



doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-4-548-555

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С.Р. БЕЛОМЕСТНОВ^{1,2}, Т.В. ЧУМАРНАЯ³, О.Ю. СЕВОСТЬЯНОВА¹, А.М. КСЕНОФОНТОВ², Т.М. ИСАКОВА¹,
Е.Д. ПРАЗДНИЧКОВА¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

² Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Российская Федерация

³ Лаборатория математической физиологии им. В.С. Мархасина, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Российская Федерация

Цель: определение прогностической ценности уровня высокочувствительного С-реактивного белка (high sensitivity CRP – hsCRP) в первом триместре для риска гестационного сахарного диабета (ГСД) у беременных с избыточной массой тела.

Материал и методы: в ходе проспективного наблюдательного дескриптивного когортного исследования обследованы 105 женщин, имеющих избыток массы тела – индекс массы тела (ИМТ) в диапазоне от 25,0 до 29,99 кг/м² в первом триместре. Основную группу составила 31 беременная с ГСД. В контрольную группу вошли 74 женщины, у которых беременность протекала без нарушений углеводного обмена. У каждой женщины определяли ИМТ и концентрацию hsCRP в сыворотке венозной крови. Все лабораторные измерения проводились одновременно в одной лаборатории, одним и тем же специалистом. Для описания центральной тенденции использовались медиана, 1-й и 3-й квартили. Диагностическая ценность параметров (прогноз ГСД) оценивалась с помощью площади под характеристической ROC-кривой (AUC). Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты: найдено статистически значимое увеличение концентрации hsCRP – 2,5 [0,4; 5,35] мг/л в основной группе по сравнению с контрольной – 0,4 [0,4; 0,4] мг/л ($p < 0,001$). Подтверждена ценность hsCRP для прогноза ГСД: AUC=0,77 ($p < 0,001$), порог отсечения равен 0,5 г/мл (чувствительность равна 68%, специфичность – 85%).

Заключение: увеличение концентрации hsCRP свыше 0,5 мг/л рекомендуется для скрининга у беременных с избытком массы тела (ИМТ=25,0–29,99 кг/м²) и нормальным уровнем гликемии в первом триместре. Данный маркер может служить дополнительным прогностическим критерием ГСД и быть использованным для выделения беременных женщин с избыточной массой тела в группу риска по нарушению углеводного обмена с ранних сроков беременности.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, избыточная масса тела, С-реактивный белок, метаболическая дезадаптация, осложнения беременности.

Для цитирования: Беломестнов СР, Чумарная ТВ, Севостьянова ОЮ, Ксенофонтов АМ, Исакова ТМ, Праздничкова ЕД. Высокочувствительный С-реактивный белок в первом триместре беременности у женщин с избыточной массой тела и гестационным сахарным диабетом. *Вестник Авиценны*. 2024;26(4):548-55. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-4-548-555>

HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY IN OBESE PATIENTS WITH GESTATIONAL DIABETES

S.R. BELOMESTNOV^{1,2}, T.V. CHUMARNAYA³, O.YU. SEVOSTYANOVA¹, A.M. KSENOFONTOV², T.M. ISAKOVA¹,
E.D. PRAZDNICHKOVA¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russian Federation

³ Laboratory for Mathematical Physiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Objective: To determine the prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels in the first trimester for the risk of gestational diabetes mellitus (GDM) in obese pregnant women.

Methods: A prospective observational descriptive cohort study included 105 obese women with a body mass index (BMI) ranging from 25.0 to 29.99 kg/m² in the first trimester. The main group consisted of 31 pregnant patients with GDM. The control group included 74 pregnant women without carbohydrate metabolism disorders. BMI and hsCRP concentration in venous blood serum were determined for each woman. All laboratory measurements were performed simultaneously in the same laboratory by the same specialist. The median, 1st, and 3rd quartiles were used to describe the central tendency. The diagnostic value of the parameters (GDM prognosis) was assessed using the area (AUC) under the characteristic receiver-operating curve (ROC). Differences were considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results: A statistically significant increase in the hsCRP concentration was found: 2.5 [0.4; 5.35] mg/l in the main group compared to the 0.4 [0.4; 0.4] mg/l in the control group ($p < 0.001$). The value of hsCRP for GDM prognosis was confirmed: AUC=0.77 ($p < 0.001$), and the cut-off threshold was 0.5 g/ml (sensitivity=68%, specificity=85%).

Conclusion: The study's findings suggest that an hsCRP concentration above 0.5 mg/l could be a valuable screening tool for obese pregnant women with normal glycemic levels in the first trimester. This marker could serve as an additional prognostic criterion for GDM, equipping healthcare professionals with a powerful tool for early risk identification.

Keywords: *Gestational diabetes mellitus, obesity, C-reactive protein, metabolic maladaptation, pregnancy complications.*

For citation: Belomestnov SR, Chumarnaya TV, Sevostyanova OYu, Ksenofontov AM, Isakova TM, Prazdnichkova ED. Vysokochuvstvitel'nyy C-reaktivnyy belok v pervom trimestre beremennosti u zhenshchin s izbytochnoy massoy tela i gestatsionnym sakharnym diabetom [High-sensitivity C-reactive protein in the first trimester of pregnancy in obese patients with gestational diabetes]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(4):548-55. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-4-548-555>

ВВЕДЕНИЕ

ГСД является распространённым вариантом метаболической дезадаптации во время беременности. Частота этого состояния в современной восточноевропейской популяции достигает 31,5% [1]. Эффективность раннего выявления ГСД в больших популяциях зависит от доступности и качества скрининговых программ, своевременного выделения групп высокого риска [2, 3]. Избыточный вес женщины до беременности (ИМТ 25,0-29,99 кг/м²) является одним из факторов риска ГСД вследствие значительной вероятности развития аномальной толерантности к глюкозе после зачатия [4].

Белая жировая ткань является основным депо жира, массивным эндокринным органом, результатом секреции которого являются адипокины и цитокины. Адипокины участвуют в метаболических процессах, регулируя действие инсулина, поглощение глюкозы, окисление жирных кислот [5]. Цитокины регулируют системные и локальные воспалительные реакции.

Увеличение массы тела и ожирение сопряжены с изменениями белой жировой ткани, которые характеризуется появлением дисфункциональных адипоцитов с признаками воспалительной деструкции [6, 7]. Эти адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, приводящие к нарушению функций других органов [8]. С этой точки зрения избыточное накопление жира можно считать воспалительным иммунным заболеванием разной степени активности, способным провоцировать нарушение метаболической адаптации организма к беременности.

Вырабатываемые адипоцитами провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6, являются основными триггерами синтеза С-реактивного белка (СРБ) [9]. По этой причине его концентрация в крови рассматривается в качестве маркера диабетических нарушений [10].

Клиническая значимость СРБ зависит от его концентрации в биологических жидкостях. Различают лабораторные тесты «обычного С-реактивного белка» и тесты «высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP)». Последний получил широкое распространение в современной клинической практике и заключается в обнаружении СРБ в диапазоне нормальных значений – до 10 мг/л [11, 12].

По данным литературы, уровень СРБ во втором триместре беременности может иметь существенное значение для прогноза ГСД. С помощью логистической регрессии был предложен пороговый уровень СРБ в сыворотке крови более 1,86 мг/л, который ассоциирован с развитием гестационных осложнений, включая ГСД (ОШ 2,80; 95% ДИ 1,77-4,43, $p < 0,001$) [13]. В ходе проспективного исследования 300 женщин было показано, что 69% пациенток с ГСД до зачатия имели исходно повышенный уровень hsCRP [14].

В то же время, уверенных данных о связи повышенного уровня СРБ в первом триместре с риском ГСД на сегодняшний день не получено [15, 16].

INTRODUCTION

GDM is a common variant of metabolic maladaptation during pregnancy. Its prevalence in the modern Eastern European population reaches 31.5% [1]. The effectiveness of early GDM detection in large populations depends on the availability and quality of screening programs and the timely identification of high-risk groups [2, 3]. Obesity of a woman before pregnancy (BMI 25.0-29.99 kg/m²) is one of the risk factors for GDM due to the considerable probability of developing abnormal glucose tolerance after conception [4].

White adipose tissue is the main fat depot and a massive endocrine organ resulting from the secretion of adipokines and cytokines. Adipokines participate in metabolic processes, regulating the action of insulin, glucose absorption, and oxidation of fatty acids [5]. Cytokines regulate systemic and local inflammatory reactions.

Weight gain and obesity are associated with changes in white adipose tissue, which are characterized by the appearance of dysfunctional adipocytes with signs of inflammatory destruction [6, 7]. These adipocytes secrete proinflammatory cytokines, leading to dysfunction of other organs [8]. From this point of view, excessive fat accumulation can be considered an inflammatory immune pathology of varying degrees of activity, capable of violating the body's metabolic adaptation to pregnancy.

Proinflammatory cytokines produced by adipocytes, such as tumor necrosis factor- α , and interleukin-6 are the primary triggers for synthesizing C-reactive protein (CRP) [9]. For this reason, its concentration in the blood is considered a marker of diabetic disorders [10].

The clinical significance of CRP depends on its concentration in biological fluids. Laboratory tests of "regular C-reactive protein" and "high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP)" are distinguished. The latter has become widespread in modern clinical practice and consists of detecting CRP in the range of normal values – up to 10 mg/l [11, 12].

According to the literature, the level of CRP in the second trimester of pregnancy can be of significant importance for the prognosis of GDM. Using logistic regression, a cut-off level of serum CRP > 1.86 mg/l was proposed to be associated with the development of gestational complications, including GDM (OR=2.80; 95% CI=1.77-4.43, $p < 0.001$) [13]. A prospective study of 300 women showed that 69% of patients with GDM had an elevated hsCRP level before conception [14].

At the same time, no reliable data on the relationship between elevated CRP levels in the first trimester and the risk of GDM have been obtained [15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение прогностической ценности уровня hsCRP в первом триместре для риска ГСД у беременных с избыточной массой тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное наблюдательное дескриптивное пилотное когортное исследование. Обследованы 105 женщин, имеющих избыток массы тела (ИМТ=25,0-29,99 кг/м²) в первом триместре. Когорта сформирована методом сплошной выборки из числа беременных, обратившихся в кабинет антенатальной охраны плода Екатеринбургского клинического перинатального центра во втором квартале 2022 года. Из них 31 женщина составила основную группу. В эту группу вошли женщины с ГСД. Диагностика ГСД проводилась в два этапа: первый – определение уровня гликемии натощак при первом обращении в женскую консультацию; второй – пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) в 24-28 недель при отсутствии противопоказаний. Диагноз ГСД считался установленным при значениях глюкозы в плазме венозной крови натощак в пределах $\geq 5,1$ но $< 7,0$ ммоль/л или по результатам ПГТТ при уровне гликемии $\geq 10,0$ ммоль/л через 1 час и $\geq 8,5$, но $< 11,1$ ммоль/л через 2 часа [3].

В контрольную группу включены 74 женщины, беременность у которых протекала без нарушений углеводного обмена.

Критериями включения послужили ИМТ женщины в I триместре беременности 25,0-29,99 кг/м², проведение биохимического анализа крови с определением глюкозы плазмы венозной крови и комплекса пренатального скрининга в I триместре, наличие результатов ПГТТ в 24-28 недель, достижение беременности доношенного срока (37 недель и более), информированное согласие беременной на участие в исследовании.

Применены следующие критерии исключения: юный возраст – 18 лет и младше; возраст 40 лет и более; эндокринные заболевания, в том числе сахарный диабет I или II типов; применение вспомогательных репродуктивных технологий; гестационные осложнения: преэклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста плода; инфекционно-воспалительные заболевания, перенесённые в течение трёх месяцев, предшествующих наступлению беременности; острое инфекционно-воспалительное заболевание и/или наличие хронического воспалительного заболевания в стадии обострения в первом триместре; содержание СРБ в сыворотке крови 10 мг/л и более. По возрасту, паритету, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу, способу родоразрешения сравнение групп не проводилось.

У каждой женщины при проведении комплекса пренатальной диагностики в I триместре сохранялись образцы венозной крови для определения показателя концентрации hsCRP, которые немедленно центрифугировались, сыворотка отделялась и хранилась при температуре -40°C . Использовался турбидиметрический метод. Все лабораторные измерения проводились одновременно в одной лаборатории одним и тем же специалистом. Использовался набор «C-reactive protein-HS» (BioSystems, Spain), анализатор открытого типа Dimension Xpand (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA).

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Екатеринбургского клинического перинатального центра (протокол №1/2/2022 от 02.02.2022 года).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программного пакета SPSS v.23.0.0 for Windows. Анализ

PURPOSE OF THE STUDY

Our study aims to determine the significant prognostic value of hsCRP levels in the first trimester for the risk of GDM in obese pregnant women.

METHODS

A prospective observational descriptive pilot cohort study was conducted involving 105 obese pregnant women (BMI=25.0-29.99 kg/m²) examined in the first trimester of pregnancy. The cohort was formed using the continuous sampling method among pregnant women who visited the Antenatal Fetal Care Department of the Ekaterinburg Clinical Perinatal Center in the second quarter of 2022. Of these, 31 women formed the main group. This group included women with GDM. GDM was diagnosed in two stages: the first was determining the fasting blood glucose level during the first visit to the antenatal clinic; the second was an oral glucose tolerance test (OGTT) at 24-28 weeks, provided there were no contraindications. The diagnosis of GDM was considered established when fasting venous plasma glucose values were within the range of ≥ 5.1 but < 7.0 mmol/l or according to the results of OGTT with a glycemia level of ≥ 10.0 mmol/l after 1 hour and ≥ 8.5 but < 11.1 mmol/l after 2 hours [3].

The control group included 74 pregnant women without carbohydrate metabolism disorders.

The inclusion criteria were: BMI of 25.0-29.99 kg/m² in the first trimester of pregnancy, data on biochemical blood analysis with plasma glucose level and a prenatal screening in the first trimester, availability of OGTT results at 24-28 weeks, achieving full-term pregnancy (37 weeks or more), informed consent of the pregnant woman to participate in the study.

The exclusion criteria were: young age 18 years and less; or 40 years and more; endocrine diseases, including diabetes mellitus type 1 or 2; application of assisted reproductive technologies; gestational complications: preeclampsia, detachment of a typically located placenta, fetal growth retardation; infectious and inflammatory diseases during the three months preceding the conception; acute infectious and inflammatory disease and/or the presence of chronic inflammatory disease in the acute stage in the first trimester; serum CRP ≥ 10 mg/l. No comparison of groups was made by age, parity, somatic and obstetric-gynecological history, or delivery method.

During the prenatal diagnostics procedure in the first trimester, venous blood samples were collected from each woman to determine the hsCRP concentration. They were immediately centrifuged, and the serum was separated and stored at -40°C . The turbidimetric method was used. All laboratory measurements were carried out simultaneously in one laboratory by the same specialist. The C-reactive protein-HS kit (BioSystems, Spain) and the open-type Dimension Xpand analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA) were used.

The study was approved by the Local Ethics Committee of the Yekaterinburg Clinical Perinatal Center (protocol No. 1/2/2022 dated 02.02.2022).

Statistical processing of the obtained data was carried out using the SPSS v.23.0.0 for the Windows software package. Shapiro-Wilk criterion showed that the distribution of values was not normal, therefore nonparametric statistical methods were used. The median, 1st, and 3rd quartiles were used to describe the central tendency. Nonparametric criteria (Mann-Whitney U-test)

числовых параметров показал, что исследуемые выборки не подчинялись закону нормального распределения (проверка с помощью критерия Шапиро-Уилка), в связи с чем были использованы непараметрические методы статистики. Для описания центральной тенденции использовалась медиана, 1-й и 3-й квартили. Для выявления различий между группами для количественных показателей использовались непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни). Различия относительных показателей (долей) подтверждались непараметрическим методом – критерием χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Для определения валидности hsCRP при прогнозе ГСД у беременных с избыточной массой тела использовался ROC-анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUC). ROC-анализ обеспечивает доступное описание диагностической точности, так как оценивает и представляет все комбинации чувствительности (истинно положительные случаи (с ГСД)) и специфичности (истинно отрицательные случаи (без ГСД)). Значение AUC, равное 0,5, указывает на то, что рассматриваемые маркеры не обладают дискриминационной способностью. Поэтому проводилась оценка достоверности отличия AUC от 0,5. В результатах указан доверительный интервал для AUC hsCRP и ИМТ, значимость отличий AUC от 0,5.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медианное значение срока беременности, при котором проводился забор материала для определения концентрации hsCRP, составило в основной группе 89 дней [86; 91], в контрольной группе – 88 дней [86; 92] ($p=0,804$).

В основной группе критерии ГСД в I триместре выявлены у 26 женщин (84%), во II триместре до проведения перорального глюкозотолерантного теста – у 1 (3%), по результатам ПГТТ – у 4 (13%).

По нашим данным, ИМТ у беременных с ГСД в I триместре был больше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Медианное значение ИМТ=28,06 кг/м² приближалось к показателю, соответствующему ожирению I степени (30 кг/м²) [17, 18]. Уровень hsCRP, соответствующий системному неспецифическому воспалительному процессу ($\geq 0,5$ мг/л) [19], наблюдался у 68% (21/31) женщин основной группы, в контрольной группе регистрировался лишь у 15% (11/74) беременных ($p=0,01$). При этом более высокий медианный показатель наблюдался также в основной группе – 2,5 [0,4; 5,7] мг/л, в контрольной – 0,4 [0,4; 0,4] мг/л ($p < 0,001$) (Табл. 1).

С помощью ROC-анализа выявлена диагностическая значимость hsCRP для нарушений углеводного обмена в I триместре беременности (Табл. 2). Обоснован порог отсечения (cut-off), равный hsCRP=0,5 мг/л, который соответствует ГСД с точностью классификации осложнения 80% (чувствительность 68%, специфичность 85%) (рис.).

were used to identify differences between groups for quantitative indicators. Differences in relative indicators (proportions) were confirmed by a nonparametric method (Pearson's χ^2 criterion). Differences were considered statistically significant at a level of $p < 0.05$.

ROC analysis with calculation of the area under the ROC curve (AUC) was used to determine the validity of hsCRP test in predicting GDM in obese pregnant women. ROC analysis provides an accessible description of diagnostic accuracy since it evaluates and presents all combinations of sensitivity (truly positive cases, with GDM) and specificity (truly negative cases, without GDM). If AUC=0.5 the markers under consideration do not have discriminatory ability. Therefore, the significance of the difference between AUC and 0.5 was assessed. In the results we indicate the confidence interval (CI) for AUC hsCRP and BMI and the significance of the differences between AUC and 0.5.

RESULTS

The median gestational age at which the sample was collected for the hsCRP test was 89 days [86; 91] in the main group and 88 days [86; 92] in the control group ($p=0.804$).

In the main group, GDM criteria were found in 26 women (84%) in the first trimester, in 1 woman (3%) in the second trimester before the OGTT, and in 4 women (13%) according to the OGTT results.

According to our data, the BMI in pregnant women with GDM in the first trimester was higher than in the control group ($p < 0.001$). The median BMI of 28.06 kg/m² was close to the level corresponding to Grade I obesity (30 kg/m²) [17, 18]. The hsCRP level corresponding to the systemic non-specific inflammatory process (≥ 0.5 mg/l) [19] was observed in 68% (21/31) of women in the main group. In contrast, in the control group it was recorded only in 15% (11/74) of pregnant women ($p=0.01$). Moreover, a higher median value was also observed in the main group – 2.5 [0.4; 5.7] mg/l, compared to the control group – 0.4 [0.4; 0.4] mg/l ($p < 0.001$) (Table 1).

ROC analysis revealed the diagnostic significance of hsCRP test for carbohydrate metabolism disorders in the first trimester of pregnancy (Table 2). The cut-off threshold equal to hsCRP=0.5 mg/l was justified, corresponding to GDM with an accuracy of complication classification of 80% (sensitivity=68%, specificity=85%) (Fig.).

DISCUSSION

The incidence of GDM in pregnant women is a significant concern, as it remains high and shows no signs of decreasing. Our study in the Ural Federal Region revealed that 13.99% of women had pregnancy complications due to diabetes mellitus, while

Таблица 1 Значения ИМТ и концентрация hsCRP, Ме [Q1; Q3]

Параметр Parameter	Основная группа Main group (n=31)	Контрольная группа Control group (n=74)	p
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	28.06 [25.63; 29.09]	27.1 [25.62; 28.06]	>0.05
Концентрация hsCRP, мг/л hsCRP concentration, mg/l	2.5 [0.4; 5.7]	0.4 [0.4; 0.4]	<0.001

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами по U-критерию Манна-Уитни
Note: p – statistical significance of differences between the groups according to the Mann-Whitney U-test

Table 1 BMI and hsCRP values, Me [Q1; Q3]

Рис. ROC анализ для hsCRP и ИМТ для ГСД в I триместре у беременных с избыточной массой тела

Fig. ROC analysis for hsCRP and BMI for GDM in the first trimester in obese pregnant women

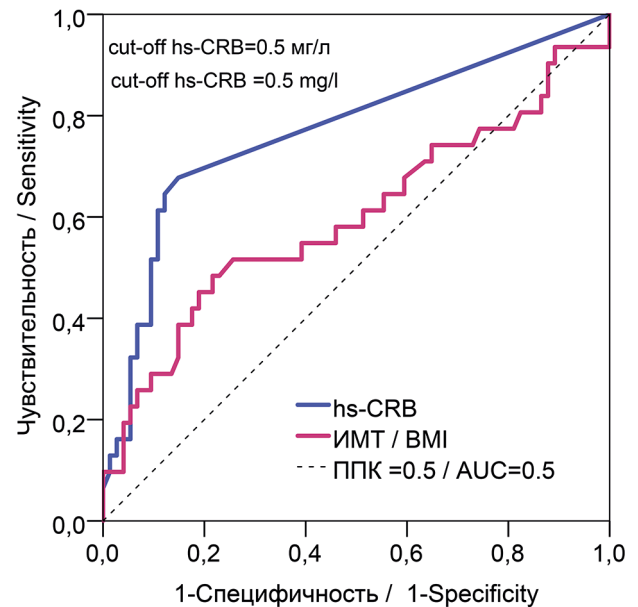
ОБСУЖДЕНИЕ

Заблеваемость ГСД беременных женщин достаточно высока и не имеет тенденции к снижению. Так, в Уральском федеральном округе доля женщин, беременность у которых осложнилась сахарным диабетом, из числа закончивших беременность в 2022 году составила 13,99 %, в Свердловской области – 15,85 % [20]. В нашем исследовании частота ГСД была 29,5%, что существенно больше значений, опубликованных в отраслевой статистике, и что, вероятно, обусловлено концентрацией женщин высокого риска в кабинете антенатальной охраны плода Перинатального центра.

Полагаем, что избыточная масса тела вне других сопутствующих факторов (возраст, паритет, акушерский и общий анамнез) способствует нарушению метаболической дезадаптации. На вероятность развития ГСД, очевидно, влияет выраженность избытка массы тела, с которым женщина вступает в беременность. Однако в настоящее время избыточная масса тела не рассматривается как определяющий фактор риска ГСД и не является показанием для проведения ПГТТ при первом визите к врачу акушеру-гинекологу до 24 недель [21]. Поэтому для уточнения лабораторных критериев риска ГСД у данной категории женщин мы исследовали концентрацию hsCRP в I триместре. Полученные нами данные показали преобладание более выраженной избыточной массы тела у пациенток с ГСД. Медианное значение приближалось к диагностическим критериям ожирения.

Доля женщин с повышенным уровнем hsCRP была в 4,5 раза больше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что hsCRP оказался прогностически эффективен у 5 (17%) беременных женщин с избыточной массой тела и ГСД, диагностированным по результатам второго этапа в 24-28 недель, то есть при нормальном уровне гликемии в первом триместре беременности.

Ранее в литературе было показано, что специфичность содержания hsCRP в первом триместре для прогноза ГСД на позднем сроке (24-28 недель) также составляла 87,2% (95% ДИ 83,5-90,1). Медианное значение СРБ было больше у женщин при развитии ГСД, чем без него [22]. Авторы исследования, проведенного на базе King's College Hospital (London, UK), пришли к аналогичному выводу о различии концентраций СРБ при развитии ГСД и его отсутствии: 5,77 [2,7; 11,6] и 3,21 [1,62; 6,97] мг/л соответственно ($p < 0,001$). Однако они отметили, что в многофакторных моделях этот показатель теряет прогностическую ценность [23]. Скорее всего такой неспецифический системный маркер, как hsCRP, необходимо применять в качестве прогностического критерия в группах неочевидного риска, при состояниях, пограничных



in the Sverdlovsk Region, it comprised 15.85% [20]. Our research found an even higher incidence of GDM of 29.5%, which is significantly higher than common values. This is likely due to the large number of high-risk pregnant women visiting the Antenatal Fetal Care Department of the Perinatal Center.

Obesity, apart from other concomitant factors (age, parity, obstetric and general anamnesis), contributes to metabolic maladaptation. The probability of developing GDM is influenced by the severity of obesity at the pregnancy onset. However, obesity is currently not considered a determining risk factor for GDM. It is not an indication for OGTT at the first visit to an obstetrician-gynecologist before 24 weeks [21]. Therefore, to clarify the laboratory criteria for the GDM risk in this category of women, we assessed the level of hsCRP in the first trimester. Our data showed the prevalence of more pronounced obesity in patients with GDM. The median value was close to the diagnostic criteria for obesity.

The proportion of women with elevated hsCRP levels was 4.5 times higher than in the control group ($p < 0.001$). It should be noted that hsCRP was prognostically effective in 5 (17%) obese pregnant women with GDM diagnosed on the basis of the second stage results at 24-28 weeks, i.e., with normal glycemic levels in the first trimester of pregnancy.

Earlier, it was shown in the literature that the specificity of hsCRP test in the first trimester for predicting GDM at a late stage (24-28 weeks) was also 87.2% (95% CI 83.5-90.1). The median CRP value was higher in women with GDM than without it [22]. The authors of a study conducted at King's College Hospital

Таблица 2 Площадь под характеристической ROC-кривой

Table 2 Area under the ROC curve

	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	Концентрация СРБ, мг/л CRP concentration, mg/l
AUC [95% ДИ] AUC [95% CI]	0.59 [0.47; 0.73]	0.77 [0.66; 0.88]
p	>0.05	<0.001

Примечания: AUC площадь под характеристической ROC-кривой, ДИ – доверительный интервал для AUC, p – значимость отличий AUC от 0,5
Notes: AUC is the area under the ROC characteristic curve, CI is the confidence interval for AUC, p is the significance of differences in AUC from 0.5

с заболеванием [24, 25]. Примером такой целевой группы могут быть беременные с избыточной массой тела (25,0-29,99 кг/м²), с концентрацией глюкозы в плазме венозной крови натощак менее 5,1 ммоль/л в первом триместре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение концентрации hsCRP свыше 0,5 мг/л рекомендуется для скрининга у беременных с избытком массы тела (ИМТ=25,0-29,99 кг/м²) и нормальным уровнем гликемии в первом триместре. Данный маркер может служить дополнительным прогностическим критерием ГСД и быть использованным для выделения беременных женщин с избыточной массой тела в группу риска по нарушению углеводного обмена с ранних сроков беременности.

(London, UK) came to a similar conclusion about the difference in CRP concentrations in pregnant women with and without GDM: 5.77 [2.7; 11.6] vs. 3.21 [1.62; 6.97] mg/l, respectively (p<0.001). However, they noted that in multivariate models this indicator loses its prognostic value [23]. Such a non-specific systemic marker as hsCRP should probably be used as a prognostic criterion in groups of unclear risk in the border-line conditions [24, 25]. A target group of pregnant women with a BMI of 25.0-29.99 kg/m², and a fasting venous plasma glucose level <5.1 mmol/l in the first trimester might be an example.

CONCLUSION

Our research suggests that an increase in the hsCRP concentration above 0.5 mg/l could be a promising screening tool for pregnant women with obesity (BMI=25.0-29.99 kg/m²) and normal glycemia level in the first trimester. This marker may be used as an additional prognostic criterion of GDM and might significantly improve the early detection of pregnant women at risk of carbohydrate metabolism disorders, offering hope for better management of GDM from the earliest stages of pregnancy.

ЛИТЕРАТУРА

- Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH. Gestational diabetes mellitus in Europe: A systematic review and meta-analysis of prevalence studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;9(12):1-20. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.691033>
- Dłuski DF, Ruszała M, Rudziński G, Pożarowska K, Brzuszkiewicz K, Leszczyńska-Gorzela B. Evolution of gestational diabetes mellitus across continents in 21st century. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):1-32. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315804>
- Абрамова МЕ, Ходжаева ЗС, Горина КА, Муминова К, Горюнов КВ, Рагозин АК, и др. Гестационный сахарный диабет: скрининг и диагностические критерии в ранние сроки беременности. *Акушерство и гинекология*. 2021;5:25-32. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.25-32>
- Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A clinical update on gestational diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2022;43(5):763-93. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac003>
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
- Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1-4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
- Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177-85. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
- Hotamisligil GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease. *Immunity*. 2017;47(3):406-20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>
- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:1-11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, Obradovic M, Essack M, Zafirovic S, et al. Role of C-reactive protein in diabetic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2022;1:1-15. <https://doi.org/10.1155/2022/3706508>
- Mouliou DS. C-reactive protein: Pathophysiology, diagnosis, false test results and a novel diagnostic algorithm for clinicians. *Diseases*. 2023;11(4):132. <https://doi.org/10.3390/diseases11040132>
- Петелина ТИ, Мусихина НА, Гапон ЛИ, Шароян ЮА, Горбатенко ЕА, Зueva EV. Сравнительный анализ данных проспективного исследования биохимических параметров сыворотки крови у больных ишемической

REFERENCES

- Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH. Gestational diabetes mellitus in Europe: A systematic review and meta-analysis of prevalence studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;9(12):1-20. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.691033>
- Dłuski DF, Ruszała M, Rudziński G, Pożarowska K, Brzuszkiewicz K, Leszczyńska-Gorzela B. Evolution of gestational diabetes mellitus across continents in 21st century. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):1-32. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315804>
- Abramova ME, Khodzhaeva ZS, Gorina KA, Muminova KT, Goryunov KV, Ragozin AK, i dr. Gestatsionnyy sakharnyy diabet: skrininy i diagnosticheskie kriterii v rannye sroki beremennosti [Gestational diabetes mellitus: Screening and diagnostic criteria in early pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;5:25-32. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.25-32>
- Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A clinical update on gestational diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2022;43(5):763-93. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac003>
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
- Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1-4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
- Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177-85. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
- Hotamisligil GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease. *Immunity*. 2017;47(3):406-20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>
- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:1-11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, Obradovic M, Essack M, Zafirovic S, et al. Role of C-reactive protein in diabetic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2022;1:1-15. <https://doi.org/10.1155/2022/3706508>
- Mouliou DS. C-reactive protein: Pathophysiology, diagnosis, false test results and a novel diagnostic algorithm for clinicians. *Diseases*. 2023;11(4):132. <https://doi.org/10.3390/diseases11040132>
- Petelina TI, Musikhina NA, Gapon LI, Sharoyan YuA, Gorbatenko EA, Zueva EV. Sravnitel'nyy analiz dannykh prospektivnogo issledovaniya biokhimicheskikh parametrov syvorotki krovi u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa s

- болезню сердца с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа. *Уральский медицинский журнал*. 2018;7(162):72-8. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.04.128>
13. Vecchié A, Bonaventura A, Carbone F, Maggi D, Ferraiolo A, Carloni B, et al. C-reactive protein levels at the midpregnancy can predict gestational complications. *Biomed Res Int*. 2018;7:107-51. <https://doi.org/10.1155/2018/1070151>
 14. Alyas S, Roohi N, Ashraf S, Ilyas S, Ilyas A. Early pregnancy biochemical markers of placentation for screening of gestational diabetes mellitus (GDM). *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2353-6. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.006>
 15. Liu Y, Li DY, Bolatai A, Wu N. Progress in research on biomarkers of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:3807-15. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S433179>
 16. Alamolhoda SH, Yazdkhasti M, Namdari M, Zakariayi SJ, Mirabi P. Association between C-reactive protein and gestational diabetes: A prospective study. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(3):349-53. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1631767>
 17. Guidelines for perinatal care. Washington: American Academy of Pediatrics, 2017: 712. <https://doi.org/10.1542/9781610020886>
 18. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Мельниченко ГА, Мазурина НВ, Андреева ЕН, Бондаренко ИЗ, и др. Международные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>
 19. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C reactive protein. In: Stat Pearls Publishing, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843>.
 20. Соколовская ТА, Ступак ВС. Заболеваемость беременных женщин в Российской Федерации: тенденции и прогнозы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(5):7-14. <https://doi.org/10.17116/rosakush2022220517>
 21. Нормальная беременность (клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020;8(4):48-78.
 22. Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, Seckin KD, Erkaya S, Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: Comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(16):1957-62. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.973397>
 23. Savvidou M, Nelson SM, Makgoba M, Messow CM, Sattar N, Nicolaides K. First-trimester prediction of gestational diabetes mellitus: Examining the potential of combining maternal characteristics and laboratory measures. *Diabetes*. 2010;59(12):3017-22. <https://doi.org/10.2337/db10-0688>
 24. Amirian A, Rahnamaei FA, Abdi F. Role of C-reactive protein (CRP) or high-sensitivity CRP in predicting gestational diabetes mellitus: Systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):229-36. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.02.004>
 25. Bogaardt L, Van Giessen A, Picavet HSJ, Boshuizen HC. A model of individual bmi trajectories. *Math Med Biol*. 2024;2:1-19. <https://doi.org/10.1093/imammb/dqad009>
 - nalichiem i otsutstviem sakharnogo diabeta 2 tipa [Comparative analysis of prospective study data of biochemical parameters of blood serum in patients with ischemic heart disease with the presence and absence of type 2 diabetes]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2018;7(162):72-8. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.04.128>
 13. Vecchié A, Bonaventura A, Carbone F, Maggi D, Ferraiolo A, Carloni B, et al. C-reactive protein levels at the midpregnancy can predict gestational complications. *Biomed Res Int*. 2018;7:107-51. <https://doi.org/10.1155/2018/1070151>
 14. Alyas S, Roohi N, Ashraf S, Ilyas S, Ilyas A. Early pregnancy biochemical markers of placentation for screening of gestational diabetes mellitus (GDM). *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2353-6. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.006>
 15. Liu Y, Li DY, Bolatai A, Wu N. Progress in research on biomarkers of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:3807-15. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S433179>
 16. Alamolhoda SH, Yazdkhasti M, Namdari M, Zakariayi SJ, Mirabi P. Association between C-reactive protein and gestational diabetes: A prospective study. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(3):349-53. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1631767>
 17. Guidelines for perinatal care. Washington: American Academy of Pediatrics, 2017: 712. <https://doi.org/10.1542/9781610020886>
 18. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, Mazurina NV, Andreeva EN, Bondarenko IZ, i dr. Mezhdunarodnye klinicheskie rekomendatsii «Lechenie ozhireniya i komorbidnykh zabolevaniy» [Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities"]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2021;18(1):5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>
 19. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C reactive protein. In: Stat Pearls Publishing, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843>.
 20. Sokolovskaya TA, Stupak VS. Zabolevaemost' beremennykh zhenshchin v Rossiyskoy Federatsii: tendentsii i prognozy [Morbidity of pregnant women in the Russian Federation: Trends and prognosis]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2022;22(5):7-14. <https://doi.org/10.17116/rosakush2022220517>
 21. Normal'naya beremennost' (klinicheskie rekomendatsii) [Normal pregnancy (clinical guidelines)]. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2020;8(4):48-78.
 22. Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, Seckin KD, Erkaya S, Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: Comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(16):1957-62. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.973397>
 23. Savvidou M, Nelson SM, Makgoba M, Messow CM, Sattar N, Nicolaides K. First-trimester prediction of gestational diabetes mellitus: Examining the potential of combining maternal characteristics and laboratory measures. *Diabetes*. 2010;59(12):3017-22. <https://doi.org/10.2337/db10-0688>
 24. Amirian A, Rahnamaei FA, Abdi F. Role of C-reactive protein (CRP) or high-sensitivity CRP in predicting gestational diabetes mellitus: Systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):229-36. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.02.004>
 25. Bogaardt L, Van Giessen A, Picavet HSJ, Boshuizen HC. A model of individual bmi trajectories. *Math Med Biol*. 2024;2:1-19. <https://doi.org/10.1093/imammb/dqad009>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Беломестнов Сергей Разумович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет; врач-акушер-гинеколог, Екатеринбургский клинический перинатальный центр
ORCID ID: 0000-0002-4031-4907
E-mail: beldoctor@mail.ru

Чумарная Татьяна Владиславовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории математической физиологии им. В.С. Мархасина, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
ORCID ID: 0000-0002-7965-2364
E-mail: chumarnaya@gmail.com

AUTHORS' INFORMATION

Belomestnov Sergey Razumovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University; Obstetrician-Gynecologist, Ekaterinburg Clinical Perinatal Center

ORCID ID: 0000-0002-4031-4907
E-mail: beldoctor@mail.ru

Chumarnaya Tatyana Vladislavovna, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory for Mathematical Physiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

ORCID ID: 0000-0002-7965-2364
E-mail: chumarnaya@gmail.com

Севостьянова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0002-0828-0479

E-mail: olsyava@gmail.com

Ксенофонтов Алексей Михайлович, врач-акушер-гинеколог, Екатеринбургский клинический перинатальный центр

ORCID ID: 0009-0009-3432-9334

E-mail: mail@ekpc-info.ru

Исакова Татьяна Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0003-0050-9301

E-mail: beldoctor@mail.ru

Праздничкова Екатерина Дмитриевна, студентка педиатрического факультета, Уральский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0009-0003-8907-3619

E-mail: beldoctor@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнена в рамках госзадания Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (№ 122022200089-4). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Беломестнов Сергей Разумович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет; врач-акушер-гинеколог, Екатеринбургский клинический перинатальный центр

620086, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Московская, 66

Тел.: +7 (912) 2870603

E-mail: beldoctor@mail.ru

Sevostyanova Olga Yurievna, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-0828-0479

E-mail: olsyava@gmail.com

Ksenofontov Aleksey Mikhaylovich, Obstetrician-Gynecologist, Ekaterinburg Clinical Perinatal Center

ORCID ID: 0009-0009-3432-9334

E-mail: mail@ekpc-info.ru

Isakova Tatyana Mikhaylovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-0050-9301

E-mail: beldoctor@mail.ru

Prazdnichkova Ekaterina Dmitrievna, Student, Ural State Medical University

ORCID ID: 0009-0003-8907-3619

E-mail: beldoctor@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (No. 122022200089-4). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Belomestnov Sergey Razumovich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University; Obstetrician-Gynecologist, Ekaterinburg Clinical Perinatal Center

620086, Russian Federation, Ekaterinburg, Moskovskaya str., 66

Tel.: +7 (912) 2870603

E-mail: beldoctor@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БСР, СОЮ

Сбор материала: КАМ, ИТМ, ПЕД

Статистическая обработка данных: ЧТВ

Анализ полученных данных: БСР, СОЮ, ИТМ

Подготовка текста: КАМ, ПЕД

Редактирование: БСР, СОЮ

Общая ответственность: БСР

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BSR, SOYu

Data collection: KAM, ITM, PED

Statistical analysis: ChTV

Analysis and interpretation: BSR, SOYu, ITM

Writing the article: KAM, PED

Critical revision of the article: BSR, SOYu

Overall responsibility: BSR

Поступила 16.05.24

Принята в печать 28.11.24

Submitted 16.05.24

Accepted 28.11.24