

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© Р.В. Капустин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Капустин Р.В. Возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии у беременных с сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 3. — С. 20–29. doi: 10.17816/JOWD67320-29

Поступила в редакцию: 27.04.2018

Принята к печати: 25.06.2018

■ На основании литературных данных проведен анализ роли и особенностей содержания основных ангиогенных (плацентарный фактор роста — PIGF) и антиангиогенных сосудистотропных факторов (эндоглин (sENG), растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1-го типа (sFlt-1)) у беременных с различными типами сахарного диабета как в плазме, так и в плаценте. Выполнена оценка эффективности использования коэффициентов отношений sFlt-1/PIGF и PIGF/sENG как возможных тест-систем предикции развития преэклампсии у данного контингента больных. Рассмотрена целесообразность применения низких доз ацетилсалициловой кислоты с целью возможной профилактики развития преэклампсии у этих женщин. Установлено, что при наличии сахарного диабета у матери происходит нарушение синтеза изученных биомаркеров в сторону повышения экспрессии sENG и sFlt-1 и снижения PIGF. Однако недостаточный объем исследований не позволяет сделать однозначный вывод о практической валидности оценки плазменного содержания данных сосудистотропных факторов и их отношений с целью предикции развития преэклампсии у беременных с сахарным диабетом. Представленные данные о необходимости применения ацетилсалициловой кислоты у этих женщин также противоречивы. Принимая во внимание высокую частоту развития неблагоприятных перинатальных исходов, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена у матери во время беременности, дополнительная оценка прогностической модели риска развития преэклампсии и целесообразности приема аспирина является актуальной. Таким образом, требуются дальнейшие рандомизированные исследования, посвященные этому вопросу.

■ **Ключевые слова:** преэклампсия; сахарный диабет; плацентарный фактор роста; растворимый эндоглин; растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1-го типа; биомаркеры; ацетилсалициловая кислота.

POSSIBILITIES FOR PREDICTION AND PREVENTION OF PREECLAMPSIA IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS

© R.V. Kapustin

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

For citation: Kapustin RV. Possibilities for prediction and prevention of preeclampsia in women with diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(3):20-29. doi: 10.17816/JOWD67320-29

Received: 27.04.2018

Accepted: 25.06.2018

■ Based on the analysis of literature data, the role and serum levels of the main angiogenic (placental growth factor (PIGF)) and antiangiogenic vascular factors (endoglin (sENG), soluble fms-like type 1 tyrosine kinase (sFlt-1)) have been assessed in pregnant women with different types of diabetes mellitus (DM) in both the plasma and placenta. We evaluated the effectiveness of administration of low doses of acetylsalicylic acid for preventing preeclampsia in diabetic pregnancy. In addition, the effectiveness of using the sFlt-1/PIGF and PIGF/sENG ratios as possible test systems for prediction of the complication in this patient population was evaluated. It has been found that the synthesis of the studied biomarkers fails in the diabetic pregnancy, with the expression levels of sENG and sFlt-1 increased and PIGF reduced. However, the insufficient research does not allow us to make unambiguous conclusions about the practical validity of the evaluation of the plasma content of these vascular factors and their ratios for the preeclampsia prediction in pregnant women with DM. The presented data on acetylsalicylic acid administration to these women are also controversial. Given the high incidence

of adverse perinatal outcomes associated with DM during pregnancy, an additional assessment of the prognostic risk model for the development of preeclampsia and the appropriateness of aspirin administration is needed. Therefore, further randomized studies are required to address this issue.

■ **Keywords:** diabetes mellitus; preeclampsia; placental growth factor; soluble endoglin; soluble fms-like tyrosine kinase-1; acetylsalicylic acid.

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой одно из наиболее грозных осложнений беременности, которое приводит к повышению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Беременные с сахарным диабетом (СД) имеют 2–4-кратный риск развития преэклампсии по сравнению с женщинами без нарушений углеводного обмена [2].

Точная этиология и патогенез преэклампсии остаются неопределенными. По мнению многочисленных исследователей, ключевым фактором развития данного заболевания является нарушенный процесс ремоделирования плацентарных сосудов вследствие недостаточной инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в спиральные маточные артерии. Неполная трансформация последних приводит к редукции плодового кровотока и ишемии плаценты. Важную роль в нарушении данного механизма исследователи отводят исходному состоянию здоровья матери, а именно наличию заболеваний, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией (ЭД): сахарный диабет, гипертоническая болезнь, патология почек [3].

Связь между нарушениями углеводного обмена при СД и риском развития ПЭ в настоящее время доказана и не вызывает сомнений [4]. Однако остается не совсем ясным вопрос: на каком этапе беременности декомпенсация углеводного обмена при СД может являться фактором риска развития ПЭ? Несмотря на то что несколько исследований продемонстрировали прямую связь между плохим гликемическим контролем и риском развития ПЭ на ранних сроках беременности [5], ряд других работ показал, что нарушения углеводного обмена во втором и третьем триместрах не менее значимы [4]. Закономерными являются данные о том, что уровень гликированного гемоглобина как до зачатия, так и во время беременности должен быть максимально приближен к физиологическим значениям, что позволит снизить риск развития данного осложнения [4].

Беременность при наличии прегестационных типов СД (особенно СД 1-го типа) связана с повышенным риском развития преэклампсии. Это обусловлено тем, что данный контингент

женщин составляет гетерогенную популяцию с различным стажем течения СД, наличием или отсутствием сосудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия) и предшествующей беременности гипертонической болезни. При СД 1-го типа диагностика преэклампсии часто затруднена из-за наличия ранее существующей артериальной гипертензии и протеинурии. Частота ПЭ при прегестационных типах СД различна и, по данным исследований, колеблется от 9 до 66 % [4].

К традиционным факторам риска развития ПЭ, оцениваемым в клинической практике, относятся индекс массы тела, длительность течения заболевания СД, паритет родов, наличие ПЭ в анамнезе, уровень среднего артериального давления, гликированного гемоглобина, коэффициент отношения альбумина к креатинину в моче. По данным Hanson et al. (1998), частота развития ПЭ при HbA1c > 10 % составляет 31 %, при HbA1c < 10 % — 10,2 % [5]. Исследователи делают вывод, что оптимизация контроля гликемического профиля позволяет достоверно снизить риск развития ПЭ. Значимым фактором развития ПЭ служит наличие у беременной с СД диабетической нефропатии (ДН) и микроальбуминурии (МАУ). МАУ до беременности является маркером поражения почек и ассоциирована с последующим развитием кардиоваскулярных нарушений. В исследовании Var et al. (1996) показано, что наличие МАУ в первом триместре беременности служит серьезным предиктором развития ПЭ в последующем [6]. У женщин, имеющих МАУ в течение последних 5 лет до зачатия, риск развития ПЭ увеличивается в 4–6 раз по сравнению с женщинами с СД без МАУ [6]. По данным Ekblom et al. (1999), частота развития ПЭ прямо связана со стажем диабетической нефропатии [7]. В систематическом обзоре и метаанализе Piccoli et al. (2013) установили, что, по данным различных авторов, наличие ДН у беременных с СД 1-го типа приводит к развитию этого гестационного осложнения в 35–66 % случаев. В случае отсутствия диабетической нефропатии частота преэклампсии у данного контингента беременных снижается в несколько раз [8]. Частота распро-

Таблица 1 / Table 1

Частота преэклампсии у женщин с сахарным диабетом 1-го типа
Prevalence of preeclampsia in women with diabetes mellitus type 1

Авторы	Количество обследованных беременных	Преэклампсия	
		число	%
Беременные с СД 1-го типа и наличием диабетической нефропатии			
Hanson (1998) [5]	31	18	58
Greene et al. (1994) [9]	59	39	66
Gordon et al. (1996) [10]	45	24	53
Reece и et al. (2006) [11]	31	11	35
Miodovnik et al. (1996) [12]	46	30	65
Kovilam et al. (1997) [13]	73	32	44
Sibai et al. (2009) [14]	58	21	36
Всего	343	175	51
Беременные с СД 1-го типа без диабетической нефропатии			
Hanson (1998) [5]	463	53	11,5
Greene et al. (1994) [9]	361	86	23,8
Miodovnik et al. (1996) [12]	136	12	9,0
Kovilam et al. (1997) [13]	238	36	15
Sibai et al. (2009) [14]	462	92	20
Всего	1660	279	16,8

странения ПЭ у пациенток с СД 1-го типа в зависимости от наличия ДН по результатам различных исследований представлена в табл. 1.

Повышенный риск развития гипертензивных нарушений (ГН) при гестационном сахарном диабете (ГСД) обусловлен совокупным вкладом процессов инсулинорезистентности (ИР), сопутствующего ожирения и генетических предикторов. ИН — это важный фактор развития ПЭ [15], что подтверждается схожими изменениями экспрессии различных биомаркеров при этих двух патологических состояниях. Например, уровень триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, свободных жирных кислот, ингибитора активатора плазминогена-1, молекул межклеточной адгезии и лептина тождественно нарушается как при ИР, так и при ПЭ [16]. Исследования, посвященные связи между состоянием инсулинорезистентности и ПЭ, выполнены в различных когортах. Показано, что беременные с более выраженными нарушениями углеводного обмена больше подвержены развитию ПЭ по сравнению с пациентками с более «мягкими» степенями нарушения гликемии. Suhonen et al. (1993) установи-

ли, что беременные с ГСД имеют пятикратный повышенный риск развития ГН (2,5 против 0,3 %) и трехкратный ПЭ (19,8 против 6,1 %) [17]. Martinez et al. (1996) обнаружили, что женщины с нормальной толерантностью к глюкозе, но повышенным уровнем инсулина в крови имели двукратный риск развития тяжелой преэклампсии по сравнению с группой контроля [18]. Joffe et al. (1998) в многоцентровом исследовании изучили связь между толерантностью к глюкозе и риском развития последующей ПЭ у 3381 первобеременной. В результате была получена сильная корреляционная связь ($p < 0,0001$) между уровнем гликемии после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) (50 г) и частотой развития ПЭ при наступившей беременности [19]. Bryson et al. (2003) также обнаружили связь между ГСД и последующим развитием гестационной гипертензии и преэклампсии [20]. Эти данные позволяют предположить, что резистентность к инсулину является одной из причин развития эндотелиальной дисфункции при беременности. Кроме того, имеется непосредственная связь между уровнем постпрандиальной гликемии у беременной

Таблица 2 / Table 2

Частота гипертонических нарушений и преэклампсии у беременных с гестационным сахарным диабетом
Prevalence of hypertonic disorders and incidence of preeclampsia in women with gestational diabetes mellitus

Автор	Количество	Гестационная гипертензия, %	Преэклампсия, %
Проспективные исследования			
Yogev (2008) [27]	1319	–	11,7
Metzger (HAPO Study) (2008) [23]	25 505	5,9	4,8
Ретроспективные исследования			
Svare (2001) [30]	323	–	7
Jacobson (2005) [32]	504	–	8,7
Shand (2008) [28]	16 727	6,9	6,7
Stella (2008) [29]	14 880	21,4	
Рандомизированные исследования			
Langer (2000) [21]	404	–	6
Crower (2005) [22]	1030	–	15,1
Rowan (2008) [31]	733	5,04	6,3

с коэффициентом риска развития последующей преэклампсии. Ретроспективное исследование случай – контроль, включающее 97 женщин с впервые выявленной гипертензией на поздних сроках беременности и 77 нормотензивных беременных (контроль), показало, что после корректировки индекса массы тела и базовых показателей систолического и диастолического артериального давления уровень гликемии у беременных исследуемой группы после 50 г ПГТТ был достоверно выше, чем у женщин в контрольной группе. Это подтверждает концепцию о роли гипергликемии и гиперинсулинемии как факторов развития гипертонических нарушений при ГСД. Интересными являются данные о том, что беременные как с ГСД, так и с тяжелой преэклампсией имеют сходные системные гемодинамические нарушения [20].

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Langer et al. (2000) установили, что в группе с декомпенсацией углеводного обмена при ГСД достоверно чаще развивается преэклампсия (18 против 6 % при компенсации углеводного обмена) [21]. В другом РКИ (Crower et al., 2005) эти данные были подтверждены [22] (табл. 2). HAPO исследование (2000–2006) доказало, что «мягкие» степени нарушения толерантности к глюкозе во время беременности служат серьезными предикторами перинатальных осложнений, как и манифестный сахарный диабет. Исследователи обнаружили положи-

тельные корреляции между увеличением уровня гликемии и риском развития ПЭ (4,8 %) [23] (см. табл. 2). В национальном ретроспективном исследовании Schneider et al. (2011, 647 392 беременные), проведенном в Германии, показано, что отношение шансов риска развития ПЭ повышается в 1,29 раза у женщин с ГСД (ОШ 1,29, ДИ 1,19–1,41) [24]. Авторы доказали, что ГСД является непосредственным фактором риска развития ПЭ с учетом поправки на другие кофакторы: индекс массы тела, этнос, курение, возраст. Эти данные были подтверждены в других популяционных национальных исследованиях (Канада и Швеция), доказавших роль диабета беременных как фактора развития ГСД [25, 26]. Другие данные о распространенности ГН и ПЭ у женщин с ГСД представлены в табл. 2.

В последнее время накоплены данные о том, что нарушения синтеза различных ангиогенных (плацентарный фактор роста — PlGF) и антиангиогенных факторов роста (эндоглин (sENG), корецептор трансформирующего фактора роста-1 (TGFβ1), растворимая fms-подобная тирозинкиназа (sFlt-1), экстрацеллюлярный фрагмент рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFR1)) могут быть причиной развития ПЭ [33]. sFlt-1 препятствует связыванию факторов роста PlGF и VEGF со своими лигандами, что приводит к повреждению эндотелиоцитов и развитию системной вазоконстрикции [35]. sENG нару-

шает рецепцию TGF β 1, тем самым подавляет секрецию эндотелиальной NO синтетазы, отвечающей за вазодилатацию [34]. Совокупность данных нарушений представляет собой ключевой фактор в патогенезе развития ПЭ и плацентарной недостаточности [35].

При преэклампсии происходит дисрегуляция плацентарного синтеза sFlt-1 и sENG, обуславливающая повышение плазменного содержания данных биомаркеров. В свою очередь, концентрация проангиогенных факторов роста PlGF и VEGF снижается [37]. Нарушение синтеза данных биомаркеров и изменение коэффициента отношения sFlt/PlGF впервые в полном объеме было проанализировано в исследовании по применению кальция с целью профилактики развития ПЭ (CPEP, 2004) [39]. В исследовании обнаружено достоверное различие плазменного содержания ангиогенных и антиангиогенных биомаркеров у беременных, у которых впоследствии развилась ПЭ (снижение уровня PlGF, повышение sENG и sFlt-1). В дальнейшем было показано, что использование коэффициента sFlt/PlGF для оценки степени риска развития ПЭ — более чувствительный метод, чем исследование плазменного содержания данных биомаркеров по отдельности [36]. В других работах, проведенных у беременных с ПЭ, выявлены не только достоверное увеличение плазменного уровня эндоглина, но и прямая корреляция его содержания со степенью тяжести ПЭ [34, 39].

Нарушение синтеза проангиогенных и антиангиогенных факторов роста играет важную роль в развитии ПЭ и наблюдается еще до начала клинических проявлений, что может быть использовано в оценке прогноза данного заболевания. Ряд исследований показали хорошую прогностическую ценность использования коэффициента отношения sFlt/PlGF с целью оценки риска развития преэклампсии у женщин из группы высокого риска [38]. В настоящее время исследование отношения sFlt/PlGF и факторов риска развития ПЭ у беременных из группы высокого риска официально одобрено в клинической практике.

Представленные данные определили значение нарушения синтеза sFlt-1, sENG и PlGF как факторов развития ПЭ. Но эти исследования в подавляющем большинстве случаев проведены в популяции беременных женщин без сахарного диабета. Работы, посвященные этому вопросу у беременных с СД, немногочисленны и противоречивы.

В небольшом популяционном исследовании Cohen et al. (2007), выполненном на 15 беременных с СД 1-го типа, авторы сравнивали содержание sFlt-1 и PlGF у беременных с СД 1-го типа как с ПЭ, так и без данного гестационного осложнения при доношенном сроке [40]. Показано, что при наличии преэклампсии у женщин с данным типом диабета содержание sFlt-1 было в 5 раз выше, а PlGF в 3 раза меньше по сравнению с беременными без ПЭ (табл. 3). Интересным является проспективное когортное исследование Yu et al. (2009), проведенное у беременных с СД 1-го типа и без диабета во всех триместрах гестации [41]. Авторы установили, что плазменное содержание sFlt-1 у женщин без СД оставалось примерно на одном уровне и незначительно повышалось к доношенному сроку беременности. У пациенток с СД 1-го типа концентрация данного биомаркера резко увеличивалась начиная со второго триместра беременности и более значимо в группе СД с ПЭ. Такая же тенденция наблюдалась при оценке уровня эндоглина. При определении концентрации плацентарного фактора роста установлено увеличение плазменного содержания данного фактора в группе контроля при доношенном сроке и отсутствие такого подъема у пациенток с СД без ПЭ, а в группе СД + ПЭ снижение PlGF во втором триместре беременности (см. табл. 3) [41]. В исследовании Powers et al. (2010), проведенном среди женщин из групп высокого риска, показано увеличение плазменного содержания эндоглина у женщин с СД 1-го типа в 26–30 недель гестации, у которых впоследствии развилась ПЭ. Однако показатели PlGF и sFlt-1 достоверно не различались (см. табл. 3) [42]. В более позднем проспективном исследовании Holmes et al. (2013), проведенном на 540 беременных женщин с СД 1-го типа во втором триместре, установлены достоверно более высокие показатели sENG, sFlt-1 и более низкие значения PlGF в случае развития преэклампсии. Эти закономерности были характерны и для значений коэффициентов отношений sFlt-1/PlGF (см. табл. 3) [43].

Привлекает внимание исследование El-Tarhouny et al. (2014), в котором произведена оценка плазменного уровня данных биомаркеров в сопоставлении с экспрессией их в плаценте у женщин с СД 1-го типа, ГСД и группой контроля. В данном исследовании показано, что плазменный уровень содержания sFlt-1 и PlGF у беременных с обоими типами СД был выше и достоверно различался по сравнению

Таблица 3 / Table 3

Исследования, включенные в обзор
Summary of studies included in the review

Биомаркер	Автор, год	Группы исследования	Среда исследования	СД 1-го типа	ГСД
sFLT-1					
Fms-подобная тирозинкиназа (sFlt-1)	Cochen (2000) [40]	СД 1 + ПЭ — 7 СД 1 без ПЭ — 8	Плазма	↑ по сравнению с группой без ПЭ	
	Yu (2009) [41]	СД 1 + ПЭ — 26 СД 1 без ПЭ — 95 Контроль — 24	Плазма	↑ по сравнению с группой СД без ПЭ и контролем	
	Powers (2010) [42]	СД 1 + ПЭ — 46 СД 1 без ПЭ — 148	Плазма	N/S	
	Holmes (2013) [43]	СД 1 + ПЭ — 94 СД 1 без ПЭ — 446	Плазма	↑ по сравнению с группой без ПЭ	
	Troncoso (2010) [46]	ГСД — 18 Контроль — 24	Плацента		↓ по сравнению с контролем
	El-Tarhouny (2014) [44]	СД 1 — 17 ГСД — 21 Контроль — 20	Плазма Плацента	↑ по сравнению с группой контроля ↑ по сравнению с группой контроля	↑ по сравнению с группой контроля ↑ по сравнению с группой контроля
	Lappas (2014) [45]	ГСД — 32 Контроль — 28	Жировая ткань Плацента		↑ по сравнению с группой контроля ↑ по сравнению с группой контроля
PIGF					
Плацентарный фактор роста (PIGF)	Cochen (2000) [40]	СД 1 + ПЭ — 7 СД 1 без ПЭ — 8	Плазма	↓ по сравнению с группой без ПЭ	
	Yu (2009) [41]	СД 1 + ПЭ — 26 СД 1 без ПЭ — 95 Контроль — 24	Плазма	N/S по сравнению с группой СД без ПЭ ↓ по сравнению с контролем	
	Powers (2010) [42]	СД 1 + ПЭ — 46 СД 1 без ПЭ — 148	Плазма	N/S	
	Holmes (2013) [43]	СД 1 + ПЭ — 94 СД 1 без ПЭ — 446	Плазма	↓ по сравнению с группой без ПЭ	
	El-Tarhouny (2014) [44]	СД 1 — 17 ГСД — 21 Контроль — 20	Плазма Плацента	↑ по сравнению с группой контроля ↑ по сравнению с группой контроля	↑ по сравнению с группой контроля ↑ по сравнению с группой контроля
	Lappas (2014) [45]	ГСД — 32 Контроль — 28	Жировая ткань Плацента		↑ по сравнению с группой контроля ↑ по сравнению с группой контроля
sENG					
Эндоглин (sENG)	Yu (2009) [41]	СД 1 + ПЭ — 26 СД 1 без ПЭ — 95 Контроль — 24	Плазма	↑ по сравнению с группой СД без ПЭ и контролем	
	Powers (2010) [42]	СД 1 + ПЭ — 46 СД 1 без ПЭ — 148	Плазма	↑ по сравнению с группой СД без ПЭ	
	Holmes (2013) [43]	СД 1 + ПЭ — 94 СД 1 без ПЭ — 446	Плазма	↑ по сравнению с группой без ПЭ	
	Lappas (2014) [45]	ГСД — 32 Контроль — 28	Жировая ткань Плацента		↑ по сравнению с группой контроля ↑ по сравнению с группой контроля

Примечание: ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия; СД 1 — сахарный диабет 1-го типа.

с группой контроля без диабета. Такая же тенденция прослеживалась и при оценке степени экспрессии данных биомаркеров в плаценте, причем наибольшие значения определялись в группе ГСД [44] (см. табл. 3). В работе Larras et al. (2014) эти данные были подтверждены: у беременных с ГСД установлена повышенная экспрессия микроРНК sFlt-1, PlGF, эндоглина в жировой ткани и плаценте [45]. В противовес этим результатам в исследовании Troncoso et al. (2017) установлены более низкие уровни экспрессии Flt-1 в плаценте при ГСД по сравнению с группой контроля [46] (см. табл. 3). Данные, полученные при анализе исследований среди беременных с СД, сопоставимы с результатами, полученными у женщин низкого и высокого риска развития ПЭ и со связанными с ней перинатальными осложнениями [47].

Исследования, посвященные оценке уровня содержания сосудистотропных биомаркеров и методов предсказания развития ПЭ у беременных с СД, немногочисленны и носят противоречивый характер [41, 42]. Очевидно, это связано с малой выборкой пациентов, что может обуславливать некоторую недостоверность полученных данных. С другой стороны, различия выводов могут быть обусловлены неоднородностью выборки пациентов, так как из исследования [41] были исключены женщины с диабетической нефропатией, что могло иметь большое значение в изменении секреции изученных биомаркеров. R.W. Powers et al. [42] изучали прегестационные типы СД (1 и 2), различные по своим патогенетическим механизмам в отношении преэклампсии. Наиболее полным представляется исследование Holmes et al. (2013), в котором использование коэффициентов отношения PlGF/ sENG и sFlt-1/PlGF показало более высокую диагностическую ценность, чем исследование отдельных факторов для оценки риска развития ПЭ. Более того, применение факторов риска и расчет коэффициентов в конечном счете повышал предсказательный результат модели еще больше. В отличие от вышеуказанных биомаркеров исследование уровня эндоглина в отдельности у беременных с СД не обладает значимой диагностической ценностью, а повышение плазменного содержания sENG наблюдается у всех беременных с СД. С другой стороны, более высокие значения уровня эндоглина у женщин с СД 1-го типа могут объяснять более высокую частоту встречаемости ПЭ среди данного контингента беременных. Интересным представляется вопрос:

позволит ли в дальнейшем использование коэффициентов отношений sFlt/PlGF и PlGF/sENG в совокупности с оценкой факторов риска повысить предсказательную способность в оценке риска развития преэклампсии у женщины с сахарным диабетом? Несомненно, это поможет улучшить качество ведения данных беременных, сократить число вмешательств и перинатальных осложнений.

Существуют данные о том, что применение низких доз ацетилсалициловой кислоты начиная с ранних сроков беременности достоверно снижает риск развития ПЭ [48]. Метаанализы рандомизированных исследований, посвященных вопросу применения аспирина с целью профилактики преэклампсии, показали положительный эффект в виде снижения частоты развития данного осложнения гестации и синдрома задержки развития плода в случае инициации терапии до 16 недель беременности [48, 49]. В настоящее время несколько национальных обществ акушеров и гинекологов рекомендуют женщинам из группы высокого риска по развитию ПЭ применение низких доз аспирина со второго триместра беременности [50, 51]. Рекомендуемая доза аспирина варьирует от 60 до 150 мг в день, но оптимальная доза остается неясной. Наблюдательные исследования показали, что доза препарата 60–80 мг может быть недостаточной для некоторых женщин, а для оптимизации профилактики ПЭ требуется более высокая дозировка — 100–150 мг [52]. По последним данным метаанализа Roberge et al. (2017), проведенного среди 30 000 беременных на сроке до 16 недель из группы высокого риска, при инициации терапии ацетилсалициловой кислотой происходит достоверное снижение частоты развития умеренной, тяжелой преэклампсии и синдрома задержки развития плода [53]. Причем отношение шансов риска развития данных осложнений обратно пропорционально дозе аспирина и началу времени терапии. Авторы делают вывод о целесообразности назначения аспирина в дозе не менее 100 мг до 16 недель беременности с целью снижения риска развития неблагоприятных перинатальных исходов у женщин из группы высокого риска [53]. С другой стороны, существует противоположное мнение, основанное на метаанализе Meher et al. (2017), показавшем принципиальность не срока инициации, а необходимости начала терапии аспирином во всех случаях у женщин из группы высокого риска по развитию ПЭ [54]. В 2014 г.

группа по профилактике заболеваний США (USPSTF) рекомендовала применение низких доз аспирина (60–150 мг) для всех беременных женщин с прегестационными типами СД [55]. Данное заключение было основано на выводах рабочих групп Всемирной организации здравоохранения и Национального института здравоохранения США (NICE) [56, 57]. В 2016 г. Американское общество акушеров и гинекологов (ACOG) одобрило этот протокол [58].

Несмотря на очевидность преимуществ использования ацетилсалициловой кислоты у беременных с СД, исследований, посвященных этому вопросу, крайне мало. Garner et al. (1995) показали, что применение низких доз аспирина при диабетической беременности может позволить снизить риск развития ПЭ [59]. Данная концепция основана на стабилизации систем простагландин/тромбоксан A₂, значительно нарушенных при СД. С другой стороны, Caritis et al. (1998) в исследовании на 462 беременных с СД 1-го типа, использующих аспирин, не установили данной закономерности [60]. Более поздних исследований мы не обнаружили.

Таким образом, в современной литературе имеется мало информации об особенностях плазменного содержания sENG, sFlt-1 и PlGF, оценки риска развития и способов профилактики преэклампсии у беременных с различными типами сахарного диабета. Принимая во внимание, что наличие артериальной гипертензии и протеинурии присутствует у данных пациентов еще до зачатия, создание алгоритма превентивной диагностики и возможной профилактики преэклампсии у беременных с СД является ключевой задачей современного акушерства, однако необходимы дальнейшие РКИ и метаанализы, посвященные этому вопросу.

Информация о конфликте интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
2. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2005-9. doi: 10.2337/dc09-0656.
3. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia. Current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(8):466-80. doi: 10.1038/nrneph.2014.102.
4. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al.; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1683-8. doi: 10.2337/dc11-0244.
5. Hanson U, Persson B. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998;77(6):620-4.
6. Bar J, Chen R, Schoenfeld A. Pregnancy outcome in patients with insulin dependent diabetes mellitus and diabetic nephropathy treated with ACE inhibitors before pregnancy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12:659-65.
7. Ekblom P. Pre-pregnancy microalbuminuria predicts pre-eclampsia in insulin-dependent diabetes mellitus. Copenhagen Preeclampsia in Diabetic Pregnancy Study Group. *Lancet*. 1999;353:377.
8. Piccoli GB, Clari R, Ghiotto S, et al. Type 1 diabetes, diabetic nephropathy, and pregnancy: a systematic review and meta-study. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(1):6-26. doi: 10.1900/RDS.2013.10.6.
9. Greene MF, Hare JW, Krache M, et al. Prematurity among insulin-requiring diabetic gravid women. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(1):106-11.
10. Gordon M, Landon MB, Samuels P, et al. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):401-9.
11. Reece EA, Wu YK, Zhao Z, Dhanasekaran D. Dietary vitamin and lipid therapy rescues aberrant signaling and apoptosis and prevents hyperglycemia-induced diabetic embryopathy in rats. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:580-5. doi: 10.1016/j.ajog.2005.08.052
12. Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC, et al. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(4):1180-9.
13. Kovilam O, Rosenn B, Miodovnik M, et al. Is proliferative retinopathy a risk factor for adverse pregnancy outcome in women with Type 1 diabetes? *J Soc Gynecol Invest*. 1997;4:(suppl 1):152A.
14. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(2):364-9.
15. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):327.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.024.
16. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Сельков С.А., Пакин В.С. Роль адипокинов в патогенезе перинатальных осложнений при нарушении углеводного обмена у матери //

- Молекулярная медицина. — 2017. — № 5. — С. 14–23. [Kapustin RV, Arzhanova ON, Selkov SA, Pakin VS. The role of adipokines in pathogenesis of perinatal complications in pregnant women with disorders of carbohydrate metabolism. *Molecular medicine*. 2017;(5):14-23. (In Russ.)]
17. Suhonen L, Teramo K. Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72(4):269-72.
 18. Martinez AE, Gonzales OM, Quinones GA, et al. Hyperinsulinemia in glucose-tolerant women with pre-eclampsia: A controlled study. *Am J Hypertens*. 1996;9:610-4.
 19. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, et al. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:1032-7.
 20. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol*. 2003;158(12):1148-53.
 21. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1134-8. doi: 10.1056/NEJM200010193431601.
 22. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al.; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-86. doi: 10.1056/NEJMoa042973.
 23. HAPO Study Cooperative Research Group. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943.
 24. Schneider S, Freerksen N, Röhrig S, et al. Gestational diabetes and preeclampsia — similar risk factor profiles? *Early Hum Dev*. 2012;88(3):179-84. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.004.
 25. Nerenberg KA, Johnson JA, Leung B, et al. Risks of gestational diabetes and preeclampsia over the last decade in a cohort of Alberta women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(11):986-94. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30786-6.
 26. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113(1):12-6.
 27. Yogev Y, Langer O. Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137(1):21-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.03.022.
 28. Shand AW, Bell JC, McElduff A, et al. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. *Diabet Med*. 2008;25(6):708-15. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02431.x.
 29. Stella CL, O'Brien JM, Forrester KJ, et al. The coexistence of gestational hypertension and diabetes: influence on pregnancy outcome. *Am J Perinatol*. 2008;25(6):325-9. doi: 10.1055/s-2008-1078758.
 30. Svare JA, Hansen BB. Perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:899-904.
 31. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al.; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003-15. doi: 10.1056/NEJMoa0707193.
 32. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, et al. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(1):118-24. doi: 10.1016/j.ajog.2005.03.018.
 33. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al.; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992-1005. doi: 10.1056/NEJMoa055352.
 34. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006;12(6):642-9. doi: 10.1038/nm1429.
 35. Stepan H, Geide A, Faber R. Soluble fms-like tyrosine kinase 1. *N Engl J Med*. 2004;351:2241-2. doi: 10.1056/NEJM200411183512123.
 36. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):58.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
 37. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(2):132-44. doi: 10.3109/14767058.2013.806905.
 38. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(11):1021-38. doi: 10.3109/14767050902994754.
 39. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672-83. doi: 10.1056/NEJMoa031884.
 40. 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 pregestational diabetes and preeclampsia: angiogenic markers in preeclampsia and pre-existing diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):375-7. doi: 10.2337/dc06-1514.
 41. Yu Y, Jenkins AJ, Nankervis AJ, et al. Anti-angiogenic factors and pre-eclampsia in type 1 diabetic women. *Diabetologia*. 2009;52(1):160-8. doi: 10.1007/s00125-008-1182-x.

42. Powers RW, Jeyabalan A, Clifton RG, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. 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.
43. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al.; Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial (DAPIT) Study Group. 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):3671-7. doi: 10.2337/dc13-0944.
44. 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):259-72. doi: 10.14670/HH-29.259.
45. Lappas M. Markers of endothelial cell dysfunction are increased in human omental adipose tissue from women with pre-existing maternal obesity and gestational diabetes. *Metabolism*. 2014;63(6):860-73. doi: 10.1016/j.metabol.2014.03.007.
46. Troncoso F, Acurio J, Herlitz K, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with increased pro-migratory activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 and reduced expression of vascular endothelial growth factor receptor 1. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182509. doi: 10.1371/journal.pone.0182509.
47. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(1):9-23. doi: 10.1080/14767050701830480.
48. Roberge S, Nicolaidis KH, Demers S, et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(5):491-9. doi: 10.1002/uog.12421.
49. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):402-14. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.
50. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al.; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416-41.
51. ACOG: Task Force on Hypertension in Pregnancy; Hypertension, Pregnancy-Induced-Practice Guideline, American College of Obstetrician and Gynecologist. Washington: Library of congress, 2013: WQ 244.
52. Wójtowicz A, Undas A, Huras H, et al. Aspirin resistance may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(3):334-9.
53. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110-120.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
54. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):121-128.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.016.
55. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):819-26. doi: 10.7326/M14-1884.
56. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2014. ISBN-13: 978-92-4-154833-5.
57. Redman CW. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart*. 2011;97(23):1967-9. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300949.
58. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice advisory on low-dose aspirin and prevention of preeclampsia: updated recommendations. 2016.
59. Garner PR. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet*. 1995;346:152-61.
60. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 1998;338(11):701-5. doi: 10.1056/NEJM199803123381101.

■ Адрес авторов для переписки (*Information about the author*)

Роман Викторович Капустин — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kapustin.roman@gmail.com.

Roman V. Kapustin — MD, PhD. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kapustin.roman@gmail.com.