

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ ДИАБЕТОМ

© О.А. Беттихер, И.Е. Зазерская, П.В. Попова, Е.Ю. Васильева, В.А. Барт

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Беттихер О.А., Зазерская И.Е., Попова П.В., и др. Характеристика преэклампсии у беременных с гестационным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 19–36. <https://doi.org/10.17816/JOWD68519-36>

Поступила: 02.08.2019

Одобрена: 19.09.2019

Принята: 07.10.2019

■ **Актуальность.** Широкая распространенность гестационного сахарного диабета и социальная значимость преэклампсии в связи с внушительной перинатальной заболеваемостью и смертностью, а также повышенная частота развития преэклампсии у беременных с гестационным сахарным диабетом определяют актуальность изучения особенностей течения беременности данных пациенток для совершенствования профилактики и лечения.

Цель — оценить клинические и лабораторные характеристики преэклампсии у беременных с гестационным сахарным диабетом.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 115 пациенток после 24 недель беременности: с гестационным сахарным диабетом и преэклампсией ($n = 24$); преэклампсией ($n = 22$); гестационным сахарным диабетом ($n = 37$); без изучаемых осложнений ($n = 32$). Однократно определены: растворимая тиро-зиподобная киназа-1 (sFlt-1) и плацентарный фактор роста (PIGF). По данным историй родов и обменно-уведомительных карт осуществлена клиническая оценка течения беременности и родов.

Результаты исследования. Тяжелая преэклампсия развилась в большем проценте случаев ($p = 0,0014$ по хи-квадрат) в группе с изолированной преэклампсией (59 %, $n = 13$) по сравнению с группой пациенток с гестационным сахарным диабетом и преэклампсией (13 %, $n = 3$). Элективные преждевременные роды чаще происходили в группе с изолированной преэклампсией по сравнению с остальными группами (преэклампсия — 23 %, $n = 5$; гестационный сахарный диабет и преэклампсия — 9 %, $n = 2$; $p < 0,0001$, хи-квадрат с поправкой Йейтса), что соответствует тяжести течения преэклампсии в данной группе. Доля преждевременных родов в группе пациенток с гестационным сахарным диабетом и преэклампсией соответствовала доле таковых в группе без осложнений беременности. При этом в группе пациенток с гестационным сахарным диабетом по сравнению с группой пациенток с гестационным сахарным диабетом и преэклампсией средний уровень гликемии натощак был выше ($p = 0,01$, критерий Манна – Уитни). Для группы пациенток с гестационным сахарным диабетом и преэклампсией более характерны эпизоды гипергликемии натощак и базисный режим инсулинотерапии, а для группы пациенток с гестационным сахарным диабетом — постпрандиальные подъемы глюкозы с болюсным режимом применения инсулина. Пациентки с гестационным сахарным диабетом и преэклампсией отличались повышенным индексом массы тела до беременности ($29,00 \pm 6,58$ кг/м²), а семейный анамнез по сахарному диабету был более характерен для пациенток с гестационным сахарным диабетом без преэклампсии (59 %, $n = 19$). Уровень sFlt-1/PIGF не отличался в группе пациенток с гестационным сахарным диабетом и преэклампсией от групп пациенток с гестационным сахарным диабетом и контроля и был ниже по сравнению с группой пациенток с преэклампсией ($p < 0,0001$, Fisher LSD). При сочетании гестационного сахарного диабета и преэклампсии уровень PIGF не отличался от такового в группе пациенток с гестационным сахарным диабетом, но был ниже по сравнению с группой контроля.

Заключение. Согласно исследованию преэклампсия в сочетании с гестационным сахарным диабетом протекает более благоприятно по сравнению с изолированной преэклампсией как клинически, так и с учетом лабораторных критериев. Ожирение при этом выступает наиболее значимым фактором риска развития обоих осложнений беременности. Результаты настоящего исследования, дополняющие данные литературы, позволяют предположить, что начальные степени нарушения углеводного обмена служат «сдерживающим» защитным фактором для патологического каскада преэклампсии вследствие индуцирования ангиогенеза. Использование факторов ангиогенеза как маркера преэклампсии у пациенток с гестационным сахарным диабетом ограничено, что требует дальнейших исследований.

■ **Ключевые слова:** преэклампсия; гестационный диабет; sFlt-1; PIGF; ожирение; гипергликемия; ангиогенез.

PREECLAMPSIA FEATURES IN PREGNANCY WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

© O.A. Bettikher, I.E. Zazerskaya, P.V. Popova, E.Yu. Vasilyeva, V.A. Bart

V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bettikher OA, Zazerskaya IE, Popova PV, et al. Preeclampsia features in pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(5):19-36. <https://doi.org/10.17816/JOWD68519-36>

Received: August 2, 2019

Revised: September 19, 2019

Accepted: October 7, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** The high prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) and the social importance of preeclampsia (PE) due to massive perinatal morbidity and mortality, as well as the high rate of PE in GDM pregnancy define the need to study the characteristics of pregnancy course in these women to develop the prevention and management of pregnancy complication. This study aimed at evaluating clinical and laboratory features of PE in GDM pregnancy.

Study design, materials and methods. According to the inclusion criteria, 112 pregnant women were enrolled in this prospective cohort study after 24 weeks of gestation: with GDM and PE ($n = 24$), with PE ($n = 22$); with GDM ($n = 37$), without studied pregnancy complications ($n = 37$). We assessed serum levels of placental growth factor (PIGF) and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1). Pregnancy course and labour were evaluated using medical history.

Results. Severe PE developed more often ($p = 0.0014$, Chi-square test) in the PE group (59%, $n = 13$) compared to the GDM + PE group (13%, $n = 3$). Elective preterm labour occurred more often in the PE group compared to other study groups (PE: 23%, $n = 5$; GDM + PE: 9%, $n = 2$; $p < 0.0001$, Chi-square test with Yates correction), which is in line with the severity of PE in this group. The rate of preterm labour did not differ between the GDM + PE group and the group without studied pregnancy complications. Moreover, the mean fasting glucose level was higher in the GDM group compared to the GDM + PE group ($p = 0.01$, Mann-Whitney test). The GDM + PE group was characterized by fasting hyperglycemia episodes and a basal insulin regimen, while the GDM group by postprandial glucose peaks, and a bolus insulin regimen. Women with GDM + PE were notable for the high pre-pregnancy body mass index ($29.0 \pm 6.58 \text{ kg/m}^2$), and a family history of DM was more typical for women with GDM without PE (59%, $n = 19$). The sFlt-1/PIGF ratio did not differ between the GDM + PE, GDM and control groups and was lower compared to the PE group ($p < 0.0001$, Fisher's LSD test). PIGF level was not different in the GDM + PE and GDM groups, but was lower compared to the control group.

Conclusion. Our study showed that PE in women with GDM is more benign than in patients without GDM, taking into account both clinical and laboratory signs. At the same time, obesity appears to be one of the most important risk factors for the both pregnancy complications. The data of this study, in addition to those described in the literature, suggest that initial carbohydrate disorders play a disease-limiting, protective role in a vicious cycle of PE due to angiogenesis stimulation. The use of angiogenesis factors as markers of PE in GDM patients is limited, which requires further research.

■ **Keywords:** preeclampsia; gestational diabetes mellitus; sFlt-1; PIGF; obesity; hyperglycemia; angiogenesis.

Обоснование

Преэклампсия (ПЭ) — осложнение беременности, развивающееся у 5–7 % женщин, напрямую и опосредованно обуславливающее значительную долю материнской смертности, а также перинатальной заболеваемости и смертности. Известно о большей частоте развития ПЭ у пациенток с гестационным сахарным диабетом (ГСД). В многотысячных исследованиях среди беременных показано, что риск развития ПЭ у пациентки с гестационным сахарным диабетом в несколько раз выше, чем у пациентки без него [1–4]. На сегодняшний день, по данным некоторых исследований, для ПЭ и ГСД характерны одинаковые предрасполагающие факторы, однако ГСД является отдельным независимым фактором риска развития ПЭ [5].

Все еще недостаточно изучен патогенез и особенности клинического течения ПЭ при ГСД. В литературе представлены отдельные работы,

в которых уделено внимание некоторым из этих аспектов, однако комплексные исследования до сих пор не проводились [6–9].

Согласно современной теории ПЭ развивается вследствие нарушения процесса имплантации с дальнейшим развитием каскада патологических реакций в плаценте и системной эндотелиальной дисфункции. Одним из триггеров такого порочного круга может служить нарушение функции эндотелия вследствие общих соматических заболеваний матери, в том числе сахарного диабета. Не оспаривают данное патогенетическое звено и при ГСД, что, однако, не объясняет полностью патогенез ПЭ при ГСД, так как последний развивается чаще всего во II триместре, а не во время процесса имплантации. Среди прочих патогенетических моментов заслуживают внимания вклад антиангиогенных факторов в развитие ПЭ при ГСД и их предиктивная ценность в развитии ПЭ у пациенток

с ГСД. Исследования, посвященные данной проблеме, крайне немногочисленны и противоречивы [10–14].

Цель — оценить клинические и лабораторные характеристики преэклампсии у беременных с гестационным диабетом.

Материалы и методы

В проспективное когортное контролируемое исследование были включены 115 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с одноплодной беременностью после подписания добровольного информированного согласия. Форма согласия одобрена этическим комитетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России. Пациентки, поступавшие в стационар Перинатального центра «НМИЦ им. В.А. Алмазова» и соответствовавшие критериям включения, были распределены на четыре группы согласно установленным критериям. Группу 1 составили 24 пациентки с сочетанием ГСД и ПЭ, в группу 2 вошли 22 беременные с изолированной ПЭ, в группу 3 — 37 женщин с ГСД, контрольную группу составили 32 беременные без изучаемых осложнений беременности и значимых соматических заболеваний (в том числе 9 пациенток с полным предлежанием плаценты). Из группы 1 46 % ($n = 11$) пациенток получали инсулинотерапию в дополнение к диетотерапии, из группы 3 — 59 % ($n = 22$). Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Гипотезу о различиях в исследуемых группах с ПЭ и ПЭ + ГСД проверяли как путем непосредственного сравнения, так и косвенно в зависимости от проявления показателей, используемых в качестве отклика.

В группы с ПЭ включали пациенток с впервые выявленной гипертензией после 20 недель беременности и протеинурией не менее 0,3 г/л в суточной порции мочи.

Гестационный диабет устанавливали на основании критериев Российского национального консенсуса, клинических рекомендаций (протокола лечения) «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2013).

Критерии исключения: анамнез гипертензии до беременности; анемия средней и тяжелой степеней; указания на системные заболевания соединительной ткани в анамнезе или в настоящее время; антифосфолипидный синдром клинически, анамнестически; указания на гломерулонефрит, заболевания надпочечников; заболевания сердца (в том числе гемодинамически

значимые пороки сердца, миокардит); онкологические заболевания в анамнезе или в настоящее время; заболевания с некомпенсированным гипо- или гипертиреозом; трансплантация органов в анамнезе; антиретровирусная терапия; наркозависимость; хромосомные патологии развития плода; системный прием кортикостероидов и длительный прием нестероидных противовоспалительных средств; другие тяжелые соматические заболевания; беременность, наступившая при помощи вспомогательных репродуктивных технологий.

В группу контроля включали пациенток без изучаемых осложнений беременности и значимых соматических заболеваний.

Все пациентки находились на стационарном лечении в отделении патологии беременности Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России в период с 2016 по 2018 г. Наблюдение, лечение и родоразрешение пациенток проводили в соответствии с Протоколами ведения беременных с гестационным диабетом, преэклампсией ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России (протокол № 170 от 16.11.2016). Медиана гестационного срока при включении в исследование составила 36–36,5 нед. в группах ГСД + ПЭ и ПЭ и 38–38,5 нед. в группах ГСД и контроля ($p = 0,004$; тест Краскела – Уоллиса).

После беседы с пациенткой о сути планируемого исследования и подписания добровольного информированного согласия однократно натошак производили венепункцию с забором венозной крови. Течение беременности, родов, общеклинических лабораторных исследований оценивали по данным историй родов, обменно-уведомительных карт из женской консультации, а также данным амбулаторных карт консультативно-диагностического отделения Перинатального центра.

При анализе тяжести течения ПЭ использовали шкалу Р. Гоека в модификации академика РАН Г.М. Савельевой, модифицированные Российские рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности (протокол Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России) [15]. Методы оценки степени тяжести ПЭ включали учет срока манифестации симптомов ПЭ, контроль уровня систолического и диастолического артериального давления, наличия и выраженно-

сти отеков, протеинурии и синдрома задержки развития плода (СЗРП), наличия и длительности течения сопутствующих заболеваний, наличия неврологических симптомов ПЭ, олигурии, биохимических параметров сыворотки крови.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали согласно критериям ВОЗ ($ИМТ = m/h^2$, m — масса тела, кг, h — рост, м): $ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$ — нормальная масса тела, $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ — избыточная масса тела, $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ — I степени, $34,9\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$ — II степени, $>40 \text{ кг/м}^2$ — III степени. ИМТ до беременности оценивали по данным обменно-уведомительных карт.

Подгруппы сформированы на основании критериев включения.

Уровень PIGF, sFlt-1 определяли на базе ЦКДЛ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» методом хемилюминесцентного иммуноанализа с помощью коммерческих наборов фирмы Roche Diagnostics (Германия) и анализатора Cobas E 411, Roche (Швейцария).

При обработке данных был использован пакет статистических программ Statistica 10 (StatSoft, Inc.). Для проверки нормальности распределения применяли критерий Колмогорова – Смирнова. В тексте и в таблицах нормально распределенные данные представлены в виде «среднее \pm стандартное отклонение», асимметрично распределенные показатели — в виде «медиана [минимум; максимум]». При сравнении нескольких исследуемых групп по

количественному показателю выполняли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для нормально распределенных признаков или его непараметрический аналог Краскела – Уоллиса в общем случае. В качестве post-hoc-критериев в основном использовали тест Fisher LSD. Сравнение нескольких групп по дихотомическим данным проводили по критерию хи-квадрат. При сравнении двух групп были использованы критерии Манна – Уитни для количественных и порядковых данных, а также точный критерий Фишера для дихотомических показателей. Поправки Бонферрони для множественных сравнений учитывали в каждой конкретной серии сравнений как в подгруппах, так и для основных исследуемых групп.

При анализе связей между признаками в исследуемых группах по балловым показателями применяли коэффициент корреляции Спирмена r .

Результаты

Объекты (участники) исследования

Средний возраст беременных в группах представлен в табл. 1. По результатам post-hoc-анализа (Fisher LSD) статистически значимые отличия обусловлены разницей в возрасте между группами ПЭ и ГСД ($p = 0,02$) и группами ГСД и без изучаемых осложнений беременности ($p = 0,01$).

Таблица 1 / Table 1

Общие характеристики пациенток в группах обследования
General characteristics of patients in the survey groups

Показатели	ГСД + ПЭ ($n = 24$)	ПЭ ($n = 22$)	ГСД ($n = 37$)	Контроль ($n = 32$)	p
Возраст (среднее \pm стандартное отклонение), лет	31,61 \pm 5,05	29,91 \pm 5,37	33,03 \pm 4,48	30,06 \pm 4,28	0,03 (F-критерий, ANOVA)
Индекс массы тела (среднее \pm стандартное отклонение), кг/м ²	29,00 \pm 6,58	26,54 \pm 5,45	26,25 \pm 7,28	21,38 \pm 4,81	0,0001 (F-критерий, ANOVA)
Избыточная масса тела до беременности, %	34 ($n = 8$)	26 ($n = 6$)	24 ($n = 9$)	9 ($n = 3$)	0,11 (хи-квадрат)
Ожирение до беременности, %	42 ($n = 10$)	32 ($n = 7$)	24 ($n = 9$)	0	0,001 (хи-квадрат)
Ожирение I степени до беременности, %	21 ($n = 5$)	18 ($n = 4$)	8 ($n = 3$)		
Ожирение II степени до беременности, %	4 ($n = 1$)	14 ($n = 3$)	14 ($n = 5$)		
Ожирение III степени до беременности, %	17 ($n = 4$)	0	3 ($n = 1$)		

Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия.

Таблица 2 / Table 2

Доля соматических заболеваний в группах обследования
Proportion of somatic diseases in the survey groups

Заболевания	ГСД + ПЭ (n = 24)	ПЭ (n = 22)	ГСД (n = 37)	Контроль (n = 32)	p (хи-квадрат)
Все соматические заболевания, %	88 (n = 21)	59 (n = 13)	73 (n = 16)	69 (n = 22)	0,18
Желчнокаменная болезнь, %	0	14 (n = 3)	0	0	0,005

Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия.

Индекс массы тела до беременности статистически значимо различался между группами ($p < 0,001$), частота ожирения в группах с осложнениями беременности превышала таковую в группе физиологической беременности. ИМТ отличался в группе пациенток без изучаемых осложнений беременности по сравнению с пациентками из других групп обследования ($p < 0,01$, Fisher LSD). Наибольшая доля (43 %) и степень выраженности ожирения (ожирение III степени в 17 %) зафиксированы в группе с сочетанием ГСД и ПЭ. Распределение по степеням ожирения и частоте встречаемости ожирения (%) в группах отражено в табл. 1.

При анализе соматического анамнеза установлено, что наибольшая отягощенность пациенток соматическими заболеваниями наблюдалась в группе ГСД + ПЭ, однако различия были статистически незначимы (табл. 2). Из заболеваний пищеварительной системы встречались хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дискинезия желчевыводящих путей, панкреатит. Желчнокаменная болезнь отмечена только в группе ПЭ (14 %, $p = 0,005$, хи-квадрат). Среди сердечно-сосудистых заболеваний зарегистрированы желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма и проводимости, гемодинамически незначимые пороки развития сердца: двустворчатый аортальный клапан (в одном случае), пролапс митрального клапана, анома-

лии развития межпредсердной перегородки. Из заболеваний эндокринной системы в группах встречались также аутоиммунный тиреоидит и диффузно-узловой зоб, из заболеваний мочевыводящей системы — хронические цистит и пиелонефрит. Все заболевания были компенсированы или находились вне обострения. Различия были статистически незначимы.

Основные результаты исследования

Оценка симптомов преэклампсии в группах обследования

По результатам обследования беременных установлено, что общая прибавка массы тела в группах различалась статистически незначимо (табл. 3).

При анализе тяжести течения ПЭ выявлено, что тяжелая ПЭ (12 и более баллов) развилась в статистически достоверно большем проценте случаев ($p = 0,0014$, хи-квадрат) в группе с изолированной ПЭ (59 %, $n = 13$) по сравнению с группой с сочетанием ГСД и ПЭ (13 %, $n = 3$) (табл. 4).

Гестационный срок, при котором манифестируют симптомы ПЭ, является значимым фактором для прогнозирования тяжести ее течения. Срок развития первых симптомов умеренной ПЭ составил 36 [25; 41] нед., тяжелой ПЭ — 30,5 [24; 35] нед. Доля ранней ПЭ (до 34 нед.) статистически значимо не отличалась (точный критерий Фишера, $p = 0,89$) между группами с ГСД + ПЭ (54 %, $n = 13$) и ПЭ (59 %, $n = 13$).

Таблица 3 / Table 3

Общая прибавка массы тела за беременность в группах обследования
Total weight gain during pregnancy in the survey groups

Группы	n	Mean	SD	p (F-критерий, ANOVA)
ГСД + ПЭ	24	13,96	5,17	0,13
ПЭ	22	11,51	7,06	
ГСД	37	10,41	6,62	
Контроль	32	12,75	4,27	

Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия.

Таблица 4 / Table 4

Степень тяжести преэклампсии в баллах в группах обследования
Severity of preeclampsia in points in the survey groups

Группы	n	Баллы по модифицированной шкале НМИЦ им. В.А. Алмазова (медиана)	Минимум – максимум	Баллы по шкале Г.М. Савельевой (медиана)	Минимум – максимум
ГСД + ПЭ	24	10	8–13	9	6–14
ПЭ	22	12,09	8–17	11	6–14
p, тест Манна – Уитни		0,0005		0,01	

Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия.

Таблица 5 / Table 5

Встречаемость симптомов преэклампсии в группах обследования
Preeclampsia symptom incidence in the survey groups

Симптомы	ГСД + ПЭ (n = 24)	ПЭ (n = 22)	ГСД (n = 37)	Контроль (n = 32)	p
Отеки, %	92 (n = 22)	100 (n = 22)	43 (n = 16)	53 (n = 17)	< 0,0001 (тест Краскела – Уоллиса)
Отеки I степени, %	29 (n = 7)	64 (n = 14)	32 (n = 12)	44 (n = 14)	
Отеки II степени, %	50 (n = 12)	23 (n = 5)	11 (n = 4)	6 (n = 2)	
Генерализованные отеки, %	13 (n = 3)	14 (n = 3)	0	3 (n = 1)	
Макс. САД (среднее ± стандартное отклонение)	145 ± 11	160 ± 21	124 ± 6	121 ± 6	< 0,0001; F-критерий, ANOVA
Макс. ДАД (среднее ± стандартное отклонение)	91 ± 7	101 ± 10	79 ± 7	76 ± 7	
Суточная потеря белка с мочой, г/л (медиана [минимум; максимум])	0,42 [0,15; 0,70]	3,51 [1,46; 5,57]	0,15 [0,08; 0,22]	0,15 [0,12; 0,17]	< 0,0001 (тест Краскела – Уоллиса)

Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия; макс. САД — максимальное систолическое артериальное давление, зарегистрированное при разовых измерениях за время пребывания в стационаре; макс. ДАД — максимальное диастолическое артериальное давление, зарегистрированное при разовых измерениях за время пребывания в стационаре. Отеки I степени — распространение на голени и стопы; отеки II степени — распространение на голени и стопы, кисти, переднюю брюшную стенку.

Срок манифестации симптомов ПЭ также не отличался между группами (33–33,5 нед., $p = 0,54$, тест Манна – Уитни). Однако изолированная ранняя ПЭ протекала тяжелее (13 [11; 17] баллов; $p = 0,0001$, тест Манна – Уитни) по сравнению с ранней ПЭ в сочетании с ГСД (11 [9; 12] баллов). Различий в частоте преждевременных родов не выявлено: 31 % в группе ПЭ, 8,33 % в группе ГСД + ПЭ ($p = 0,32$, точный критерий Фишера).

Наиболее высокие цифры артериального давления характерны для группы с изолированным течением ПЭ ($p < 0,0001$; F-критерий, ANOVA). Значения артериального давления в группах с ГСД и без изучаемых осложнений беременности не превышали нормальные референтные интервалы.

Отеки были выявлены у 96 % ($n = 44$) беременных с ПЭ. В группе без изучаемых осложнений беременности и группе пациенток с ГСД отеки наблюдались в 53 % ($n = 17$) и 43 % ($n = 16$) случаев соответственно ($p < 0,0001$, хи-квадрат). Статистически значимая разница между группами установлена у пациенток с ПЭ по сравнению с беременными без ПЭ ($p < 0,001$, точный критерий Фишера). Генерализованный характер отека с равной частотой отмечен в группах пациенток с ПЭ: у 14 % ($n = 3$) беременных в группе ПЭ и в 13 % ($n = 3$) случаев среди пациенток с ГСД + ПЭ. Отеки средней выраженности с распространением на переднюю брюшную стенку были наиболее типичны для пациенток с сочетанием ГСД и ПЭ (50 %, $n = 12$). У боль-

шинства пациенток из группы с изолированной ПЭ отечный синдром был ограничен голенями и стопами. Отеки не были выявлены в 8 % ($n = 2$) случаев в группе ГСД + ПЭ (табл. 5).

Наиболее выраженная суточная протеинурия зарегистрирована в группе с ПЭ без ГСД — 3,31 г/л [1,36; 5,26] (Fisher LSD, $p < 0,0001$). Суточная потеря белка в группе с сочетанием ГСД и ПЭ составила 0,42 г/л [0,3; 1,66].

Стартовая терапия ПЭ была двухкомпонентной и включала магнезиальную и антигипертензивную терапию (Метилдопа). Некоторым пациенткам потребовалось расширить антигипертензивное лечение. К многокомпонентной терапии ПЭ прибегали в статистически большем проценте случаев в группе пациенток с ПЭ в 50 % (12 из 24) ситуаций по сравнению с группой пациенток с ГСД + ПЭ, в которой многокомпонентная терапия была необходима для контроля течения ПЭ в 27 % (6 из 22) случаев.

Показатели клинического (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты), биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ, общий белок, креатинин, билирубин), удельный вес мочи статистически значимо не различались между группами.

В группе ГСД + ПЭ СЗРП II степени выявлен в 8 % (2 из 24) случаев, в группе ПЭ — в 23 % (5 из 22). В группе ПЭ СЗРП III степени выявлен в 5 % (1 из 22) случаев. Не обнаружено ни одного случая СЗРП III степени в группе ГСД + ПЭ. Во всех случаях развития СЗРП ПЭ характеризовалась ранним началом (24–33 нед.) и тяжелым течением (12–18 баллов).

Так, сочетание ГСД с ПЭ ассоциировано с более легким течением ПЭ (8–13 баллов по сравнению с 8–17 баллами при изолированной ПЭ) и лучшей контролируемостью симптомов ПЭ, потребовавших меньшего объема терапии (см. табл. 4, 5).

Клиническая характеристика групп с гестационным диабетом

Диагноз устанавливали по результатам перорального глюкозотолерантного теста на сроке 24–32 нед. у 38 % ($n = 9$) пациенток из группы ГСД + ПЭ и у 35 % ($n = 13$) женщин из группы ГСД ($p = 0,82$, хи-квадрат). В остальных случаях ($n = 15$ — ГСД + ПЭ; $n = 24$ — ПЭ) диагноз был установлен по гипергликемии натощак. Срок постановки диагноза ГСД не отличался между группами (табл. 6).

Лечение ГСД заключалось в диетотерапии, при невозможности достижения целевых зна-

чений гликемии с помощью диетотерапии назначали инсулинотерапию. Применяли базисный, болюсный и базис-болюсный режимы инсулинотерапии. Пациенткам, наблюдавшимся в консультативно-диагностическом отделении Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России, в соответствии с Протоколом ведения беременности и родоразрешения пациенток с сахарным диабетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России от 2016 г. после установления диагноза ГСД назначали диету на 2 нед. с ежедневным самостоятельным гликемическим контролем 4 раза в день (натощак и через час после основных приемов пищи), ведением пищевого дневника и дневника самоконтроля гликемии, анализом мочи на кетоны и последующим посещением эндокринолога. При невозможности достижения целевых цифр гликемии (более $1/3$ значений превышают целевой уровень $<5,1$ ммоль/л натощак и $<7,0$ ммоль/л через час после еды) прибегали к инсулинотерапии в дополнение к диетотерапии. Осуществляли регулярные консультации эндокринолога с коррекцией терапии (каждые 2 нед.). В стационаре при поступлении степень компенсации углеводного обмена устанавливал эндокринолог по данным амбулаторных карт, а также индивидуальных дневников самоконтроля гликемии, данным лабораторного контроля в отделении патологии беременности. В то время как пациенткам с сочетанием ГСД и ПЭ в большинстве случаев базисный режим инсулинотерапии назначали рано и показатели гликемии натощак и постпрандиальной гликемии находились в основном в пределах целевых значений после начала лечения (инсулин и/или диета), то в группе с ГСД без ПЭ потребовалось более частое, но в более поздние сроки беременности назначение болюсного и базис-болюсного режимов инсулинотерапии, при этом контроль гликемии в данной группе был хуже (см. табл. 6). Гликемию оценивали по результатам лабораторного контроля в период пребывания в стационаре (натощак и через час после каждого приема пищи).

Тяжесть течения ПЭ, уровень разовой и суточной протеинурии, артериального давления, масса новорожденного, доля СЗРП, гипоксии плода, преждевременных родов, срок установления диагноза ГСД, гликемия натощак и постпрандиальная гликемия статистически значимо не различались в группе ГСД + ПЭ между пациентками, которым была назначена только диетотерапия, и теми, кто получал инсулин

Таблица 6 / Table 6

Особенности гестационного сахарного диабета в группах обследования. Значения гликемии и дозы инсулинотерапии указаны на основании данных за период пребывания в стационаре перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России после включения в исследование

Features of gestational diabetes mellitus in the survey groups. Glycemia values and insulin doses are indicated, based on data obtained for the period of stay in V.A. Almazov National Medical Research Center Perinatal Hospital after inclusion in the survey

Группы/характеристика ГСД	ГСД + ПЭ (n = 24)	ГСД (n = 37)	p
Срок постановки диагноза ГСД, нед.	24 [12; 32]	24 [12; 38]	0,58 (критерий Манна – Уитни)
Инсулинотерапия, %	46	59	0,42 (точный критерий Фишера)
Базисный режим инсулинотерапии, %	70	23	0,01 (точный критерий Фишера)
Базис-болюсный режим инсулинотерапии, %	10	18	0,3 (точный критерий Фишера)
Болюсный режим инсулинотерапии, %	20	59	0,1 (точный критерий Фишера)
Доза болюса на прием пищи, ЕД	8 [6; 10]	6 [2; 20]	0,35 (критерий Манна – Уитни)
Доза базального инсулина, ЕД	9,1 [5,21; 10,3]	8 [4; 12]	1,0 (критерий Манна – Уитни)
Срок гестации при назначении инсулина, нед.	26 [24; 27]	33 [14; 36,5]	0,08 (критерий Манна – Уитни)
Интервал от постановки диагноза до назначения инсулина, нед.	3 [1; 4]	9 [0; 28]	0,03 (критерий Манна – Уитни)
Глюкоза натощак средняя, ммоль/л	4,29 [3,53; 5,6]	4,53 [3,75; 6,02]	0,006 (критерий Манна – Уитни)
Глюкоза натощак максимальная, ммоль/л	4,93 [3,91; 6,3]	5,38 [3,84; 6,9]	0,001 (критерий Манна – Уитни)
Глюкоза постприандиальная (1 ч) средняя, ммоль/л	5,97 [4,85; 7,78]	5,95 [4,08; 7,23]	0,91 (критерий Манна – Уитни)
Глюкоза постприандиальная (1 ч) максимальная, ммоль/л	7,35 [5,98; 9,74]	8,1 [5,28; 10]	0,12 (критерий Манна – Уитни)

Примечание. Значения гликемии и дозы инсулинотерапии указаны на основании данных за период пребывания в стационаре перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России после включения в исследование. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия. Полужирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

($p > 0,05$). Однако у пациенток, которым была назначена только диетотерапия, ПЭ развилась статистически значимо раньше (30 [25; 36] нед., $p = 0,001$, тест Манна – Уитни) по сравнению с беременными, получавшими инсулинотерапию (38 [29; 41] нед.). Оба случая элективных преждевременных родов по причине тяжести ПЭ произошли у пациенток, придерживавшихся диетотерапии при ГСД и ПЭ. При этом возраст, ИМТ до беременности, глюкоза натощак у пациенток, которым диагноз поставлен по гипергликемии натощак, и значения гликемии через 1 и 2 ч после приема 75 г глюкозы у пациенток с диагнозом ГСД по данным перорального глюкозотолерантного теста статистически значимо не различались между подгруппами с различными видами терапии ГСД в группе ГСД + ПЭ.

При сравнении показателей пациенток, получавших инсулинотерапию, с ПЭ и без ПЭ ста-

тистически значимые отличия выявлены в сроке установки диагноза ГСД (25 [20; 28] нед. в группе ГСД + ПЭ и 16,5 [12; 31] нед. в группе ГСД, $p = 0,04$, тест Манна – Уитни), в максимальных значениях глюкозы натощак (4,86 [4,19; 5,3] ммоль/л при ГСД + ПЭ по сравнению с 5,6 [4,3; 6,9] ммоль/л при ГСД, $p = 0,0001$, тест Манна – Уитни) и в семейном анамнезе по сахарному диабету (21 % ($n = 5$) пациенток в группе ГСД + ПЭ имели близких родственников с сахарным диабетом и 59 % ($n = 19$) — в группе ГСД, $p = 0,04$, точный критерий Фишера). По остальным клиническим параметрам подгруппы не отличались.

При сравнении показателей пациенток из подгрупп, которым была назначена только диетотерапия, обнаружены статистически значимые отличия только в ИМТ до беременности: группа ГСД + ПЭ значительно превосходила группу ГСД по данному па-

параметру (28,73 [21,23; 43,75] кг/м² против 21,72 [18,07; 35,36] кг/м², $p = 0,003$; критерий Манна – Уитни). В подгруппе диетотерапии ГСД манифестировал статистически незначимо раньше у пациенток с впоследствии выявленной ПЭ (19 [8; 32] нед.) по сравнению с пациентками без ПЭ (26 [8,5; 38] нед., $p = 0,12$, критерий Манна – Уитни). Кроме того, не обнаружено статистически значимых отличий между группой ГСД и ПЭ по максимальной гликемии натощак (5,3 [3,91; 8,0] ммоль/л) по сравнению с пациентками с ГСД без ПЭ (5,3 [3,84; 6,0] ммоль/л, $p = 0,73$; критерий Манна – Уитни).

Таким образом, назначение инсулинотерапии в группе ГСД + ПЭ ассоциировано с лучшими исходами для беременной и плода по сравнению с пациентками, находившимися на диетотерапии. Течение ГСД у пациенток, которым потребовалось назначение инсулина, было принципиально разным между группами: в группе ГСД + ПЭ ведущей характеристикой стали гипергликемия натощак и базисный режим инсулинотерапии по сравнению с группой изолированного ГСД с постпрандиальными пиками и преимущественно болюсной коррекцией гипергликемии. Гестационный сахарный диабет в группе с ПЭ манифестировал позднее по сравнению с изолированным ГСД. Пациентки с ГСД + ПЭ имели изначально больший ИМТ, а пациентки с изолированным ГСД были более отягощены по семейному анамнезу сахарного диабета.

Исходы беременности и родов в группах обследования

Роды в группе изолированной ПЭ произошли значительно раньше ($37,62 \pm 3,19$ нед., $p < 0,0001$, тест Краскела – Уоллиса) по сравнению с группой с сочетанием ПЭ и ГСД ($39,19 \pm 1,86$ нед.) (табл. 7).

Доля преждевременных родов была статистически значимо больше в группе с изолированной ПЭ (25 %), что соответствует тяжести течения ПЭ в данной группе. Доля преждевременных родов в группе с сочетанием ГСД и ПЭ соответствовала таковой в группе без осложнений беременности. Все случаи преждевременных родов в группах с ПЭ вызваны необходимостью экстренного родоразрешения в связи с тяжестью и длительностью течения ПЭ и/или состоянием плода. Преждевременные роды в группе без изучаемых осложнений беременности обусловлены предлежанием и/или вращением плаценты (табл. 8).

Роды путем кесарева сечения наиболее часто встречались в группе ПЭ (77 %, 17 из 22), в других группах — в 30–50 % случаев. В подавляющем большинстве случаев кесарево сечение выполнено по экстренным показаниям (табл. 9).

Ведущим показанием к кесаревому сечению среди пациенток с ПЭ явилась тяжелая ПЭ — 17,39 % (4 из 23) в группе ГСД + ПЭ и 45,45 % (10 из 22) в группе ПЭ. Вследствие остро развившейся гипоксии плода прооперированы 8,7 % (2 из 24) пациенток из группы ГСД + ПЭ. Другие показания к экстренному

Таблица 7 / Table 7

Срок родоразрешения в группах обследования
Delivery time in the survey groups

Группа	n	Среднее	Стандартное отклонение
ГСД + ПЭ	23	39,2	1,9
ПЭ	22	37,6	3,2
ГСД	37	39,7	1,0
Контроль	32	39,6	1,6

Таблица 8 / Table 8

Доля преждевременных родов в группах обследования
Preterm birth rate in the survey groups

Группа	Преждевременные роды, %	p (хи-квадрат с поправкой Йейтса)
ГСД + ПЭ (n = 24)	9 (n = 2)	< 0,0001
ПЭ (n = 22)	23 (n = 5)	
ГСД (n = 32)	0	
Контроль (n = 37)	6 (n = 2)	

Таблица 9 / Table 9

Доля оперативного и естественного родоразрешения в группах обследования
Operative and natural delivery rates in the survey groups

Способ родоразрешения	ГСД + ПЭ	ПЭ	ГСД	Контроль
Кесарево сечение, n	11	17	11	16
(%)	(48)	(77)	(30)	(43)
Из них: экстренное кесарево сечение, n	10	17	11	16
(%)	(91)	(100)	(100)	(100)
Естественные роды, n	12	6	26	21
(%)	(52)	(26)	(70)	(57)

Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия.

оперативному родоразрешению встречались относительно равномерно в группах: клиническое несоответствие между головкой плода и тазом матери ($n = 2$), отсутствие эффекта от родовозбуждения ($n = 4$), отсутствие эффекта от родостимуляции ($n = 4$), рубец на матке в сочетании с преждевременным излитием вод или крупным плодом ($n = 3$), соматические показания со стороны матери ($n = 2$), множественная миома матки больших размеров в сочетании с начавшейся родовой деятельностью ($n = 1$), выпадение мелких частей плода ($n = 1$), аномалия положения плода у пациентки с начавшейся родовой деятельностью ($n = 1$), соматические показания со стороны плода ($n = 1$), отсутствие эффекта от подготовки мягких родовых путей к родам ($n = 1$), рубец на матке в сочетании с краевым предлежанием плаценты ($n = 1$), полное предлежание плаценты с кровотечением ($n = 9$ в группе контроля).

Гипоксия плода развивалась в 3–13 % случаев в группах обследования, случаев гипоксии плода в группе без изучаемых осложнений зарегистрировано не было ($p = 0,003$, хи-квадрат с поправкой Йейтса). Различия в частоте развития гипоксии плода между группами с ПЭ и ГСД + ПЭ статистически незначимы ($p = 0,28$).

Доля макросомии не отличалась между группами с ГСД: 26 % ($n = 6$) в группе ГСД + ПЭ

и 22 % ($n = 8$) в группе ГСД. Макросомия плода и новорожденного выявлена в 19 % ($n = 6$) в группе без изучаемых осложнений беременности и в 5 % ($n = 1$) в группе с изолированной ПЭ.

Дискоординация родовой деятельности, первичная и вторичная слабость родовой деятельности, гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде развились в единичных случаях, их частота статистически значимо не различалась между группами.

Таким образом, изолированная ПЭ ассоциирована с большими рисками преждевременных родов, а также экстренного оперативного родоразрешения вследствие тяжести течения данного осложнения беременности (по сравнению с пациентками с сочетанием ГСД и ПЭ).

Лабораторные маркеры преэклампсии

Факторы ангиогенеза

По результатам ANOVA уровень плацентарного фактора роста (PIGF) статистически значимо различался между группами ($p = 0,03$). При этом по результатам post-hoc-теста (Fisher LSD) уровень PIGF не отличался между группами ГСД и ГСД + ПЭ. Не обнаружено статистически значимых различий между группами ГСД и группой без изучаемых осложнений. Во всех группах у пациенток с ПЭ концентрация плацентарного фактора была снижена по сравнению с пациентками из контрольной группы, уровень PIGF был статистически незначимо выше в группе ГСД + ПЭ по сравнению с группой ПЭ (рис. 1). Данная закономерность прослеживалась и при сравнении только пациенток с ранней ПЭ (до 34 нед.).

Тяжесть течения ПЭ, оцененная по модифицированной шкале, отрицательно коррелировала с уровнем PIGF ($r = -0,35$; $p = 0,01$).

Уровень sFlt-1 также статистически значимо различался между группами ($p < 0,0001$, F-критерий, ANOVA): наибольшие значения зарегистрированы в группе 2 (ПЭ). Статистически значимых различий между остальными группами обнаружено не было ($p > 0,05$, post-hoc-тест (Fisher LSD)) (рис. 2).

Статистически значимая разница между группами сохранилась и при оценке соотношения sFlt-1/PIGF ($p < 0,0001$, ANOVA) (рис. 3). Наибольшее значение зарегистрировано в группе ПЭ, статистически значимо отличающееся от остальных групп ($p < 0,0001$, Fisher LSD). Соотношение sFlt-1/PIGF повышено более 85 ЕД в 36 % (более 110 ЕД — в 14 %, более 38 ЕД —

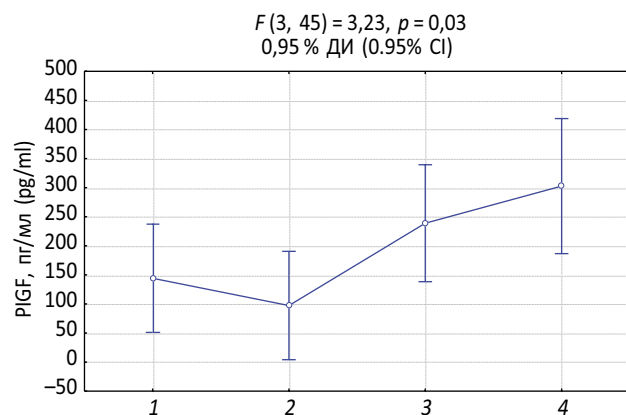


Рис. 1. Уровень плацентарного фактора (PIGF) в группах обследования: 1 — гестационный сахарный диабет + преэклампсия; 2 — преэклампсия; 3 — гестационный сахарный диабет; 4 — контроль; ДИ — доверительный интервал; F — критерий ANOVA; p — уровень статистической значимости

Fig. 1. Placental growth factor levels in the survey groups: 1 — gestational diabetes mellitus + preeclampsia; 2 — preeclampsia; 3 — gestational diabetes mellitus; 4 — controls; CI — confidential interval; F — criterion ANOVA; p — statistical significance level

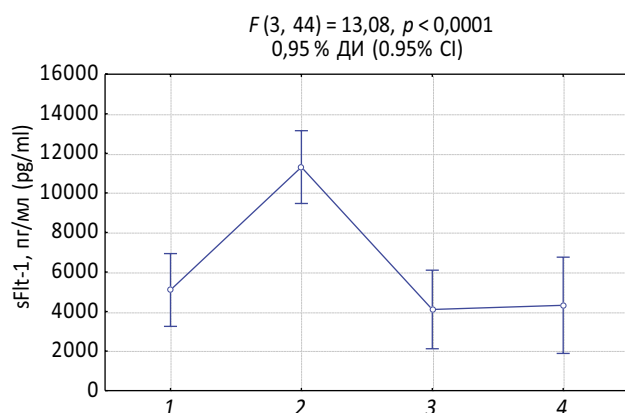


Рис. 2. Уровень растворимой тирозин-подобной киназы-1 (sFlt-1) в группах обследования: 1 — гестационный сахарный диабет + преэклампсия; 2 — преэклампсия; 3 — гестационный сахарный диабет; 4 — контроль; ДИ — доверительный интервал; F — критерий ANOVA; p — уровень статистической значимости

Fig. 2. Soluble FMS-like tyrosine kinase-1 levels in the survey groups: 1 — gestational diabetes mellitus + preeclampsia; 2 — preeclampsia; 3 — gestational diabetes mellitus; 4 — controls; CI — confidential interval; F — criterion ANOVA; p — statistical significance level

в 64 %) случаев в группе ГСД + ПЭ и у 86 % пациенток в группе с изолированной ПЭ (более 38 ЕД в 100 %). В группе с изолированной ПЭ порогового уровня в 85 ЕД достигли 100 % пациенток с ранней ПЭ и 67 % с поздней ПЭ (40 % выше 110 ЕД).

Уровни ангиогенного фактора и соотношения ангиогенный/антиангиогенный фактор статистически значимо не отличались в группе ГСД + ПЭ от групп ГСД и контроля. При сочетании ГСД и ПЭ уровень плацентарного фактора роста не отличался от такового в группе ГСД. Отсутствие статистически значимых различий в уровне ангиогенных и антиангиогенных факторов выявлено и при сравнении пациенток с ГСД + ПЭ и ГСД с идентичным видом терапии ГСД (табл. 10).

Таблица 10 / Table 10

Уровни ангиогенных и антиангиогенных факторов в группах пациенток, получавших инсулинотерапию
Levels of angiogenic and antiangiogenic factors in groups of patients receiving insulin therapy

Параметр	ГСД + ПЭ ($n = 14$)	ГСД ($n = 12$)	p
sFlt-1/PIGF	75,03 ± 60,25	62,14 ± 65,50	>0,05 (тест Манна – Уитни)
PIGF, пг/мл	117,58 ± 77,45	170,68 ± 158,14	
sFlt-1, пг/мл	5461,43 ± 2365,03	4717,00 ± 2638,75	

Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия; sFlt-1 — растворимая тирозинподобная киназа-1; PIGF — плацентарный фактор роста.

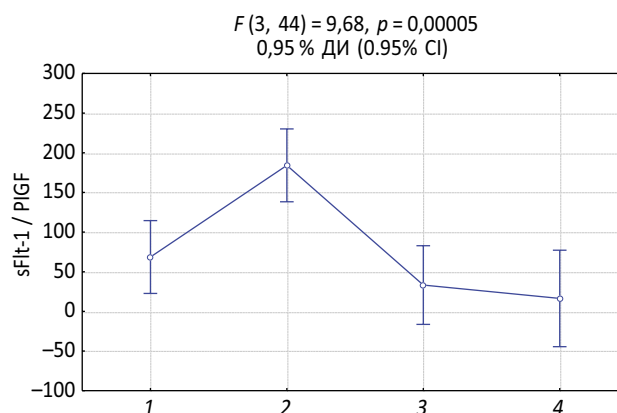


Рис. 3. Соотношение антиангиогенного (sFlt-1) и ангиогенного (PIGF) фактора в группах обследования: 1 — гестационный сахарный диабет + преэклампсия; 2 — преэклампсия; 3 — гестационный сахарный диабет; 4 — контроль; ДИ — доверительный интервал; F — критерий ANOVA; p — уровень статистической значимости

Fig. 3. Soluble FMS-like tyrosine kinase-1 / placental growth factor ratios in the survey groups: 1 — gestational diabetes mellitus + preeclampsia; 2 — preeclampsia; 3 — gestational diabetes mellitus; 4 — controls; CI — confidential interval; F — criterion ANOVA; p — statistical significance level

Таким образом, применение порогового критерия развития ПЭ (более 85 ЕД до 34 нед. и более 110 ЕД после 34 нед.) для sFlt-1/PIGF ограничено для большинства пациенток с ГСД. По данным исследования, уже ставшее стандартным пороговое соотношение sFlt-1/PIGF 85 ЕД имеет значение в группе ГСД + ПЭ только для пациенток с более тяжелым течением, сопровождавшимся выраженной протеинурией, что привело в большинстве случаев к экстренному оперативному родоразрешению в недоношенном сроке беременности. Тем не менее порогового уровня 85 ЕД достигла только половина пациенток с ранней ПЭ в группе ГСД + ПЭ. При этом ни у одной пациентки с ПЭ и уровнем sFlt-1/PIGF менее 85 ЕД роды не произошли преждевременно.

Таблица 11 / Table 11

Значимость соотношения антиангиогенного и ангиогенного фактора для некоторых характеристик преэклампсии в группе пациенток с гестационным сахарным диабетом и преэклампсией

Significance of soluble FMS-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratios for some characteristics of preeclampsia in the gestational diabetes mellitus + preeclampsia group

А. Сравнение некоторых показателей течения преэклампсии в подгруппах с различным уровнем sFlt-1/PlGF у пациенток с сочетанием гестационного сахарного диабета и преэклампсии

Группа ГСД + ПЭ	>85 ЕД (n = 5)	<85 ЕД (n = 9)	p
Разовый белок мочи, г/л	2,64	0,32	0,04
Тяжесть ПЭ, баллы	11,20	9,67	0,06
ЭКС, %	60	0	0,01

Б. Сравнение уровня sFlt-1/PlGF у пациенток с гестационным сахарным диабетом и преэклампсией в подгруппах с различными исходами беременности

Показатель	Тяжелая ПЭ (12 и более баллов)	Умеренная ПЭ (11 и менее баллов)	Преждевременные роды	Срочные роды
Уровень sFlt-1/PlGF	141,51	56,43	180,20	60,00
p	0,05		0,06	

Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия; ЭКС — экстренное кесарево сечение; sFlt-1 — растворимая тирозинподобная киназа-1; PlGF — плацентарный фактор роста.

Пациентки с изолированной ПЭ и уровнем sFlt-1/PlGF выше 85 ЕД отличались в основном (80 %) тяжелым течением ПЭ (11–17 баллов), которое привело в 40 % случаев к экстренному преждевременному родоразрешению. Все пациентки с уровнем sFlt-1/PlGF ниже 85 ЕД в группе ПЭ страдали ее поздней формой, которая отличалась умеренной степенью тяжести (8–11 баллов) и не привела ни в одном случае к преждевременным родам. При этом при сравнении пациенток с уровнем sFlt-1/PlGF выше 85 ЕД и менее 85 ЕД в группе с изолированной ПЭ первые имели статистически значимо ($p = 0,01$, тест Манна – Уитни) меньший ИМТ по сравнению со вторыми (процент ожирения до беременности: 20 % в подгруппе >85 ЕД против 100 % при sFlt-1/PlGF менее 85 ЕД) (табл. 11). Подобной закономерности в группе ГСД + ПЭ не отмечено.

В группе контроля обнаружена одна пациентка с незначимой протеинурией без гипертензии и неосложненными родами в срок с превышением порога sFlt-1/PlGF в 38 ЕД.

В группе ГСД у пяти пациенток уровень sFlt-1/PlGF был выше 38 ЕД и у одной из них — выше 85 ЕД. Во всех случаях отсутствовали значимые протеинурия, гипертензия, роды произошли в срок здоровыми новорожденными.

Так, если при сочетании ГСД и ПЭ, по всей видимости, нарушение углеводного обмена, а не только ожирение, вносит свой вклад

в изменение уровня sFlt-1/PlGF и влияет на выраженность клинической картины, то при изолированной ПЭ именно ИМТ служит маскирующим фактором для данного лабораторного показателя и проявлений ПЭ, отделяя пациенток с поздней умеренной формой ПЭ, что, безусловно, требует дальнейших исследований.

Наиболее значимые изменения ангиогенных и антиангиогенных факторов зарегистрированы в группе с чистой ПЭ. Данные результаты статистически значимо коррелируют с тяжестью течения ПЭ в группах.

Дополнительные результаты исследования

Ранняя ПЭ (до 34 нед.) в группе ГСД + ПЭ протекала более благоприятно по сравнению с ранней ПЭ в группе без ГСД. Срок манифестации клинических проявлений ранней и поздней ПЭ и срок родов между группами ГСД + ПЭ и ПЭ не отличались, однако масса новорожденного статистически значимо отличалась при ранней ПЭ ($p = 0,02$, критерий Манна – Уитни): 3455 [1770; 4100] г в группе ГСД + ПЭ по сравнению с 2370 [990; 4000] г в группе ПЭ.

Тяжесть ранней ПЭ в сочетании с ГСД была ниже (11 [9; 12] баллов) по сравнению с тяжестью изолированной ранней ПЭ (13 [11; 17] баллов, $p = 0,0003$, критерий Манна – Уитни).

Нежелательных явлений в связи проведенными обследованиями выявлено не было.

Обсуждение

Традиционно ГСД, наряду с ПЭ, рассматривают как осложнение беременности с эндотелиальной дисфункцией. Таким образом, теоретически сочетание данных состояний должно приводить к утяжелению дисфункции эндотелия и худшим исходам для матери и плода, включая тяжесть течения ПЭ. По данным Е.С. Ахметовой и др. (2017), ПЭ на фоне ГСД протекала тяжелее по сравнению с группой пациенток с изолированной ПЭ. Однако необходимо отметить, что более чем у трети пациенток в группе ГСД + ПЭ в указанном исследовании отмечены косвенные признаки субкомпенсированного течения ГСД, которое, несомненно, могло вносить вклад в тяжесть ПЭ [16].

В то же время, по данным О.Н. Аржановой и др. (2011), у большей части пациенток с сочетанием ГСД и гестоза последний протекал в легкой форме, тяжелая степень выявлена в единичных случаях. Тяжесть течения гестоза соответствовала степени компенсации ГСД [17].

Других исследований, описывающих тяжесть течения ПЭ у пациенток с ГСД и ПЭ по сравнению с изолированной ПЭ, в доступных источниках обнаружено не было.

Согласно исследованию К. Фан (2015) с крайне малой выборкой пациенток скорость распространения пульсовой волны у пациенток с сочетанием ГСД и ПЭ превышала аналогичные значения в группе изолированной ПЭ, а индекс аугментации был, напротив, ниже при сочетании ГСД и ПЭ по сравнению с группой с изолированным осложнением беременности [18].

Вместе с тем существуют многочисленные исследования, демонстрирующие, что лечение ГСД приводит к значительному снижению рисков для беременной и плода, в том числе в отношении ПЭ [19–21].

Согласно данным проведенного анализа, согласующихся с частью приведенных литературных данных, ГСД служил фактором «сдерживания» патологического каскада реакций при ПЭ, запущенных по причинам, очевидно, напрямую не связанным с ГСД.

Косвенно данное заключение подтверждает и трудность набора пациенток с сочетанием ГСД и ПЭ без значимой сопутствующей патологии, которая могла бы стать вмешивающимся в исследовании фактором и была описана в критериях исключения: хроническая артериальная гипертензия, гемодинамически значимые пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, тромбофилии — на-

следственные и приобретенные, тяжелые заболевания почек и др. По всей видимости, именно соматическая отягощенность влияет на повышенную частоту развития ПЭ у пациенток в сочетании с ГСД, описанную в многочисленных популяционных исследованиях. Так, общий соматический статус пациентки может определять и развитие ГСД, и ПЭ, однако, по данным настоящего исследования, сам по себе ГСД выступает скорее смягчающим фактором при развитии ПЭ, по крайней мере ранних и/или тяжелых ее форм.

Следует отметить, что течение гестационного диабета в сочетании с ПЭ характеризовалось тощаковыми умеренными гипергликемиями, контролируемым течением с помощью диетотерапии, а также с помощью раннего назначения базисного режима инсулинотерапии (примерно в половине случаев). Субкомпенсированного ГСД в группе ГСД + ПЭ выявлено не было. Данные особенности соответствуют представлениям о течении нарушения углеводного обмена у пациенток с ожирением, обуславливающим, вероятно, повышенный глюконеогенез печени. Ожирение наиболее часто встречалось именно у пациенток данной группы. Для сравнения: течение изолированного ГСД у беременных характеризовалось постпрандиальными пиками глюкозы, однако потребовало назначения болюсного и комбинированного режимов инсулинотерапии на более поздних сроках беременности, которые не привели к полному возвращению к целевым значениям гликемического контроля. Данная клиническая картина наблюдалась у пациенток с нарушенной стимулируемой секрецией инсулина и/или инсулинорезистентностью, обусловленной резервами функции бета-клеток поджелудочной железы (большинство пациенток данной группы имели близких родственников, страдающих сахарным диабетом). При сравнении пациенток с разными видами терапии внутри группы с сочетанием ГСД и ПЭ обнаружено, что инсулинотерапия не только играла роль регулятора углеводного обмена, но и служила эндотелиопротективным фактором, что подтверждают многочисленные данные литературы [22].

Кроме того, было установлено, что ранняя ПЭ (до 34 нед.) в группе ГСД + ПЭ протекала более благоприятно по сравнению с ранней ПЭ в группе без ГСД. Срок манифестации клинических проявлений ранней и поздней ПЭ, а также срок родов между группами ГСД + ПЭ и ПЭ не отличался, однако изолированная ран-

няя ПЭ протекала тяжелее ранней ПЭ в сочетании с ГСД.

Вероятно, при нарушении углеводного обмена на начальных стадиях запускаются резервные возможности защиты эндотелия и стимулируется ангиогенез. В пользу данной гипотезы свидетельствует более высокий уровень PIGF во всех группах с ГСД по сравнению с группами без ГСД, как с ПЭ, так и без ПЭ, а также известный по данным литературы высокий уровень VEGF при ГСД, большая масса и разветвленность сосудистой сети плацент при ГСД по сравнению с таковой у пациенток без нарушений углеводного обмена [11, 13, 23, 24]. Полученные данные дополняют существующие единичные исследования относительно ценности маркеров ангиогенеза в прогнозировании ПЭ у пациенток с ГСД [10, 25]. Согласно настоящему исследованию пороговый уровень sFlt-1/PIGF 85 ЕД при ГСД может быть использован лишь у пациенток с тяжелым течением ПЭ, более выраженной протеинурией, приводившим к электролитному преждевременному родоразрешению и худшим исходам для плода и новорожденного (единичные случаи). Более значимым оказался уровень sFlt-1/PIGF 38 ЕД, он был показателем у 64 % пациенток группы ГСД + ПЭ. В целом же в соответствии с данными настоящего исследования применение PIGF, sFlt-1 или их соотношения как маркеров ПЭ больше пригодно для пациенток без нарушения углеводного обмена, что необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях с изучением уровня sFlt-1/PIGF у пациенток с ГСД до манифестации клинических проявлений ПЭ и на сроке до 34 нед. Гипотезу подтверждают и данные литературы относительно меньшей чувствительности sFlt-1/PIGF при поздней ПЭ и ограниченной ценности соотношения sFlt-1/PIGF у пациенток с ожирением. Некоторые авторы предполагают, что данный факт может быть связан с иным «неангиогенным» генезом ПЭ у пациенток с ожирением, уровень факторов ангиогенеза у которых отличается от уровня у пациенток с ПЭ без ожирения [26, 27]. Вероятно, этим же можно объяснить выбор пациенток без ожирения и более чем половины пациенток с ранней ПЭ в наиболее крупных исследованиях метода порогового уровня sFlt-1/PIGF (85 ЕД) в качестве маркера ПЭ (чувствительность метода составила 82 %, а специфичность — 95 %) [28, 29].

В другом исследовании со смешанной популяцией, включавшей пациенток с ожирением,

а также меньше пациенток с ранней ПЭ, метод показал меньшую чувствительность (51 %) и специфичность (84 %): отличия в чувствительности и специфичности касались пациенток как с ранней (чувствительность — 78 %, специфичность — 100 %), так и с поздней ПЭ (чувствительность — 43–67 %, специфичность — 57–81 % для различных тестовых систем) [30]. Данное мнение соотносится с результатами настоящего исследования о невысокой ценности порогового уровня 85 ЕД для пациенток с изолированной ПЭ и повышенным ИМТ. Для данной подгруппы пациенток более информативен оказался пороговый уровень 38 ЕД.

Одним из возможных решений мог бы быть расчет иных пороговых уровней подтверждения и прогноза ПЭ у пациенток с ожирением на основании более обширных исследований, если придерживаться мнения, что ожирение повышает чувствительность эндотелия к дисбалансу факторов ангиогенеза, тем самым снижая порог развития ПЭ [31]. Так, в одном из исследований уровня sFlt-1/PIGF среди пациенток с поздней ПЭ и повышенным ИМТ был рассчитан порог 57 ЕД с чувствительностью 84 % и специфичностью 93 % [32].

Для так называемой «неангиогенной» поздней ПЭ нехарактерно агрессивное течение. По мнению многих экспертов, у пациенток с таким фенотипом можно придерживаться выжидательной тактики без значительных рисков для здоровья беременной и плода [26]. Наши данные подтверждают, что у всех пациенток с уровнем sFlt-1/PIGF ниже 85 ЕД роды произошли в срок и не было зарегистрировано тяжелых осложнений ПЭ.

Результаты настоящего исследования дополняют результаты других исследований, посвященных роли ожирения в развитии осложнений беременности, в том числе ГСД и ПЭ. Полученные нами данные дают основание для продолжения дискуссии относительно общности происхождения ГСД и ПЭ и вклада ожирения в данную связь. Факторами риска как для ГСД, так и для ПЭ традиционно считают ожирение и инсулинорезистентность. Единого мнения о связи между ГСД и ПЭ в литературе нет. По результатам некоторых работ, ГСД само по себе является независимым фактором риска развития ПЭ и степень ожирения не влияет на данную взаимосвязь [5, 6]. Другие авторы делают вывод, что ожирение — главный «вмешивающийся» фактор в данных взаимоотношениях, который, тем не менее, не объясняет всю сте-

пень риска развития ПЭ при ГСД [7]. По нашим данным, подтверждающим данные литературы, ожирение выступает значимым фактором риска развития как ГСД, так и ПЭ. Преэклампсия при сочетании с корригированным ГСД значительно отличается по клиническому течению от тяжелых форм изолированной ПЭ, развивающейся вследствие дефекта плацентации у первобеременных преимущественно с нормальной массой тела. Это согласуется с мнением некоторых авторов о роли субклинического воспаления в формировании инсулинорезистентности при ожирении [33]. Полученные результаты не позволяют говорить о компенсированном ГСД как о самостоятельном триггере клинических проявлений ПЭ и как о факторе, усугубляющем тяжесть симптомов ПЭ.

Выводы

У пациенток с ГСД и впоследствии присоединившейся ПЭ отмечаются патологические значения ИМТ и преимущественно тощаковые гипергликемии, ассоциированные, вероятнее всего, с нарушенным углеводным метаболизмом в печени.

Инсулинотерапия у пациенток с ГСД и ПЭ ассоциирована с более поздней манифестацией симптомов ПЭ.

Преэклампсия в сочетании с ГСД характеризуется более мягким течением с лучшими исходами для матери и плода по сравнению с изолированным течением, что, по всей видимости, наблюдается при начальных степенях нарушения углеводного обмена благодаря стимулирующему защитные механизмы ангиогенеза влиянию.

Использование PIGF, sFlt-1, соотношения sFlt-1/PIGF как маркера ПЭ у пациенток с корригированным ГСД, по данным настоящего исследования, ограничено.

Данное исследование является когортным, что является ограничением к проспективному лонгитюдному анализу эпидемиологических данных и факторов риска развития заболеваний. В данном случае можно лишь экстраполировать данные литературы о средних колебаниях уровней ангиогенных факторов во время беременности на то, какими бы были уровни изучаемых ангиогенных факторов в первом триместре. Исследование является диссертационным и поэтому ограничено коротким временным интервалом, который определил размер выборки. Исследования уровня глюкозы «по точкам» производились

при нахождении беременных в стационаре. Более продолжительное и непрерывное мониторирование гликемии позволило бы обладать более точными данными об углеводном обмене обследуемых беременных. Необходимы дальнейшие исследования особенностей патогенеза ПЭ при ГСД, в том числе факторов ангиогенеза, для разработки новых критериев профилактики и лечения.

Заключение

Патогенез и клинические особенности ПЭ при сочетании с ГСД не изучены, данные литературы относительно роли факторов ангиогенеза у данной группы пациенток крайне малочисленны и противоречивы.

По данным настоящего исследования, ПЭ при сочетании с ГСД отличается более «мягким» течением по сравнению с изолированной ПЭ. Можно сделать предположение, что данный факт обусловлен стимуляцией процессов ангиогенеза при измененном метаболизме глюкозы у пациенток с ГСД. Установлено, что ожирение при этом выступает наиболее значимым фактором риска для развития обоих осложнений беременности. Однако необходимы дальнейшие исследования особенностей метаболического статуса и уровней факторов ангиогенеза в первом триместре беременности пациенток с сочетанием ГСД и ПЭ.

Дополнительная информация

Исследование выполнено по теме государственного задания № 25 «Поиск предикторов и терапевтических мишеней развития гестационных осложнений и заболеваний плода, новорожденных и детей раннего возраста».

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: an overview. In: Gestational diabetes during and after pregnancy. Ed. by C. Kim, A. Ferrara. Springer Nature Switzerland AG; 2019. P. 17-34. https://doi.org/10.1007/978-1-84882-120-0_2.
2. Nerenberg KA, Johnson JA, Leung B, et al. Risks of gestational diabetes and preeclampsia over the last decade in a cohort of Alberta women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(11):986-994. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30786-6](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30786-6).
3. Письмо Минздрава России от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3483 «Гипертензивные расстройства во время беремен-

- ности, в родах и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения)». – М., 2016. – 40 с. [Letter From The Ministry Of Health № 15-4/10/2-3483 «Gipertanzivniye rasstroystva vo vremya beremennosti, v rodah i v poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendatsii (Protokol lecheniya)», dated 2016 June 7. Moscow; 2016. 40 p. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsiya._eklampsiya.pdf. Ссылка активна на 26.07.2019.
4. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations with maternal body mass index. *BJOG*. 2010;117(5):575-584. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02486.x>.
 5. Schneider S, Freerksen N, Röhrig S, et al. Gestational diabetes and preeclampsia – similar risk factor profiles? *Early Hum Dev*. 2012;88(3):179-184. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.08.004>.
 6. Houser M, Tuuli M, Macones G, Odibo A. Is the association between gestational diabetes and preeclampsia modified by obesity? *AJOG*. 2011;204(1):S115. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.10.290>.
 7. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113(1):12-16. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2003.07.001>.
 8. Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, et al. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1995-2000. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.8.1995>.
 9. Wen SW, Xie RH, Tan H, et al. Preeclampsia and gestational diabetes mellitus: pre-conception origins? *Med Hypotheses*. 2012;79(1):120-125. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.04.019>.
 10. Vieira MC, Begum S, Seed PT, et al. Gestational diabetes modifies the association between PIGF in early pregnancy and preeclampsia in women with obesity. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:267-272. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.07.003>.
 11. El-Tarhouny SA, Almasry SM, Elfayomy AK, et al. Placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 in diabetic pregnancy: A possible relation to distal villous immaturity. *Histol Histopathol*. 2014;29(2):259-272. <https://doi.org/10.14670/HH-29.259>.
 12. Lappas M. Markers of endothelial cell dysfunction are increased in human omental adipose tissue from women with pre-existing maternal obesity and gestational diabetes. *Metabolism*. 2014;63(6):860-873. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.03.007>.
 13. Troncoso F, Acurio J, Herlitz K, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with increased pro-migratory activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 and reduced expression of vascular endothelial growth factor receptor 1. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182509>.
 14. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(1):9-23. <https://doi.org/10.1080/14767050701830480>.
 15. Клинические протоколы ведения пациентов по специальности «Акушерство и гинекология». Часть 2 / Под ред. И.Е. Зазерской. – СПб.: Эко-Вектор, 2016. – 339 с. [Klinicheskie protokoly vedeniya pacientov po specialnosti “Akusherstvo i ginekologiya”. Chast 2. Ed. by I.E. Zazerskaya. Saint Petersburg: Eko-Vektor; 2016. 339 p. (In Russ.)]
 16. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А., Гергесова Е.Е. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 4. – С. 14–24. [Akhmetova ES, Lareva NV, Mudrov VA, Gergesova EE. Features of pregnancy with gestational diabetes mellitus and prediction of diabetic fetopathy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2017;66(4):14-24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD66414-24>.
 17. Аржанова О.Н., Кветной И.М., Полякова В.О., и др. Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60. – № 3. – С. 44–48. [Arjanova ON, Kvetnoy IM, Polyakova VO, et al. Akusherskie i patomorfologicheskie osobennosti techeniya beremennosti u zhenshhin s gestatsionnym saharnym diabetom. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2011;60(3):44-48. (In Russ.)]
 18. Phan K, Elbaz L, Gomez Y-H, et al. Arterial stiffness for the prediction of gestational diabetes, gestational hypertension, and pre-eclampsia. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015;9(4):e31. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.03.073>.
 19. Song Y, Yang H. [Clinical use of continuous glucose monitoring system in gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes complicated with pregnancy. (In Chinese)]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014;49(8):579-583.
 20. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1339-1348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902430>.
 21. Crowther CA, Hillier JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-2486. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973>.

22. Escudero CA, Herlitz K, Troncoso F, et al. Pro-angiogenic role of insulin: from physiology to pathology. *Front Physiol.* 2017;8:204. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00204>.
23. Капустин Р.В. Возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии у беременных с сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 3. – С. 20–29. [Kapustin RV. Possibilities for prediction and prevention of preeclampsia in women with diabetes mellitus. 2018;67(3):20-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD67320-29>.
24. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Полякова В.О. Экспрессия сосудистотропных сигнальных молекул в ткани плаценты при гестационном сахарном диабете // Молекулярная медицина. – 2012. – № 5. – С. 45–49. [Kapustin RV, Arzhanova ON, Polyakova VO. Vascular tropic signaling molecules expression in the placental tissue samples from puerperae with gestational diabetes mellitus. *Molecular Medicine.* 2012;(5):45-49. (In Russ.)]
25. Lehen H, Mosblech N, Reineke T, et al. Prenatal clinical assessment of sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1)/PIGF (placental growth factor) ratio as a diagnostic tool for preeclampsia, pregnancy-induced hypertension, and proteinuria. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(5):440-445. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328601>.
26. Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertension in Pregnancy.* 2013;32(2):189-201. <https://doi.org/10.3109/10641955.2013.784788>.
27. Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, et al. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):247.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.020>.
28. Verloren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):161.e1-161.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.016>.
29. Benton SJ, Hu Y, Xie F, et al. Angiogenic factors as diagnostic tests for preeclampsia: a performance comparison between two commercial immunoassays. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(5):469.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.058>.
30. Andersen LB, Frederiksen-Møller B, Work Havelund K, et al. Diagnosis of preeclampsia with soluble Fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio: an inter-assay comparison. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(2):86-96. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.11.008>.
31. Nalajayan MV, Karumanchi SA. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):265-270. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.02.003>.
32. Birdir C, Droste L, Fox L, et al. Predictive value of sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:124-128. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.04.010>.
33. Капустин Р.В., Аржанова О.Н. Субклиническое воспаление как фактор развития инсулинорезистентности во время беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17. – № 1. – С. 27–36. [Kapustin RV, Arzhanova ON. Subclinical inflammation as a factor for the development of insulin resistance during pregnancy. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2017;17(1):27-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717127-36>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Офелия Андреевна Беттихер — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-1161-1558>. SPIN-код: 4398-3964. **E-mail:** ophelia.bettikher@gmail.com.

Ирина Евгеньевна Зазерская — д-р мед. наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Института медицинского образования. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>. SPIN-код: 5873-2280. **E-mail:** zazera@almazovcentre.com.

Полина Викторовна Попова — канд. мед. наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией эндокринных заболеваний у беременных Института эндокринологии. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** pvpopova@yandex.ru.

Ofelia A. Bettikher — MD, Post-Graduate Student. The Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of Medicine, the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1161-1558>. SPIN-code: 4398-3964. **E-mail:** ophelia.bettikher@gmail.com.

Irina E. Zazerskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), the Head of the Department of Obstetrics and Gynecology. The Faculty of Medicine, the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>. SPIN-code: 5873-2280. **E-mail:** zazera@almazovcentre.com.

Polina V. Popova — MD, PhD, the Head of the Research Laboratory for Endocrine Diseases in Pregnant Women. The Institute of Endocrinology, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** pvpopova@yandex.ru.

Елена Юрьевна Васильева — заведующая центральной клинко-диагностической лабораторией. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>. SPIN-код: 8546-5546. **E-mail:** elena-almazlab@yandex.ru.

Виктор Александрович Барт — канд. физ.-мат. наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией биостатистики Научно-исследовательского отдела математического моделирования и анализа. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-9406-4421>. SPIN-код: 9400-0754. **E-mail:** vbartvit@mail.ru.

Elena Yu. Vasilyeva — MD, the Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory. V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>. SPIN-code: 8546-5546. **E-mail:** elena-almazlab@yandex.ru.

Viktor A. Bart — PhD, the Head of the Research Laboratory of Biostatistics. The Research Department of Mathematical Modeling and Analysis, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-9406-4421>. SPIN-code: 9400-0754. **E-mail:** vbartvit@mail.ru.