

УДК 616.379-008.64:618.3-06:616-009.24-036.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64108>

Оценка уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста для предикции развития преэклампсии у беременных с сахарным диабетом

© Р.В. Капустин^{1, 2}, Е.М. Цыбук², С.В. Чепанов¹, Е.Н. Алексеенкова¹, Е.В. Коптева²,
О.Н. Аржанова^{1, 2}

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

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

Цель — оценить содержание растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PlGF) в крови у женщин с различными типами сахарного диабета с учетом метода его коррекции, а также определить прогностическую значимость соотношения sFlt-1/PlGF для предикции развития преэклампсии у данных пациенток.

Материалы и методы. В исследование включены 140 беременных, которые составили шесть основных групп: с сахарным диабетом 1-го типа (с наличием и отсутствием прегравидарной подготовки) и сахарным диабетом 2-го типа и гестационный сахарным диабетом (диетотерапия, инсулинотерапия). В группы сравнения вошли беременные с преэклампсией и пациентки без осложнений. Концентрацию плацентарного фактора роста (PlGF) и мембранного рецептора fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови определяли при помощи электрохемилюминесцентного анализа дважды — в 11⁺⁰–13⁺⁶ и в 30⁺⁰–33⁺⁶ нед. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакетов программ IBM SPSS Statistics version 23 и GraphPad Prism version 8.0.

Результаты. У беременных с сахарным диабетом выявлено увеличение содержания sFlt-1 и снижение содержания PlGF, а также увеличение соотношения sFlt-1/PlGF в сыворотке крови в I и III триместрах беременности. В наибольшей степени эти изменения были выражены у женщин с сахарным диабетом 1-го типа без прегравидарной подготовки и с сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии. У пациенток с прегестационными типами сахарного диабета соотношение sFlt-1/PlGF являлось предиктором преэклампсии уже на ранних сроках. Анализ ROC-кривой показал, что пороговое соотношение sFlt-1/PlGF для предикции преэклампсии у беременных с сахарным диабетом в I триместре составило 32,5 (чувствительность — 92,9 %, специфичность — 50,0 %), а в III — 71,8 (чувствительность — 85,7 %, специфичность — 82,3 %) при показателях AUC 0,78 (95 % ДИ 0,68–0,88) и 0,89 (95 % ДИ 0,83–0,95) соответственно. В I триместре положительная прогностическая ценность соотношения sFlt-1/PlGF как предиктора преэклампсии у беременных с сахарным диабетом составила 63,3 %, отрицательная — 97,6 %; в III триместре — 38,9 и 93,6 % соответственно.

Заключение. Изменения концентраций PlGF и sFlt-1 характерны для пациенток с сахарным диабетом в I и III триместрах. Увеличение соотношения sFlt-1/PlGF ассоциировано с более высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с нарушениями углеводного обмена. Определение соотношения sFlt-1/PlGF является валидным методом предикции развития или отсутствия преэклампсии у женщин с сахарным диабетом.

Ключевые слова: преэклампсия; сахарный диабет; плацентарный фактор роста; растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1; sFlt-1/PlGF.

Как цитировать:

Капустин Р.В., Цыбук Е.М., Чепанов С.В., Алексеенкова Е.Н., Коптева Е.В., Аржанова О.Н. Оценка уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста для предикции развития преэклампсии у беременных с сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 4. С. 43–56. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64108>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64108>

Evaluation of sFlt-1 and PlGF for predicting preeclampsia in pregnant women with diabetes mellitus

© Roman V. Kapustin^{1,2}, Elizaveta M. Tsybuk², Sergey V. Chepanov¹, Elena N. Alexeyenkova¹, Ekaterina V. Kopteyeva², Olga N. Arzhanova^{1,2}

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

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

AIM: The aim of this study was to evaluate soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) levels in the blood of women with various types of diabetes mellitus, depending on the correction method applied, and to determine the prognostic significance of the sFlt-1 / PlGF ratio for predicting the development of preeclampsia in this patient population.

MATERIALS AND METHODS: We examined 140 pregnant women who were included in six main study groups: type 1 diabetes mellitus (with or without pregravid preparation), type 2 diabetes mellitus (diet therapy or insulin therapy), and gestational diabetes mellitus (diet therapy or insulin therapy). The comparison groups consisted of pregnant women with preeclampsia and patients without complications of pregnancy. Using electrochemiluminescence analysis, PlGF and sFlt-1 levels in the blood serum were determined twice, at 11⁺⁰–13⁺⁶ and 30⁺⁰–33⁺⁶ weeks of gestation. Statistical data processing was performed using the IBM SPSS Statistics version 23 and GraphPad Prism version 8.0 software packages.

RESULTS: In the blood serum of pregnant women with diabetes mellitus in the first and third trimesters of pregnancy, we found an increase in sFlt-1 level and a decrease in PlGF level, as well as an increase in the sFlt-1 / PlGF ratio. These changes were most pronounced in individuals with type 1 diabetes mellitus without pregravid preparation and with type 2 diabetes mellitus on insulin therapy. In patients with pregestational types of diabetes mellitus, the sFlt-1 / PlGF ratio was a predictor of preeclampsia already in the early stages of pregnancy. Analysis of the ROC curve showed that the threshold sFlt-1 / PlGF ratio for predicting preeclampsia in pregnant women with diabetes mellitus in the first trimester was 32.5 (sensitivity 92.9%, specificity 50.0%) and in the third trimester 71.8 (sensitivity 85.7%, specificity 82.3%) with AUC 0.78 (95% CI 0.68–0.88) and 0.89 (95% CI 0.83–0.95), respectively. In the first trimester, the positive and negative predictive values of the sFlt-1 / PlGF ratio as a predictor of preeclampsia in pregnant women with diabetes mellitus were 63.3% and 97.6%, respectively; in the third trimester, 38.9% and 93.6%, respectively.

CONCLUSIONS: Blood level alterations of PlGF and sFlt-1 are characteristic of patients with diabetes mellitus in the first and third trimesters of pregnancy. An increase in the sFlt-1 / PlGF ratio is associated with a higher incidence of unfavorable perinatal outcomes in women with impaired carbohydrate metabolism. Determination of the sFlt-1 / PlGF ratio is a valid method for predicting the development or absence of preeclampsia in women with diabetes mellitus.

Keywords: preeclampsia; diabetes mellitus; placental growth factor; soluble fms-like tyrosine kinase-1; sFlt-1 / PlGF.

To cite this article:

Kapustin RV, Tsybuk EM, Chepanov SV, Alexeyenkova EN, Kopteyeva EV, Arzhanova ON. Evaluation of sFlt-1 and PlGF for predicting preeclampsia in pregnant women with diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(4):43–56. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64108>

ОБОСНОВАНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) возникает у 2–8 % беременных и является одной из ведущих причин развития неблагоприятных материнских и перинатальных исходов [1, 2]. Хотя точные патогенетические механизмы возникновения ПЭ до сих пор неизвестны, определено, что ключевую роль в патогенезе данного гестационного осложнения играет плацента [3]. Ее ишемическое повреждение вследствие недостаточной инвазии цитотрофобласта в спиральные маточные артерии приводит к нарушению синтеза ангиогенных факторов. В результате этого в материнский кровоток в избыточном количестве высвобождаются сосудистые факторы, которые вызывают системную эндотелиальную дисфункцию и впоследствии обуславливают весь спектр клинических проявлений ПЭ [1, 3, 4].

Ангиогенные факторы способствуют развитию и созреванию сосудов плаценты. Основным из них является плацентарный фактор роста (PlGF), относящийся к семейству фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и усиливающий его ангиогенную активность. Действие данных протеинов опосредовано через мембранный рецептор fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) [5]. Однако при неблагоприятных условиях чрезмерно увеличивается выработка растворимой формы этого белка, которая взаимодействует с циркулирующими в кровотоке ангиогенными факторами. Это приводит к существенному снижению уровней свободного PlGF и препятствует его связыванию с мембранными рецепторами [4, 5]. Уменьшение плазменного содержания PlGF и увеличение sFlt-1 характерны для женщин с последующим развитием ПЭ уже с ранних сроков беременности [4, 6–8].

В настоящее время наблюдается устойчивый рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) среди беременных. В соответствии с последними данными гипергликемия сопровождает каждую шестую беременность, при этом большую часть из этих случаев составляет гестационный сахарный диабет (ГСД) (84 %) [9]. Это состояние ассоциировано с высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов. Так, риск ПЭ возрастает в 2–4 раза при наличии СД у матери [10]. При недостаточной компенсации углеводного обмена у женщин с СД в плаценте увеличивается количество незрелых ворсин, а периферические ворсины подвергаются ишемии. Усиленный ангиогенез в условиях гипоксии приводит к патологическим изменениям плаценты, которые напоминают процессы, происходящие при ПЭ [11, 12]. Таким образом, в основе патогенеза и ПЭ и СД лежат схожие патологические реакции: эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, ангиогенный дисбаланс, системный воспалительный ответ [2, 12, 13]. С этим связаны изменения уровней ангиогенных факторов у пациенток с СД уже на ранних сроках беременности вне зависимости от дальнейшего развития ПЭ. В некоторых работах отмечается, что концентрация свободного PlGF

у женщин с прегестационными типами СД значительно ниже даже по сравнению с беременными из групп высокого риска развития ПЭ [14], а уровень sFlt-1 — выше [15]. У женщин с СД соотношение sFlt-1/PlGF принимает более высокие значения относительно пациенток без нарушений углеводного обмена на протяжении всей беременности [16]. Это в значительной мере затрудняет диагностику ПЭ и возможность прогнозирования развития этого заболевания у пациенток с СД. Исследования на данную тему немногочисленны, а их результаты противоречивы. Однако ранняя идентификация беременных с высоким риском этого гипертензивного осложнения необходима для более тщательного наблюдения за пациентками и своевременного начала профилактики его возникновения [17, 18].

Цель данного исследования заключалась в оценке содержания sFlt-1 и PlGF в крови женщин с различными типами СД в 11⁺⁰–13⁺⁶ и 30⁺⁰–33⁺⁶ недель беременности с учетом метода коррекции СД и наличия прегравидарной подготовки, а также определении прогностической значимости отношения sFlt-1/PlGF для предикции развития ПЭ у данных пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Анализировали клинические и лабораторные данные беременных, находившихся на диспансерном учете и стационарном лечении в период с 2017 по 2019 г. Тип СД и диагноз ПЭ устанавливали на основании соответствующих национальных клинических рекомендаций [19, 20]. Критериями включения в исследование являлись одноплодная беременность, наличие СД (1-го, 2-го типа, ГСД), согласие на участие в программе исследования. Критерии исключения: многоплодная беременность, онкологические заболевания, тяжелая соматическая патология, несхарный диабет, отказ от участия в программе исследования.

В исследование были включены 140 беременных, которые составили шесть основных групп в зависимости от типа СД, метода его коррекции (диета/инсулин) и проведения прегравидарной подготовки. В группу сравнения вошли женщины с ПЭ без СД, а в контрольную группу — условно здоровые пациентки:

- СД 1-го типа — незапланированная беременность, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) >6,5 % ($n = 20$);
- СД 1-го типа — запланированная беременность, уровень HbA1c <6,5 % ($n = 20$);
- СД 2-го типа (инсулинотерапия) — $n = 20$;
- СД 2-го типа (диетотерапия) — $n = 15$;
- ГСД (инсулинотерапия) — $n = 20$;

- ГСД (диетотерапия) — $n = 20$;
- группа сравнения, ПЭ — $n = 10$;
- контрольная группа — $n = 15$.

Уровни sFlt-1 и PlGF определяли у пациенток с прегестационными типами СД и группы контроля дважды: при сроках гестации 11^{+0} – 13^{+6} и 30^{+0} – 33^{+6} нед. У пациенток с развившимся ГСД и ПЭ измерение осуществляли в 30^{+0} – 33^{+6} нед.

Электрохемилюминесцентный анализ

После забора периферической венозной крови и получения сыворотки, до проведения анализа образцы хранили при -70 °С. Содержание sFlt-1 и PlGF в сыворотке периферической крови определяли методом электрохемилюминесцентного анализа с использованием коммерческих тест-систем Elecsys sFlt-1 и Elecsys PlGF фирмы Roche Diagnostics GmbH (Германия) на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas e411 (Япония). Результаты исследования оценивали количественным способом (пг/мл).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием SPSS V. 23.0 (США) и Prism 8-GraphPad (США). Параметры распределения выборки оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Для определения статистической значимости различий между количественными параметрами нормально распределенных данных исследуемых групп выполняли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом 95 % доверительного интервала (ДИ). При непараметрическом распределении данных применяли критерий Краскела – Уоллиса множественных сравнений групп с расчетом межквартильного интервала (IQR). Был рассчитан апостериорный тест по методу Данна. Для сравнения двух независимых групп использовали U -критерий Манна – Уитни. Статистическую обработку качественных признаков осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки прогностической значимости концентраций биомаркеров как предикторов ПЭ был проведен ROC-анализ и рассчитаны площади под кривыми (AUC), положительная (PPV) и отрицательная (NPV) прогностическая ценность валидности полученных значений с определением 95 % ДИ. 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 и имели больший прегестационный индекс массы тела

по сравнению с пациентками других групп ($p < 0,05$). Средний уровень HbA1c закономерно был выше на всем протяжении беременности с СД 1-го типа без прегравидарной подготовки относительно значений остальных групп (см. табл. 1).

Наибольшая масса тела при рождении была у детей от матерей с СД 1-го типа и с ГСД (см. табл. 1). Среди женщин с СД 1-го типа и без нарушений углеводного обмена было больше первородящих, в то время как среди пациенток с СД 2-го типа и ГСД — повторнородящих. У 4 исследуемых женщин, находившихся в группах ГСД на инсулинотерапии и с ПЭ, зачатие происходило с использованием программ вспомогательных репродуктивных технологий.

У большинства беременных с СД 1-го типа (70 %) выявлены диабетические микроангиопатии. В группах с СД 2-го типа микрососудистые осложнения обнаружены только у 30 % женщин, получавших инсулин. У каждой третьей пациентки с СД 1-го типа без прегравидарной подготовки зарегистрирована диабетическая нефропатия (35 %) (см. табл. 1).

Гипертензивные осложнения беременности достоверно чаще развивались у пациенток с различными типами СД. В большинстве случаев ПЭ развивалась поздно, а тяжелые формы этого заболевания были характерны для беременных с более выраженными метаболическими нарушениями (на инсулинотерапии). Однако наиболее часто ПЭ возникала у женщин с СД 1-го типа без планирования беременности (40 %) и с СД 2-го типа, получавших инсулин (50 %). Средний срок начала манифестации ПЭ значимо не различался между группами, но у женщин с СД 1-го типа без прегравидарной подготовки и СД 2-го типа на инсулинотерапии это заболевание диагностировали немного раньше, чем у беременных остальных групп, — в среднем при сроке 34 нед. У пациенток с СД роды чаще происходили раньше доношенного срока и заканчивались рождением маловесного к сроку плода по сравнению с женщинами контрольной группы, для которых эти осложнения не были характерны. Наибольшая распространенность преждевременных родов (40 %) и рождения маловесного к сроку плода (30 %) зарегистрирована среди беременных из группы сравнения (ПЭ). Случаи фетальной макросомии наиболее часто встречались у пациенток с СД 1-го типа и с ГСД (27,5 %) (см. табл. 1).

Оценка уровней sFlt-1 и PlGF

В ходе изучения уровней sFlt-1 и PlGF на протяжении беременности обнаружены различия в сывороточной концентрации этих биомаркеров у женщин с нарушениями углеводного обмена и ПЭ по сравнению с пациентками контрольной группы (табл. 2, рис. 1).

В I триместре беременности наибольшие средние значения sFlt-1 были зарегистрированы у пациенток с СД 1-го типа без прегравидарной подготовки и СД

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Группы	Сахарный диабет 1-го типа		Сахарный диабет 2-го типа		Гестационный сахарный диабет		Презклампсия n = 10	Контроль n = 15	F	P
	без планирования n = 20	планирование n = 20	диета n = 15	инсулин n = 20	диета n = 20	инсулин n = 20				
Характеристика матери и ребенка										
Возраст, лет	29,7	28,7	33,4	33,9	30,9	34,45	31,5	28,93	4,84	0,01
(95 % ДИ)	(27,6–31,8)	(26,5–30,85)	(31,1–35,6)	(31,6–36,12)	(28,4–33,4)	(32,17–36,73)	(29–33,9)	(26,32–31,5)		
ИМТ, кг/м ²	24,3	23,2	28,8	29,6	26,3	28,8	25,7	22,2	8,82	0,001
(95 % ДИ)	(23–25,7)	(21,6–24,7)	(27–30)	(26,7–32,4)	(24,8–27,8)	(27–30)	(23–28,4)	(21,4–23,1)		
HbA1c в I триместре, %	7,8	6,5	6	6,8	–	–	–	–	8,2	0,0001
(95 % ДИ)	(7,1–8,5)	(6,2–6,8)	(5,7–6,3)	(6,4–7,3)						
HbA1c во II триместре, %	7,2	6,3	5,8	6,5	–	–	–	–	5,57	0,003
(95 % ДИ)	(6,7–7,8)	(6,1–6,6)	(5,1–6,4)	(6,0–7,1)						
HbA1c в III триместре, %	6,6	6,2	5,4	5,9	5,3	5,8	–	4,8	7,88	0,0001
(95 % ДИ)	(6,1–7,1)	(5,8–6,6)	(5,2–5,7)	(5,2–6,5)	(5–5,7)	(5,3–6,3)		(4,3–5,1)		
Масса новорожденного, г	3800	3729	3437	3559	3600	3690	3238	3314	2,4	0,025
(95 % ДИ)	(3570–4029)	(3542–3915)	(3130–3745)	(3418–3700)	(3397–3802)	(3375–4020)	(2576–3399)	(3111–3517)		
Длина новорожденного, см	52,5	52,4	51,4	52,3	51,8	52,5	50,2	51,7	1,9	0,073
(95 % ДИ)	(51,7–53,3)	(51,5–53,2)	(49,9–52,8)	(51,5–53,1)	(50,8–52,8)	(51,3–53,7)	(48,3–52)	(50,2–51,8)		
Паритет										
Первородящие, n, %	13 (65)	13 (65)	6 (40)	8 (40)	8 (40)	7 (35)	7 (70)	9 (60)	7,46	0,38
Беременность										
Спонтанное зачатие, n, %	20 (100)	20 (100)	15 (100)	20 (100)	20 (100)	18 (90)	8 (80)	15 (100)	11,1	0,095
ВРТ, n, %	0	0	0	0	0	2 (10)	2 (20)	0	13,6	0,05
Диабетические осложнения										
Диабетические васкулопатии, n, %	15 (75)	13 (65)	0	6 (30)	–	–	–	–	95,4	0,0001
Диабетическая нефропатия, n, %	7 (35)	5 (25)	0	0	–	–	–	–	21,3	0,001
Гестационные осложнения										
Гестационная АГ, n, %	3 (15)	4 (20)	2 (13,3)	5 (25)	3 (15)	7 (35)	–	0	10,9	0,046
Умеренная ПЗ, n, %	5 (25)	6 (30)	3 (20)	6 (30)	2 (10)	4 (20)	6 (60)	0	15,7	0,03
Тяжелая ПЗ, n, %	3 (15)	0	1 (6,7)	4 (20)	0	2 (10)	4 (40)	0	19,04	0,008
Ранняя ПЗ, n, %	1 (5)	0	0	2 (10)	0	0	3 (30)	0	21,7	0,003
Поздняя ПЗ, n, %	7 (35)	6 (30)	4 (26,7)	8 (40)	2 (10)	6 (30)	7 (70)	0	19,5	0,007
Срок манифестации ПЗ, нед. (25–75 %)	34 (31–35)	36 (33–38)	37 (34–38)	34 (31–36)	37 (35–39)	36 (33–38)	34 (31–37)	–	3,8	0,15
Преждевременные роды, n, %	2 (10)	1 (5)	0	3 (15)	0	2 (10)	4 (40)	0	15,4	0,002
Задержка роста плода, n, %	0 (0)	0	0	0	0	1 (5)	1 (10)	0	12,3	0,04
Малый к сроку плод, n, %	1 (5)	0	0	2 (10)	1 (5)	4 (20)	3 (30)	0	10,6	0,05
Макросомия, n, %	6 (30)	5 (25)	1 (6,7)	2 (10)	4 (20)	7 (35)	–	0	12,3	0,043

Примечание. ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гликированный гемоглобин; ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; АГ — артериальная гипертензия; ПЗ — преэклампсия. Данные количественных переменных представлены в виде: среднее; 95 % ДИ. * $p < 0,05$ относительно контрольной группы.

Таблица 2. Содержание sFlt-1 и PlGF в I и III триместрах беременности

Группа	n	sFlt-1, пг/мл	PlGF, пг/мл	sFlt-1/PlGF
		11 ⁺⁰ –13 ⁺⁶ нед.		
СД1 (без планирования)	20	2555,46* (1583,75–3628,75)	42,46* (32,66–50,51)	65,17* (34,7–81,08)
СД1 (планирование)	20	1790,3* (1559,25–2006,38)	43,45* (25,75–54,6)	48,99* (30,06–65,34)
СД2 (инсулин)	20	2268,15* (1305,75–2863,75)	43,43* (35,25–51,51)	58,92* (29,01–69,94)
СД2 (диета)	15	1793,5* (1346–2187)	43,76* (31–51,07)	44,09* (35,42–49,82)
Контроль	15	927,01 (665,3–1113)	69,94 (48,7–78,4)	15,05 (9,42–20,16)
χ^2		34,5	15,31	36,37
p		<0,001	<0,01	<0,001
30⁺⁰–33⁺⁶ нед.				
СД1 (без планирования)	20	7473,1* (5086,5–9009,75)	70,85* (37,43–83,21)	189,07* (83,76–294,39)
СД1 (планирование)	19	5204,42* (3876–6620)	89,81* (67,8–112)	66,77* (34,47–94,47)
СД2 (инсулин)	20	6689,12* (4601,5–8813,85)	102,32* (39,98–133,83)	140,57* (32,97–187,77)
СД2 (диета)	14	4743,96* (4213,88–5096,88)	104,92* (66,76–135,71)	48,79* (32,5–69,88)
ГСД (инсулин)	20	4911,9* (3613–6127,5)	117,69* (62,87–170,28)	72,42* (29,16–115,68)
ГСД (диета)	20	2495,95 (1545,5–3211,5)	214,23* (163,26–289,65)	19,56 (6,62–32,5)
Контроль	15	1828,47 (1506–2194)	320,54 (250,8–379,32)	7,08 (4,24–8,29)
Преэклампсия	10	8568,1* (6277,75–10499)	54,8* (36,68–76,33)	171,09* (122,95–190,84)
χ^2		81,79	62,49	65,73
p		<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. СД1 — сахарный диабет 1-го типа; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ГСД — гестационный сахарный диабет. Данные представлены в виде медианы (IQR). *p < 0,05 относительно контрольной группы.

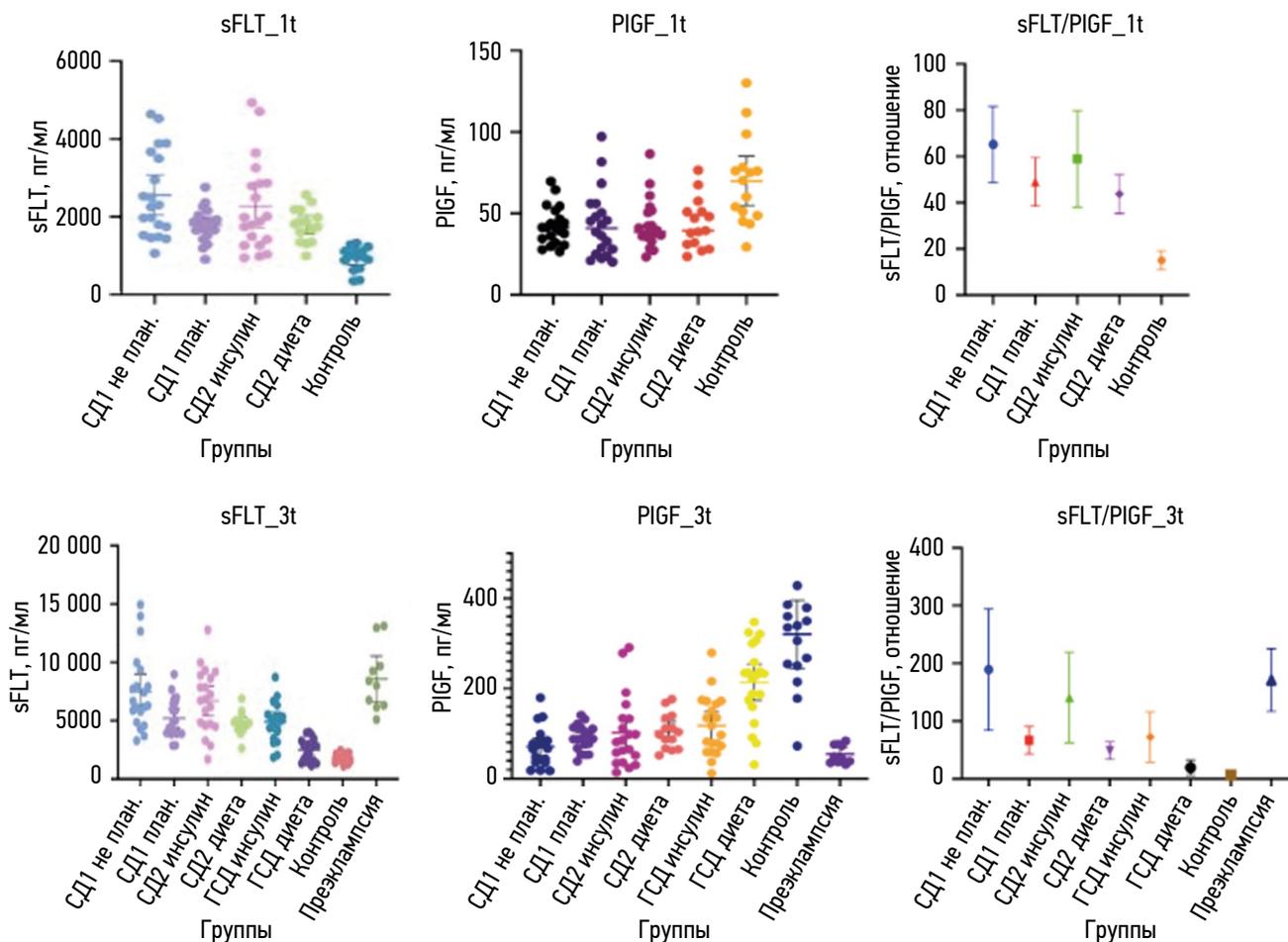


Рис. 1. Уровни sFlt-1 и PlGF в I и III триместрах беременности. СД1 — сахарный диабет 1-го типа; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ГСД — гестационный сахарный диабет

2-го типа на инсулинотерапии, которые более чем в 2 раза превышали уровень этого антиангиогенного фактора у беременных контрольной группы ($p < 0,001$). Концентрация PlGF была ниже у женщин с прегестационными типами СД независимо от типа коррекции и планирования беременности по сравнению со здоровыми пациентками ($p < 0,01$). Противоположная тенденция отмечена для соотношения sFlt-1/PlGF — у беременных с СД оно было достоверно выше, причем наибольшее значение наблюдалось у женщин с СД 1-го типа без прегравидарной подготовки ($p < 0,001$) (см. табл. 2, рис. 1).

В III триместре беременности уровни данных биомаркеров различались между группами схожим образом. Однако у пациенток с ПЭ отличия концентраций sFlt-1 и PlGF от показателей женщин контрольной группы были выражены в наибольшей степени. Среди беременных с СД самые высокие концентрации sFlt-1 наблюдались у пациенток с СД 1-го типа без прегравидарной подготовки и с СД 2-го типа на инсулинотерапии. Для женщин с ГСД было также характерно увеличение содержания sFlt-1, но в меньшей мере, чем у женщин с прегестационными типами СД. На этот показатель сильное влияние оказывал тип коррекции СД. Так, у беременных на инсулинотерапии концентрация sFlt-1 была почти в 2 раза выше, чем у женщин с ГСД на диете. Наименьшие значения PlGF выявлены у пациенток с ПЭ — они были в 6 раз меньше показателей контрольной группы. Среди женщин с СД самые низкие значения PlGF обнаружены у пациенток с СД 1-го типа. Соотношение sFlt-1/PlGF было наибольшим у беременных с СД 1-го типа без прегравидарной подготовки. При других типах СД на значение этого показателя существенно влиял метод коррекции гликемии: при инсулинотерапии отношение sFlt-1/PlGF было выше (см. табл. 2, рис. 1).

Оценивали изменения в концентрациях ангиогенных и антиангиогенных факторов у женщин с нарушениями углеводного обмена в зависимости от развития ПЭ в дальнейшем (табл. 3).

У пациенток с СД 1-го типа без прегравидарной подготовки ($n = 20$) уже в I триместре высокий уровень sFlt-1 был ассоциирован с развитием ПЭ на поздних сроках беременности ($n = 8$) ($p < 0,05$). Информативным с точки зрения ранней предикции ПЭ для них оказалось соотношение sFlt-1/PlGF, которое было достоверно выше у женщин с ПЭ. Для пациенток с СД 1-го типа, которым проводили прегравидарную подготовку, в III триместре были характерны более высокие концентрации sFlt-1, увеличение соотношения sFlt-1/PlGF и снижение уровня PlGF при развитии ПЭ. Однако ни один из этих показателей в I триместре беременности значимо не отличался у пациенток, у которых в дальнейшем диагностировали ПЭ. Тем не менее показатели в I триместре беременности в группах СД 1-го типа достоверно не различались.

Можно предположить развитие ПЭ на ранних сроках у женщин с СД 2-го типа, получавших инсулин, путем определения плазменного содержания sFlt-1. В III триместре беременности у таких пациенток отмечены более высокие уровни sFlt-1, низкие — PlGF и увеличение соотношения sFlt-1/PlGF ($p < 0,05$). В случае коррекции СД 2-го типа диетой различий в уровнях ангиогенных и антиангиогенных факторов в I триместре беременности обнаружено не было. Однако на поздних сроках гестации у пациенток с ПЭ зафиксировано снижение плазменного содержания PlGF и увеличение соотношения sFlt-1/PlGF почти в 2 раза ($p < 0,01$).

У беременных с диагностированным ГСД на инсулинотерапии низкий уровень PlGF и увеличенное

Таблица 3. Уровни sFlt-1 и PlGF у пациенток с сахарным диабетом в зависимости от развития преэклампсии

Показатель	n	СД1 (без планирования)	U	p	n	СД1 (планирование)	U	p
sFlt-1, пг/мл	Без ПЭ — 12	2097,83 (1493,75-2448,5)	22	0,045*	Без ПЭ — 14	1863,35 (1626,5-2183,5)	27	0,216
	ПЭ — 8	3241,9 (2215,9-3888,25)			ПЭ — 6	1619,83 (1263,75-1876,8)		
PlGF, пг/мл	Без ПЭ — 12	44,78 (35,01-53,09)	33	0,25	Без ПЭ — 14	46,12 (27,62-59,12)	34,5	0,536
	ПЭ — 8	38,98 (28,53-49,23)			ПЭ — 6	37,23 (24-50,08)		
sFlt-1/PlGF	Без ПЭ — 12	52,34 (30,2-60,73)	13	0,007*	Без ПЭ — 14	48,38 (29,7-64,69)	39	0,81
	ПЭ — 8	84,4 (70,88-99,71)			ПЭ — 6	50,4 (30,61-72,67)		
30 ⁺⁰ -33 ⁺⁶ нед.								
sFlt-1, пг/мл	Без ПЭ — 12	6543,58 (4338-7801,25)	26	0,09	Без ПЭ — 14	4385,54 (3845,5-4928,5)	6	0,004*
	ПЭ — 8	8867,38 (6147,25-11991,5)			ПЭ — 6	6978,67 (5874,5-7984,5)		
PlGF, пг/мл	Без ПЭ — 12	82,18 (42,28-125,18)	34	0,28	Без ПЭ — 14	100,32 (88,05-117,5)	10,5	0,012*
	ПЭ — 8	53,85 (18,55-79,58)			ПЭ — 6	67,04 (50,49-80,03)		
sFlt-1/PlGF	Без ПЭ — 12	110,11 (93,39-121,74)	30	0,165	Без ПЭ — 14	45,64 (31,28-53,68)	6	0,003*
	ПЭ — 8	307,52 (81,52-646,75)			ПЭ — 6	116,07 (73,58-148,83)		

Окончание табл. 3

Показатель	<i>n</i>	СД2 (инсулин)	<i>U</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	СД2 (диета)	<i>U</i>	<i>p</i>
	11 ⁺⁰ –13 ⁺⁶ нед.							
sFlt-1, пг/мл	Без ПЭ — 10	1657,2 (1022,75–2058,5)	16	0,01	Без ПЭ — 11	1816,59 (1605–2187)	19	0,695
	ПЭ — 10	2879,1(1959,25–3906,25)			ПЭ — 4	1730 (1321,75–2256,25)		
PlGF, пг/мл	Без ПЭ — 10	43,12 (31,9–47,17)	42,5	0,57	Без ПЭ — 11	43,07 (32–50,92)	22	0,99
	ПЭ — 10	43,75 (35,75–52,36)			ПЭ — 4	45,67 (27,25–70,22)		
sFlt-1/PlGF	Без ПЭ — 10	45,15 (20,39–69,91)	23	0,07	Без ПЭ — 11	43,7 (35,42–46,9)	17	0,514
	ПЭ — 10	72,69 (36,54–108,85)			ПЭ — 4	45,18 (24,53–62,78)		
30 ⁺⁰ –33 ⁺⁶ нед.								
sFlt-1, пг/мл	Без ПЭ — 10	5337,74 (3188,5–7202,85)	20	0,023*	Без ПЭ — 11	4647,07 (4059,5–5096,88)	15	0,48
	ПЭ — 10	8040,5 (6339,16–9491,68)			ПЭ — 4	4986,2 (4567,9–5601,25)		
PlGF, пг/мл	Без ПЭ — 10	152,41 (89,7–213)	8,5	0,002*	Без ПЭ — 11	120,13 (95,85–147,01)	1,5	0,009*
	ПЭ — 10	52,23 (28,94–82,7)			ПЭ — 4	66,9 (54,75–81,95)		
sFlt-1/PlGF	Без ПЭ — 10	51,77 (20,08–77,54)	8	0,001*	Без ПЭ — 11	38,16 (28,16–48,46)	2	0,009*
	ПЭ — 10	229,37 (89,65–282,12)			ПЭ — 4	78,01 (59,93–102,15)		
Показатель	<i>n</i>	ГСД (инсулин)	<i>U</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	ГСД (диета)	<i>U</i>	<i>p</i>
	30 ⁺⁰ –33 ⁺⁶ нед.							
sFlt-1, пг/мл	Без ПЭ — 14	4516,64 (3146–5352)	19	0,058	Без ПЭ — 18	2359,06 (1506,5–2982,75)	2	0,044*
	ПЭ — 6	5834,17 (4973,5–6800)			ПЭ — 2	3728 (55,91–7400,09)		
PlGF, пг/мл	Без ПЭ — 14	144,81 (92,74–173,1)	6	0,003*	Без ПЭ — 18	228,57 (183,96–301,73)	2	0,044*
	ПЭ — 6	54,4 (31,08–79,58)			ПЭ — 2	85,17 (7,28–163,06)		
sFlt-1/PlGF	Без ПЭ — 14	35,8 (22,04–48,18)	1	0,001*	Без ПЭ — 18	16,82 (3,02–30,61)	26	0,119
	ПЭ — 6	157,85 (71,46–241,1)			ПЭ — 2	44,26 (39,48–128)		

Примечание. СД1 — сахарный диабет 1-го типа; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия. Данные представлены в виде медианы (IQR). * $p < 0,05$.

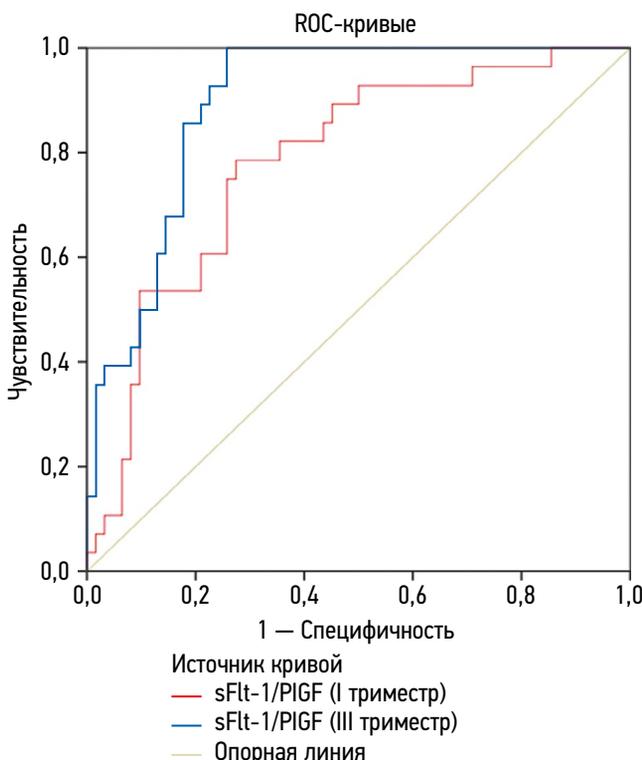


Рис. 2. Оценка предиктивной способности показателя sFlt-1/PlGF в отношении развития преэклампсии у женщин с сахарным диабетом при сроках 11⁺⁰–13⁺⁶ и 30⁺⁰–33⁺⁶ нед.

соотношение sFlt-1/PlGF в III триместре были ассоциированы с развитием ПЭ ($p < 0,05$). Снижение уровня PlGF было также характерно при развитии ПЭ для пациенток на диетотерапии, но дополнительно увеличивалось содержание sFlt-1 ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

В результате ROC-анализа установлено, что соотношение sFlt-1/PlGF более 32,5 (чувствительность — 92,9 %, специфичность — 50 %) в I и более 71,8 (чувствительность — 85,7 %, специфичность — 82,3 %) в III триместрах беременности можно использовать для прогнозирования риска развития ПЭ у беременных с различными типами СД. АUC для этих показателей составила 0,78 (95 % ДИ 0,68–0,88) и 0,89 (95 % ДИ 0,83–0,95) в I и III триместрах беременности соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2). Для показателей sFlt-1/PlGF в I триместре положительная прогностическая ценность (PPV) составила 63,3 %, отрицательная (NPV) — 97,63 %, для отношения sFlt-1/PlGF в 30–34 нед. PPV — 38,9 %, NPV — 93,6 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование подтверждает, что беременность у женщин с СД ассоциирована со значительным увеличением частоты возникновения ПЭ и другими неблагоприятными перинатальными исходами.

При изучении концентраций ангиогенных и антиангиогенных факторов у женщин с нарушениями углеводного обмена уже с I триместра беременности наблюдалось увеличение сывороточного содержания sFlt-1 и снижение PlGF, а также увеличение соотношения sFlt-1/PlGF.

Похожие результаты были получены в немногочисленных предыдущих исследованиях. Так, при определении уровня ангиогенных биомаркеров у беременных с высоким риском развития ПЭ было показано, что у женщин с прегестационным СД концентрация PlGF была наименьшей по сравнению с пациентками других групп [14]. А. Cohen и соавт. (2013) отметили, что у беременных с СД 1-го и 2-го типов без развития впоследствии гипертензивных осложнений соотношение sFlt-1/PlGF принимало более высокие значения уже с ранних сроков гестации относительно пациенток без СД. На поздних сроках эта величина превышала показатели в контрольной группе в 3 раза [16]. При изучении степени незрелости плацент беременных с СД (прегестационные и гестационные типы) выявлено, что в них значительно увеличена иммунореакция sFlt-1 [15]. Отмечено также значительное повышение концентрации sFlt-1 в крови этих женщин относительно здоровых пациенток. Подобная тенденция наблюдалась и в отношении PlGF, увеличенный синтез которого в плаценте сопутствовал подъему его уровня в сыворотке крови [15]. В другом исследовании С. Ong и соавт. (2004) показали, что у беременных с нарушениями углеводного обмена в I триместре беременности значения PlGF были значительно выше по сравнению со значениями у женщин с неосложненной беременностью [21]. Для пациенток с диагностированным ГСД также было характерно увеличение концентрации PlGF в сыворотке крови в конце II триместра беременности. Это повышение синтеза PlGF является компенсаторным для усиления механизмов ангиогенеза в условиях гипоксии плаценты, индуцированной гипергликемией [22]. Возможно, разница в результатах обусловлена методом определения концентрации PlGF. В работах, в которых сообщалось о повышении концентрации этого биомаркера, использовали иммуноферментный анализ для измерения его общей формы (связанной и несвязанной) [21, 22]. В исследованиях, в которых установлено снижение фактора, определяли только свободный PlGF, не связанный с sFlt-1 [14].

В нашем исследовании уровни данных биомаркеров были рассмотрены при различных типах СД (1-м, 2-м, ГСД), учитывали также методы коррекции гипергликемии. Наиболее выраженные изменения обнаружены у женщин с СД 1-го типа без планирования беременности и с СД 2-го типа на инсулинотерапии. При развитии ГСД исследуемые параметры в III триместре беременности изменялись аналогичным образом, но в меньшей степени, чем при прегестационных типах СД. При СД с коррекцией инсулином различия в концентрации

сосудистотропных факторов были выражены больше, чем при СД на диетотерапии. Однако максимальные изменения в уровнях изучаемых биомаркеров в III триместре беременности были характерны для пациенток с ПЭ без сахарного диабета.

Оценивая уровни sFlt-1 и PlGF у женщин с СД на протяжении беременности в зависимости от развития ПЭ, мы обнаружили, что они могут являться предикторами развития этого серьезного осложнения. У некоторых групп пациенток с тяжелыми нарушениями углеводного обмена (с СД 1-го типа без прегравидарной подготовки и с СД 2-го типа на инсулинотерапии) использование данных биомаркеров для прогнозирования развития ПЭ оказалось возможным уже с I триместра. В более ранних исследованиях в основном рассмотрены беременные с прегестационными типами СД без дифференцировки на 1-й и 2-й типы, не учитывали также метод коррекции метаболического нарушения, а их результаты зачастую противоречили друг другу. В одной из первых работ на эту тему А. Cohen и соавт. (2007) оценивали уровень биомаркеров у 10 беременных с прегестационным СД при доношенном сроке. Для женщин с ПЭ были характерны изменения, аналогичные тем, которые получили мы, но разница в показателях была выражена в большей степени: уровень PlGF был ниже в 3 раза, среднее значение sFlt-1 оказалось выше в 5 раз, значимо увеличивалось соотношение sFlt-1/PlGF [23]. Схожие результаты продемонстрировали Y. Yu и соавт. (2009) в 32 недели беременности. Они изучали концентрации ангиогенных факторов на протяжении всей беременности у пациенток с СД 1-го типа, при этом женщины с микроальбуминурией, диабетической нефропатией и другими сопутствующими соматическими заболеваниями были исключены из исследования. На ранних сроках уровни этих биомаркеров достоверно не изменялись в зависимости от исхода беременности, поэтому использование их для прогнозирования ПЭ не представлялось возможным [24]. Такие же выводы сделали А. Cohen и соавт. (2013) при изучении концентраций sFlt-1 и PlGF на разных сроках беременности у женщин с СД 1-го и 2-го типов [16].

В крупнейшем на сегодняшний день исследовании, посвященном роли ангиогенных и антиангиогенных факторов в предикции ПЭ у беременных с СД 1-го типа, участвовали 540 пациенток, из которых у 94 (17 %) развилась ПЭ [25]. Содержание биомаркеров на 26-й неделе значительно отличалось у женщин с ПЭ по сравнению с беременными, у которых она не развилась. Для них было характерно снижение уровня PlGF и увеличение содержания sFlt-1. Вместе с тем коэффициент sFlt-1/PlGF показал наиболее высокую прогностическую ценность для оценки риска развития ПЭ. Так, добавление этого соотношения в логистическую модель, содержащую только факторы риска ПЭ у больных СД, позволило

значительно повысить ее качество (AUC 0,846). Преимуществом данной работы V. Holmes и соавт. (2013) является и то, что учитывали показатели пациенток с различными диабетическими осложнениями. Благодаря этому удалось экстраполировать полученные результаты на большинство беременных с СД 1-го типа [25].

Некоторые исследования указывают на отсутствие значимых различий в концентрациях ангиогенных и антиангиогенных факторов у женщин с СД в зависимости от развития ПЭ [24, 26]. R. Powers и соавт. (2010) при изучении беременных из групп высокого риска ПЭ не обнаружили достоверных изменений в уровнях sFlt-1 и PlGF у пациенток с прегестационным СД на инсулинотерапии при возникновении ПЭ. Тем не менее шансы развития ПЭ снижались в 2 раза для каждого двукратного повышения уровня циркулирующего в материнском кровотоке PlGF при включении беременных в исследование [14].

Данные о роли ангиогенных и антиангиогенных факторов в прогнозировании ПЭ у беременных с ГСД единичные. M. Vieira и соавт. (2018) исследовали уровни PlGF у пациенток с ожирением в начале II триместра беременности и их связь с развитием ПЭ. Было выявлено, что у беременных с ГСД, в отличие от женщин без патологии углеводного обмена, концентрация PlGF при развитии ПЭ не изменялась [26]. Результаты A. Nuzzo и соавт. (2021) оказались сопоставимы с нашими. В III триместре беременности у пациенток с ГСД при развитии ПЭ уровень PlGF был значимо ниже, а соотношение sFlt-1/PlGF — выше по сравнению с таковыми у женщин, у которых ПЭ не развилась [27].

Нами установлено, что определение соотношения sFlt-1/PlGF является валидным методом предикции ПЭ у женщин с СД в I и III триместрах беременности. Однако авторы недавнего исследования считают, что оптимальным для предикции ПЭ является уровень PlGF. M. Zen и соавт. (2020) изучали концентрации биомаркеров на всем протяжении беременности у пациенток с прегестационными типами СД [28]. У женщин с развитием ПЭ с ранних сроков беременности уровень PlGF был достоверно ниже его значения у беременных без ПЭ. Содержание sFlt-1 увеличивалось только в III триместре. PlGF оказался единственным маркером, уровень которого был значительно ниже на протяжении всей беременности у женщин с неблагоприятными перинатальными исходами, связанными с плацентарной недостаточностью. Подъем уровня sFlt-1 у данных пациенток, по мнению авторов, лишь соответствует повышенному риску развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [28].

В нашем исследовании были определены пороговые значения для соотношения sFlt-1/PlGF: более 32,5 в I и более 71,8 в III триместрах беременности, которые являлись валидными предикторами развития ПЭ у пациенток с прегестационными типами СД. Эти

результаты можно сравнить с результатами, полученными в исследовании, в котором соотношение sFlt-1/PlGF определяли на сроках 24⁺⁰–36⁺⁶ нед. при предполагаемом диагнозе ПЭ с использованием аналогичных тест-систем [29]. Авторы рассчитали порог соотношения sFlt-1/PlGF — 38, позволяющий осуществлять клинический менеджмент беременных с подозрением на ПЭ. При значениях ниже данного порога возникновение ПЭ в ближайшую неделю было практически исключено (NPV — 99,3 %), а при более высоких значениях риск развития ПЭ в течение последующих 4 нед. был высоко вероятен (PPV — 36,7 %) [29]. Значение, полученное нами в III триместре беременности, оказалось большим. Вероятно, это может быть обусловлено наличием у пациенток с СД исходной эндотелиальной дисфункции, что оказывает сильное влияние на процессы плацентации [13]. Биомаркеры, связанные с ангиогенезом, отражают информацию о функционировании плаценты, поэтому любые патологические изменения в ней могут служить причиной повышения показателя sFlt-1/PlGF, что в дальнейшем способствует увеличению порогового значения для предикции развития ПЭ [30]. S. Verlohren и соавт. (2013) определяли пороговые значения соотношения sFlt-1/PlGF для постановки диагноза ПЭ в зависимости от срока беременности. При сроке 20⁺⁰–33⁺⁶ нед. значение sFlt-1/PlGF более 85, с 34⁺⁰ нед. — более 110 показало высокую специфичность для эффективной предикции ПЭ [31]. При изучении порогового соотношения sFlt-1/PlGF 85 у женщин с ГСД до 34 недели беременности была установлена его диагностическая значимость только для пациенток с тяжелым течением ПЭ [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с СД уже с I триместра беременности изменяется содержание fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста по сравнению с этими показателями у беременных без нарушений углеводного обмена. Это может обуславливать более высокую частоту и риск развития неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у женщин с СД. При этом дисбаланс этих факторов наблюдается ранее и выражен в большей степени при наличии более значительных метаболических нарушений, при которых пришлось назначить инсулинотерапию, и при отсутствии прегравидарной подготовки.

Определение соотношения sFlt-1/PlGF является валидным методом прогнозирования риска развития ПЭ у женщин с различными типами СД, оно также может быть использовано для проведения дифференциальной диагностики гипертонических нарушений у данных пациенток. Это позволит оптимизировать тактику ведения женщин с нарушениями углеводного обмена и улучшить перинатальные исходы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о финансировании. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России по ПНИ, государственный регистрационный номер темы: АААА-А20-120041390024-2.

Вклад авторов. Р.В. Капустин — создание концепции исследования, сбор и анализ данных, написание статьи,

редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации. Е.М. Цыбук — анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи. С.В. Чепанов — выполнение лабораторного этапа, анализ и интерпретация данных. Е.Н. Алексеевкова, Е.В. Коптеева — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи. О.Н. Аржанова — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019. Vol. 145. Suppl. 1. P. 1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802
2. Mol B.W.J., Roberts C.T., Thangaratinam S. et al. Preeclampsia // *Lancet.* 2016. Vol. 387. No. 10022. P. 999–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7
3. Ma'ayeh M., Rood K.M., Kniss D., Costantine M.M. Novel interventions for the prevention of preeclampsia // *Curr. Hypertens. Rep.* 2020. Vol. 22. No. 2. P. 17. DOI: 10.1007/s11906-020-1026-8
4. Wang A., Rana S., Karumanchi S.A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis // *Physiology (Bethesda)*. 2009. Vol. 24. P. 147–158. DOI: 10.1152/physiol.00043.2008
5. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and preeclampsia // *J. Hum. Hypertens.* 2017. Vol. 31. No. 12. P. 782–786. DOI: 10.1038/jhh.2017.61
6. Yusuf A.M., Kahane A., Ray J.G. First and second trimester serum sFlt-1/PlGF ratio and subsequent preeclampsia: A systematic review // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2018. Vol. 40. No. 5. P. 618–626. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.07.014
7. Холин А.М., Иванец Т.Ю., Ходжаева З.С., Гус А.И. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 5. С. 42–48.
8. Иванец Т.Ю., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. и др. Роль соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий // *Акушерство и гинекология.* 2018. № 3. С. 37–43. DOI: 10.18565/aig.2018.3.37-42
9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 9th ed. Brussels, 2019.
10. Weissgerber T.L., Mudd L.M. Preeclampsia and diabetes // *Curr. Diab. Rep.* 2015. Vol. 15. No. 3. P. 9. DOI: 10.1007/s11892-015-0579-4
11. Huynh J., Dawson D., Roberts D., Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus // *Placenta.* 2015. Vol. 36. No. 2. P. 101–114. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.11.021
12. Mitsui T., Tani K., Maki J. et al. Upregulation of angiogenic factors via protein kinase C and hypoxia-induced factor-1 α pathways under high-glucose conditions in the placenta // *Acta Med. Okayama.* 2018. Vol. 72. No. 4. P. 359–367. DOI: 10.18926/AMO/56171
13. Ottanelli S., Napoli A., Clemenza S. et al. Hypertension and preeclampsia in pregnancy complicated by diabetes // *Gestational Diabetes. A Decade after the HAPO Study.* Ed. by A. Lapolla, B.E. Metzger. Vol. 28. Basel: Karger, 2020. P. 171–182. DOI: 10.1159/000480173
14. Powers R.W., Jeyabalan A., Clifton R.G. et al. Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies // *PLoS One.* 2010;5(10):e13263. DOI: 10.1371/journal.pone.0013263
15. El-Tarhouy S.A., Almasry S.M., Elfayomy A.K. 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. Vol. 29. No. 2. P. 259–272. DOI: 10.14670/HH-29.259
16. Cohen A.L., Wenger J.B., James-Todd T. et al. The association of circulating angiogenic factors and HbA1c with the risk of preeclampsia in women with preexisting diabetes // *Hypertens. Pregnancy.* 2014. Vol. 33. No. 1. P. 81–92. DOI: 10.3109/10641955.2013.837175
17. Vestgaard M., Sommer M.C., Ringholm L. et al. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018. Vol. 31. No. 14. P. 1933–1939. DOI: 10.1080/14767058.2017.1331429
18. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G. High risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies // *BMJ.* 2016. Vol. 353. P. i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753
19. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо от 17 декабря 2013 г. № 15-4/10/2-9478. [дата обращения 1.07.2021]. Доступ по ссылке: http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/gestantsionni_sax_diabet_.pdf
20. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3483. [дата обращения 1.07.2021]. Доступ по ссылке: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/2.pdf>
21. Ong C.Y., Lao T.T., Spencer K., Nicolaides KH. Maternal serum level of placental growth factor in diabetic pregnancies // *J. Reprod. Med.* 2004. Vol. 49. No. 6. P. 477–480.
22. Gorkem U., Togrul C., Arslan E. Relationship between elevated serum level of placental growth factor and status of gestational

diabetes mellitus // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2020. Vol. 33. No. 24. P. 4159–4163. DOI: 10.1080/14767058.2019.1598361

23. Cohen A., Lim K.H., Lee Y. et al. Circulating levels of the antiangiogenic marker soluble FMS-like tyrosine kinase 1 are elevated in women with pregestational diabetes and preeclampsia: angiogenic markers in preeclampsia and preexisting diabetes // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. No. 2. P. 375–377. DOI: 10.2337/dc06-1514

24. Yu Y., Jenkins A.J., Nankervis A.J. et al. Anti-angiogenic factors and pre-eclampsia in type 1 diabetic women // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. No. 1. P. 160–168. DOI: 10.1007/s00125-008-1182-x

25. Holmes V.A., Young I.S., Patterson C.C. et al. The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. No. 11. P. 3671–3677. DOI: 10.2337/dc13-0944

26. Vieira M.C., Begum S., Seed P.T. et al. Gestational diabetes modifies the association between PlGF in early pregnancy and preeclampsia in women with obesity // *Pregnancy Hypertens.* 2018. Vol. 13. P. 267–272. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.07.003

27. Nuzzo A.M., Giuffrida D., Moretti L. et al. Placental and maternal sFlt1/PlGF expression in gestational diabetes mellitus // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. No. 1. P. 2312. DOI: 10.1038/s41598-021-81785-5

28. Zen M., Padmanabhan S., Zhang K. et al. Urinary and serum angiogenic markers in women with preexisting diabetes during

pregnancy and their role in preeclampsia prediction // *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43. No. 1. P. 67–73. DOI: 10.2337/dc19-0967

29. Zeisler H., Llorba E., Chantraine F. et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. No. 1. P. 13–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838

30. Herraiz I., Llorba E., Verlohren S., Galindo A.; Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the diagnosis and prognosis of preeclampsia with the aid of the sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancies // *Fetal. Diagn. Ther.* 2018. Vol. 43. No. 2. P. 81–89. DOI: 10.1159/000477903

31. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O. et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia // *Hypertension.* 2014. Vol. 63. No. 2. P. 346–352. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787

32. Беттихер О.А. Особенности патогенеза и клинических проявлений преэклампсии у беременных с гестационным сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2020. [дата обращения 1.07.2021]. Доступ по ссылке: <https://www.dissercat.com/content/osobennosti-patogeneza-i-klinicheskikh-proyavlenii-preeklampsii-u-beremennykh-s-gestatsionny>

REFERENCES

1. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(Suppl 1):1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802

2. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016;387(10022):999–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7

3. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the prevention of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(2):17. DOI: 10.1007/s11906-020-1026-8

4. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:147–158. DOI: 10.1152/physiol.00043.2008

5. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 2017;31(12):782–786. DOI: 10.1038/jhh.2017.61

6. Yusuf AM, Kahane A, Ray JG. First and second trimester serum sFlt-1/PlGF ratio and subsequent preeclampsia: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(5):618–626. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.07.014

7. Kholin AM, Ivanets TYu, Khodzhaeva ZS, Gus AI. Screening of early preeclampsia in the first trimester of pregnancy on the basis of combined estimate of maternal serum placental growth factor and uterine artery doppler. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;(5):42–48. (In Russ.)

8. Ivanets TYu, Kan NE, Tyutyunnik VL, et al. The role of the soluble fms-like tyrosin kinase-1 / the placental growth factor ratio in the diagnostics of preeclampsia in physiological pregnancy and

pregnancy after IVF. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;(3):37–43. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.3.37-42

9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 9th edn. Brussels, Belgium; 2019.

10. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015;15(3):9. DOI: 10.1007/s11892-015-0579-4

11. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta.* 2015;36(2):101–114. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.11.021

12. Mitsui T, Tani K, Maki J, et al. Upregulation of angiogenic factors via protein kinase C and hypoxia-induced factor-1 α pathways under high-glucose conditions in the placenta. *Acta Med Okayama.* 2018;72(4):359–367. DOI: 10.18926/AMO/56171

13. Ottanelli S, Napoli A, Clemenza S, et al. *Hypertension and preeclampsia in pregnancy complicated by diabetes.* In: Lapolla A, Metzger BE, editors. *Gestational Diabetes. A Decade after the HAPO Study.* Vol. 28. Basel: Karger; 2020:171–182. DOI: 10.1159/000480173

14. Powers RW, Jeyabalan A, Clifton RG, et al. Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. *PLoS One.* 2010;5(10):e13263. DOI: 10.1371/journal.pone.0013263

15. 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. DOI: 10.14670/HH-29.259

16. Cohen AL, Wenger JB, James-Todd T, et al. The association of circulating angiogenic factors and HbA1c with the risk of

- preeclampsia in women with preexisting diabetes. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33(1):81–92. DOI: 10.3109/10641955.2013.837175
17. Vestgaard M, Sommer MC, Ringholm L, et al. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1933–1939. DOI: 10.1080/14767058.2017.1331429
18. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753
19. *Gestacionnyj saharnyj diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nabljudenie. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija)*. Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Pis'mo ot 17 dekabrya 2013. No. 15-4/10/2-9478. (In Russ.). [cited 2021 July 1]. Available from: http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/gestatsionni_sax_diabet_.pdf
20. *Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremja beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Prejeklampsija. Jeklampsija. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija)*. Pis'mo Ministerstva Zdravoohraneniya RF ot 7 ijunya 2016. No. 15-4/10/2-3483. (In Russ.). [cited 2021 July 1]. Available from: <https://rd1.med-gis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/2.pdf>
21. Ong CY, Lao TT, Spencer K, Nicolaidis KH. Maternal serum level of placental growth factor in diabetic pregnancies. *J Reprod Med*. 2004;49(6):477–480.
22. Gorkem U, Togrul C, Arslan E. Relationship between elevated serum level of placental growth factor and status of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(24):4159–4163. DOI: 10.1080/14767058.2019.1598361
23. Cohen A, Lim KH, Lee Y, et al. Circulating levels of the antiangiogenic marker soluble FMS-like tyrosine kinase 1 are elevated in women with preeclampsia and preexisting diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):375–377. DOI: 10.2337/dc06-1514
24. Yu Y, Jenkins AJ, Nankervis AJ, et al. Anti-angiogenic factors and pre-eclampsia in type 1 diabetic women. *Diabetologia*. 2009;52(1):160–168. DOI: 10.1007/s00125-008-1182-x
25. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al. The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3671–3677. DOI: 10.2337/dc13-0944
26. Vieira MC, Begum S, Seed PT, et al. Gestational diabetes modifies the association between PlGF in early pregnancy and preeclampsia in women with obesity. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:267–272. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.07.003
27. Nuzzo AM, Giuffrida D, Moretti L, et al. Placental and maternal sFlt1/PlGF expression in gestational diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2021;11(1):2312. DOI: 10.1038/s41598-021-81785-5
28. Zen M, Padmanabhan S, Zhang K, et al. Urinary and serum angiogenic markers in women with preexisting diabetes during pregnancy and their role in preeclampsia prediction. *Diabetes Care*. 2020;43(1):67–73. DOI: 10.2337/dc19-0967
29. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838
30. Herraiz I, Llorba E, Verlohren S, Galindo A; Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the diagnosis and prognosis of preeclampsia with the aid of the sFlt-1/PlGF ratio in singleton pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(2):81–89. DOI: 10.1159/000477903
31. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63(2):346–352. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787
32. Bettier OA. *Osobennosti patogeneza i klinicheskikh pojavlenij prejeklampsii u beremennykh s gestacionnym saharnym diabetom*. [dissertation abstract]. St. Petersburg; 2020. [cited 2021 Jul 1]. Available from: <https://www.dissercat.com/content/osobennosti-patogeneza-i-klinicheskikh-proyavlenii-preeklampsii-u-beremennykh-s-gestatsionny>

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>;
eLibrary SPIN: 7300-6260;
e-mail: kapustin.roman@gmail.com

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

Сергей Владимирович Чепанов, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6087-7152>;
eLibrary SPIN: 6642-6837;
e-mail: chepanovsv@gmail.com

AUTHORS INFO

***Roman V. Kapustin**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 3 Mendeleevskaya Line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>;
eLibrary SPIN: 7300-6260;
e-mail: kapustin.roman@gmail.com

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

Sergey V. Chepanov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6087-7152>;
eLibrary SPIN: 6642-6837;
e-mail: chepanovsv@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Елена Николаевна Алексеенкова;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0642-7924>;

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

Ольга Николаевна Аржанова, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>;

eLibrary SPIN: 7910-6039;

e-mail: arjanova_olga@mail.ru

AUTHORS INFO

Elena N. Alexeyenkova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0642-7924>;

eLibrary SPIN: 3976-2540;

e-mail: ealekseva@gmail.com

Ekaterina V. Kopteyeva;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-8909>;

eLibrary SPIN: 9421-6407;

e-mail: ekaterina_kopteeva@bk.ru

Olga N. Arzhanova, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>;

eLibrary SPIN: 7910-6039;

e-mail: arjanova_olga@mail.ru