБ-4 или инъекции рекомбинантного РСБ-4 у нормальных мышей вызвали резистентность к инсулину. Повышение уровня циркулирующего РСБ-4 было зарегистрировано при нескольких метаболических осложнениях, включая ожирение, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников и сердечно-сосудистые заболевания. РСБ-4 является физиологической составляющей околоплодных вод. Медиана концентрации РСБ-4 в амниотической жидкости повышается при беременности, осложненной внутриутробной инфекцией и воспалением [46]. Исследования РСБ-4 в сыворотке крови при нормальной беременности показали противоречивые результаты. Так, концентрация РСБ-4 значительно увеличивалась между ранними и поздними сроками беременности, что связано со снижением чувствительности к инсулину [44]. В противоположность, Inoue и соавт. [17] сообщили, что уровни РСБ-4 имеют тенденцию к снижению с увеличением срока беременности.

Учитывая широкую распространенность материнского ожирения в современном мире, особого внимания заслуживает роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у этой группы женщин.

### Гестационный сахарный диабет

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это сахарный диабет (СД) любой этиологии или нарушение толерантности

к глюкозе, впервые возникшие или выявленные во время беременности [1]. Многие факторы способствуют возникновению ГСД, в частности, этническое происхождение, возраст и семейный анамнез. Однако ожирение является независимым фактором риска развития ГСД, частота которого в два–три раза выше у лиц с ожирением и избыточным весом по сравнению с женщинами с нормальным весом. Кроме того, ожирение и инсулинорезистентность изменяют плацентарную функцию, что приводит к увеличению поступления глюкозы, свободных жирных кислот и аминокислот к плоду. Материнская гипергликемия вызывает гипергликемию у плода и, как следствие, гипертрофию/гиперплазию поджелудочной железы плода и гиперинсулинемию. Инсулин оказывает непосредственное влияние на деление клеток плода, что приводит к макросомии, которая является одним из основных результатов воздействия гипергликемии во время беременности. Связь макросомии и ожирения с гиперинсулинемией плода сильна и независима от других факторов. Риски тяжелых родов и материнских/неонатальных осложнений, связанных с данным проявлением фетопатии плода, были подтверждены в больших группах населения [13]. Долгосрочные риски, связанные с макросомией плода у женщин с ГСД, включают в себя избыточный вес в детстве и метаболические изменения, которые могут увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Таким образом, женщины с сахарным диабетом имеют высокий риск рождения детей с макросомией. У женщин с ГСД и нормальной массой тела, контролирующей гликемию с помощью диеты или инсулина, заболеваемость новорожденных макросомией сопоставима с таковой у женщин, не страдающих диабетом. Кроме того, лечение инсулином предотвращает макросомию плода у женщин с избыточной массой тела и ожирением.

У тучных женщин с нормальной толерантностью к глюкозе риск рождения детей с макросомией в 2 раза выше. Учитывая, что распространенность ожирения примерно в десять раз выше, чем ГСД, очевидно, что материнский образ жизни оказывает огромное влияние на данную патологию. Макросомия, а также материнский рост и вес, гестационный возраст и количество предыдущих родов считаются надежными предикторами риска акушерских осложнений, таких как дистосия плеча и травма плечевого сплетения [49].

В последние годы показано, что лептин играет важную роль в развитии ГСД.

Большинство исследований выявило увеличение уровня лептина при ГСД. Кроме того, гиперлептинемия на ранних сроках беременности прогнозирует повышенный риск развития ГСД на поздних сроках беременности и не зависит от наличия ожирения у матери. Так, Qiu и соавт. [38] исследовали 823 женщины в период с 13 недель беременности до родов. Женщины с концентрацией лептина  $\geq 31,0$  нг/мл на 13 неделе беременности имели 4,7-кратное увеличение риска ГСД по сравнению с женщинами с уровнем лептина  $\leq 14,3$  нг/мл. Кроме того, выраженную линейную корреляцию между увеличением уровня материнского лептина в плазме и повышением риска развития ГСД можно наблюдать при увеличении концентрации лептина на каждые 10 нг/мл, что будет связано с увеличением риска ГСД на 20%. Увеличение материнского уровня лептина в сыворотке до начала ГСД также было показано другими авторами. D'Anna и соавт. [11] продемонстрировали более высокую концентрацию лептина в амниотической жидкости на сроке 15–17 недель беременности у 32 женщин с последующим развитием ГСД по сравнению с 43 женщинами с нормальной толерантностью к глюкозе. Кроме того, уровень лептина в амниотической жидкости на сроке 15–17 недель беременности непо-

средственно связан с амниотической концентрацией инсулина. Тем не менее, некоторые исследователи наблюдали снижение или отсутствие изменения [26] концентрации лептина в сыворотке крови женщин с ГСД. Эти расхождения могут быть частично связаны с различиями в тяжести ГСД или этническими особенностями.

ГСД характеризуется также увеличением концентрации циркулирующих воспалительных молекул, таких как ФНО и ИЛ-6. ФНО является одной из молекул, отвечающих за развитие резистентности к инсулину [4]. Сравнение плацентарной экспрессии генов при нормальной и осложненной ГСД беременностями показало, что повышенный синтез лептина при ГСД ассоциируется с более высоким производством провоспалительных цитокинов, например ИЛ-6 и ФНО. Это вызывает хроническое воспаление и приводит к повышению уровня лептина. Таким образом, по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью, плацентарная экспрессия лептина у пациентов с ГСД увеличивается. С другой стороны, лептин самостоятельно повышает производство ФНО и ИЛ-6 моноцитами и стимулирует выработку хемокинов СС-лигандами [37]. Таким образом, развивается порочный круг воспалительных процессов. Гиперинсулинемия при ГСД может еще больше стимулировать производство лептина. Повышенные концентрации лептина, в свою очередь, усиливают воспаление.

### Диагностика ГСД

Отсутствие единого патогномичного осложнения СД в период беременности, с одной стороны, и наличие постоянной взаимосвязи между уровнем гликемии матери и макросомией плода — с другой, привело к отсутствию консенсуса по диагностике ГСД. Хотя диабет во время беременности ассоциирован с повышенным акушерским риском по сравнению с нормальной беременностью, общий вклад диабета в большинство акушерских и неонатальных осложнений в основной популяции на самом деле относительно низкий, с наибольшим влиянием на дистосию плеча [24]. Также в настоящее время все более широко признается важность других метаболических факторов во время беременности, таких как ожирение [3, 19, 36] и гипертриглицеридемия.

В 1979–1980 гг. американская Национальная Группа Диабета (NDDG) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установили, что 2-часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПГТТ) с 75 г глюкозы должен быть основным диагностическим тестом для оценки толерантности к глюкозе вне беременности.

Что касается нарушения толерантности к глюкозе во время беременности, были приняты два различных подхода. NDDG решила, что во время беременности необходимо использовать 3-часовой ПГТТ со 100 г глюкозы. Американская Диабетическая Ассоциация (ADA) и многие другие медицинские ассоциации во всем мире на протяжении многих лет применяют этот тест.

ВОЗ рекомендует проведение во время беременности 2-часового ПГТТ с 75 г глюкозы с теми же диагностическими точками, используемыми для диагностики нарушенной толерантности к глюкозе вне беременности. В 1999 г. ВОЗ пояснила, что ГСД охватывает нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет (натощак  $\geq 7$  ммоль/л или  $\geq 126$  мг/дл; через 2 ч после нагрузки глюкозой в плазме крови  $\geq 7,8$  ммоль/л или 140 мг/дл) [2], и на протяжении многих лет сохраняет свои рекомендации.

Совсем недавно Международная ассоциация исследовательских групп по диабету и беременности (IADPSG) после тщательного анализа исследования гипергликемии и неблагоприятных исходов беременности (HAPO) рекомендовала новые диагно-

стические критерии ГСД, основанные на 2-часовом ПГТТ с 75 г глюкозы: уровень глюкозы натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л (92 мг/дл), через час  $\geq 10,0$  ммоль/л (180 мг/дл) или через 2 часа  $\geq 8,5$  ммоль/л (153 мг/дл) [27]. НАРО – крупное исследование, проведенное среди 25 000 женщин на всех континентах и, что немаловажно, с участием многих этнических групп [24]. Согласно дизайну исследования, беременным женщинам на сроке 24–32 недель проводился ПГТТ с 75 г глюкозы и определялся уровень гликированного гемоглобина. Новорожденным проводилась антропометрия и измерение уровня С-пептида в сыворотке пуповинной крови. По окончании исследования была установлена прямая линейная корреляция между показателями гликемии матери натощак, через 1 ч и 2 ч после приема 75 г глюкозы и частотой первичных конечных точек исследования, а именно: увеличения массы тела новорожденных выше 90 перцентиля для гестационного возраста, повышения уровня С-пептида в пуповинной крови выше 90 перцентиля, первичного кесарева сечения и гипогликемии новорожденных. Для вторичных конечных точек (преэклампсии, преждевременных родов, дистонии плеча или родовой травмы, гипербилирубинемии, необходимости проведения интенсивной терапии новорожденных) также была выявлена аналогичная корреляция [18]. Пороговые значения гликемии для диагностики ГСД и манифестного СД во время беременности представлены в таблице 1.

При этом для постановки диагноза ГСД необходимо, чтобы уровень гликемии был равен или превышал одно или несколько указанных значений в ходе проведения ПГТТ.

Если случайно выявленная гликемия плазмы крови соответствует или выше 11,1 ммоль/л при первом визите беременной, предварительный диагноз манифестного СД должен быть подтвержден уровнем гликемии натощак или  $HbA_{1c}$  помощью DCCT/UKPDS стандартизированного теста [18].

В России в настоящее время для диагностики ГСД используются критерии ВОЗ, принятые в 1999 г., согласно которым диагноз ГСД ставится при уровне глюкозы натощак в плазме венозной крови  $\geq 7$  ммоль/л, через 2 часа после приема 75 г глюкозы  $\geq 7,8$  ммоль/л или при случайном определении глюкозы  $\geq 11,1$  ммоль/л. Скрининг на ГСД в нашей стране проводится на сроке 16–18 недель беременности при наличии одного или нескольких факторов высокого риска развития ГСД (ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>, наличие родственных 1 степени родства с СД, ГСД или другие нарушения углеводного обмена в анамнезе, глюкозурия во время данной беременности), а также на 24–28 неделях беременности при наличии других факторов риска развития ГСД (возраст женщины старше 30 лет, рождение ребенка весом более 4000 г или мертворождение в анамнезе, рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе, привычное невынашивание беременности в анамнезе (2 и более самопроизвольных аборта в I и II триместрах), быстрая прибавка массы тела во время данной беременности, многоводие во время данной беременности) и при отрицательном результате ПГТТ на сроке 16–18 недель.

Значительное количество проспективных исследований в настоящее время оценили использование 2 ч 75 г ПГТТ в период беременности в связи с различными исходами беременности.

Недавно проведенное исследование в Великобритании сравнило результаты нескольких исследований, опубликованных с 15 марта 2011 г. в электронных базах [48]. Исследователи проанализировали как перинатальные исходы, в большей степени гестационный возраст и макросомию, так и перинатальную смертность (гибель плода и раннюю неонатальную смертность). Что касается материнских исходов, была оценена частота кесарева сечения и преэклампсии.

Внимание исследователей было сосредоточено на анализе двух основных диагностических критериев диагностики ГСД при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы – то есть, рекомендованных ВОЗ и тех, которые недавно предложила IADSPG на основе исследования НАРО.

Мета-анализ исследований, посвященных критериям ВОЗ и IADSPG, демонстрирует незначительное повышение риска неблагоприятных исходов беременности. В различных исследованиях, использующих критерии ВОЗ, были найдены положительные ассоциации. В исследованиях, использовавших новые критерии, были обнаружены высокие несоответствия, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

### Преэклампсия

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой осложнение беременности, которое характеризуется развитием де-ново одно- временно гипертонии и протеинурии. Она затрагивает до 2–5% беременностей и является основной причиной перинатальной, неонатальной и материнской заболеваемости и смертности. ПЭ может развиваться с 20 недели беременности, длиться до 6 недель после родов. Как ГСД, ПЭ ассоциирована с факторами риска метаболического синдрома, включая резистентность к инсулину, субклиническое воспаление и ожирение. У женщин с ПЭ повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Относительно высок риск гипертонии, ишемической болезни сердца, инсульта и венозной тромбоэмболии. Снижение перфузионного давления матки (ПДМ) во время беременности является важным инициатором ПЭ. Кроме того, нарушение плацентации и дисбаланс между ангиогенезом и антиангиогенными факторами оказываются основными причинами ПЭ [43].

Немаловажную роль в развитии и исходах ПЭ оказывают гормоны жировой ткани. Так, уровень мРНК лептина увеличивается в плаценте у женщин с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными. Кроме того, в большинстве исследований было показано повышение уровня циркулирующего лептина при ПЭ еще до клинического начала заболевания [41]. Ning и соавт. [33] показали, что уровень лептина в плазме крови на 13 неделе беременности на 78% выше, чем в первом триместре у 55 пациентов с последующей ПЭ по сравнению с 487 здоровыми беременными. Увеличение концентрации лептина на каждые 10 нг/мл связано с 30% увеличением риска ПЭ. Моог и соавт. [30] провели эксперименты на крысах с имитацией ПЭ путем размещения клипов на аорте и артериях яичников, вызывая тем самым окклюзию сосудов на 35%. Уровень материнского лептина был значительно выше в группе животных с окклюзией сосудов ( $2,21 \pm 64$  нг/мл) по сравнению с контрольной группой ( $1,66 \pm 38$  нг/мл). Это позволяет предположить, что снижение плацентарной перфузии способствует увеличению материнского сывороточного лептина.

Таблица 1  
Пороговые значения гликемии для диагностики ГСД и манифестного СД во время беременности (плазма венозной крови) (по данным Metzger B.E. et al., 2010 г.)

| Диагностика ГСД                             |             |
|---------------------------------------------|-------------|
| Показатель (плазма венозной крови, ммоль/л) | Значение    |
| Гликемия натощак                            | $\geq 5,1$  |
| Гликемия через 1 час                        | $\geq 10$   |
| Гликемия через 2 часа                       | $\geq 8,5$  |
| Диагностика манифестного СД                 |             |
| Гликемия натощак                            | $\geq 7,0$  |
| $HbA_{1c}$ , %                              | $\geq 6,5$  |
| Случайно выявленная гликемия                | $\geq 11,1$ |



Таблица 2

Алгоритм диагностики гипергликемических состояний  
во время беременности  
(International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups  
Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia  
in Pregnancy, 2010 г.)

## Первый дородовой визит

Измерение гликемии натощак,  $\text{HbA}_{1c}$  или случайное определение уровня глюкозы в плазме крови.

Если результаты соответствуют критериям манифестного СД, то лечение и последующее наблюдение как и для прегестационного сахарного диабета.

Если манифестного СД нет:

- и глюкоза в плазме натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л (92 мг/дл),  
но  $< 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл), диагностировать как ГСД;

- и глюкоза в плазме натощак  $< 5,1$  ммоль/л (92 мг/дл),  
провести диагностику ГСД на 24–28 неделях с помощью ПГПТ.

## 24–28 недели беременности: диагностика ГСД

Проведение 2-часового 75-г ПГПТ: выполнить после ночного голодания у всех женщин, у которых ранее не был обнаружен диабет или ГСД во время скрининга в начале этой беременности.

Глюкоза в плазме натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл) – диагноз манифестного СД.

Если одно или несколько значений равно или превышает порог, указанный в таблице 1, – диагноз ГСД.

Норма, если все значения ПГПТ меньше порога, указанного в таблице 1.

Лептин подавляет апоптоз трофобластических клеток, который происходит во время ПЭ. Так как лептин является мощным фактором ангиогенеза, повышение его плацентарного уровня может совместно с другими факторами, такими как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), приводить к увеличению притока крови к плаценте путем неоваскуляризации. Кроме того, в лабораторных исследованиях на клетках синцитиотрофобласта человека продемонстрировано, что лептин участвует в регуляции плацентарных переносчиков нутриентов. Основываясь на этих выводах, было высказано предположение, что гиперлептинемия при ПЭ является компенсаторной реакцией на увеличение доставки питательных веществ к плаценте [16].

Описано, что при ПЭ парадоксально увеличивается уровень циркулирующего адипонектина на 30–87% [21]. Naugen и соавт. [15] удалось продемонстрировать значительные различия в экспрессии мРНК адипонектина жировой тканью между пациентами с ПЭ и здоровыми. Nanda и соавт. [31] продемонстрировали повышенный уровень циркулирующего адипонектина у пациентов, у которых позже развивалась ПЭ. В противоположность этому, D'Anna и соавт. [12] показали значительно более низкие концентрации адипонектина на 9–13 неделях беременности у 48 пациентов с последующей гестационной гипертензией и 34 пациентов с последующей ПЭ по сравнению с 82 здоровыми беременными из группы кон-

троля. Кроме того, другие авторы не смогли показать существенных различий в уровнях циркулирующего адипонектина в 1-м и 2-м триместрах беременности между беременными с ПЭ и здоровыми женщинами [34]. Причины этих противоречивых результатов в настоящее время неясны.

Что касается физиологической роли адипонектина при ПЭ, была выдвинута гипотеза, что увеличение его концентрации может быть частью физиологического механизма повышения чувствительности к инсулину и сосудистой функции при ПЭ. Таким образом, адипонектин может ослаблять чрезмерную воспалительную реакцию в сосудистой стенке при ПЭ через ингибирование NF- $\kappa$ B, снижение С-реактивного белка, а также повышение продукции оксида азота [39]. Эти эффекты могут оказывать положительное влияние на поддержание нормального артериального давления и чувствительности к инсулину.

Как и при ГСД, результаты о роли резистина при ПЭ противоречивы. Naugen и соавт. [15] сообщили о повышенной концентрации циркулирующего резистина у пациентов с ПЭ по сравнению с группой контроля. Экспрессия мРНК резистина в подкожной жировой ткани брюшной стенки и плаценте не коррелирует с концентрацией резистина в плазме. Так как концентрация резистина в плазме зависит от клубочковой фильтрации и увеличивается при прогрессирующей почечной недостаточности, измененная функция почек при ПЭ может способствовать повышению уровня циркулирующего резистина. Другие же исследования показывают снижение уровня циркулирующего резистина при ПЭ по сравнению с беременными с нормальным артериальным давлением на том же сроке беременности [10]. Авторы предполагают, что более низкие уровни резистина при ПЭ могут быть связаны с сокращением плацентарной продукции адипокина из-за меньших размеров плаценты.

Достаточно противоречивые результаты были получены в отношении концентраций висфатина при ПЭ, что требует дальнейших исследований.

Таким образом, адипоцитокينات участвуют во многих физиологических процессах и могут привести к осложнениям во время беременности. В последние несколько лет роль лептина и адипонектина в развитии гестационного сахарного диабета и преэклампсии была выяснена более подробно. Однако физиологическое значение этих адипоцитокinov при описанных выше осложнениях беременности остается далеко не ясным. Предстоящие исследования должны оценить более подробно, вносят ли адипоцитокины свой вклад в патофизиологию ГСД и ПЭ, а также могут ли они быть маркерами этих осложнений беременности.

## Литература

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 5-й выпуск. М., 2011.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998;15: 539–553.
- Amaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. Br. J. Pharmacol. 2012;165 (3):622–632.
- Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care. 2007;30 (Suppl. 2):S112–S119.
- Bodnar LM et al. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. Annals of Epidemiology. 2005;15(7):475–482.
- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics. 2005;115:e290–e296.
- Catalano PM, Hoegh M, Minium J et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. Diabetologia. 2006;49:1677–1685.
- Challier J, Galtier M, Bintein T, Cortez A, Lepercq J, Hauguel-de Mouzon S. Placental leptin receptor isoforms in normal and pathological pregnancies. Placenta. 2003;24:92–99.
- Chen J, Tan B, Karteris E, et al. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. Diabetologia. 2006;49:1292–1302.
- Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. Clinical Endocrinology. 2007;66:447–453.
- D'Anna R, Baviera G, Cannata ML et al. Midtrimester amniotic fluid leptin and insulin levels and subsequent gestational diabetes. Gynecologic and Obstetric Investigation. 2007;64:65–68.
- D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders. Obstetrics and Gynecology. 2005;106:340–344.
- Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 gm or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009;672:E1–E4.

14. Guelinckx I. et al. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obesity Reviews*. 2008;9:140–150.
15. Haugen F, Ranheim T, Harsem NK et al. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2006;290:E326–E333.
16. Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194:1537–1545.
17. Inoue S, Takamoto N, Akahori Y et al. Elevated level of serum retinol-binding protein 4 in pregnancy-induced hypertension. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2009;35:293–300.
18. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676–682.
19. Jarvenpää J, Vuoristo JT, Santaniemi M, Ukkola O, Savolainen ER, Jääskeläinen M, Tapanainen JS, Kesäniemi A, Ryyanen M. Adiponectin induced placental cell apoptosis could be mediated via the ADIPOR1-receptor in pre-eclampsia with IUGR. *J. Perinat. Med*. 2009;37:257–262.
20. Kajantie E, Hytinen T, Hovi P et al. Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89:4031–4036.
21. Kajantie E, Kaaja R, Ylikorkala O et al. Adiponectin concentrations in maternal serum: elevated in preeclampsia but unrelated to insulin sensitivity. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2005;12:433–439.
22. Kristensen J et al. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112(4):403–408.
23. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine*. 2009;37:206–217.
24. McCance DR, Maresh M, Sacks DA. *A Practical manual of Diabetes in Pregnancy*. Wiley BlackWell. 2010.
25. McDonald EA, Wolfe MW. The pro-inflammatory role of adiponectin at the maternal–fetal interface. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2011;66:128–136.
26. McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, et al. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2006;22:131–138.
27. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33:676–682.
28. Miehle K, Holger S, Fasshauer M. Leptin, Adiponectin and other Adipokines in Gestational Diabetes Mellitus and Pre-eclampsia. *Clin Endocrinol*. 2012;76(1):2–11.
29. Misra VK, Trudeau S. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy. *Obesity*. 2011;192:416–421.
30. Moore LE, Wallace KL, Alexander BT, et al. Reduced placental perfusion causes an increase in maternal serum leptin. *Placenta*. 2003;24:877–881.
31. Nanda S, Yu CK, Giurcaneanu L, et al. Maternal serum adiponectin at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2011;29:208–215.
32. Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, et al. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine*. 2007;35:513–521.
33. Ning Y, Williams MA, Mui-Rivera M, et al. Relationship of maternal plasma leptin and risk of pre-eclampsia: a prospective study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2004;15:186–192.
34. Odden N, Morkrid L. High molecular weight adiponectin dominates in cord blood of newborns but is unaffected by pre-eclamptic pregnancies. *Clinical Endocrinology*. 2007;67:891–896.
35. Ogrjanovic S, Tashima LS, Bryant-Greenwood GD. The effects of pre-B-cell colony-enhancing factor on the human fetal membranes by microarray analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003;189:1187–1195.
36. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J.Biol.Biol.Chem*. 2004;279:1304–1309.
37. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11:85–97.
38. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, et al. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*. 2004;103:519–525.
39. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93:S64–S73.
40. Robinson HE, et al. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;106(6):1357–1364.
41. Samolis S, Papastefanou I, Panagopoulos P, et al. Relation between first trimester maternal serum leptin levels and body mass index in normotensive and pre-eclamptic pregnancies – role of leptin as a marker of pre-eclampsia: a prospective case-control study. *Gynecological Endocrinology*. 2010;26:338–343.
42. Sirimi N, Goulis DG. Obesity in pregnancy. *Hormones*. 2010; 9(4):299–306.
43. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376:631–644.
44. Ueland T, Dalsoren T, Voldner N, et al. Retinol-binding protein-4 is not strongly associated with insulin sensitivity in normal pregnancies. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159:49–54.
45. Vahratian A, et al. Maternal pre-pregnancy overweight and obesity and the risk of cesarean delivery in nulliparous women. *Annals of Epidemiology*. 2005;15(7):467–474.
46. Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kusanovic J.P, et al. Retinol binding protein 4: an adipokine associated with intra-amniotic infection/inflammation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010;23:111–119.
47. Weiwei T, Haiyan T, Juan C, Xiaodong W., Weiho C, Rong Z. Expressions of adiponectin receptors in placenta and their correlation with preeclampsia. *Reprod. Sci*. 2009;16:676–684.
48. Wendland EM, Tortoni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, Duncan BB, Schmidt MI. Gestational Diabetes and Pregnancy Outcomes. A Systematic Review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) Diagnostic Criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12(23).
49. Yogeve Y, Catalano PM. Pregnancy and Obesity. *Obstet. Gynecol. Clin.N.Am*. 2009;36:285–300.

Петунина Н.А.

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова

E-mail: napetunina@mail.ru

Кузина И.А.

старший лаборант кафедры эндокринологии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова

E-mail: mia986@mail.ru