# ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО И СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

© Р.В. Капустин[1,2]*, Е.В. Коптеева[2], О.Н. Аржанова[1,2], А.В. Тиселько[1], Н.Е. Андросова[1], Т.И. Опарина[1]

[1]НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

**ОБОСНОВАНИЕ.** Распространенность различных типов сахарного диабета (СД) во время беременности неуклонно растет. Гестационная гиперкоагуляция является физиологическим состоянием, однако беременность, протекающая на фоне СД, сопряжена с большим риском венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Несмотря на широкое освещение особенностей показателей системы гемостаза у женщин с СД вне беременности, аналогичных исследований у беременных с учетом различных типов СД и методов его коррекции недостаточно.

**ЦЕЛЬ.** Оценка показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с различными типами СД с учетом метода его коррекции.

**МЕТОДЫ.** Проведено обсервационное одноцентровое ретроспективное когортное исследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». В исследование вошли 1994 беременных, которые составили несколько групп сравнения в зависимости от типа СД и метода его коррекции, группу женщин с преэклампсией (ПЭ) и условно здоровых. Проводился анализ клинических и лабораторных данных амбулаторных и стационарных карт беременных женщин, находящихся на диспансерном учете, при сроке 28–32 нед в период с 2012 по 2017 гг. Для исследования использовалась периферическая венозная кровь, взятая у беременных натощак при сроке 28–32 нед. За первичную конечную точку исследования принимали показатели содержания фибриногена, протромбинового индекса, тромбинового времени, активированного парциального тромбопластинового времени, международного нормализованного отношения, антитромбина III, D-димера, фактора Виллебранда и фибронектина. Дополнительно оценивалась частота развития венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности и в течение 6 нед после родов, гестационной артериальной гипертензии, ПЭ, задержки развития плода, преждевременных родов, случаи антенатальной гибели плода.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** У беременных с различными типами СД и ПЭ по сравнению со здоровыми женщинами наблюдается состояние патологической гиперкоагуляции, характеризующееся увеличением содержания и активацией следующих показателей в крови: фибриноген, степень и скорость агрегации тромбоцитов, D-димер, гомоцистеин, фактор Виллебранда и фибронектин. В то же время содержание антитромбина III было значимо снижено у пациенток с СД. При проведении корреляционного анализа установлена прямая связь между содержанием изученных факторов со степенью гликемических нарушений и частотой основных акушерских осложнений.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** СД и ПЭ ассоциированы со сдвигом системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции и гиперэкспрессией синтеза маркеров эндотелиальной дисфункции. При этом выраженность этих процессов может зависеть как от типа СД, так и выраженности метаболических нарушений. Наличие СД во время беременности требует особого внимания к показателям коагуляции, регулярного их мониторинга и при необходимости своевременного назначения профилактического лечения.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; гестационный сахарный диабет; система гемостаза; венозные тромбоэмболии, преэклампсия*

# THE HEMOSTATIC PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH DIFFERENT TYPES OF DIABETES MELLITUS

© Roman V. Kapustin[1,2]*, Ekaterina V. Kopteeva[2], Olga N. Arzhanova[1,2], Alena V. Tiselko[1], Nataliya E. Androsova[1], Tatiana I. Oparina[1]

[1]The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia
[2]St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** The prevalence of diabetes mellitus (DM) in pregnancy is on the rise. Despite that gestational hypercoagulability is a physiological condition, diabetic pregnancy is associated with a high risk of venous thromboembolic complications (VTEC). There are many surveys related to the hemostatic parameters in non-pregnant women, but studies in pregnant women are not enough.

© Endocrinology Research Centre, 2021
Received: 06.10.2020. Accepted: 18.03.2021

**AIMS:** To assess the coagulation and vascular-platelet hemostasis parameters in pregnant women with various types of diabetes mellitus, taking into account its correction method. The data were compared with these indicators in women with preeclampsia and healthy pregnant women at the same gestational age.

**MATERIALS AND METHODS:** An observational, single-center, retrospective cohort study was carried out at D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine. The study included 1994 pregnant women who presented several groups taking into account the type of DM and its correction method, a group of women with preeclampsia (PE), and healthy women. The analysis of clinical data was carried out at 28–32 gestational weeks from 2012 to 2017. The study's primary endpoint was taken as indicators of fibrinogen content, prothrombin index, thrombin time, activated partial thromboplastin time (APTT), and international normalized ratio (INR) antithrombin III, D-dimer, von Willebrand factor, and fibronectin. Additionally, the incidence of VTEC during pregnancy and within six weeks after delivery, gestational arterial hypertension, preeclampsia, fetal growth restriction, premature birth, and stillbirth cases was assessed.

**RESULTS:** in pregnant women with various types of diabetes mellitus and preeclampsia, a state of pathological hypercoagulation was observed compared to the control group. These changes were characterized by an increase and activation of the following blood parameters: fibrinogen, the degree and rate of platelet aggregation, D-dimer, homocysteine, von Willebrand factor, and fibronectin. At the same time, the content of antithrombin III was significantly reduced in patients with DM. Correlation analysis established a direct relationship between the range of the studied factors with the degree of glycemic control and the frequency of obstetric complications.

**CONCLUSIONS:** *D*iabetes mellitus in pregnancy is associated with a hypercoagulation condition and overexpression in the synthesis of endothelial dysfunction markers. Moreover, the severity of these processes depends on the type of DM and the severity of metabolic disorders. In diabetic pregnancy, exceptional attention to coagulation indicators, regular monitoring, and preventive treatment is required in order to improve the perinatal outcomes.

*KEYWORDS: diabetes mellitus; gestational diabetes mellitus; blood coagulation; thromboembolism, pre-eclampsia*

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой, нарушающей качество жизни и здоровья женщин репродуктивного возраста. Распространенность различных типов СД неуклонно растет и составляет 4–6% в мировой популяции [1]. По последним данным, общая численность пациентов с СД в России составила 3,12% населения [2]. Вместе с ростом заболеваемости СД среди населения увеличивается и количество беременных женщин, страдающих различными формами нарушений углеводного обмена. Наиболее частым типом СД во время беременности является гестационный СД (ГСД). По данным ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), его распространенность за последние 20 лет выросла в 4–5 раз и на сегодняшний день составляет 14–16% среди всех беременных женщин [3].

Нарушения углеводного обмена во время беременности ассоциированы с увеличением частоты как материнских (преэклампсия (ПЭ), тромбоэмболии, риск кесарева сечения), так и перинатальных (макросомия, дистоция плечиков, мертворождение) осложнений [4]. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) считаются одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности. ВТЭО также ассоциированы с инвалидизацией, повышенным риском повторных тромбоэмболических эпизодов и снижением качества жизни, что требует своевременного выявления групп риска данной патологии и назначения профилактического лечения [5].

Сочетанное воздействие различных факторов может увеличивать риск ВТЭО в несколько раз, что отражается в различных стратификационных шкалах. Показано, что такие состояния, как избыточный вес и ожирение, прегестационные типы СД, возраст старше 35 лет повышают риск развития ВТЭО [6]. Согласно исследованию O'Shaughnessy и соавт. [7], большая часть беременных имеют как минимум 1 фактор риска (78%), а более 40% — множественные факторы риска ВТЭО.

Гомеостаз про- и антикоагулянтных факторов является одним из важнейших равновесных состояний в организме. Доказано, что при физиологически протекающей беременности это равновесие смещается в сторону гиперкоагуляции, а риск развития ВТЭО увеличивается в несколько раз [8, 9]. Этому способствуют физиологические изменения, происходящие во время беременности: снижение венозного возврата из нижних конечностей, сдавливание вен малого таза и нижней полой вены увеличенной маткой, снижение мобилизации, формирование эндотелиальной дисфункции и усиление синтеза факторов свертывания крови перед родами [10–12]. В то же время механизмы, лежащие в основе патогенеза СД, являются сложными и включают несколько путей, усугубляющих гиперкоагуляционное состояние.

Состояние гипергликемии, сопряженное с оксидативным стрессом, способствует образованию конечных продуктов гликирования (AGE), которые, взаимодействуя с собственными рецепторами (RAGE), стимулируют образование активных форм кислорода (ROS) [13]. В совокупности с высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6, IL-8), простагландинов и медиаторов (эндотелин-1, ADMA) это приводит к формированию эндотелиальной дисфункции, гиперреактивности тромбоцитов, увеличению продукции факторов коагуляции (TF, FVII, PAI-1, протромбин, фибриноген) и снижению активности маркеров фибринолитической системы (tPA) [14]. Разрушенный гликокаликсный слой эндотелиальной стенки, в свою очередь, стимулирует запуск каскада свертывания. Гипергликемия также усиливает гликирование белков, участвующих в фибринолизе, смещая их активность в сторону прокоагулянтного состояния [15].

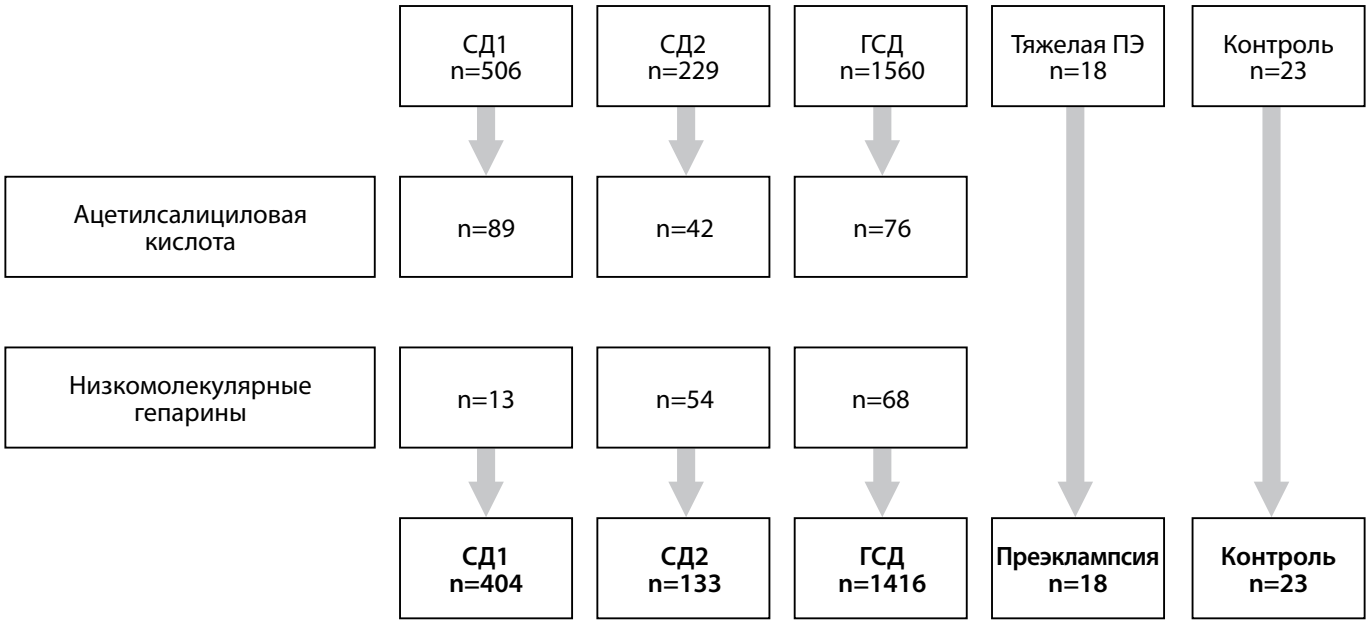


**Рис. 1.** Схема отбора пациентов для исследования.

**Примечание:** СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия.

Данные различных исследований, посвященных оценке системы гемостаза у беременных с СД, достаточно противоречивы. Sultan и соавт. [16] оценили влияние факторов риска на частоту возникновения ВТЭО у беременных женщин до и после родов. Было установлено, что СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) связан с повышенным риском развития ВТЭО, в то время как в послеродовом периоде более важное значение играет сопутствующее ожирение. Bleau и соавт. [17] также подтвердили данные о том, что СД1 является значимым фактором риска развития ВТЭО в процессе гестации. В другом исследовании показано, что риск венозной тромбоэмболии был выше у пациентов с прегестационными типами СД, но не в группе гестационного диабета, что объясняет наличие СД1 и СД2 как самостоятельных факторов риска ВТЭО [18]. Это подтверждено в работе Bai и соавт., продемонстрировавших увеличение риска ВТЭО у пациентов с СД в 1,4 раза [19].

Противоположные результаты опубликованы в исследовании Bell и соавт. [20]. Авторами установлено, что связь между СД1 и СД2 и риском развития ВТЭО либо отсутствует, либо незначительная. Gariani и соавт. [21] провели метаанализ проспективных когортных исследований, который продемонстрировал связь между СД и ВТЭО. Однако после корректировки отношения рисков эта связь оказалась статистически незначимой. Авторы делают вывод о том, что повышенный риск ВТЭО был больше обусловлен сопутствующими осложнениями, а не патогенетическим влиянием диабета. В большом ретроспективном когортном исследовании Won и соавт. [22] также не смогли обнаружить связь между ГСД и риском ВТЭО, однако значимая связь была обнаружена среди пациентов с гестационной артериальной гипертензией (гестацинная АГ).

На степень выраженности нарушения различных функциональных систем организма влияет не только наличие самого СД, но и длительность состояния гипергликемии, степень метаболических нарушений и, возможно, способы коррекции диабета. Учитывая противоречивость данных литературы и отсутствие детального анализа показателей гемостаза у беременных пациенток с различными типами СД, данное исследование представляется актуальным.

## ЦЕЛЬ

Оценка показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с различными типами СД с учетом метода его коррекции.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое ретроспективное когортное исследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».

На первом этапе методом сплошной выборки в исследование включены 2336 женщин. В дальнейшем, после исключения пациенток, которые получали антикоагулянтную и/или дезагрегантную терапию до 28 нед, в исследование вошли 1994 беременных, которые составили несколько групп сравнения в зависимости от типа СД и метода его коррекции, группу женщин с преэклампсией (ПЭ) и условно здоровых (рис. 1).

### Критерии соответствия

*Критерии включения в исследование:*

- наличие СД;
- одноплодная беременность.

*Критерии исключения из исследования:*

- указание на прием низкомолекулярных гепаринов или дезагрегантов до 28 нед;
- заболевания, определяющие симптоматический диабет: тиреотоксикоз, гиперадренокортицизм, соматотропинома, феохромоцитома;
- тяжелая соматическая патология;
- онкологические заболевания;
- многоплодная беременность.

#### Условия проведения и продолжительность исследования

Проводился анализ клинических и лабораторных данных амбулаторных и стационарных карт беременных женщин, находящихся на диспансерном учете в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» при сроке 28–32 нед в период с 2012 по 2017 гг. Верификация типа СД и необходимые способы его коррекции проводились на основании клинических рекомендаций [23].

С учетом неопределенности трактовки диагноза «наследственная тромбофилия» и крайне малой выборки пациенток, прошедших молекулярно-генетическое тестирование, мы не оценивали влияние данного фактора на результаты анализа.

#### Описание медицинского вмешательства

Для исследования использовалась периферическая венозная кровь, взятая у беременных натощак при сроке 28–32 нед.

Уровень гликемии определялся при помощи анализатора BIOSEN C-line EKF (Германия). Уровень гликированного гемоглобина определяли при помощи анализатора Bio-Rad D-10 (США).

Исследования показателей коагулограммы проводили с использованием коагулометра ACL-ELITE PRO (Instrumentation Laboratory, США) и реактивов HemosIL (Италия). Определяли следующие показатели коагуляционного звена гемостаза: концентрацию фибриногена, протромбиновый индекс (ПТИ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), уровень антитромбина III.

Содержание Д-димера и фактора Виллебранда в плазме крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием реактивов Technoclone (США). Данный метод предназначен для количественного определения концентраций указанных факторов в плазме. Определение уровня фибронектина производилось с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа. Агрегационная активность тромбоцитов исследовалась с применением анализатора агрегации тромбоцитов Chrono Log (США). Исследовали степень и скорость агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) в конечной концентрации 2 мкМ.

#### Основной исход исследования

За первичную точку принимали показатели содержания фибриногена, ПТИ, тромбинового времени, АПТВ, МНО, антитромбина III, D-димера, фактора Виллебранда и фибронектина.

#### Дополнительные исходы исследования

Оценивалась частота развития ВТЭО во время беременности и в течение 6 нед после родов, гестационной артериальной гипертензии, ПЭ, задержки развития плода, преждевременных родов, случаи антенатальной гибели плода.

#### Анализ в подгруппах

Подгруппы сравнения формировались на основании типа СД, метода его коррекции и с учетом режимов инсулинотерапии: метод постоянной подкожной инъекции инсулина (ППИИ), метод множественных инъекций инсулина (МИИ), диетотерапия:

- СД1 (ППИИ) — n=51.
- СД1 (МИИ) — n=353.
- СД2 (диета) — n=53.
- СД2 (инсулин) — n=80.
- ГСД (диета) — n=966.
- ГСД (инсулин) — n=450.

*Группа сравнения:*

- ПЭ — n=18.

*Контрольная группа:*

- Контроль — n=23.

#### Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург (выписка из протокола №4 от 25.05.2017 г.). Все пациентки подписывали информированное согласие для включение в исследование.

#### Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ SPSS V. 23.0 (США). Первоначальный расчет выборки проводился с учетом оценки генеральной совокупности жителей региона, доли признака и доверительной вероятности. Параметры распределения выборки оценивались при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для определения статистической значимости различий между количественными параметрами нормально распределенных данных исследуемых групп использовались дисперсионный анализ ANOVA и критерий Фишера (LSD). При непараметрическом распределении данных использовались критерий Краскела–Уоллиса, медианный тест и метод Данна. Статистическая обработка качественных признаков проводилась с применением критерия $\chi^2$. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона при нормально распределенных данных и Спирмена при непараметрическом распределении признаков. 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. Возраст женщин с СД2 и ГСД был выше по сравнению с другими группами ($p<0,001$). Наибольшие показатели прегестационного индекса массы тела (ИМТ) наблюдались у беременных с СД2: на диете — 32,7 кг/м$^2$, на инсулинотерапии — 33,7 кг/м$^2$. Данные достоверно отличались от показателей контрольной и других групп исследования (см. табл. 1). Средний уровень $HbA_{1c}$ был выше среди пациентов с СД1, а также у пациентов с СД2 и ГСД, получающих лечение инсулином. Показатели гликемии при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) были повышены у женщин, которые в дальнейшем получали инсулинотерапию. Интересно, что у беременных с ПЭ значения гликемии ПГТТ также были выше по сравнению с результатами контрольной группы (см. табл. 1). Это может подтверждать данные о значимом влиянии инсулинорезистентности на патогенез ПЭ.

При анализе структуры соматической патологии отмечено, что беременные с СД2 и ГСД имели большую частоту коморбидных состояний (артериальной гипертензии, варикозной болезни и ожирения) (см. табл. 1).

### Оценка первичных исходов исследования

При исследовании коагулограммы обнаружено, что уровни фибриногена были достоверно повышены у женщин с различными типами СД и ПЭ по сравнению с группой контроля (p=0,0001). При этом наблюдалось значимое увеличение данного показателя у беременных с более выраженными метаболическими нарушениями (МИИ и на инсулинотерапии) (табл. 2). Не было получено значимых различий при оценке показателей тромбинового времени, ПТИ, МНО и АПТВ. Отмечалось значимое снижение уровня антитромбина III у пациентов с различными типами СД и ПЭ по сравнению с группой контроля (p=0,0001). Противоположная тенденция отмечалась при оценке уровня Д-димера, его значения были достоверно выше при осложненной беременности, а максимум отмечался у пациентов с СД1 на МИИ (1029,0 мкг/мл). Скорость агрегации тромбоцитов была также повышена у пациентов с СД и ПЭ (p=0,037). Уровень гомоцистеина в III триместре был максимальным у пациентов с СД1 (8,0 в группе ППИИ, 8,61 — в группе МИИ) и повышен по сравнению с контролем. Уровни фактора Виллебранда (vWF) и фибронектина демонстрировали схожую тенденцию и были повышены в группах СД и ПЭ, а максимальные значения обоих факторов отмечались в группах СД1 на МИИ и СД2 на инсулине (табл. 2, 3).

### Оценка дополнительных исходов исследования

Случаи ВТЭО различной локализации (глубоких и поверхностных вен голеней, геморроидальных узлов) с наибольшей частотой наблюдались у пациенток с СД2 (диета — 5,7%, инсулинотерапия — 7,5%). Это отличалось от показателей как других групп СД, и группы контроля, где случаев ВТЭО не наблюдалось. Материнской смертности от причин ВТЭО в исследуемых группах не было.

Наибольшая частота преждевременных родов (ПР) наблюдалась у пациенток с СД1 (21,6–23%) и с тяжелой ПЭ (22,2%). Примерно в каждом пятом случае (18,7%) ПР произошли у женщин с СД2, получавших инсулинотерапию. У пациенток с ГСД частота ПР была ниже по сравнению с другими типами СД и приближалась к общепопуляционной в стране (табл. 1).

Гипертензивные нарушения и ПЭ значимо чаще встречались в группах пациенток с СД1 и СД2. При этом отмечено, что более тяжелые формы ПЭ наблюдались у женщин с более выраженными метаболическими нарушениями, потребовавшими назначения инсулинотерапии (табл. 1). Задержка развития плода (ЗРП) закономерно чаще наблюдалась у пациенток с тяжелой ПЭ (22,2%) и СД2 на инсулинотерапии (12,5%). У 2 женщин из группы СД1 (МИИ) и у 1 с СД2 произошла антенатальная гибель плода (средний срок — 31 нед). Беременность у женщин из группы контроля не осложнилась ни гипертензивными нарушениями, ни ЗРП.

### Дополнительные результаты исследования

При проведении корреляционного анализа установлена прямая связь между уровнями фибриногена и $HbA_{1c}$ (r=0,68), тяжелой ПЭ (r=0,41), ПР (r=0,41) и слабая — с уровнем гликемии натощак при ПГТТ (r=0,12) у женщин с ГСД и ЗРП (r=0,15). Прямая умеренная корреляционная связь наблюдалась между показателями $HbA_{1c}$ и vWF (r=0,25), фибронектином (r=0,43). Менее выраженная корреляция установлена между значениями Д-димера и частотой акушерских осложнений (тяжелая ПЭ (r=0,21), ЗРП (r=0,13), степени и скорости агрегации тромбоцитов и гестационной АГ (r=0,15, 0,37) (табл. 3). Обратная связь обнаружена между показателями антитромбина III и уровнем $HbA_{1c}$ (r=-0,52), гликемией ПГТТ натощак (r=-0,16), тяжелой ПЭ (r=- 0,54), ЗРП (r=-0,29) и ПР (r=-0,23). Содержание гомоцистеина имело положительную корреляцию со значениями гликемии ПГТТ натощак (r=0,28) и частотой ЗРП (r=0,29) (табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования установлено, что любой тип СД во время беременности ассоциирован с активацией прокоагулянтной системы гемостаза и гиперэкспрессией синтеза факторов эндотелиальной дисфункции. Это подтверждается повышением уровней следующих показателей: фибриноген, степень и скорость агрегации тромбоцитов, D-димер, гомоцистеин, vWF и фибронектин. В то же время антитромбин III значительно снижался у данных пациентов.

Полученные данные сопоставимы с данными других исследований. В них было показано, что гипергликемия, гликозилирование мембранных белков и дислипидемия приводят к целому каскаду патологических процессов: увеличению степени агрегации тромбоцитов, повышению экспрессии молекул адгезии (ICAM и VCAM, P-селектин), угнетению процессов фибринолиза [24, 25]. Впоследствии формируется состояние «тромботической готовности». Длительное нахождение в условиях гипергликемии играет важную роль в формировании эндотелиальной дисфункции и развитии сосудистых осложнений [26]. Отмечено, что уровни нескольких эндотелиальных, воспалительных и прокоагулянтных биомаркеров, таких как vWF, IL-6, TNF-α, D-димер и PAI-1, увеличиваются у пациентов с диабетом, имеющих микро- и макрососудистые осложнения, включая ретинопатию, нефропатию и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [27].

Фибриноген является ключевым фактором прокоагулянтной системы гемостаза, определяющим тромбогенный потенциал. Нами выявлены значимые различия между исследуемыми группами. При этом наибольшие показатели содержания данного протеина регистрировались у женщин с более выраженными метаболическими нарушениями, потребовавшими назначения инсулинотерапии при ГСД и СД2. Показатели фибриногена напрямую коррелировали с $HbA_{1c}$ и уровнем гликемии натощак при проведении ПГТТ. Это соответствует данным других исследований и подтверждает связь между увеличением уровня гликемии и данного протеина [28, 29]. Bronisz и соавт. [30] на когорте беременных женщин с СД1 продемонстрировали, что отмечалось

**Таблица 1.** Клиническая характеристика исследуемых групп

| Группы | СД1 | | СД2 | | ГСД | | Преэклампсия n=18 | Контроль n=23 | F | p-level |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Варианты** | **ППИИ n=51** | **МИИ n=353** | **Диета n=53** | **Инсулин n=80** | **Диета n=966** | **Инсулин n=450** | | | | |
| Возраст, лет (95% ДИ) | 28,7 (26,1–31,2) | 28,3 (25,9–31,2) | 33,6 (29,7–36,8) | 33,9 (30,1–36,2) | 31,2 (29,7–34,5) | 31,2 (28,9–34,5) | 28,4 (26,7–29,4) | 30,76 (28,7–33,2) | 12,3 | 0,0001 |
| ИМТ, кг/м$^2$ (95% ДИ) | 25,1 (23,4–27) | 26,4 (24,2–26,2) | 32,7 (30,1–33,2) | 33,7 (31,5–35,6) | 28,4 (26,6–30,1) | 28,8 (27,5–30,2) | 27,45 (25,3–30,1) | 24,04 (22,3–25,8) | 14,3 | 0,0001 |
| $HbA_{1c}$ III триместр, % (95% ДИ) | 6,36 (5,9–6,6) | 6,87 (6,3–7,0) | 5,57 (5,3–5,8) | 6,23 (5,9–6,4) | 5,56 (5,21–5,67) | 6,05 (5,6–6,3) | – | 4,9 (4,4–5,2) | 19,2 | 0,0001 |
| ПГТТ, ммоль/л | | | | | | | | | | |
| Натощак , ммоль/л (95% ДИ) | – | – | – | – | 4,92 (4,8–5,02) | 5,18 (5,06–5,29) | 4,8 (4,62–5,01) | 4,1 (3,7–4,3) | 7,2 | 0,01 |
| 1 ч, ммоль/л (95% ДИ) | – | – | – | – | 9,9 (9,6–10,1) | 10,1 (9,8–10,3) | 8,18 (7,54–9,2) | 6,3 (5,8–6,6) | 8,3 | 0,01 |
| 2 ч, ммоль/л (95% ДИ) | – | – | – | – | 8,7 (8,6–9,1) | 8,9 (8,4–9,5) | 7,92 (6,54–8,15) | 5,8 (5,3–6,1) | 10,1 | 0,0001 |
| ***Сопутствующая соматическая патология*** | | | | | | | | | $\chi^2$ | |
| Варикозная болезнь, n (%) | 6 (11,8) | 39 (9,05) | 13 (24,5) | 22 (27,5) | 166 (17,3) | 101 (22,4) | 2 (11,1) | 3 (13,0) | 34,5 | 0,0001 |
| Хроническая артериальная гипертензия, n (%) | 2 (3,9) | 25 (7,1) | 9 (16,9) | 16 (20) | 46 (4,1) | 18 (3,6) | 3 (16,7) | 0 (0) | 76,6 | 0,0001 |
| Избыток массы тела, n (%) | 22 (43,1) | 141 (39,9) | 13 (24,5) | 17 (21,3) | 391 (40,5) | 157 (37,1) | 8 (44,4) | 4 (17,4) | 63,45 | 0,0001 |
| Ожирение 1, n (%) | 6 (11,8) | 56 (15,9) | 13 (24,5) | 23 (30) | 241 (25) | 111 (24,6) | 2 (11,1) | 0 (0) | 28,1 | 0,0001 |
| Ожирение 2, n (%) | 1 (1,9) | 10 (2,8) | 11 (22,2) | 22 (28,6) | 85 (8,8) | 41 (9,1) | 2 (11,1) | 0 (0) | 107,5 | 0,0001 |
| Ожирение 3, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 7 (13,2) | 15 (18,7) | 19 (1,97) | 13 (2,89) | 0 (0) | 0 (0) | 132,2 | 0,0001 |
| Венозные тромбоэмболии, n (%) | 1 (1,9) | 10 (2,8) | 3 (5,7) | 6 (7,5) | 3 (0,3) | 4 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) | 76,3 | 0,0001 |
| ***Гестационные осложнения*** | | | | | | | | | | |
| Преждевременные роды, n (%) | 11 (21,6) | 83 (23,5) | 7 (13,2) | 15 (18,7) | 78 (7,04) | 51 (10,1) | 4 (22,2) | 1 (4,3) | 42,6 | 0,0001 |

*Окончание таблицы 1*

| Группы | СД1 | | СД2 | | ГСД | | Преэклампсия n=18 | Контроль n=23 | F | p-level |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Варианты** | **ППИИ n=51** | **МИИ n=353** | **Диета n=53** | **Инсулин n=80** | **Диета n=966** | **Инсулин n=450** | | | | |
| Гестационная АГ, n (%) | 1 (1,9) | 15 (4,25) | 1 (1,9) | 2 (2,5) | 66 (5,9) | 42 (8,3) | 0 (0) | 1 (4,3) | 7,2 | 0,001 |
| Умеренная ПЭ, n (%) | 9 (17,6) | 40 (11,3) | 11 (20,7) | 15 (18,7) | 115 (10,3) | 50 (9,9) | 7 (38,8) | 1 (4,3) | 15,3 | 0,0001 |
| Тяжелая ПЭ, n (%) | 3 (5,9) | 42 (11,9) | 8 (15,1) | 13 (16,2) | 47 (4,2) | 25 (5,0) | 11 (61,1) | 0 (0) | 82,4 | 0,0001 |
| Задержка развития плода, n (%) | 2 (3,9) | 15 (4,25) | 5 (9,4) | 10 (12,5) | 69 (6,2) | 32 (6,4) | 4 (22,2) | 0 (0) | 62,1 | 0,0001 |
| Антенатальная гибель плода, n (%) | 0 | 2 (0,57) | 0 (0) | 1 (1,25) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4,11 | 0,001 |

**Примечания:** СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПЭ — преэклампсия; ППИИ — постоянная подкожная инъекция инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина; ИМТ — индекс массы тела; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал.

**Таблица 2.** Показатели коагуляционного звена гемостаза в исследуемых группах

| Варианты | СД1 | | СД2 | | ГСД | | Преэклампсия n=18 | Контроль n=23 | F | p-level |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **ППИИ n=51** | **МИИ n=353** | **Диета n=53** | **Инсулин n=80** | **Диета n=966** | **Инсулин n=450** | | | | |
| Фибриноген, г/л (95% ДИ) | 5,01 (4,67–5,28) | 5,41 (4,72–6,9) | 4,98 (4,74–5,21) | 5,22 (5,03–5,41) | 4,5 (4,11–5,3) | 5,22 (5,16–5,29) | 5,56 (4,33–5,79) | 4,19 (3,5–4,8) | 4,17 | **0,09** |
| Тромбиновое время, с (95% ДИ) | 13,14 (12,50–14,78) | 15,14 (14,50–15,78) | 13,77 (13,13–14,41) | 14,11 (12,93–15,29) | 14,3 (14,11–14,5) | 14,42 (14,13–14,71) | 14,5 (8,14–20,85) | 14,0 (13,2–14,4) | 1,69 | 0,5 |
| Протромбиновый индекс, % (95% ДИ) | 126,2 (121,0–131,4) | 123,81 (121,65–125,98) | 108,19 (102,88–113,49) | 120,05 (116,18–123,91) | 121,18 (120,01–122,36) | 128,40 (126,74–130,06) | 124,33 (113,27–135,39) | 119,56 (111,57–127,55) | 2,88 | 0,3 |
| Индекс АПТВ (95% ДИ) | 0,90 (0,88–0,91) | 0,89 (0,86–0,92) | 0,96 (0,94–0,97) | 0,92 (0,91–0,93) | 0,94 (0,90–0,96) | 0,88 (0,87–0,88) | 0,91 (0,87–0,95) | 0,91 (0,87–0,95) | 0,19 | 0,9 |
| МНО (95% ДИ) | 0,90 (0,88–0,91) | 0,91 (0,90–0,91) | 0,95 (0,94–0,97) | 0,92 (0,91–0,93) | 0,91 (0,90–0,91) | 0,88 (0,87–0,88) | 0,91 (0,87–0,95) | 0,91 (0,87–0,95) | 1,2 | 0,6 |
| Антитромбин III, % (95% ДИ) | 86,6 (79,6–93,5) | 76,6 (63,6–94,57) | 92,8 (86,42–99,3) | 87,5 (80,3–94,6) | 88,2 (85,8–90,7) | 79,9 (76,0–83,9) | 87,1 (73,5–100,7) | 95,8 (89,5–102,1) | 4,62 | **0,001** |
| Д-димер, нг/мл (95% ДИ) | 715,1 (275,9–1154,2) | 1029,0 (455,1–1602,8) | 665,6 (524,4–806,7) | 845,6 (492,7–998,5) | 668,7 (612,1–725,4) | 720,9 (593,3–848,5) | 744,8 (528,6–961,1) | 525,8 (383,3–668,4) | 13,3 | **0,001** |

**Примечания:** СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ГСД — гестационный сахарный диабет; ППИИ — постоянная подкожная инъекция инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина; АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализированное отношение; ДИ — доверительный интервал.

**Таблица 3.** Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в исследуемых группах

| | СД1 | | СД2 | | ГСД | | Преэклампсия n=18 | Контроль n=23 | F | p-level |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ППИИ n=51 | МИИ n=353 | Диета n=53 | Инсулин n=80 | Диета n=966 | Инсулин n=450 | | | | |
| Степень агрегации тромбоцитов, % (95% ДИ) | 72,9 (66,1–79,7) | 77,2 (72,2–82,1) | 76,5 (69,0–84,1) | 80,1 (74,3–85,9) | 75,1 (72,0–78,1) | 83,5 (76,1–91,1) | 79,71 (47,4–92,1) | 60,3 (53,4–57,2) | 3,1 | **0,03** |
| Скорость агрегации тромбоцитов, % (95% ДИ) | 70,8 (62,6–79,1) | 75,8 (68,6–83,1) | 75,2 (64,7–85,7) | 70,75 (61,3–80,1) | 71,6 (67,9–75,2) | 85,3 (75,2–95,4) | 86,5 (67,5–95,5) | 69,5 (57,9–80,9) | 3,3 | **0,03** |
| | **n=22** | **n=30** | **n=10** | **n=22** | **n=36** | **n=36** | **n=17** | **n=15** | | |
| Гомоцистеин, мкмоль/л (95% ДИ) | 8,0 (7,2–10,8) | 8,6 (7,87–10,3) | 7,3 (4,5–10,2) | 7,9 (5,8–8,1) | 6,4 (5,7–7,2) | 6,4 (5,2–7,5) | 7,1 (5,4–8,8) | 5,2 (4,6–5,7) | 4,6 | **0,007** |
| Фактор Виллебранда, МЕ/мл (95% ДИ) | 2,7 (2,5–3,2) | 2,9 (2,6–3,4) | 2,1 (1,8–2,7) | 2,8 (2,3–3,3) | 2,1 (1,7–2,5) | 2,3 (2,1–2,5) | 2,5 (1,5–3,6) | 1,8 (1,8–2,8) | 4,0 | **0,004** |
| Фибронектин, мкг/мл (95% ДИ) | 225,6 (156,7–342,) | 322,84 (300,5–444,1) | 197,2 (104,6–209,7) | 315,2 (241,8–488,5) | 116,32 (88,03–144,61) | 203,02 (187,4–218,63) | 177,6 (118,76–256,44) | 114,48 (78,6–150,33) | 3,0 | **0,005** |

**Примечания:** СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ГСД — гестационный сахарный диабет; ППИИ — постоянная подкожная инъекция инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина.

**Таблица 4.** Корреляционный анализ в исследуемых группах

| | $HbA_{1c}$ | ПГТТ_н | ПГТТ_1 | ПГТТ_2 | Гестационная АГ | Умеренная преэклампсия | Тяжелая преэклампсия | ЗРП | ПР |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Фибриноген | 0,68** | 0,12* | 0,02 | 0,05 | 0,01 | 0,02 | 0,52** | 0,16* | 0,41** |
| Антитромбин III | -0,52** | -0,16* | -0,19 | -0,14 | -0,02 | -0,01 | -0,54** | -0,29** | -0,23* |
| Д-димер | 0,12 | 0,02 | 0,15 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,21* | 0,13* | 0,22 |
| Степень агрегации тромбоцитов | 0,15 | 0,04 | 0,06 | 0,08 | 0,15* | 0,06 | 0,19* | 0,02 | 0,04 |
| Скорость агрегации тромбоцитов | 0,03 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,37* | 0,05 | 0,029 | 0,06 | 0,05 |
| Гомоцистеин | 0,01 | 0,28* | 0,003 | 0,03 | 0,03 | 0,06 | 0,12 | 0,29* | 0,12 |
| Фактор Виллебранда | 0,25** | 0,04 | 0,09 | 0,02 | 0,01 | 0,07 | 0,12 | 0,03 | 0,13 |
| Фибронектин | 0,43** | 0,18 | 0,098 | 0,143 | 0,012 | 0,061 | 0,21* | 0,147 | 0,1 |

**Примечания: *p<0,05** — достоверная корреляционная связь; **** p<0,001** — достоверная корреляционная связь. ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; АГ — артериальная гипертензия; ЗРП — задержка развития плода; ПР — преждевременные роды.

нарастание уровня фибриногена, tPA и PAI-1 со сроком гестации. У пациентов с СД1 без сосудистых осложнений и с хорошим метаболическим контролем концентрации фибриногена, tPA и изменения в активности PAI-1 аналогичны тем, что обнаруживаются у пациентов с физиологически протекающей беременностью. В то же время увеличение данных показателей при наличии микроангиопатии свидетельствует о повреждении эндотелиальных клеток [30]. Tarim и соавт. [31] также выявили связь между показателями содержания фибриногена с ИМТ и степенью инсулинорезистентности. Дополнительно авторами было показано, что беременные с ГСД и нарушением толерантности к глюкозе имеют более высокие уровни гомоцистеина по сравнению с женщинами без нарушений углеводного обмена [31].

D-димер, образуясь в результате активации коагуляционной и фибринолитической систем, служит косвенным маркером риска тромбообразования. Нами установлено его значимое повышение у пациенток с СД и ПЭ. Baboolall и соавт. [32] подтвердили, что концентрация D-димера постепенно увеличивается с увеличением срока беременности, характеризуя процессы физиологической гиперкоагуляции. В другом исследовании те же авторы показали, что уровень D-димера при ГСД значимо повышается в III триместре [33]. Lucena и соавт. [34] обнаружили, что уровень D-димера был повышен в 30–34 нед у женщин, у которых в дальнейшем развилась ПЭ. Активация коагуляционной системы при ПЭ происходит на ранней стадии заболевания, поэтому увеличение уровня D-димера может произойти до клинических проявлений, что свидетельствует о его возможной прогностической роли при данном осложнении беременности [35].

Полученные результаты Zbigniew и соавт. [36] демонстрируют, что повреждение эндотелия сосудов, выражающееся в повышении уровня фибронектина в плазме, представляет собой состояние, характерное для ПЭ, предшествующей ее клиническому проявлению. Интересно, что повышение уровня фибронектина в I триместре может быть прогностическим фактором развития ГСД с уровнями чувствительности 81% и специфичности 90% [37]. В нашем исследовании уровень фибронектина был повышен у всех пациентов с СД.

vWF — сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Повышенные уровни vWF являются индикатором повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях и предикторами острых тромботических явлений [38]. В исследовании Liu и соавт. [26] уровни vWF и D-димер были достоверно повышены у пациентов с ГСД по сравнению с контрольной группой. Максимальные уровни данных маркеров в нашем исследовании отмечались у пациентов с СД1. Это говорит о наибольшей выраженности эндотелиальной дисфункции, что подтверждается наличием в этой группе сосудистых осложнений и высокого риска развития ПЭ.

В своем исследовании Gorar и соавт. [28] оценивали параметры гемостаза у пациенток с ГСД. Было выявлено, что содержание протромбина и ПТИ значительно ниже у пациентов с ГСД по сравнению с контрольной группой. В то же время уровни фибриногена и плазминогена были повышены в этой группе по сравнению с контрольной. Dong и соавт. [29] показали, что у женщин с ГСД наблюдалось укорочение тромбинового времени и АПТВ, повышение уровня фибриногена в крови, однако все показатели находились в пределах референсных значений, что свидетельствует лишь о тенденции к гиперкоагуляции у данных пациентов. Fu и соавт. [39] установили, что существует значительная разница в уровнях супероксиддисмутазы (SOD) и АПТВ между контрольной группой и пациентами с СД2. Укороченные значения АПТВ могут отражать состояние гиперкоагуляции, которое связано с повышенным риском тромбоза и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. Была обнаружена обратная корреляционная связь между показателями SOD в сыворотке крови и показателями D-димера и АПТВ [40].

Ранее нами был проведен анализ показателей системы гемостаза только у беременных с СД1 с различными режимами инсулинотерапии (ППИИ и МИИ). Было показано, что у беременных с СД1, использующих ППИИ, до начала коррекционной терапии уровни фибриногена, D-димера, vWF, скорость агрегации тромбоцитов были значимо ниже соответствующих показателей в группе больных, использующих МИИ [41].

Сильной стороной данного исследования является анализ большой выборки беременных женщин с различными типами СД. Отдельно оценивались способ коррекции и режим инсулинотерапии СД. Ограничения настоящего исследования включают в себя относительно небольшой объем выборки отдельных показателей. Кроме того, на уровни коагуляционных маркеров могли оказывать влияние сопутствующие заболевания (наследственная тромбофилия, варикозная болезнь, АГ, а также сосудистые осложнения СД).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты убедительно доказали, что СД ассоциирован со сдвигом системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. При этом выраженность этих процессов может зависеть как от типа СД, так и выраженности метаболических нарушений. Наличие СД во время беременности требует особого внимания к показателям коагуляции, регулярного их мониторинга и при необходимости своевременного назначения профилактического лечения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в рамках выполнения фундаментальных научных исследований (номер темы госрегистрации АААА-А19-119030490046-1).

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

**Участие авторов:** Капустин Р.В. — создание концепции, написание статьи, редактирование; Коптеева Е.В. — создание концепции, написание статьи, редактирование; Аржанова О.Н. — написание статьи, редактирование; Тиселько А.В. — написание статьи, редактирование; Андросова Н.Е. — выполнение лабораторных исследований; Опарина Т.И. — выполнение лабораторных исследований. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES


1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
2. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Ter Arkh*. 2019;91(10):4-13. doi: https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364
3. Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-e64.
4. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(11):743-754. doi: https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405
6. Ewins K, Ní Ainle F. VTE risk assessment in pregnancy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(2):183-192. doi: https://doi.org/10.1002/rth2.12290
7. O'Shaughnessy F, Donnelly JC, Bennett K, et al. Prevalence of postpartum venous thromboembolism risk factors in an Irish urban obstetric population. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1875-1885. doi: https://doi.org/10.1111/jth.14568
8. Silva-Reyna P. Enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo. *Rev Mex Anestesiol*. 2020;43(1):41-47. doi: https://doi.org/10.35366/CMA201G
9. Christiansen LR, Collins KA. Pregnancy-Associated Deaths. *Am J Forensic Med Pathol*. 2006;27(1):11-19. doi: https://doi.org/10.1097/01.paf.0000203154.50648.33
10. Kevane B, Donnelly J, D'Alton M, et al. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review. *J Perinat Med*. 2014;42(4). doi: https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0207
11. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology*. 2014;2014(1):387-392. doi: https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.387
12. Egan K, O'Connor H, Kevane B, et al. Elevated plasma TFPI activity causes attenuated TF-dependent thrombin generation in early onset preeclampsia. *Thromb Haemost*. 2017;117(08):1549-1557. doi: https://doi.org/10.1160/TH16-12-0949
13. Nowotny K, Jung T, Höhn A, et al. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*. 2015;5(1):194-222. doi: https://doi.org/10.3390/biom5010194
14. Díaz-Pérez FI, Hiden U, Gauster M, et al. Post-transcriptional down regulation of ICAM-1 in feto-placental endothelium in GDM. *Cell Adh Migr*. 2016;10(1-2):18-27. doi: https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1127467
15. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1663-1669. doi: https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x
16. Sultan AA, Tata LJ, West J, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*. 2013;121(19):3953-3961. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-469551
17. Bleau N, Patenaude V, Abenhaim HA. Risk of Venous Thromboembolic Events in Pregnant Patients with Autoimmune Diseases. *Clin Appl Thromb*. 2016;22(3):285-291. doi: https://doi.org/10.1177/1076029614553023
18. Son KH, Lim N-K, Lee J-W, et al. Comparison of maternal morbidity and medical costs during pregnancy and delivery between patients with gestational diabetes and patients with pre-existing diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(4):477-486. doi: https://doi.org/10.1111/dme.12656
19. Bai J, Ding X, Du X, Zhao X, et al. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2015;135(1):90-95. doi: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.003
20. Bell EJ, Folsom AR, Lutsey PL, et al. Diabetes mellitus and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;111:10-18. doi: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.019
21. Gariani K, Mavrakanas T, Combescure C, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis of case–control and cohort studies. *Eur J Intern Med*. 2016;28:52-58. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.001
22. Won HS, Kim DY, Yang MS, et al. Pregnancy-Induced Hypertension, But Not Gestational Diabetes Mellitus, Is a Risk Factor for Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Korean Circ J*. 2011;41(1):23. doi: https://doi.org/10.4070/kcj.2011.41.1.23
23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №S1. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/DM221S1
24. Wieczór R, Wieczór AM, Kulwas A, Rość D. Type 2 Diabetes and Cardiovascular Factors Contrasted with Fibrinolysis Disorders in the Blood of Patients with Peripheral Arterial Disease. *Medicina (B Aires)*. 2019;55(7):395. doi: https://doi.org/10.3390/medicina55070395
25. Kim JH, Bae HY, Kim SY. Clinical Marker of Platelet Hyperreactivity in Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2013;37(6):423. doi: https://doi.org/10.4093/dmj.2013.37.6.423
26. Liu BY, Jian YL, Zhong M, et al. Value of Coagulation Function and Fibrinolytic System Assessment in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Nan Fang Yi Ke Da XueXue Bao*. 2007;27(1):35-37.
27. Domingueti CP, Dusse LMS, Carvalho MDG, et al. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications*. 2016;30(4):738-745. doi: https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018
28. Gorar S, Alioglu B, Ademoglu E, et al. Is There a Tendency for Thrombosis in Gestational Diabetes Mellitus? *J Lab Physicians*. 2016;8(2):101-105. doi: https://doi.org/10.4103/0974-2727.180790
29. Dong C, Gu X, Chen F, et al. The variation degree of coagulation function is not responsible for extra risk of hemorrhage in gestational diabetes mellitus. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(4). doi: https://doi.org/10.1002/jcla.23129
30. Bronisz A, Rosc D, Bronisz M, et al. Coagulation and fibrinolysis variables in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Med Sci Monit*. 2008;14(11):574-579.
31. Tarim E, Bagis T, Kilicdag E, et al. Elevated plasma homocysteine levels in gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(6):543-547. doi: https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00540.x
32. Baboolall U, Zha Y, Gong X, et al. Variations of plasma D-dimer level at various points of normal pregnancy and its trends in complicated pregnancies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15903. doi: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000015903
33. Bellart J, Gilabert R, Fontcuberta J, et al. Coagulation and Fibrinolysis Parameters in Normal Pregnancy and in Gestational Diabetes. *Am J Perinatol*. 1998;15(08):479-486. doi: https://doi.org/10.1055/s-2007-994069
34. Lucena FC, Lage EM, Teixeira PG, et al. Longitudinal assessment of D-dimer and plasminogen activator inhibitor type-1 plasma levels in pregnant women with risk factors for preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(1):58-63. doi: https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1577435.
35. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium — a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2):233.e1-233.e7. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.08.041
36. Celewicz Z, Miazgowski T. Plasma fibronectin in pregnancy complicated by diabetes mellitus and preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2008;79(7):472-476.
37. Rasanen JP, Snyder CK, Rao PV, et al. Glycosylated Fibronectin as a First-Trimester Biomarker for Prediction of Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):586-594. doi: https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a0c88b
38. Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008;117(11):1449-1459. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722827.
39. Fu G, Yan Y, Chen L, et al. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time and Increased Superoxide Dismutase Levels Are Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(4):469-477.

40. Sapkota B, Shrestha SK, Poudel S. Association of activated partial thromboplastin time and fibrinogen level in patients with type II diabetes mellitus. *BMC Res Notes*. 2013;6(1):485. doi: https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-485
41. Тиселько А.В. Сравнительный анализ эффективности различных режимов инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа во время беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2012. — №1. — С. 90-95. [Tisel'ko AV. Sravnitel'nyj analiz effektivnosti razlichnyh rezhimov insulinoterapii saharnogo diabeta 1 tipa vo vremya beremennosti. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2012;1:90-95. (in Russ.)].

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

***Капустин Роман Викторович**, к.м.н. [**Roman V. Kapustin**, MD, PhD]; адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 [address: 3 Saint Petersburg, Mendeleyevskaya line, 199034 Russian Federation]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2783-3032; Researcher ID: G-3759-2015; eLibrary SPIN: 7300-6260; e-mail: kapustin.roman@gmail.com

**Коптеева Екатерина Вадимовна**, клинический ординатор [Ekaterina V. Kopteeva, clinical resident]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9328-8909; eLibrary SPIN: 9421-6407; e-mail: ekaterina_kopteeva@bk.ru
**Аржанова Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор [Olga N. Arzhanova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3059-9811; eLibrary SPIN: 7910-6039; e-mail: olga_arjanova@mail.ru
**Тиселько Алена Викторовна**, к.м.н. [Alena V. Tiselko, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2512-833X; eLibrary SPIN: 9010-7276; e-mail: alenadoc@mail.ru
**Андросова Наталия Евгеньевна** [Nataliia E. Androsova]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2512-833X; e-mail: androsova_ne@mail.ru
**Опарина Татьяна Ивановна**, к.б.н. [Tatiana I. Oparina, PhD in Biology]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5133-2396; eLibrary SPIN: 2719-5432; e-mail: oparinat@mail.ru

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Капустин Р.В., Коптеева Е.В., Аржанова О.Н., Тиселько А.В., Андросова Н.Е., Опарина Т.И. Особенности состояния коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с различными типами сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 251-261. doi: https://doi.org/10.14341/DM12682

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Kapustin RV, Kopteeva EV, Arzhanova ON, Tiselko AV, Androsova NE, Oparina TI. The hemostatic parameters in pregnant women with different types of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):251-261. doi: https://doi.org/10.14341/DM12682