

УДК 618.3-06:616.379-008.64]-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD48566>

Роль дислипидемии в патогенезе перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери

© Р.В. Капустин^{1, 2}, Е.М. Цыбук², Е.Н. Алексеенкова¹, Е.В. Коптеева², О.Н. Аржанова^{1, 2},
Т.И. Опарина¹, Ж.Н. Тумасова¹

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Заболеваемость сахарным диабетом среди беременных растет. Физиологическая гиперлипидемия, характерная для поздних сроков гестации, усиливается во время беременности, осложненной сахарным диабетом. Изменения липидного профиля неразрывно связаны с неблагоприятными перинатальными исходами. Однако исследований, направленных на изучение взаимосвязи липидного обмена у женщин с различными типами сахарного диабета и развитием акушерских осложнений, недостаточно.

Цель — оценить липидный профиль у женщин с различными типами сахарного диабета (1-й, 2-й типы и гестационный сахарный диабет) с учетом метода его коррекции в III триместре беременности, выявить взаимосвязь липидов с перинатальными осложнениями, а также определить их возможную прогностическую значимость в развитии неблагоприятных исходов беременности.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 277 женщин, которые составили несколько групп сравнения в зависимости от типа сахарного диабета и метода его коррекции, группу женщин с преэклампсией и группу условно здоровых. Анализировали клинические и лабораторные данные амбулаторных и стационарных карт беременных, находящихся на диспансерном учете в период с 2010 по 2017 г. Для исследования использовали периферическую венозную кровь, взятую у беременных натощак при сроке 28–32 нед. За первичную точку исследования принимали показатели содержания триглицеридов, холестерина, липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, коэффициент атерогенности. Дополнительно оценивали частоту гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии, задержки развития плода, преждевременных родов.

Результаты исследования. Для беременных с различными типами сахарного диабета характерно преобладание в сыворотке крови атерогенных липидов (триглицериды, липопротеины очень низкой плотности), повышение индекса атерогенности и снижение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Эти изменения наиболее выражены у беременных с прегестационными типами сахарного диабета и в группах пациентов, получающих инсулинотерапию. При проведении корреляционного анализа выявлена слабая прямая связь между уровнем триглицеридов и макросомией ($r = 0,26$) и между значением индекса атерогенности и развитием тяжелой преэклампсии ($r = 0,26$). Анализ ROC-кривой показал, что триглицериды, липопротеины очень низкой плотности, индекс атерогенности являются предикторами развития тяжелой преэклампсии.

Заключение. Сахарный диабет усиливает состояние дислипидемии у беременных, что играет важную роль в патогенезе многих перинатальных осложнений. Оценка маркеров липидного профиля у женщин с различными типами сахарного диабета в III триместре беременности может являться валидным методом предикции тяжелой преэклампсии.

Ключевые слова: сахарный диабет; гестационный сахарный диабет; дислипидемия; макросомия; преэклампсия.

Как цитировать:

Капустин Р.В., Цыбук Е.М., Алексеенкова Е.Н., Коптеева Е.В., Аржанова О.Н., Опарина Т.И., Тумасова Ж.Н. Роль дислипидемии в патогенезе перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 1. С. 89–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD48566>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD48566>

The role of dyslipidemia in the pathogenesis of perinatal complications in pregnant women with diabetes mellitus

© Roman V. Kapustin^{1, 2}, Elizaveta M. Tsybuk², Elena N. Alexeyenkova¹, Ekaterina V. Kopteyeva², Olga N. Arzhanova^{1, 2}, Tatyana I. Oparina¹, Zhanna N. Tumasova¹

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

HYPOTHESIS/AIMS OF STUDY: The prevalence of diabetes mellitus in pregnant women is increasing. Physiological hyperlipidemia is usually developed during the last third of gestation, increases during pregnancies complicated by diabetes mellitus. Abnormal lipid profiles are associated with adverse perinatal outcomes. However, the associations between maternal dyslipidemia and pregnancy complications in women with different diabetes mellitus types remain unclear. The aim of this study was to assess the lipid profile in women with different types of diabetes mellitus (Type 1, Type 2, and gestational diabetes) based on the therapy in the third trimester of pregnancy, to investigate the associations between serum lipid profile and perinatal complications, and to determine possible prognostic value of lipids in the development of adverse pregnancy outcomes.

STUDY DESIGN, MATERIALS AND METHODS: The study included 277 women who were divided into several groups depending on the type of diabetes mellitus and its therapy method, a group of patients with preeclampsia, and the control group. We analyzed the clinical and laboratory data of outpatient and inpatient cards of pregnant women in the period between 2010 and 2017. Maternal blood samples were collected between 28 and 32 weeks of gestation. The samples were assayed for fasting triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and very-low-density lipoprotein cholesterol concentrations, as well as the atherogenic index of plasma. We also assessed the incidence of gestational arterial hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restriction, and preterm birth.

RESULTS: Pregnant women with various types of diabetes mellitus were characterized by a significant rise in serum triglycerides and very-low-density lipoprotein cholesterol levels, an increase in the atherogenic index of plasma, and a significant decrease in antiatherogenic, high-density lipoprotein cholesterol levels. These changes were most pronounced in pregnant women with pregestational diabetes mellitus types and in groups receiving insulin therapy. Correlation analysis revealed weak positive correlations between serum triglycerides concentrations and macrosomia ($r = 0.26$) and between the atherogenic index of plasma and severe preeclampsia ($r = 0.26$). The analysis of the ROC curve showed that triglycerides, very-low-density lipoprotein cholesterol, and the atherogenic index of plasma are predictors of severe preeclampsia.

CONCLUSION: Diabetic pregnancies are associated with increased dyslipidemia, which plays an essential role in the pathogenesis of perinatal complications. Evaluating lipid profile markers in the third trimester of diabetic pregnancy may be valid predictors of severe preeclampsia.

Keywords: diabetes mellitus; gestational diabetes; dyslipidemia; macrosomia; preeclampsia.

To cite this article:

Kapustin RV, Tsybuk EM, Alexeyenkova EN, Kopteyeva EV, Arzhanova ON, Oparina TI, Tumasova ZhN. The role of dyslipidemia in the pathogenesis of perinatal complications in pregnant women with diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(1):89–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD48566>

Received: 26.10.2020

Accepted: 27.11.2020

Published: 22.02.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) среди беременных [1]. В 2019 г. состояние гипергликемии сопровождало каждую шестую беременность. Меньшую часть из этих случаев составили прегестационные типы СД (16 %), в 84 % случаев диагностирован гестационный сахарный диабет (ГСД) [2]. Это патология ассоциирована с высоким риском развития перинатальных осложнений: макросомией плода, преждевременными родами, преэклампсией (ПЭ) [1]. Сейчас большой интерес для исследователей представляет изучение липидного профиля матери и его связи с неблагоприятными исходами беременности [3]. Предполагают, что нарушение метаболизма липидов у женщин с СД занимает не менее значимое место в патогенезе этих осложнений, чем гипергликемия [4].

На протяжении беременности в липидном спектре женщин происходят существенные изменения. Первые два триместра соответствуют анаболической фазе — усиливаются процессы липогенеза, накапливается жир в депо [5]. Это обусловлено действием высоких концентраций инсулина и повышенной активностью липопротеинлипазы (ЛПЛ) жировой ткани. К III триместру беременности в результате гормональных изменений возрастает липолитическая активность жировой ткани, продукты липолиза подвергаются реэтерификации для синтеза триглицеридов (ТГ) и высвобождаются в кровоток в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [6]. Повышенная активность белка, переносящего эфиры холестерина (СЕТР), способствует аккумуляции ТГ не только в ЛПОНП, но и в липопротеинах низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) [6]. Эти процессы соответствуют пику физиологической инсулинорезистентности на поздних сроках беременности. Одновременно снижается активность ЛПЛ, что также является причиной гиперлипидемии у матери [5].

Многочисленные исследования показывают, что характеристики липидного спектра на разных сроках беременности неразрывно связаны с различными акушерскими осложнениями [7–12]. Согласно недавним работам уже в I триместре беременности увеличение значений общего холестерина (ОХ), ТГ, ЛПНП и уменьшение содержания ЛПВП может предшествовать неблагоприятным перинатальным исходам [3]. Гипертриглицеридемия в I триместре наблюдается у женщин с дальнейшим развитием ПЭ, более значимые отклонения показателей от нормы регистрируются в случаях тяжелой ПЭ [3, 7]. Причинами изменений липидного профиля могут являться эндотелиальная дисфункция и активация оксидативного стресса [7]. Увеличение содержания ЛПНП, ОХ, ТГ на ранних сроках беременности значимо ассоциировано с преждевременными родами [3, 8]. Похожие результаты получены при исследовании уровня липидов в III триместре беременности: низкие значения ЛПВП и высокие ТГ

связаны с высоким риском ПЭ, внутрипеченочного холестаза беременных, макросомии [9]. Последнему осложнению уделяют особое внимание в контексте его связи с липидным обменом. Установлено, что гипертриглицеридемия и снижение уровня ЛПВП служат независимыми предикторами макросомии у женщин без СД [10], но более ранние работы указывают на присутствие этой связи лишь у женщин с избыточной массой тела [11, 12].

Физиологическая гиперлипидемия усиливается во время беременности, осложненной СД [13]. До сих пор нет однозначного объяснения дислипидемии при этом состоянии. В условиях инсулинорезистентности нарушается сигнальная трансдукция инсулина, что подавляет экспрессию мРНК ЛПЛ. Впоследствии активность этого фермента снижается еще больше посредством посттранскрипционных и посттрансляционных механизмов. Таким образом, выведение ЛПОНП из плазмы замедляется, а гиперлипидемия нарастает [4]. У женщин с СД 1-го типа повышена активность плацентарной ЛПЛ относительно здоровых пациенток, но экспрессия мРНК ЛПЛ остается неизменной. Это свидетельствует о том, что активность ЛПЛ модулируется на посттранскрипционном уровне [14]. Одним из возможных механизмов активации плацентарной ЛПЛ у беременных с СД может быть снижение концентрации в III триместре ангиопэтинподобного белка 4 (ANGPTL-4), являющегося необратимым ингибитором ЛПЛ. Предполагают, что это происходит компенсаторно и способствует интенсивному переносу жирных кислот через плаценту к плоду. Однако на активность ЛПЛ жировой ткани низкие концентрации ANGPTL-4 не оказывают значительного влияния [15].

Известно, что уровень ТГ в плазме увеличивается с раннего триместра беременности у женщин с дальнейшим развитием ГСД, что указывает на существование дислипидемии еще до проявления инсулинорезистентности [3]. На более поздних сроках беременности у пациенток с ГСД, помимо гипертриглицеридемии, наблюдается значимое снижение уровня ЛПВП относительно здоровых женщин [16]. Другими исследователями отмечено повышение значений ЛПНП у беременных с различными типами СД на протяжении всей беременности, но разницы между группами разных типов СД не выявлено [17]. Есть работы, в которых не были найдены значимые различия в концентрациях липидов у беременных с ГСД и без него [18].

В ряде исследований изучалась взаимосвязь между нарушениями липидного обмена у женщин с СД и развитием перинатальных осложнений. Такие работы немногочисленны, и в основном они проведены у пациенток с ГСД. У женщин с хорошо контролируемым ГСД уровень глюкозы не коррелирует с массой новорожденного, но существует прямая связь массы тела ребенка с уровнем ТГ, свободных жирных кислот в плазме матери в III триместре беременности [4, 19]. Для женщин с СД 1-го типа с дальнейшим развитием ПЭ также характерно

изменение липидного профиля, значимые различия в концентрации липидов определены только на ранних сроках беременности [20].

В связи с недостаточным количеством данных по этому вопросу, противоречивыми результатами предыдущих работ цель данного исследования состояла в оценке липидного профиля у женщин с различными типами СД (1-й, 2-й типы и ГСД) в III триместре беременности и выявлении взаимосвязи липидов с перинатальными осложнениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое ретроспективное когортное исследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Анализировали клинические и лабораторные данные амбулаторных и стационарных карт беременных, находившихся на диспансерном учете в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» при сроке 28–32 нед. в период с 2010 по 2017 г. Верификацию типа СД и его коррекцию проводили на основании клинических рекомендаций [21].

Критериями включения в исследование явились СД, одноплодная беременность, критериями исключения из исследования — указание на прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты, адеметионина или эссенциальных фосфолипидов до 28–30 недель беременности; заболевания, определяющие симптоматический диабет: тиреотоксикоз, гипернадренкортицизм, соматотропинома, феохромоцитома; тяжелая соматическая патология; онкологические заболевания; многоплодная беременность.

На основании критериев соответствия в исследование включено 277 женщин, которые были разделены на несколько групп сравнения в зависимости от типа СД и метода его коррекции [метод постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ), множественных инъекций инсулина (МИИ), диета], группу женщин с ПЭ и условно здоровых.

СД 1-го типа (ППИИ) — $n = 20$;

СД 1-го типа (МИИ) — $n = 22$;

СД 2-го типа (диета) — $n = 17$;

СД 2-го типа (инсулин) — $n = 26$;

ГСД (диета) — $n = 88$;

ГСД (инсулин) — $n = 42$.

Группа сравнения:

ПЭ — $n = 24$.

Контрольная группа:

$n = 38$.

Уровень гликемии определяли при помощи анализатора BIOSEN C-line EKF (Германия), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) — при помощи анализатора Bio-Rad D-10 (США). Комплексное исследование липидного обмена крови проводили на автоматическом

биохимическом анализаторе Furuno CA-90 (Япония) с использованием тест-систем фирм Thermo Scientific (Финляндия) и Diasys (Германия). Для исследования использовали периферическую венозную кровь, взятую у беременных натощак при сроке 28–32 нед.

Анализ липидограммы включал показатели ХС, ХС – ЛПВП, ХС – ЛПНП, ТГ. По результатам этих тестов рассчитывали концентрацию ХС – ЛПОНП, коэффициент атерогенности (КА) по Климову и атерогенный индекс плазмы (AIP). В сыворотке крови определяли ТГ, ХС, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП.

Основной исход исследования

За первичную точку принимали показатели содержания ТГ, ХС, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, КА.

Дополнительные исходы исследования

Оценивали частоту развития гестационной артериальной гипертензии, ПЭ, задержки развития плода, преждевременных родов.

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ SPSS V. 23.0 (США). Параметры распределения выборки оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Для определения статистической значимости различий между количественными параметрами нормально распределенных данных исследуемых групп выполняли дисперсионный анализ ANOVA и применяли критерий Фишера (LSD). При непараметрическом распределении данных использовали критерий Крускала – Уоллиса, медианный тест и метод Данна. Статистическую обработку качественных признаков проводили с помощью критерия χ^2 . Корреляционный анализ выполняли с применением коэффициента Пирсона при нормально распределенных данных и Спирмена при непараметрическом распределении признаков. Для оценки показателей как предикторов акушерских осложнений был проведен ROC-анализ и рассчитаны площади под кривыми (AUC). Гипотезу о равенстве средних значений в исследуемых группах отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика групп исследования

Характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1. Женщины с СД 2-го типа и ГСД были старше по сравнению с пациентками из других групп ($p < 0,001$). Максимальные значения прегестационного индекса массы тела (ИМТ) наблюдались у пациенток с СД 2-го типа: на диете — $33,7 \text{ кг/м}^2$, на инсулинотерапии — $34,6 \text{ кг/м}^2$, что достоверно превышало значения остальных групп. Средний уровень HbA1c был выше у беременных с СД

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатели	СД 1-го типа		СД 2-го типа		ГСД		ПЭ n = 24	Контроль n = 38	F	p-level
	ППИИ n = 20	МИИ n = 22	диета n = 17	инсулин n = 26	диета n = 88	инсулин n = 42				
Возраст, лет (95 % ДИ)	28,1 (26,2–30)	27,9 (26,1–29,7)	32,9 (30,2–35,7)	33,5 (31,7–35,4)	32 (31,2–33)	31,1 (30,2–32)	26,9 (24,1–30)	30,1 (29–32)	10,7	0,0001
ИМТ, кг/м ² (95 % ДИ)	27,4 (26–28,8)	26,9 (24,1–30,0)	33,7 (31,6–35,8)	34,6 (32,5–36,8)	29,7 (28,3–31)	29,1 (27,5–30,6)	27,6 (26–29,2)	26 (25,2–26,8)	11,5	0,0001
HbA1c в III триместре, % (95 % ДИ)	6,31 (6,0–6,5)	6,73 (6,2–6,9)	5,71 (5,4–6,0)	6,17 (5,8–6,4)	5,52 (5,1–5,6)	6,0 (5,5–6,2)	–	4,75 (4,5–5,1)	13,6	0,0001
ПГТТ, ммоль/л										
Натощак (95 % ДИ)	–	–	–	–	4,9 (4,8–5,0)	5,2 (5,1–5,3)	4,6 (4,4–4,8)	4,1 (3,6–4,4)	8,5	0,01
1 ч (95 % ДИ)	–	–	–	–	9,8 (9,5–10,2)	10,1 (9,9–10,4)	7,9 (7,3–8,6)	6,4 (5,9–6,7)	7,7	0,01
2 ч (95 % ДИ)	–	–	–	–	8,6 (8,4–9,0)	9,0 (8,5–9,5)	7,5 (6,3–8,1)	5,9 (5,4–6,1)	14,2	0,0001
Сопутствующая соматическая патология									χ^2	
Варикозная болезнь (n, %)	3 (15)	2 (9,1)	4 (23,5)	7 (26,9)	15 (17)	9 (21,4)	2 (8,3)	4 (10,5)	37,4	0,0001
Хроническая АГ (n, %)	0 (0)	2 (9,1)	3 (17,6)	6 (23,1)	4 (4,5)	2 (4,8)	4 (16,7)	0 (0)	83,7	0,0001
Стеатоз печени (n, %)	0 (0)	0 (0)	3 (17,6)	5 (19,2)	3 (3,4)	3 (7,1)	0 (0)	0 (0)	53,4	0,0001
ДЖВП (n, %)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	5 (5,6)	0 (0)	1 (4,2)	2 (5,3)	4,5	0,72
Избыток массы тела (n, %)	11 (55)	10 (45,5)	5 (31,3)	4 (15,4)	27 (31,8)	19 (46,3)	14 (58,3)	22 (57,9)	20,4	0,005
Ожирение I степени (n, %)	4 (20)	1 (4,5)	1 (6,3)	6 (23,1)	26 (30,6)	8 (19,5)	3 (12,5)	2 (5,3)	17,9	0,013
Ожирение II степени (n, %)	0 (0)	2 (9,1)	5 (31,3)	12 (46,5)	7 (8,2)	5 (12,2)	2 (8,3)	0 (0)	43,5	0,0001
Ожирение III степени (n, %)	0 (0)	0 (0)	5 (31,3)	2 (7,7)	8 (9,4)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	28,0	0,0001
Гестационные осложнения										
Преждевременные роды (n, %)	4 (20)	5 (22,7)	2 (11,8)	5 (19,2)	6 (6,8)	4 (9,5)	5 (20,8)	1 (2,6)	38,9	0,0001
Гестационная АГ (n, %)	1 (5)	1 (4,5)	0 (0)	2 (7,7)	5 (5,6)	3 (7,1)	0 (0)	1 (2,6)	6,8	0,01
Умеренная ПЭ (n, %)	3 (15)	3 (13,6)	3 (17,6)	5 (19,2)	8 (10,2)	4 (9,5)	9 (37,5)	0 (0)	52,7	0,001
Тяжелая ПЭ (n, %)	1 (5)	2 (9,1)	2 (11,8)	4 (15,3)	4 (4,5)	2 (4,8)	15 (62,5)	0 (0)	73,6	0,0001
Задержка развития плода (n, %)	0 (0)	1 (4,5)	1 (5,9)	3 (11,5)	5 (5,6)	3 (7,1)	5 (20,8)	0 (0)	43,8	0,0001

Примечание. ППИИ — постоянная подкожная инфузия инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина; СД — сахарный диабет; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия; ДЖВП — дискинезия желчевыводящих путей; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гликированный гемоглобин; ДИ — доверительный интервал.

1-го типа, а также у пациенток с СД 2-го типа и ГСД, получавших инсулинотерапию. При глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) наибольшие значения гликемии регистрировали у пациенток с выявленным ГСД, впоследствии получавших лечение инсулином. Помимо этого, показатели гликемии в ходе ПГТТ у беременных с ГСД и ПЭ были выше относительно контрольной группы (см. табл. 1).

При анализе встречаемости соматической патологии установлено, что беременные с СД 2-го типа и ГСД имели наибольшую частоту сопутствующих заболеваний — варикозной болезни, ожирения, стеатоза печени, хронической артериальной гипертензии (см. табл. 1).

Оценка первичных исходов исследования

При исследовании липидограммы обнаружено, что содержание ТГ было достоверно выше у женщин с нарушениями углеводного обмена и ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Наиболее выраженные изменения этого показателя липидного спектра наблюдались у беременных с СД 2-го типа (5,42–5,84 ммоль/л). Похожая тенденция отмечена при оценке уровней ЛПОНП и КА. Концентрации ЛПОНП принимали наибольшие значения у беременных с выраженными метаболическими нарушениями (получавших инсулинотерапию) и с ПЭ ($p < 0,001$). Повышение КА было максимальным у пациенток с прегестационными типами СД (3,23–3,96). Уровень антиатерогенных ЛПВП, наоборот, был существенно ниже у исследуемых групп с СД относительно здоровых беременных, особенно

у пациенток с СД 1-го и 2-го типов ($p < 0,001$). Значимых различий при оценке концентраций ОХ и ЛПНП получено не было (табл. 2).

Оценка дополнительных исходов исследования

Преждевременные роды осложнили каждую пятую беременность у пациенток с СД 1-го типа (20,5 %), с СД 2-го типа, получавших инсулинотерапию (19,2 %), и с ПЭ (20,8 %). В группах пациенток с ГСД распространенность преждевременных родов также была несколько выше (7,7 %), чем в контрольной группе (см. табл. 1).

Гипертензивные осложнения во время беременности достоверно чаще встречались у женщин с различными типами СД (см. табл. 1). Однако развитие тяжелых форм ПЭ было характерно для групп с более выраженными метаболическими нарушениями (получавших инсулинотерапию). Задержка развития плода наиболее часто наблюдалась у беременных с ПЭ (20,8 %) и с СД 2-го типа на инсулинотерапии (11,5 %). Ни у одной из пациенток контрольной группы беременность не осложнилась ни ПЭ, ни задержкой развития плода.

Дополнительные результаты исследования

В ходе корреляционного анализа выявлена слабая прямая связь между уровнем ТГ и развитием макросомии ($r = 0,26$; $p = 0,001$) и между значением КА и тяжелой ПЭ ($r = 0,26$; $p < 0,001$). Менее выраженная корреляция с развитием тяжелой ПЭ установлена для таких

Таблица 2. Показатели липидного спектра у женщин в III триместре беременности

Группа	ТГ, ммоль/л	ХС, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л	КА
СД 1-го типа, ППИИ	4,42 (3,13–6,21)	6,63 (6,11–7,14)	1,11 (1,1–1,89)	3,3 (3,12–4,89)	1,31 (0,99–1,74)	3,23 (3,02–3,73)
СД 1-го типа, МИИ	4,02 (3,03–5,01)	6,67 (6,39–6,94)	1,49 (1,35–1,63)	3,8 (3,36–4,24)	1,41 (0,98–1,84)	3,57 (3,15–3,98)
СД 2-го типа, диета	5,84 (3,36–8,31)	6,45 (5,97–6,92)	1,5 (1,27–1,74)	3,26 (2,83–3,68)	1,06 (0,79–1,33)	3,38 (2,23–4,52)
СД 2-го типа, инсулин	5,42 (1,9–8,97)	6,45 (5,97–6,71)	1,23 (0,92–1,53)	3,41 (2,86–3,97)	1,43 (1,05–1,8)	3,96 (2,79–5,12)
ГСД, диета	2,9 (2,64–3,17)	6,6 (6,4–6,81)	1,78 (1,68–1,88)	3,39 (3,19–3,6)	1,12 (1,03–1,21)	2,38 (2,21–2,56)
ГСД, инсулин	3,41 (2,86–3,95)	6,32 (5,92–6,72)	1,55 (1,44–1,66)	3,22 (2,98–3,46)	1,42 (1,15–1,68)	2,62 (2,3–2,93)
ПЭ	3,3 (2,52–4,08)	6,48 (5,75–7,21)	1,83 (1,74–1,92)	3,27 (2,76–3,79)	1,51 (1,19–1,83)	2,58 (2,18–2,97)
Контроль	2,78 (2,54–3,02)	6,53 (6,27–6,79)	2,04 (1,66–2,44)	3,27 (3,1–3,44)	1,06 (0,98–1,14)	2,4 (2,27–2,53)
F	8,3	0,48	5,94	1,26	4,23	11
p	<0,001*	0,851	<0,001*	0,274	<0,001*	<0,001*

Примечание. СД — сахарный диабет; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия, ППИИ — постоянная подкожная инфузия инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина; ТГ — триглицериды; ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности. * Статистически значимые различия.

Таблица 3. Корреляционный анализ

Показатель	ТГ (<i>r</i>)	ХС (<i>r</i>)	ЛПВП (<i>r</i>)	ЛПНП (<i>r</i>)	ЛПОНП (<i>r</i>)	КА (<i>r</i>)
Макросомия	0,26 (<i>p</i> = 0,001)	0,02 (<i>p</i> = 0,3)	0,07 (<i>p</i> = 0,1)	0,04 (<i>p</i> = 0,26)	0,03 (<i>p</i> = 0,29)	–0,01 (<i>p</i> = 0,12)
Масса ребенка	0,08 (<i>p</i> = 0,09)	–0,02 (<i>p</i> = 0,32)	–0,12 (<i>p</i> = 0,03)	0 (<i>p</i> = 0,49)	0,04 (<i>p</i> = 0,27)	0,01 (<i>p</i> = 0,46)
HbA1c	0,05 (<i>p</i> = 0,39)	0,1 (<i>p</i> = 0,12)	0,17 (<i>p</i> = 0,16)	0,28 (<i>p</i> = 0,06)	0,14 (<i>p</i> = 0,25)	0,06 (<i>p</i> = 0,37)
Гестационная АГ	0,15 (<i>p</i> = 0,004)	–0,05 (<i>p</i> = 0,12)	–0,08 (<i>p</i> = 0,1)	0,07 (<i>p</i> = 0,11)	0,11 (<i>p</i> = 0,041)	0,12 (<i>p</i> = 0,016)
Умеренная ПЭ	0,06 (<i>p</i> = 0,17)	0,01 (<i>p</i> = 0,44)	–0,004 (<i>p</i> = 0,47)	–0,05 (<i>p</i> = 0,19)	0,06 (<i>p</i> = 0,15)	0,05 (<i>p</i> = 0,22)
Тяжелая ПЭ	0,2 (<i>p</i> = 0,00)	–0,004 (<i>p</i> = 0,46)	–0,18 (<i>p</i> = 0,001)	0,08 (<i>p</i> = 0,1)	0,22 (<i>p</i> = 0,00)	0,26 (<i>p</i> = 0,00)
Преждевременные роды	0,12 (<i>p</i> = 0,016)	–0,01 (<i>p</i> = 0,41)	–0,13 (<i>p</i> = 0,012)	0,097 (<i>p</i> = 0,05)	0,1 (<i>p</i> = 0,04)	0,127 (<i>p</i> = 0,015)
ИМТ	0,33 (<i>p</i> = 0,00)	0,13 (<i>p</i> = 0,002)	–0,09 (<i>p</i> = 0,15)	–0,06 (<i>p</i> = 0,26)	0,27 (<i>p</i> = 0,003)	0,08 (<i>p</i> = 0,18)

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; ПЭ — преэклампсия; ТГ — триглицериды; ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; HbA1c — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Таблица 4. ROC-анализ, AUC

Показатель	ТГ	ХС	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	КА
Макросомия	0,54 (0,44–0,65) <i>p</i> = 0,42	0,53 (0,42–0,64) <i>p</i> = 0,61	0,59 (0,48–0,69) <i>p</i> = 0,12	0,52 (0,43–0,62) <i>p</i> = 0,68	0,53 (0,41–0,65) <i>p</i> = 0,58	0,49 (0,39–0,59) <i>p</i> = 0,83
Умеренная ПЭ	0,52 (0,43–0,61) <i>p</i> = 0,63	0,53 (0,43–0,63) <i>p</i> = 0,58	0,5 (0,41–0,6) <i>p</i> = 0,94	0,45 (0,35–0,54) <i>p</i> = 0,26	0,55 (0,45–0,64) <i>p</i> = 0,31	0,52 (0,42–0,61) <i>p</i> = 0,76
Тяжелая ПЭ	0,64 (0,54–0,73) <i>p</i> = 0,003	0,51 (0,42–0,6) <i>p</i> = 0,9	0,39 (0,3–0,48) <i>p</i> = 0,02	0,56 (0,48–0,65) <i>p</i> = 0,19	0,66 (0,58–0,75) <i>p</i> < 0,001	0,69 (0,6–0,77) <i>p</i> < 0,001

Примечание. ПЭ — преэклампсия; ТГ — триглицериды; ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

показателей, как ТГ ($r = 0,2$; $p < 0,001$) и ЛПОНП ($r = 0,22$; $p < 0,001$). Других значимых корреляционных связей в данном исследовании мы не обнаружили (табл. 3). Согласно результатам ROC-анализа значения ТГ, ЛПОНП и КА могут использоваться для прогнозирования развития тяжелой ПЭ. AUC для этих показателей равна 0,64 ($p = 0,003$), 0,66 ($p < 0,001$) и 0,69 ($p < 0,001$) соответственно (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование демонстрирует, что беременность, протекающая на фоне СД, сопряжена с высокой частотой развития неблагоприятных перинатальных осложнений: рождением крупного плода, преждевременными родами, ПЭ.

Нами подтверждено изменение липидного профиля у беременных с различными типами СД на поздних

сроках беременности относительно контрольной группы. Для них характерно преобладание в плазме атерогенных липидов (ТГ, ЛПОНП), повышение КА и снижение уровня антиатерогенных ЛПВП. Однако значимых различий в концентрациях ОХ и ЛПНП мы не обнаружили. Аналогичные результаты были получены К. Ryskman и соавт. (2015), изучавшими уровень липидов у женщин с ГСД на всем протяжении беременности [16]. В более раннем исследовании при сравнении липидного спектра у женщин с разными типами СД (1-й, 2-й типы, ГСД) разница в уровне ТГ и ОХ относительно здоровых женщин отсутствовала, но значение ЛПНП было значимо выше во всех триместрах, что отличается от данных, полученных нами [17]. С. Göbl и соавт. (2010) при сравнении липидного профиля у беременных с СД 1-го и 2-го типов обнаружили, что в III триместре концентрации ОХ, ЛПНП, ЛПВП в плазме у женщин с СД 1-го типа значимо выше по сравнению с пациентками с СД 2-го типа [22].

Рассматривая наши результаты в совокупности с типом коррекции СД, мы не нашли значимого преимущества инсулинотерапии по оценке липидного профиля. Однако, по данным P. Olmos и соавт. (2017), только базально-болюсный режим инсулинотерапии у женщин с хорошо контролируемым ГСД снижает концентрацию ТГ в плазме, при этом КА находился в пределах нормальных значений как в группе пациенток, получавших инсулинотерапию, так и в контрольной группе. Это объясняется способностью инсулина уменьшать продукцию ЛПОНП печенью и активировать материнскую ЛПЛ, но не воздействовать на СЕТР [23].

В наше исследование добавлена группа сравнения — пациентки с развившейся ПЭ. У них диагностирована дислипидемия, близкая по значениям к той, которая наблюдается у беременных с СД. Однако в этой группе развитие дислипидемии было связано с эндотелиальной дисфункцией и усиленными процессами оксидативного стресса, что проявлялось с ранних сроков беременности [7].

В нашем исследовании установлена связь дислипидемии у беременных с развитием некоторых перинатальных осложнений. Обнаружена слабая положительная корреляция уровня ТГ с макросомией, а также значения КА с развитием тяжелой ПЭ. Однако ряд работ указывает на отсутствие значимых связей показателей липидного профиля с развитием неблагоприятных исходов у беременных с СД [20, 22, 24, 25].

Пик накопления жировой массы плода приходится на поздние сроки внутриутробного развития, что совпадает с гиперлипидемией матери. При наличии у женщины СД не только изменяется концентрация липидов в плазме, но и усиливается плацентарный перенос жирных кислот к плоду, что объясняется повышенной активностью плацентарной ЛПЛ [26]. Резкий градиент концентраций ТГ также способствует их усиленному транспорту. Предполагают, что гиперинсулинемия плода оказывает ингибирующее действие на его ANGPTL4, в результате чего высокая активность ЛПЛ жировой ткани плода приводит к чрезмерной аккумуляции жира и рождению крупного плода [6]. Согласно другой гипотезе жирные кислоты активируют у плода факторы транскрипции и инициируют превращение мезенхимных стволовых клеток в адипоциты [26]. В некоторых исследованиях показано отсутствие связи между весом новорожденного и уровнем липидов у женщин в III триместре, при беременностях с СД и без него [22, 24, 25]. Среди липидов, определяемых на поздних сроках беременности, ведущее место в связи с макросомией отводят ТГ [4, 10, 13, 19, 23, 27, 28]. Полученные нами результаты не противоречат данным исследованиям. X. Wang и соавт. (2018) установили, что увеличение уровня ТГ на каждый 1 ммоль/л соответствует повышению риска развития макросомии на 27 % у женщин без СД [10]. У беременных с ГСД отмечена положительная корреляция уровней ТГ, свободных

жирных кислот с макросомией и жировой массой плода вне зависимости от гликемического контроля, ИМТ беременной, ее прибавки веса [4, 13, 19, 27]. Данные этих исследований демонстрируют, что именно концентрация липидов, циркулирующих в кровотоке матери, определяет размеры плода на поздних сроках беременности с хорошо контролируемым ГСД. G. Son и соавт. (2010) определили пороговое значение ТГ — $\geq 3,33$ ммоль/л у женщин с ГСД в III триместре для предикции рождения крупного плода [13]. Эффективная коррекция гипертриглицеридемии инсулином значительно уменьшает предполагаемый вес новорожденного. Таким образом, действие липидов не является необратимым для роста плода, а их корреляция с массой тела новорожденного наиболее значима в поздние сроки беременности ($35,7 \pm 1,5$ нед.) [23].

P. Olmos и соавт. (2014) обнаружили, что уровень ТГ в плазме достоверно коррелирует с массой новорожденного только у матерей с избыточной массой тела или ожирением (учитывали беременности, осложненные ГСД) [28]. Согласно данным других исследований не только гипертриглицеридемия служит предиктором развития макросомии [29–31]. Так, B. Krstevska и соавт. (2016) при изучении беременных с ГСД и СД 2-го типа выявили прямую корреляционную связь между уровнем ЛПНП и ОХ в III триместре и весом новорожденного [29]. Работы, в которых показана значимая обратная связь уровня ЛПВП у беременных с СД и риска макросомии, немногочисленны [30, 31]. В исследовании J. Zhou и соавт. (2012) низкие значения ЛПВП ($< 2,2$ ммоль/л) в 20 недель беременности являлись предиктором развития макросомии плода с чувствительностью 65 % и специфичностью 48 % [31]. Представленные работы в конечном счете имеют очень разные результаты, которые зачастую противоречат друг другу, поэтому сделать однозначный вывод о целесообразности определения уровня липидов у женщин с СД для прогнозирования риска развития макросомии не представляется возможным.

В исследовании A. Basu и соавт. (2012), проведенном на женщинах с СД 1-го типа, корреляционная связь между уровнем липидов и развитием ПЭ отсутствовала. Авторы изучали эти биомаркеры на всем протяжении беременности [20]. Однако результаты нашего исследования демонстрируют связь КА и тяжелой ПЭ. Кроме этого, можно использовать такие показатели, как ТГ, ЛПОНП и КА, в качестве предикторов развития тяжелой ПЭ. В недавней работе C. Smith и соавт. (2018) показали, что дислипидемия у женщин во второй половине беременности ассоциирована с увеличением риска преждевременных родов любого типа в 1,5 раза [32]. В нашем исследовании у беременных с СД мы подобной связи не обнаружили.

Таким образом, при исследовании липидного обмена у женщин с различными типами СД на поздних сроках

беременности выявлены отклонения от показателей контрольной группы. У данной категории пациенток увеличено плазменное содержание ТГ, ЛПОНП, повышен КА и снижены уровни антиатерогенных ЛПВП. Эти изменения потенциально могут объяснять высокую частоту развития перинатальных осложнений у женщин с СД. В ходе корреляционного анализа обнаружена связь нарушений липидного профиля с некоторыми неблагоприятными

перинатальными исходами. Эти результаты отличаются от ряда исследований, проведенных ранее, данные которых также во многом противоречивы. Возможными причинами несоответствий являются гетерогенность популяций, частота ожирения в разных регионах, сроки гестации, при которых проводились измерения. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные этому вопросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hod M., Kapur A., Sacks D.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus. A pragmatic guide for diagnosis, management, and care // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015. Vol. 131. Suppl. 3. P. S173–S211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3
2. International Diabetes Federation. [Internet]. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, 2019 [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: <https://diabetesatlas.org/en/>
3. Wang C., Zhu W., Wei Y. et al. The associations between early pregnancy lipid profiles and pregnancy outcomes // *J. Perinatol.* 2017. Vol. 37. No. 2. P. 127–133. doi: 10.1038/jp.2016.191
4. Herrera E., Ortega-Senovilla H. Implications of lipids in neonatal body weight and fat mass in gestational diabetic mothers and non-diabetic controls // *Curr. Diab. Rep.* 2018. Vol. 18. No. 2. P. 7. doi: 10.1007/s11892-018-0978-4
5. Toescu V., Nuttall S.L., Martin U. et al. Oxidative stress and normal pregnancy // *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2002. Vol. 57. No. 5. P. 609–613. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01638.x
6. Herrera E., Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2014. Vol. 15. No. 1. P. 24–31. doi: 10.2174/1389201015666140330192345
7. El Khoully N.I., Sanad Z.F., Saleh S.A. et al. Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: A prospective cohort study // *Hypertens Pregnancy.* 2016. Vol. 35. No. 1. P. 73–81. doi: 10.3109/10641955.2015.1115060
8. Catov J.M., Bodnar L.M., Kip K.E. et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 197. No. 6. P. 610.e1–610.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.04.024
9. Jin W.Y., Lin S.L., Hou R.L. et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016. Vol. 16. No. 1. P. 60. doi: 10.1186/s12884-016-0852-9
10. Wang X., Guan Q., Zhao J. et al. Association of maternal serum lipids at late gestation with the risk of neonatal macrosomia in women without diabetes mellitus // *Lipids Health Dis.* 2018. Vol. 17. No. 1. P. 78. doi: 10.1186/s12944-018-0707-7
11. Misra V.K., Trudeau S., Perni U. Maternal serum lipids during pregnancy and infant birth weight: the influence of prepregnancy BMI // *Obesity (Silver Spring)*. 2011. Vol. 19. No. 7. P. 1476–1481. doi: 10.1038/oby.2011.43
12. Mudd L.M., Holzman C.B., Evans R.W. Maternal mid-pregnancy lipids and birthweight // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015. Vol. 94. No. 8. P. 852–860. doi: 10.1111/aogs.12665
13. Son G.H., Kwon J.Y., Kim Y.H., Park Y.W. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010. Vol. 89. No. 5. P. 700–704. doi: 10.3109/00016341003605677
14. Lindegaard M.L., Damm P., Mathiesen E.R., Nielsen L.B. Placental triglyceride accumulation in maternal type 1 diabetes is associated with increased lipase gene expression // *J. Lipid. Res.* 2006. Vol. 47. No. 11. P. 2581–2588. doi: 10.1194/jlr.M600236-JLR200
15. Ortega-Senovilla H., Schaefer-Graf U., Meitzner K. et al. Decreased concentrations of the lipoprotein lipase inhibitor angiopoietin-like protein 4 and increased serum triacylglycerol are associated with increased neonatal fat mass in pregnant women with gestational diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. No. 8. P. 3430–3437. doi: 10.1210/jc.2013-1614
16. Ryckman K.K., Spracklen C.N., Smith C.J. et al. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis // *BJOG.* 2015. Vol. 122. No. 5. P. 643–651. doi: 10.1111/1471-0528.13261
17. Toescu V., Nuttall S.L., Martin U. et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes // *Clin. Sci. (Lond)*. 2004. Vol. 106. No. 1. P. 93–98. doi: 10.1042/CS20030175
18. Rizzo M., Berneis K., Altinova A.E. et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in women with gestational diabetes // *Diabet Med.* 2008. Vol. 25. No. 12. P. 1406–1411. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02613.x
19. Schaefer-Graf U.M., Graf K., Kulbacka I. et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. No. 9. P. 1858–1863. doi: 10.2337/dc08-0039
20. Basu A., Alaupovic P., Wu M. et al. Plasma lipoproteins and preeclampsia in women with type 1 diabetes: a prospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. No. 5. P. 1752–1762. doi: 10.1210/jc.2011-3255
21. Metzger B.E., Gabbe S.G., Persson B. et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. No. 3. P. 676–682. doi: 10.2337/dc09-1848
22. Göbl C.S., Handisurya A., Klein K. et al. Changes in serum lipid levels during pregnancy in type 1 and type 2 diabetic subjects // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. No. 9. P. 2071–2073. doi: 10.2337/dc10-0484
23. Olmos P.R., Borzone G.R. Basal-bolus insulin therapy reduces maternal triglycerides in gestational diabetes without modifying cholesteryl ester transfer protein activity // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017. Vol. 43. No. 9. P. 1397–1404. doi: 10.1111/jog.13403

24. Retnakaran R., Ye C., Hanley A.J. et al. Effect of maternal weight, adipokines, glucose intolerance and lipids on infant birth weight among women without gestational diabetes mellitus // *CMAJ*. 2012. Vol. 184. No. 12. P. 1353–1360. doi: 10.1503/cmaj.111154
25. Sommer C., Sletner L., Mørkrid K. et al. Effects of early pregnancy BMI, mid-gestational weight gain, glucose and lipid levels in pregnancy on offspring's birth weight and subcutaneous fat: a population-based cohort study // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015. Vol. 15. P. 84. doi: 10.1186/s12884-015-0512-5
26. Szabo A.J. Transferred maternal fatty acids stimulate fetal adipogenesis and lead to neonatal and adult obesity // *Med. Hypotheses*. 2019. Vol. 122. P. 82–88. doi: 10.1016/j.mehy.2018.10.022
27. Simeonova-Krstevska S., Krstevska B., Velkoska-Nakova V. et al. Effect of lipid parameters on foetal growth in gestational diabetes mellitus pregnancies // *Pril. (Makedon Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki)*. 2014. Vol. 35. No. 2. P. 131–136. doi: 10.2478/prilozi-2014-0017
28. Olmos P.R., Rigotti A., Busso D. et al. Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and

- macrosomia in gestational diabetes // *Obesity (Silver Spring)*. 2014. Vol. 22. No. 10. P. 2156–2163. doi: 10.1002/oby.20816
29. Krstevska B., Jovanovska S.M., Krstevska S.S. et al. Maternal lipids may predict fetal growth in type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus pregnancies // *Pril. (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki)*. 2016. Vol. 37. No. 2–3. P. 99–105. doi: 10.1515/prilozi-2016-0022
30. Nahavandi S., Seah J.M., Shub A. et al. Biomarkers for macrosomia prediction in pregnancies affected by diabetes // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. P. 407. doi: 10.3389/fendo.2018.00407
31. Zhou J., Zhao X., Wang Z., Hu Y. Combination of lipids and uric acid in mid-second trimester can be used to predict adverse pregnancy outcomes // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. Vol. 25. No. 12. P. 2633–2638. doi: 10.3109/14767058.2012.704447
32. Smith C.J., Baer R.J., Oltman S.P. et al. Maternal dyslipidemia and risk for preterm birth // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. No. 12. P. e0209579. doi: 10.1371/journal.pone.0209579

REFERENCES

1. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus. A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl. 3:S173–S211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3
2. International Diabetes Federation. [Internet]. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, 2019 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/>
3. Wang C, Zhu W, Wei Y, et al. The associations between early pregnancy lipid profiles and pregnancy outcomes. *J Perinatol*. 2017;37(2):127–133. doi: 10.1038/jp.2016.191
4. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Implications of lipids in neonatal body weight and fat mass in gestational diabetic mothers and non-diabetic controls. *Curr Diab Rep*. 2018;18(2):7. doi: 10.1007/s11892-018-0978-4
5. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, et al. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(5):609–613. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01638.x
6. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15(1):24–31. doi: 10.2174/1389201015666140330192345
7. El Khouly NI, Sanad ZF, Saleh SA, et al. Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: A prospective cohort study. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(1):73–81. doi: 10.3109/10641955.2015.1115060
8. Catov JM, Bodnar LM, Kip KE, et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):610.e1–610.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.04.024
9. Jin WY, Lin SL, Hou RL, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):60. doi: 10.1186/s12884-016-0852-9
10. Wang X, Guan Q, Zhao J, et al. Association of maternal serum lipids at late gestation with the risk of neonatal macrosomia in women without diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):78. doi: 10.1186/s12944-018-0707-7
11. Misra VK, Trudeau S, Perni U. Maternal serum lipids during pregnancy and infant birth weight: the influence of prepregnancy BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(7):1476–1481. doi: 10.1038/oby.2011.43
12. Mudd LM, Holzman CB, Evans RW. Maternal mid-pregnancy lipids and birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(8):852–860. doi: 10.1111/aogs.12665
13. Son GH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(5):700–704. doi: 10.3109/00016341003605677
14. Lindegaard ML, Damm P, Mathiesen ER, Nielsen LB. Placental triglyceride accumulation in maternal type 1 diabetes is associated with increased lipase gene expression. *J Lipid Res*. 2006;47(11):2581–2588. doi: 10.1194/jlr.M600236-JLR200
15. Ortega-Senovilla H, Schaefer-Graf U, Meitzner K, et al. Decreased concentrations of the lipoprotein lipase inhibitor angiopoietin-like protein 4 and increased serum triacylglycerol are associated with increased neonatal fat mass in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3430–3437. doi: 10.1210/jc.2013-1614
16. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, et al. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(5):643–651. doi: 10.1111/1471-0528.13261
17. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106(1):93–98. doi: 10.1042/CS20030175
18. Rizzo M, Berneis K, Altinova AE, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in women with gestational diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(12):1406–1411. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02613.x
19. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in

pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1858–1863. doi: 10.2337/dc08-0039

20. Basu A, Alaupovic P, Wu M, et al. Plasma lipoproteins and preeclampsia in women with type 1 diabetes: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1752–1762. doi: 10.1210/jc.2011-3255

21. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. 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. doi: 10.2337/dc09-1848

22. Göbl CS, Handisurya A, Klein K, et al. Changes in serum lipid levels during pregnancy in type 1 and type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2071–2073. doi: 10.2337/dc10-0484

23. Olmos PR, Borzone GR. Basal-bolus insulin therapy reduces maternal triglycerides in gestational diabetes without modifying cholesteryl ester transfer protein activity. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(9):1397–1404. doi: 10.1111/jog.13403

24. Retnakaran R, Ye C, Hanley AJ, et al. Effect of maternal weight, adipokines, glucose intolerance and lipids on infant birth weight among women without gestational diabetes mellitus. *CMAJ*. 2012;184(12):1353–1360. doi: 10.1503/cmaj.111154

25. Sommer C, Sletner L, Mørkrid K, et al. Effects of early pregnancy BMI, mid-gestational weight gain, glucose and lipid levels in pregnancy on offspring's birth weight and subcutaneous fat: a population-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:84. doi: 10.1186/s12884-015-0512-5

26. Szabo AJ. Transferred maternal fatty acids stimulate fetal adipogenesis and lead to neonatal and adult obesity. *Med Hypotheses*. 2019;122:82–88. doi: 10.1016/j.mehy.2018.10.022

27. Simeonova-Krstevska S, Krstevska B, Velkoska-Nakova V, et al. Effect of lipid parameters on foetal growth in gestational diabetes mellitus pregnancies. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2014;35(2):131–136. doi:10.2478/prilozi-2014-0017

28. Olmos PR, Rigotti A, Busso D, et al. Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(10):2156–2163. doi: 10.1002/oby.20816

29. Krstevska B, Jovanovska SM, Krstevska SS, et al. Maternal lipids may predict fetal growth in type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus pregnancies. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2016;37(2–3):99–105. doi: 10.1515/prilozi-2016-0022

30. Nahavandi S, Seah JM, Shub A, et al. Biomarkers for macrosomia prediction in pregnancies affected by diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:407. doi: 10.3389/fendo.2018.00407

31. Zhou J, Zhao X, Wang Z, Hu Y. Combination of lipids and uric acid in mid-second trimester can be used to predict adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(12):2633–2638. doi: 10.3109/14767058.2012.704447

32. Smith CJ, Baer RJ, Oltman SP, et al. Maternal dyslipidemia and risk for preterm birth. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209579. doi: 10.1371/journal.pone.0209579

ОБ АВТОРАХ

***Роман Викторович Капустин**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>;
ResearcherID: G-3759-2015; eLibrary SPIN: 7300-6260;
e-mail: kapustin.roman@gmail.com

Елизавета Михайловна Цыбук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5803-1668>;
ResearcherID: ABB-6930-2020;
eLibrary SPIN: 3466-7910;
e-mail: elizavetatcybuk@gmail.com

Елена Николаевна Алексеенкова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1409-5680>;
ResearcherID: W-3735-2017;
eLibrary SPIN: 3976-2540;
e-mail: ealekseva@gmail.com

Екатерина Вадимовна Коптеева;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-8909>;
eLibrary SPIN: 9421-6407;
e-mail: ekaterina_kopteeva@bk.ru

AUTHORS INFO

***Roman V. Kapustin**, MD, PhD;
address: 3, Mendeleevskaya line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>;
ResearcherID: G-3759-2015; eLibrary SPIN: 7300-6260;
e-mail: kapustin.roman@gmail.com

Elizaveta M. Tsybuk;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5803-1668>;
ResearcherID: ABB-6930-2020;
eLibrary SPIN: 3466-7910;
e-mail: elizavetatcybuk@gmail.com

Elena N. Alexeyenkova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1409-5680>;
ResearcherID: W-3735-2017;
eLibrary SPIN: 3976-2540;
e-mail: ealekseva@gmail.com

Ekaterina V. Kopteeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-8909>;
eLibrary SPIN: 9421-6407;
e-mail: ekaterina_kopteeva@bk.ru

ОБ АВТОРАХ

Ольга Николаевна Аржанова, д-р мед. наук,
профессор, засл. врач РФ;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>;
ResearcherID: G-6895-2015;
eLibrary SPIN: 7910-6039;
e-mail: olga_arjanova@mail.ru

Татьяна Ивановна Опарина, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5133-2396>;
eLibrary SPIN: 2719-5432;
e-mail: oparinat@mail.ru

Жанна Николаевна Тумасова;
e-mail: iagmail@ott.ru

AUTHORS INFO

Olga N. Arzhanova, MD, PhD, DSci (Medicine),
Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>;
ResearcherID: G-6895-2015;
eLibrary SPIN: 7910-6039;
e-mail: olga_arjanova@mail.ru

Tatyana I. Oparina, PhD, Biologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5133-2396>;
eLibrary SPIN: 2719-5432;
e-mail: oparinat@mail.ru

Zhanna N. Tumasova;
e-mail: iagmail@ott.ru