

УДК 618.3-06:616.379-008.64]-02:616.8-009.24]-037:575.191

А.В. Грибанов

## Параметри центральної гемодинаміки у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу та прееклампсією: взаємозв'язок із поліморфними варіантами генів

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна  
Міський пологовий будинок № 2, м. Миколаїв, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.4(64):19-24;doi10.15574/PP.2015.64.19

**Мета** — у групі вагітних жінок із передіснуючим цукровим діабетом 1-го типу порівняти вихідні значення параметрів центральної гемодинаміки залежно від подальшого розвитку відповідних форм прееклампсії або її відсутності; на основі отриманих даних оцінити предиктивну цінність відповідних показників у прогнозуванні розвитку прееклампсії в зазначеній популяції пацієнток; встановити взаємозв'язок між відповідними поліморфними варіантами генів та змінами показників центральної гемодинаміки в популяції таких жінок.

**Пацієнти та методи.** Під спостереженням знаходилось 60 пацієнток із цукровим діабетом 1-го типу: у 30 з них (основна група) вагітність ускладнилась ранньою (n=15) або пізньою (n=15) прееклампсією; у решти 30 пацієнток — перебігла без прееклампсії (група порівняння). Крім стандартного загальноклінічного обстеження, у кожній з пацієнток визначались показники центральної гемодинаміки, а також проводилося молекулярно-генетичне дослідження із вивченням таких поліморфних варіантів генів: A1166C-AT2R1; C108T-PON1; Thr83Ala- і T138C-MGP; 4b/4a- і G894T-eNOS; а також I/D-ACE.

**Результати.** Встановлено, що в популяції вагітних жінок із цукровим діабетом 1-го типу зареєстровані у ранні терміни вагітності значення показників центральної гемодинаміки на можуть бути використані як маркери прогнозування ризику розвитку прееклампсії. Тим не менш, встановлені у вищезгадані терміни вагітності підвищені значення серцевого індексу в комплексі з іншими маркерами та предикторами можуть бути використані як додаткове підтвердження високого ризику розвитку ранньої прееклампсії. Генотип DD за інсерційно-делеційним поліморфізмом гену ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) асоціюється з мінімальними значеннями таких показників, як ударний об'єм та ударний індекс, а 83Ala/Ala генотип за Thr83Ala поліморфним варіантом гену матричного Gla-протеїну — із мінімальними значеннями об'єму циркулюючої крові та, як наслідок, із найбільш вираженою гіповолемією. Висновки. Вищезазначені поліморфні варіанти генів беруть участь у формуванні особливого патогенетично «сприятливого» профілю центральної гемодинаміки, який, своєю чергою, зумовлює розвиток прееклампсії.

**Ключові слова:** вагітність; цукровий діабет 1-го типу; рання та пізня прееклампсія; центральна гемодинаміка; поліморфізм генів.

### Вступ

Одними з найбільш визначних патогенетичних змін в організмі вагітних із прееклампсією є порушення центральної гемодинаміки, які й визначають вираженість головного симптому даного захворювання — артеріальної гіпертензії. Як відомо, рівень артеріального тиску залежить від двох параметрів — хвилинного об'єму серця (ХОС) та загального периферичного судинного опору (ЗПСО) резистивних судин (тобто артеріол та прекапілярів). В умовах фізіологічного перебігу вагітності існує зворотний зв'язок, який забезпечує баланс між вказаними двома показниками та постійно підтримує артеріальний тиск на прийнятному рівні. Зокрема, із прогресуванням вагітності відбувається невинне зростання показника ХОС, яке досягає максимального значення в терміні 26–28 — 32–34 тижні (період максимальних гемодинамічних навантажень). Даний механізм забезпечує нормальне кровопостачання матки, плаценти та плода, які перебувають у стані безперервного росту. За умов фізіологічного перебігу вагітності рівень артеріального тиску суттєво не змінюється, оскільки зростання ХОС компенсується відповідним зменшенням ЗПСО [5, 10].

Згідно з класичними патофізіологічними уявленнями, в умовах розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності показник ХОС має тенденцію до зниження та, як наслідок, у другій половині характеризується значно нижчими показниками порівняно зі здоровими вагітними жінками (на 28–32-му тижні реєструються мінімальні значення цього показника). Щоб у подальшому забезпечувати достатній рівень кровообігу і задовольняти відповідні зростаючі потреби плода та позаплодових структур, відбувається компенсаторне підвищення ЗПСО, що й обумовлює виникнення такого симптому прееклампсії, як підвищення рівня артеріального тиску в другій половині вагітності. Виражене зниження ХОС на фоні підвищеного ЗПСО у хворих із прееклампсією призводить до зменшення інтенсивності матково-плацентарного крово-

обігу, що значно погіршує стан плода [5] та поглиблює ішемічно-гіпоксичні зміни в плаценті, які, своєю чергою, призводять до ще більшої активізації механізмів, задіяних у патогенезі прееклампсії.

Тим не менш, результати клінічних досліджень щодо вивчення характеру системних гемодинамічних порушень під час вагітності, ускладненої прееклампсією, є надзвичайно суперечливими [11]. Авторами подібних досліджень встановлено численні варіанти гемодинамічних змін, що супроводжують перебіг прееклампсії: із підвищеним серцевим викидом (СВ); з одномоментним зростанням ЗПСО та зниженням СВ; а також з одночасним зростанням СВ і ЗПСО [10, 11, 12].

Крім того, іншими дослідниками встановлено, що в популяції вагітних жінок із прееклампсією на різних етапах розвитку захворювання можуть реєструватися різнонаправлені зміни вищезазначених показників. Зокрема, Vasapollo et al. [15], а також Bosio et al. [6] встановлено, що доклінічна фаза розвитку прееклампсії характеризується зниженим ЗПСО та підвищеними значеннями СВ. Поява маніфестних симптомів захворювання, навпаки, супроводжується суттєвим підвищенням ЗПСО і зменшенням СВ. Вважається, що подібні «надмірні» адаптивні реакції пристосування серцево-судинної системи до нових умов, які мають місце в ранні терміни вагітності, можуть відігравати певну роль у патогенезі та подальшому розвитку прееклампсії [9].

Отримані на сьогодні результати досліджень переконливо доводять наявність тісного взаємозв'язку між глибиною системних гемодинамічних порушень у материнському організмі, ступенем тяжкості прееклампсії [11], а також характером материнських і перинатальних наслідків. У цьому контексті слід відзначити результати дослідження Valensise H. et al. [13], в якому продемонстровано, що навіть у жінок із легкими формами гіпертензивних порушень під час вагітності наявність підвищених значень ЗПСО (>1340 дин · см<sup>-5</sup> · с<sup>-1</sup>) асоціюється

з підвищенням ризиком виникнення ускладнень із боку матері та плода.

Більш того, окремі автори підтверджують наявність розбіжностей у профілях змін показників центральної гемодинаміки в пацієток, в яких у подальшому розвинулась рання та пізня преєклампсія. Зокрема, Valensise H. et al. [14] встановлено, що на доклінічному етапі ранньої преєклампсії реєструються підвищені значеннями ЗПСО, тоді як латентна фаза пізньої преєклампсії, навпаки, характеризується зниженням даного показника [10, 14].

Отже, підсумовуючи викладені факти, можна дійти висновку, що вивчення характеру змін гемодинамічних показників в організмі вагітних на ранніх термінах гестації дозволило б спрогнозувати не лише розвиток преєклампсії, але й особливості її перебігу. Оскільки попередніми дослідженнями доведено вплив відповідних генетичних маркерів на ризик виникнення преєклампсії [1, 2], надзвичайно актуальним видається встановлення взаємозв'язку між відповідними генетичними маркерами преєклампсії та гемодинамічними змінами в ранні терміни вагітності. Це б дало змогу не лише розробити відповідні комплексні алгоритми раннього прогнозування розвитку преєклампсії, але й встановити нові патогенетичні механізми розвитку даного ускладнення.

**Мета** роботи — у групі вагітних жінок із передіснуючим цукровим діабетом 1-го типу порівняти вихідні значення параметрів центральної гемодинаміки залежно від подальшого розвитку відповідних форм преєклампсії або її відсутності та на основі отриманих даних оцінити предиктивну цінність відповідних показників у прогнозуванні розвитку преєклампсії в зазначеній популяції пацієток; встановити взаємозв'язок між відповідними поліморфними варіантами генів і змінами показників центральної гемодинаміки в популяції вагітних жінок із цукровим діабетом 1-го типу та преєклампсією.

### Матеріали та методи дослідження

Представлене дослідження проведено за методом «випадок-контроль» серед пацієток, які в період 2010–2014 рр. знаходились на стаціонарному лікуванні та/або були розроджені у відділенні акушерської ендокринології та вад розвитку плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Пацієнтки долучались до участі в дослідженні за наявності таких критеріїв включення: встановлений до вагітності цукровий діабет 1-го типу (Класи В-Т за класифікацією White в модифікації Pedersen); розвиток преєклампсії впродовж теперішньої вагітності (або її відсутність — у пацієток групи порівняння); одноплідна вагітність; надання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення були такі стани: хронічна артеріальна гіпертензія в анамнезі; неповний міхурцевий заносок (за даними патоморфологічного або ультразвукового дослідження); багатоплідна вагітність; паління; бажання пацієнтки припинити участь у дослідженні на будь-якому з етапів його проведення. Діагноз преєклампсії встановлювався відповідно до заздалегідь розроблених уніфікованих діагностичних критеріїв для пацієток із передіснуючим цукровим діабетом 1-го типу [2]. Ранньою преєклампсією вважався випадок захворювання, що реєструвався до 32-го тижня гестації.

Пацієнтки з цукровим діабетом 1-го типу, включені в дослідження, були розподілені на дві групи залежно від наявності або відсутності преєклампсії під час теперішньої вагітності. Відповідно, до основної групи увійшли 30 жінок із цукровим діабетом 1-го типу та клінічними

проявами преєклампсії під час вагітності, до групи порівняння — 30 пацієток із цукровим діабетом, у яких перебіг вагітності не був ускладнений преєклампсією. У подальшому пацієнтки основної групи були розподілені ще на дві підгрупи: до підгрупи 1 увійшли вагітні з ранньою преєклампсією (n=15); тоді як до підгрупи 2 — пацієнтки з пізньою преєклампсією (n=15).

Значення гемодинамічних показників визначались за допомогою розрахункового методу із використанням адаптованого для пацієток із преєклампсією рівняння Старра та інших формул [4]. Ступінь функціонального перевантаження міокарда лівого шлуночка встановлювався за допомогою загальноновизнаних електрокардіографічних ознак — індексу Соколова—Лайона, Корнельського вольтажного індексу, а також ознаки Губнер—Унгерлейдера.

Молекулярно-генетичні дослідження виконувались на базі лабораторії ДЗ «Референт-центр із молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України»; при цьому вивчались 7 поліморфних варіантів 5 генів: А1166С поліморфізм гена рецептора 1-го типу ангіотензину II (*AT2R1*); С108Т поліморфізм гена параоксонази 1 (*PON-1*); Thr83Ala та Т138С поліморфізми гена матричного Gla-протеїну (*MGP*); 4b/4a та G894Т поліморфізми гена ендотеліальної NO-синтази (*eNOS*); а також інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм гена ангіотензин-перетворюючого фермента (*ACE*). З відібраних зразків (сухі плями крові та цільна венозна кров) геномна ДНК виділялась за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В». Поліморфний варіант 4b/4a гена *eNOS*, а також I/D поліморфізм гена *ACE* визначався методом аallel-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням модифікованих методик. Для визначення А1166С поліморфізму гена *AT2R1*; С108Т поліморфізму гена *PON-1*; Thr83Ala та Т138С поліморфізмів гена *MGP*; а також G894Т поліморфізму гена *eNOS* користувались методикою, що передбачала виконання ПЛР із подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДФ). Слід зазначити, що розподіл частот алелів і генотипів за обраними поліморфними варіантами генів в обох групах спостереження відповідав рівновазі Харді—Вайнберга.

Статистична обробка отриманих у дослідженні даних виконувалась із використанням парного двовибіркового t-тесту Стьюдента, критерію хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона, із подальшим розрахунком відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95%ДІ) за допомогою пакету програм SPSS 17.0. У всіх видах аналізу відмінності вважались статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі дослідження проведено порівняння значень параметрів центральної гемодинаміки, зареєстрованих на початку антенатального догляду, а також на момент закінчення першого триместру вагітності серед пацієток із цукровим діабетом 1-го типу, вагітність яких ускладнилась ранньою (підгрупа 1) та пізньою (підгрупа 2) преєклампсією або перебігала без преєклампсії (група порівняння).

Як видно з таблиці, статистично значущі розбіжності ( $p < 0,05$ ) виявлені лише для середнього значення показника серцевого індексу, зареєстрованого на початку антенатального спостереження. У групі пацієток, у яких в подальшому розвинулась рання преєклампсія, даний показник становив  $2,29 \pm 0,14$  л/хв./м<sup>2</sup>, а серед вагітних із пізньою преєклампсією —  $1,76 \pm 0,09$  л/хв./м<sup>2</sup>. На момент завершення першого триместру вагітності

**Оцінка параметрів центральної гемодинаміки в першому триместрі вагітності (залежно від терміну виникнення преєклампсії)**

Показник	Підгрупа 1 (n=15)	Підгрупа 2 (n=15)	Група порівняння
Об'єм циркулюючої крові (мл/кг) на момент початку антенатального догляду	79,35±0,94	82,60±1,93	78,24±4,43
Об'єм циркулюючої крові (мл/кг) на момент закінчення першого триместру	78,73±1,36	82,43±2,02	79,09±5,01
Ударний об'єм на момент початку антенатального спостереження (мл)	43,88±2,74	42,74±2,17	45,48±5,13
Ударний об'єм на момент закінчення першого триместру (мл)	41,72±2,09	44,03±1,60	45,73±6,91
Ударний індекс на момент початку антенатального догляду (мл/м <sup>2</sup> )	26,24±1,60	25,34±2,17	27,37±3,38
Ударний індекс на момент закінчення першого триместру (мл/м <sup>2</sup> )	24,90±1,33	24,15±0,62	26,98±5,04
Хвилинний об'єм крові на момент початку антенатального догляду (л)	3,81±0,18	3,16±0,29	3,56±0,39
Хвилинний об'єм крові на момент закінчення першого триместру (л)	3,58±0,36	3,31±0,16	3,54±0,56
Загальний периферичний судинний опір на момент початку антенатального догляду (дин × см <sup>-5</sup> × с <sup>-1</sup> )	1854,41±19,70	2358,72±288,82	1876,40±109,28
Загальний периферичний судинний опір на момент закінчення першого триместру (дин × см <sup>-5</sup> × с <sup>-1</sup> )	1983,10±85,15	2107,35±106,18	1904,35±110,48
Індекс ЗПСО на момент початку антенатального догляду (дин × см <sup>-5</sup> × с <sup>-1</sup> /м <sup>2</sup> )	1113,98±28,77	1359,83±233,78	1126,70±63,44
Індекс ЗПСО на момент закінчення першого триместру (дин × см <sup>-5</sup> × с <sup>-1</sup> /м <sup>2</sup> )	1241,55±84,25	1181,62±95,68	1112,72±55,38
Серцевий індекс на початку антенатального спостереження (л/хв/м <sup>2</sup> )*	2,29±0,14	1,76±0,09	2,14±0,25
Серцевий індекс на момент закінчення першого триместру (л/хв/м <sup>2</sup> )*	2,23±0,17	1,83±0,05	2,09±0,42
Електрокардіографічні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, індекс Соколова Лайона, мм	17,13±1,06	14,38±1,39	17,42±4,86
Корнельський вольтажний індекс, мм×сек	964±140,52	677,33±89,66	865±561,15
Ознака Губнер–Унгерлейдера, мм	7,00±0,81	5,88±0,90	7,10±2,88

Примітка: \* – виявлені відмінності є статистично значущими (p<0,05).

зберігалися значущі відмінності (p<0,05) між показниками серцевого індексу залежно від терміну виникнення преєклампсії: у групі пацієнок із ранньою преєклампсією середнє значення цього показника реєструвалось у межах 2,23±0,17 л/хв./м<sup>2</sup>, а в групі пацієнок із пізньою преєклампсією – 1,83±0,05 л/хв./м<sup>2</sup>.

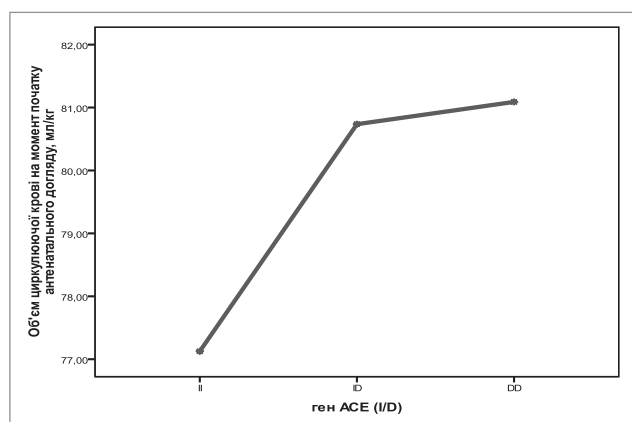
Значущих відмінностей у значеннях інших показників системної гемодинаміки не зареєстровано. Отримані нами результати свідчать про те, що відповідні параметри не можуть бути використані як незалежні фактори раннього прогнозування розвитку преєклампсії (або її окремих форм) у пацієнок із передіснуючим цукровим діабетом 1-го типу. Тим не менш, визначення в першому триместрі підвищених значень серцевого індексу в комплексі з іншими маркерами та предикторами може бути використане як додаткове підтвердження наявності в пацієнтки високого ризику розвитку ранніх форм преєклампсії.

На другому етапі дослідження в загальній групі пацієнок (n=60) вивчався взаємозв'язок між відповідними поліморфними варіантами генів і значеннями параметрів центральної гемодинаміки. При цьому статистично значущий вплив на показники гемодинаміки вдалося встановити для інсерційно-делеційного (I/D) поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) та для Thr83Ala поліморфізму гена матриксного Gla-протеїну.

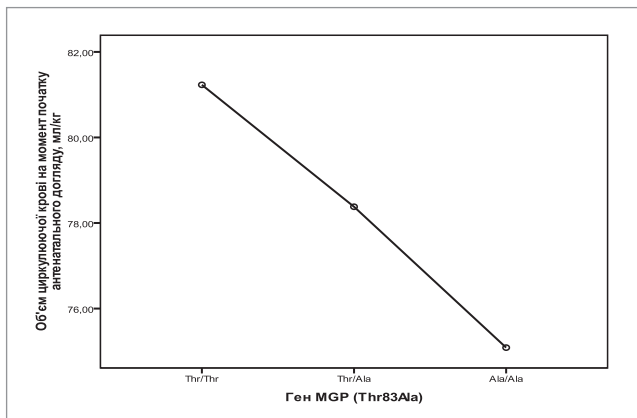
Значення показника об'єму циркулюючої крові (ОЦК, мл/кг), зареєстровані на момент початку антенатального догляду, залежали від генотипу за поліморфним

варіантом гена ACE. На рисунку 1 проілюстровано виявлені нами відмінності.

Найнижчий середній показник ОЦК був у вагітних із II-генотипом за геном ACE (77,13±0,82 мл/кг) та значуще (p<0,05) відрізнявся від значень показника, зареєстрованих у носіїв ID-генотипу (80,74±1,17 мл/кг) і DD-генотипу (81,09±1,77 мл/кг). При порівнянні середніх значень даного параметра, отриманих серед носіїв ID- та DD-генотипу, достовірних відмінностей не виявлено.



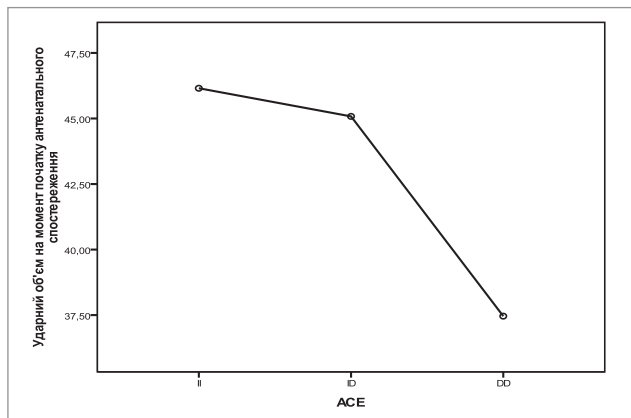
**Рис. 1.** Об'єм циркулюючої крові у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу на момент початку антенатального догляду залежно від поліморфізму гена ACE



**Рис. 2.** Об'єм циркулюючої крові у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу на момент початку антенатального догляду залежно від поліморфізму гена MGP

Серед інших досліджуваних нами генів значущий вплив на показники ОЦК у загальній групі вагітних із цукровим діабетом 1-го типу нами встановлено для Thr83Ala поліморфізму гена MGP (рис. 2). Але подібної чіткої залежності, як за геном ACE, не встановлено. Найнижчим середнім показником ОЦК був у вагітних із генотипом 83Ala/Ala ( $75,09 \pm 1,69$  мл/кг); також він значуще ( $p < 0,05$ ) відрізнявся від показника, зареєстрованого в носіїв генотипу 83Thr/Thr ( $81,34 \pm 0,77$  мл/кг). Середній показник ОЦК у носіїв гетерозиготного генотипу 83Thr/Ala ( $79,81 \pm 0,77$  мл/кг) значуще не відрізнявся від визначених у носіїв генотипів 83Thr/Thr та 83Ala/Ala.

Отримані результати цілком узгоджуються із сучасними уявленнями про особливості перебудови серцево-судинної системи під час вагітності. Як відомо, в умовах фізіологічного перебігу вагітності приріст ОЦК відбувається завдяки багатьом механізмам, у тому числі за рахунок компенсаторного зменшення тону судинної стінки під дією релаксину, який вивільняється жовтим тілом вагітності [8]. Тобто еластичні властивості судинної стінки забезпечують збільшення ємності судинного русла. Присутність деяких поліморфних варіантів гену MGP сприяє змінам якісних характеристик судинної стінки. Як відомо, матриксний Gla-протеїн (MGP) є представником вітамін К-залежних білків і найпотужнішим інгібітором мінералізації артеріальної стінки. Зв'язування іонів кальцію MGP відбувається завдяки його Gla-ділянці, яка попередньо має піддатися реакції карбоксилювання в присутності вітаміну К. В умовах дефіциту вітаміну К у крові пацієнтів циркулюють підвищені концентрації декарбоксилюваних (неактивних) форм MGP, які не здатні зв'язувати іони кальцію, що призводить до їх накопичення в судинній стінці. Можна припустити, що зниження еластичних властивостей судинної стінки, своєю чергою, не дозволить нарости ємність судинного русла та забезпечити адекватний приріст ОЦК під час вагітності. А, як відомо, гіповолемія є патогенетичним фактором ризику, що спричиняє прееклампсію. Слід зазначити, що, згідно з результатами нещодавно проведених досліджень, присутність мутантних Ala алелів за вищезазначеним поліморфізмом гену MGP асоціюється з порушеннями протеолітичного процесингу матриксного Gla-протеїну та, як наслідок, зниженою здатністю даного протеїну зв'язувати іони кальцію [7]. Тобто саме в носіїв цього алелю слід було б очікувати зменшення еластичних властивостей судинної стін-



**Рис. 3.** Ударний об'єм у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу на момент початку антенатального догляду залежно від поліморфізму гена ACE

ки, ємності судинного русла та ОЦК. Дійсно, в представленому дослідженні найменші значення ОЦК реєструвались у вагітних із Ala83Ala генотипом. Отримані в дослідженні нові дані щодо залученості MGP у патогенетичних механізмах розвитку прееклампсії вкотре підтверджують результати раніше проведених досліджень у популяціях жінок із цукровим діабетом 1-го типу [1, 2].

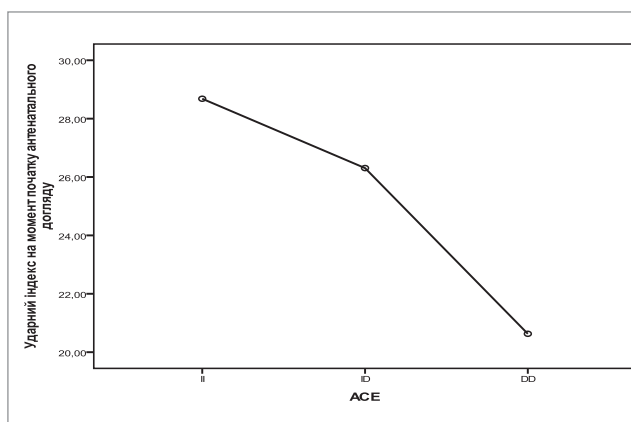
На початку антенатального спостереження поліморфні варіанти генів PON, eNOS, AT2R1 не мали достовірного впливу на показник ОЦК в обстежених нами вагітних із цукровим діабетом 1-го типу.

Ударний об'єм (УО) в обстежених вагітних із цукровим діабетом 1-го типу (рис. 3) на момент початку антенатального спостереження також був пов'язаним із генетичними особливостями пацієнток.

За наявності генотипу DD середній показник УО у вагітних був найменшим ( $37,46 \pm 3,29$  мл) та достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнявся від аналогічного показника в пацієнток із генотипами ID ( $45,08 \pm 1,53$  мл) та II ( $46,15 \pm 1,55$  мл). Тим не менш, середні значення показника УО, отримані для пацієнток із генотипами ID та II, не мали відмінностей (рис. 3).

На показник ударного індексу (УІ) з-поміж усіх досліджених генів значущий вплив мав також поліморфізм гену ACE.

Як видно з рисунку 4, достовірно ( $p < 0,05$ ) найменшим середнім показником УІ був у носіїв генотипу DD



**Рис. 4.** Ударний індекс у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу на момент початку антенатального догляду залежно від поліморфізму гена ACE



( $20,63 \pm 1,46$  мл/м<sup>2</sup>) порівняно з носіями генотипів ID ( $26,31 \pm 0,90$  мл/м<sup>2</sup>) та II ( $28,68 \pm 1,28$  мл/м<sup>2</sup>). Показник УІ значуще ( $p < 0,05$ ) розрізнявся між пацієнтками з генотипами ID та DD, а між пацієнтками з генотипами ID та II достовірної різниці не виявлено.

Слід зазначити, що в численних раніше проведених дослідженнях, у тому числі в популяції вагітних жінок із передіснуючим цукровим діабетом 1-го типу [4, 2], доведено роль D алелю та DD генотипу за вказаним поліморфізмом у розвитку преєклампсії. Оскільки гіпокінетичний тип гемодинаміки та, зокрема, знижений УО є характерними ознаками гіпертензивних розладів вагітності та преєклампсії, можна припустити, що даний алель, окрім інших патогенетичних ефектів, опосередковує свій вплив на ризик розвитку преєклампсії завдяки формуванню особливого «сприятливого» профілю центральної гемодинаміки. Крім того, слід відзначити, що результати цієї роботи узгоджуються з результатами дослідження Акулової Л. Ю. та ін. [3], в якому генотипи DD та ID супроводжувалися найбільш зниженою скоротливою функцією міокарда лівого шлуночка.

Отже, вищезазначені поліморфні варіанти генів вже на ранніх термінах вагітності порушують фізіологічні механізми адаптації серцево-судинної системи та формують особливий патогенетично «сприятливий» профіль центральної гемодинаміки, який, своєю чергою, зумовлює розвиток преєклампсії.

## Висновки

У популяції вагітних жінок із передіснуючим цукровим діабетом 1-го типу зареєстровані на початку вагітності значення показників центральної гемодинаміки не можуть бути використані як маркери раннього прогнозування ризику розвитку преєклампсії.

Зареєстровані на початку антенатального спостереження або протягом першого триместру вагітності підвищені значення серцевого індексу можуть поряд з іншими маркерами та предикторами бути використані як додат-

кове підтвердження високого ризику розвитку ранніх форм преєклампсії в пацієток із передіснуючим цукровим діабетом 1-го типу.

Інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм за геном ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) впливає на показники центральної гемодинаміки вагітних із передіснуючим цукровим діабетом 1-го типу: зокрема, генотип DD за вказаним поліморфним варіантом гену асоціюється з мінімальними значеннями таких показників, як УО та УІ. Отже, даний поліморфізм зумовлює підвищений ризик розвитку преєклампсії, у тому числі завдяки формуванню патогенетично «сприятливого» профілю показників центральної гемодинаміки в організмі матері.

Thr83Ala поліморфізм за геном матричного Gla-протеїну також впливає на показники центральної гемодинаміки: зокрема, присутність обох мутантних алелів за вказаним поліморфізмом (83Ala/Ala) у генотипі вагітних жінок із передіснуючим цукровим діабетом 1-го типу асоціюється з мінімальними значеннями показника ОЦК і, як наслідок, із найбільш вираженою гіповолемією — тобто з патогенетичними факторами, які спричиняють виникнення преєклампсії.

## Перспективи подальшого розвитку

Підтвердження участі матричного Gla-протеїну в патогенезі преєклампсії дало б змогу відкрити нові можливості профілактики даного ускладнення (зокрема, превентивне застосування блокаторів кальцієвих каналів та адекватне покриття добових потреб у вітамінах К та D). Тим не менш, необхідно проведення великих когортних досліджень для підтвердження нашої гіпотези, а також для встановлення, чи будуть вказані профілактичні заходи ефективними в загальній популяції вагітних жінок, чи їх ефект буде обмежуватись лише окремо взятою популяцією вагітних жінок із передіснуючим цукровим діабетом 1-го типу, які є носіями мутантних алелів за поліморфними варіантами гену MGP.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко Т.В. Генетические маркеры в прогнозировании ранних и поздних форм преэклампсии у беременных с сахарным диабетом 1 типа / Т.В. Авраменко, А.В. Грибанов, З.И. Россоха // Репродуктивная эндокринология. — 2015. — Т. 26, № 6. — С. 56—65.
2. Акулова Л.Ю. Исследование роли полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании уровня артериального давления и эхокардиографических показателей у женщин при беременности: дис. ... д.мед.н.: спец. 03.02.07 «Генетика» / Л.Ю. Акулова. — Белгород, 2011. — 140 с.
3. Лысенков С.П. Неотложные состояния и анестезия в акушерстве. Клиническая патофизиология и фармакотерапия / С.П. Лысенков, В.В. Мясникова, В.В. Пономарев. — 2-е изд. — Санкт-Петербург: ООО «ЭЛБИ-СПб», 2004. — 600 с.
4. Меллина И.М. Сочетанная преэклампсия у беременных с гипертонической болезнью: предупредить возможно и необходимо / И.М. Меллина // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2011. — Т. 44, № 4. — С. 5—13.
5. Молекулярно-генетический анализ и прогнозирование риска развития преэклампсии у беременных с сахарным диабетом 1 типа / Т.В. Авраменко, А.В. Грибанов, Н.Г. Горовенко, З.И. Россоха // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2015. — Т. 41, № 5. — С. 79—88.
6. A matrix Gla protein gene polymorphism is associated with increased coronary artery calcification progression / A.E. Cassidy-Bushrow, L.F. Bielak, A.M. Levin [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2013. — Vol. 33, Issue 3. — P. 645—651.
7. Abnormal maternal cardiac function precedes the clinical manifestation of fetal growth restriction / B. Vasapollo, H. Valensise, G. P. Novelli [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2004. — Vol. 24. — P. 23—29.
8. Conrad K.P. Unveiling the vasodilatory actions and mechanisms of relaxin / Kirk P. Conrad // Hypertension. — 2010. — Vol. 56, Issue 1. — P. 2—9.
9. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease / H. Valensise, B. Vasapollo, G. Gagliardi [et al.] // Hypertension. — 2008. — Vol. 52. — P. 873—880.
10. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy / P.M. Bosio, P.J. Mckenna, R. Conroy [et al.] // Obstet Gynecol. — 1999. — Vol. 94. — P. 978—984.
11. Maternal diastolic dysfunction and left ventricular geometry in gestational hypertension / H. Valensise, G. P. Novelli, B. Vasapollo [et al.] // Hypertension. — 2001. — Vol. 37. — P. 1209—1215.
12. Maternal total vascular resistance and concentric geometry // H. Valensise, B. Vasapollo, G.P. Novella [et al.] // Br. J. Obstet Gynecol. — 2006. — Vol. 113. — P. 1044—1052.
13. Non-invasive hemodynamic assessment of non-pregnant, healthy pregnant and preeclamptic women using bio-reactance / Y. Ohashi, H. Ibrahim, L. Furtado [et al.] // Rev. Bras. Anesthesiol. — 2010. — Vol. 60, № 6. — P. 608—613.
14. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia / M. Hladunewich, A. Karumanchi [et al.] // CJASN. — 2007. — Vol. 2, № 3. — P. 543—549.
15. Solanki R. Echocardiographic assessment of cardiovascular hemodynamics in preeclampsia / R. Solanki, N. Maitra // J Obstet Gynaecol India. — 2011. — Vol. 61, Issue 5. — P. 519—522. doi: 10.1007/s13224—011—0084-x.

**Параметры центральной гемодинамики у беременных с сахарным диабетом 1-го типа и преэклампсией: взаимосвязь с полиморфными вариантами генов**

**А.В. Грибанов**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина  
Городской родильный дом № 2, г. Николаев, Украина

**Цель** — в группе беременных женщин с предшествующим сахарным диабетом 1-го типа сравнить исходные значения параметров центральной гемодинамики в зависимости от дальнейшего развития соответствующих форм преэклампсии или ее отсутствия; на основе полученных данных оценить предикативную ценность соответствующих показателей в прогнозировании развития преэклампсии в указанной популяции пациенток; установить взаимосвязь между соответствующими полиморфными вариантами генов и изменениями показателей центральной гемодинамики в популяции таких женщин.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находилось 60 пациенток с сахарным диабетом 1-го типа: у 30 из них (основная группа) беременность осложнилась ранней (n=15) или поздней (n=15) преэклампсией; а у остальных 30 пациенток — протекала без неё (группа сравнения). Кроме стандартного общеклинического обследования, у каждой из пациенток определялись показатели центральной гемодинамики, а также проводилось молекулярно-генетическое исследование с изучением следующих полиморфных вариантов генов: A1166C-AT2R1; C108T-PON1; Thr83Ala- и T138C-MGP; 4b/4a- и G894T-eNOS; а также I/D-ACE.

**Результаты.** Установлено, что в популяции беременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа зарегистрированные в ранних сроках беременности значения показателей центральной гемодинамики не могут быть использованы в качестве маркеров прогнозирования риска развития преэклампсии. Тем не менее, зарегистрированные в вышеуказанные сроки беременности повышенные значения сердечного индекса наряду с прочими маркерами и предикторами могут быть использованы в качестве дополнительного подтверждения высокого риска развития ранней преэклампсии. Генотип DD по инсерционно-делеционному полиморфизму гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE) ассоциируется с минимальными значениями таких показателей как ударный объём и ударный индекс, а генотип 83Ala/Ala по Thr83Ala полиморфному варианту гена матричного Gla-протеина — с минимальными значениями объёма циркулирующей крови и, как следствие, наиболее выраженной гиповолемией.

**Выводы.** Вышеуказанные полиморфные варианты генов участвуют в формировании особого патогенетически «благоприятного» профиля центральной гемодинамики, который, в свою очередь, способствует развитию преэклампсии.

**Ключевые слова:** беременность; сахарный диабет 1-го типа; ранняя и поздняя преэклампсия; центральная гемодинамика; полиморфизм генов.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.4(64):19-24;doi10.15574/PP.2015.64.19

**Parameters of central hemodynamics in pregnant women with type 1 diabetes and preeclampsia: relationship with polymorphic variants of genes**

**A.V. Grybanov**

SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine  
Municipal Perinatal Centre, Mykolaiv, Ukraine

**Objective.** To compare output values of the central hemodynamics depending on the further development of appropriate forms of pre-eclampsia or its absence in the group of pregnant women with presiding diabetes type 1; On the base of obtained data to evaluate the predictive value of the relevant parameters in the prediction of preeclampsia development in the present population of patients; to establish the relationship between the relevant polymorphic variants of genes and changes in the central hemodynamics indices in the population of this women.

**Patients and methods.** Overall 60 female patients with type 1 diabetes were investigated: pregnancy complicated with early- (n=15) and late-onset (n=15) preeclampsia was reported in 30 subjects (the main study group); no complications were detected among the rest 30 patients (control group). Besides standard clinical investigation, parameters of central hemodynamics were estimated; also each patient underwent molecular genetic testing with detection of the following polymorphic variants of genes: A1166C-AT2R1; C108T-PON1; Thr83Ala- and T138C-MGP; 4b/4a- and G894T-eNOS; as well as I/D-ACE.

**Results.** It was established, that parameters of central hemodynamics registered in early pregnancy cannot be used as reliable prognostic markers to predict the risk of preeclampsia development in type 1 diabetic pregnant women. However, elevated values of cardiac index registered in the first trimester of pregnancy in combination with other markers and predictors may serve as an additional confirmation of high risk for early-onset preeclampsia development. DD genotype of the ACE gene insertion-deletion (I/D) polymorphism is associated with minimal values of stroke volume and stroke index, and 83Ala/Ala genotype of MGP gene Thr83Ala polymorphism — with minimal values of circulating blood volume (and, as a result, with more pronounced hypovolemia).

**Conclusions.** Thus, the above-mentioned polymorphic variants of genes are involved in formation of pathogenic favorable profile of central hemodynamics, which, in its turn, may predispose to preeclampsia development.

**Key words:** pregnancy; type 1 diabetes mellitus; early- and late-onset preeclampsia; central hemodynamics; gene polymorphism.

**Сведения об авторах:**

**Грибанов Андрей Владимирович** — заочный аспирант отделения акушерской эндокринологии и пороков развития плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.  
Статья поступила в редакцию 2.12.2015 г.