

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

АВРАМЕНКО Т.В.¹, ГРИБАНОВ А.В.^{1,2}, РОССОХА З.І.³

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²Міський пологовий будинок № 2, м. Миколаїв

³ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПУ ТА СУПУТНЬОЮ ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ

Резюме. Актуальність. Систематичними оглядами встановлено, що, коли є діабетична нефропатія, імовірність несприятливих наслідків для плода зростає удвічі, а для матері — у 5 разів. Більшість ускладнень у пацієнток із діабетичною нефропатією опосередковується через розвиток артеріальної гіпертензії (АГ). До 45 % матерів із діабетичною нефропатією потребують розродження в терміни до 34 тижнів вагітності через розвиток прееклампсії. Навіть при I стадії хронічної хвороби нирок виникнення/наявність АГ збільшує ризик передчасних пологів у 3,40–7,24 раза. Прогнозування розвитку гіпертензивних розладів у вагітних жінок із діабетичною нефропатією дозволить своєчасно застосувати відповідні профілактичні заходи, установити більш ретельний моніторинг та в результаті сприятиме покращенню материнських та перинатальних наслідків вагітності в зазначеній групі жінок. **Мета дослідження:** на підставі вивчення клініко-лабораторних показників, профілю носійства поліморфних варіантів генів, а також характеру міжгенних та генно-середовищних взаємодій визначити сприятливі фактори та їх поєднання, що б дозволили спрогнозувати ризик прееклампсії у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу та супутньою діабетичною нефропатією. **Матеріали та методи.** Основну групу становили 30 пацієнток із ЦД 1-го типу та прееклампсією (із них 23 — із діабетичною нефропатією), групу порівняння — 30 пацієнток із ЦД, вагітність яких перебігала без прееклампсії (13 — із діабетичною нефропатією). У всіх пацієнток вивчалися 7 поліморфних варіантів 5 генів: A1166C_AT2R1; C108T_PON1; Thr83Ala_ та T138C_MGP; 4b/4a_ та G894T_eNOS; I/D_ACE. **Результати.** Якщо є діабетична нефропатія, розвиток прееклампсії асоціювався з такими факторами: тривалим стажем ЦД (> 14 років); наявністю діабетичної ретинопатії; генотипом 108CT за геном PON1, а також ID- и DD-генотипом за геном ACE. Значущими комбінаціями генів були ACE + PON1, а також MGP (Thr83Ala) + eNOS. **Висновки.** У пацієнток із цукровим діабетом 1-го типу та супутньою діабетичною нефропатією без артеріальної гіпертензії можна рекомендувати вивчення зазначених поліморфних варіантів генів для визначення ризику розвитку прееклампсії.

Ключові слова: вагітність, цукровий діабет 1-го типу, діабетична нефропатія, прееклампсія, прогнозування, поліморфізм генів.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) все ще залишається найбільш значущою екстрагенітальною патологією в акушерській практиці та характеризується 2–4-кратним збільшенням ризику багатьох ускладнень (гестаційна гіпертензія, прееклампсія, передчасні пологи), значно вищими показниками перинатальної смертності порівняно із загальною популяцією вагітних жінок [2]. Протягом багатьох років вагітність у жінок із діабетичною нефропатією розглядалась як ще більш ризикова, оскільки асоціювалась із можливістю прогресуючого зниження функціонального стану нирок, швидкого

розвитку термінальних стадій ниркової недостатності та, як наслідок, високими показниками материнської смертності.

Адреси для листування з авторами:

Авраменко Тетяна Василівна

E-mail: ipag.pology@gmail.com, prof.avramenkotatyana@gmail.com

Грибанов Андрій Володимирович

E-mail: gribanov.andrey@list.ru

Росоха Зоя Іванівна

E-mail: reference-centre@ukr.net

© Авраменко Т.В., Грибанов А.В., Россоха З.І., 2015

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

У загальній популяції вагітних жінок із ЦД 1-го типу діабетична нефропатія реєструється в 5–10 % пацієнток та належить до одного з найпоширеніших хронічних захворювань нирок під час вагітності [5].

Характеризуючи вплив вагітності на перебіг діабетичної нефропатії, слід визнати, що сьогодні існують лише поодинокі дослідження з вивчення віддаленого впливу вагітності на функціональний стан нирок у жінок із діабетичною нефропатією, але отримані в них результати є досить суперечливими. Окремими дослідженнями встановлено, що у випадках із нормальним початковим рівнем сироваткового креатиніну вагітність не асоціювалась із більш інтенсивним погіршенням ниркової функції, а також із зниженням показника виживання пацієнток [11]. В інших дослідженнях було продемонстровано, що в пацієнток із наявними порушеннями ниркової функції (III–V стадії хронічної хвороби нирок; рівень протеїнурії > 1 г/24 год; швидкість клубочкової фільтрації до вагітності ≤ 60 мл/хв; кліренс креатиніну < 90 мл/хв; рівень сироваткового креатиніну > 124 мкмоль/л) патологічні зміни поглиблювалися значно швидше під час самої вагітності та в післяпологовому періоді, ніж це можна було очікувати за відсутності вагітності в анамнезі, незалежно від адекватності глікемічного контролю та попереднього застосування нефропротекторних препаратів (зокрема, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту). До того ж значно раніше спостерігався розвиток термінальних стадій ниркової недостатності із виникненням потреби в нирковій замісній терапії [2, 3, 5, 9, 11].

Наявні в літературі дані свідчать про те, що діабетична нефропатія, зі свого боку, також може значно негативно впливати на перебіг вагітності та в результаті суттєво погіршувати перинатальні та материнські наслідки. Результати систематичних оглядів вказують на те, що за наявності діабетичної нефропатії ймовірність несприятливих наслідків для плода зростає вдвічі, а для матерів — у 5 разів [10]. Вважається, що діабетична нефропатія опосередковує свій негативний ефект через три основні механізми: розвиток тяжкої гіпертензії із подальшим порушенням та/або погіршенням функціонального стану нирок у матері; передчасне розродження у зв'язку з вираженим підвищенням рівня артеріального тиску (АТ) або розвитком прееклампсії. У цьому контексті було б доречно навести результати ретроспективного дослідження D. Саг та співавт. [2], які підтвердили, що в популяції пацієнток із діабетичною нефропатією субоптимальний контроль гіпертензії в ранні терміни вагітності (зокрема, рівень середнього АТ > 100 мм рт.ст.) асоціювався із значним ризиком передчасного розродження в терміни гестації < 32 тижнів. У нещодавно проведених дослідженнях було встановлено, що навіть у жінок із I стадією хронічної хвороби нирок (у тому числі діабетичного походження) виникнення або наявність артеріальної гіпертензії (АГ) збільшували ризик передчасних пологів в 3,40–7,24 раза [6, 7].

Третій основний механізм полягає в порушенні плацентарної дисфункції із подальшим народженням

«малих для гестаційного віку» дітей (згідно з останнім, опублікованим у 2007 р. звітом британського Комітету конфіденційних розслідувань материнської та перинатальної смертності, в 31 % випадків вагітності з наявною до цього діабетичною нефропатією), формуванні синдрому затримки росту плода (в 64 % спостережень) або розвитком дистресу плода [2].

Загалом такі фактори визнаються клінічними предикторами сприятливого перебігу вагітності в пацієнток із наявною в анамнезі діабетичною нефропатією: незначне підвищення рівня сироваткового креатиніну (< 124 мкмоль/л); помірна протеїнурія (< 1 г на добу) та нормальний рівень АТ. Навпаки, високі концентрації креатиніну (> 176 мкмоль/л, а за деякими джерелами, > 124 мкмоль/л), протеїнурія в межах нефротичних значень (> 3 г на добу), рецидивуючі інфекції сечовидільних шляхів, наявність в анамнезі захворювань серцево-судинної системи та тяжка АГ асоціюються із несприятливими наслідками вагітності для матері та плода [2, 3, 5–7, 10, 11]. Усі вищенаведені дані свідчать про те, що за наявності діабетичної нефропатії саме гіпертензивні розлади (як існуючі до цього, так і індуковані вагітністю, зокрема прееклампсія) відіграють вирішальну роль у визначенні прогнозу для матері та плода.

Слід зазначити, що, за даними систематичних оглядів, поширеність прееклампсії в жінок із ЦД 1-го типу без вихідної діабетичної нефропатії перебуває в межах 9–17 %, але частота її значно зростає за умов супутньої діабетичної нефропатії та становить 35–66 % [4]. Останні десятиріччя ознаменувалися виявленням тісних взаємозв'язків між діабетичною нефропатією та прееклампсією. З одного боку, як було зазначено, діабетична нефропатія сприяє розвитку прееклампсії. З іншого боку, у жінок із ЦД 1-го типу навіть без супутньої діабетичної нефропатії наявність в анамнезі передчасних пологів та прееклампсії асоціюється з підвищеним ризиком термінальних стадій ниркової недостатності та смертності від відповідних причин у віддалені терміни їх життя. Цілком очікувано, що поширеність цього ускладнення зростає за умов вже наявних порушень функції нирок. Зокрема, згідно із даними численних досліджень, частота виникнення прееклампсії в жінок із хронічною хворобою нирок (у тому числі діабетичною нефропатією) позитивно корелює із рівнем креатиніну до вагітності: при сироватковій концентрації креатиніну < 125 мкмоль/л поширеність цього ускладнення становить 22 %, при рівні 125–180 мкмоль/л — 40 %, > 180 мкмоль/л — 60 %, а в пацієнток, які перебувають на хронічному діалізі, — 75 % [5, 11]. Крім того, іншими важливими факторами, що сприяють розвитку прееклампсії в жінок із діабетичною нефропатією, є такі: реєстрація мікроальбумінурії (МАУ), а тим більше протеїнурії в межах нефротичних значень та наявна на початку вагітності АГ [3]. Також важливо зазначити, що близько 45 % матерів із діабетичною нефропатією потребують передчасного розродження до 34 тижнів вагітності через виникнен-

ня прееклампсії. Усе це підкреслює необхідність та важливість прогнозування розвитку гіпертензивних розладів (та, зокрема, прееклампсії) у вагітних жінок із діабетичною нефропатією, що дозволить вчасно застосувати відповідні профілактичні заходи та більш ретельний моніторинг та врешті-решт сприятиме покращенню материнських та перинатальних наслідків вагітності у вказаній популяції жінок. Слід зазначити, що сьогодні важливе значення в прогнозуванні прееклампсії відводиться генетичним маркерам.

Мета дослідження: на підставі вивчення клініко-лабораторних та генетичних показників (профіль носійства поліморфних варіантів генів, характер міжгенних та генно-середовищних взаємодій) визначити фактори та їх поєднання, що дозволять прогнозувати розвиток прееклампсії у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу та супутньою діабетичною нефропатією.

Матеріали та методи дослідження

Представлене дослідження було проведено за принципом «випадок — контроль» із включенням ретро- та проспективних даних. Відбір учасників дослідження відбувався з числа пацієнток, які в період з 2010 по 2014 рік знаходилися на стаціонарному лікуванні та/або були розроджені у відділенні акушерської ендокринології та вад розвитку плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». З цією метою попередньо було проведено ретроспективний аналіз 460 історій пологів жінок із ЦД 1-го типу на предмет їх відповідності критеріям включення/виключення до дослідження. Критеріями включення пацієнток до дослідження були

такі: наявність в анамнезі ЦД 1-го типу незалежно від наявності/відсутності супутньої діабетичної нефропатії (класи В–Т за класифікацією White в модифікації Pedersen); розвиток прееклампсії впродовж теперішньої вагітності (або її відсутність у пацієнток групи порівняння); одноплідна вагітність; надання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні. Пацієнтки виключались із дослідження за наявності будь-якого з таких станів: хронічна АГ до або під час вагітності; неповний міхуровий занос (за даними патоморфологічного або ультразвукового дослідження); багатоплідна вагітність; паління; бажання пацієнтки перервати свою участь на будь-якому з етапів його проведення.

Прееклампсію діагностували відповідно до універсальних критеріїв для пацієнток із ЦД 1-го типу, які були нами заздалегідь розроблені на підставі Наказу № 676 МОЗ України, а також відповідних протоколів Американського коледжу акушерів-гінекологів (ACOG), Королівського коледжу акушерів-гінекологів (RCOG), Канадського товариства акушерів-гінекологів (SOGC) та Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги Великої Британії (NICE) (табл. 1).

Діагноз встановлювався за наявності основного в поєднанні з хоча б одним із допоміжних критеріїв. Діагноз діабетичної нефропатії встановлювали на підставі загальноприйнятних критеріїв С.Е. Mogensen та співавт., згідно з цією класифікацією також визначалася стадія нефропатії в першому триместрі вагітності.

За результатами попереднього ретроспективного аналізу 41 пацієнтці було відправлено інформаційний

Таблиця 1. Універсальні діагностичні критерії прееклампсії для пацієнток із цукровим діабетом 1-го типу

Пацієнтки без вихідної протеїнурії	Пацієнтки з вихідною протеїнурією (така, що реєструвалася до вагітності)
Основний критерій — виникнення АГ після 20-го тижня гестації, що визначалася як: — підвищення рівня систолічного АТ ≥ 140 мм рт.ст. та/або рівня діастолічного АТ ≥ 90 мм рт.ст. (зареєстроване у двох вимірюваннях з інтервалом щонайменше 4 години) або — одномоментна реєстрація рівня систолічного АТ ≥ 160 мм рт.ст. та/або рівня діастолічного АТ ≥ 110 мм рт.ст.	
Допоміжні критерії	
— Виникнення протеїнурії після 20-го тижня гестації (вміст білка в добовій порції сечі $\geq 0,3$ г/добу або співвідношення протеїн/креатинін у разовій порції сечі ≥ 30 мг/ммоль)	— Поглиблення вираженості протеїнурії (порівняно з вихідним рівнем)
або	
— Виникнення хоча б одного з тривожних клінічних симптомів, що свідчать про ураження органів-мішеней (набряк легень, головний біль, порушення зору, біль у правому підребер'ї, нудота та блювання, швидке наростання або генералізація набряків, гіперрефлексія та виникнення судомних нападів, відшарування плаценти або підозра на її виникнення, порушення стану плода — маловоддя, синдром затримки росту плода, нульовий або реверсний діастолічний кровоток в артеріях пуповини)	
або	
— Патологічні зміни хоча б одного з лабораторних показників (тромбоцитопенія $< 100\,000$ клітин в 1 мкл; сироватковий креатинін $> 1,1$ мг/дл* або подвоєння його концентрації порівняно з вихідним рівнем; підвищення концентрації трансаміназ або подвоєння їх концентрації (порівняно з вихідним рівнем)	
Сироватковий альбумін < 20 г/л	Сечова кислота $> 5,5$ мг/дл**

Примітки: * — концентрація креатиніну 1,1 мг/дл відповідає 97,3 мкмоль/л; ** — концентрація сечової кислоти 5,5 мг/дл відповідає 327,17 мкмоль/л.

лист — запрошення до участі в дослідженні та після отримання письмової згоди — індивідуальну паперову картку-бланк типу 903® (виробництво фірми Whatman, Німеччина), а також докладну інструкцію щодо техніки забору та підготовки зразків крові, термінів та умов їх відправлення до лабораторії. Картки із висушеними плямами крові транспортувались до лабораторії в пакетах типу Zip-Lock, що захищали їх від надмірної вологості. Після проходження ретельного контролю якості зразки допускались до використання в подальших етапах молекулярно-генетичного дослідження. У 19 жінок забір біологічного матеріалу для виконання молекулярно-генетичного дослідження відбувався безпосередньо під час їх перебування у відділенні. З цією метою забір зразків цільної периферійної крові виконувався в моновети об'ємом 2,7 мл із 3% розчином калієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти як антикоагулянт із розрахунку 1 : 20 (Sarstedt, Німеччина). Моновети із зразками крові зберігалися при температурі -20°C до моменту транспортування в лабораторію.

Пацієнок із ЦД 1-го типу, які були включені до дослідження, умовно розподілили на дві групи залежно від наявності/відсутності преєклампсії під час теперішньої вагітності. До основної групи увійшли 30 жінок із ЦД 1-го типу та клінічними проявами преєклампсії під час вагітності, до групи порівняння — 30 пацієнок із ЦД, у яких вагітність перебігала без преєклампсії. Усі жінки впродовж трьох триместрів вагітності спостерігались та отримували лікування, передбачене поточними нормативними документами.

Молекулярно-генетичні дослідження виконувались на базі лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України»; до того ж вивчалися 7 поліморфних варіантів 5 генів: A1166C поліморфізм гена рецептора 1-го типу ангіотензину II (*AT2R1*); C108T поліморфізм гена параоксонази 1 (*PON-1*); Thr83Ala та T138C поліморфізми гена матричного Gla-протеїну (*MGP*); 4b/4a та G894T поліморфізми гена ендотеліальної NO-синтази (*eNOS*), а також інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту (*ACE*). Геному ДНК виділяли з відібраних зразків крові за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В». Поліморфний варіант 4b/4a гена *eNOS*, а також I/D поліморфізм гена *ACE* визначали методом алейл-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням модифікованих методик. Для визначення A1166C поліморфізму гена *AT2R1*; C108T поліморфізму гена *PON-1*; Thr83Ala та T138C поліморфізмів гена *MGP*, а також G894T поліморфізму гена *eNOS* користувались методикою, що передбачала виконання ПЛР із подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

Статистична обробка отриманих у дослідженні даних виконувалась з використанням парного двовибіркового t-тесту Стьюдента, критерію хі-квадрат (χ^2) Пірсона, а також із розрахунком відношення

шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу за допомогою пакета програм SPSS 17.0. Для оцінки відносної якості окремо взятої статистичної моделі для заданого набору даних стосовно інших моделей розраховувався інформаційний критерій Акаїке (AIC). В окремих видах аналізу як метод моделювання була обрана бінарна логістична регресія. Характер міжгенних та ген-факторних взаємодій вивчався методом MDR за допомогою пакета програм MDR 2.0. У всіх видах аналізу відмінності вважались статистично значущими при $p < 0,05$.

На проведення роботи було одержано дозвіл Комітету з медичної етики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Результати дослідження

Пацієнтки основної групи та групи порівняння суттєво відрізнялися за частотою поширеності діабетичної нефропатії. Даний стан був діагностований в 23 пацієнок основної групи (76,66 %) та в 13 пацієнок групи порівняння (36,66 %); подібні відмінності виявилися статистично значущими ($\chi^2 = 8,21$; $p < 0,01$; ВШ = 5,68; 95% ДІ 1,84–17,49).

З метою виявлення клінічних маркерів, що б могли асоціюватися з розвитком преєклампсії у вагітних із діабетичною нефропатією, на першому етапі дослідження нами були проаналізовані базові клінічні характеристики пацієнок основної групи залежно від наявності або відсутності діабетичної нефропатії в першому триместрі (табл. 2).

При цьому було встановлено різницю за стажем захворювання на ЦД 1-го типу (табл. 1): серед вагітних основної групи із діабетичною нефропатією стаж захворювання був суттєво тривалішим порівняно із вагітними без діабетичної нефропатії (відповідно $14,17 \pm 0,93$ року та $8,22 \pm 2,69$ року; $p < 0,05$).

Крім того, у пацієнок основної групи з діабетичною нефропатією спостерігалось вірогідне підвищення частоти ретинопатії (82,61 %) порівняно з вагітними основної групи без нефропатії (14,28 %) ($\chi^2 = 8,41$; $p = 0,004$; ВШ = 28,50; 95% ДІ 2,65–306,64). Слід зауважити, що поєднання діабетичної нефропатії та ретинопатії є досить поширеним. Наприклад, у дослідженні G.V. Riccollі та співавт. [8] у всіх випадках тяжкої діабетичної нефропатії було діагностовано також ретинопатію.

Поширеність інших діабетичних ускладнень не відрізнялася між пацієнтками основної групи з діабетичною нефропатією та без нефропатії. Отже необхідними чинниками розвитку преєклампсії на тлі вже наявної діабетичної нефропатії були тривалий стаж захворювання (понад 14 років) та поєднання нефропатії з наявною в першому триместрі вагітності діабетичною ретинопатією.

Для з'ясування впливу генетичних чинників на ризик виникнення преєклампсії в подальшому ми проаналізували та порівняли профіль поліморфних варіантів генів у пацієнок основної групи з наявною або відсутньою діабетичною нефропатією (табл. 3).

Таблиця 2. Базова клінічна характеристика вагітних основної групи залежно від наявної або відсутньої діабетичної нефропатії в першому триместрі вагітності

Показники, що вивчалися	Вагітні основної групи з діабетичною нефропатією	Вагітні основної групи без діабетичної нефропатії	Вірогідність відмінностей
Вік пацієнтки (роки)	25,22 ± 0,68	28,86 ± 2,46	> 0,05
Індекс маси тіла (кг/м ²)	24,69 ± 0,73	29,55 ± 2,35	> 0,05
Вік, в якому було діагностовано ЦД (роки)	11,00 ± 0,98	19,33 ± 4,58	> 0,05
Тривалість захворювання (роки)	14,17 ± 0,93	8,33 ± 2,69	< 0,05
Гемоглобін (г/л)	113,56 ± 3,73	126,50 ± 7,24	> 0,05
Глікований гемоглобін (%)	8,28 ± 0,39	7,49 ± 0,19	> 0,05
Глюкоза натще (ммоль/л)	8,87 ± 1,39	7,99 ± 0,67	> 0,05
Вихідний рівень систолічного АТ (мм рт.ст.)	114,50 ± 2,57	115,00 ± 6,46	> 0,05
Вихідний рівень діастолічного АТ (мм рт.ст.)	72,86 ± 2,39	70,00 ± 4,08	> 0,05
ЧСС (уд/хв)	40,44 ± 2,12	48,33 ± 1,67	> 0,05
Креатинін (ммоль/л)	75,42 ± 5,62	69,54 ± 2,98	> 0,05
Протромбіновий індекс (%)	86,29 ± 4,91	97,00 ± 4,58	> 0,05
Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок (наявна/відсутня)	17 (73,91 %)/ 6 (26,09 %)	4 (57,14 %)/3 (42,86 %)	> 0,05
Діабетична ретинопатія (наявна/відсутня)	19 (82,61 %)/ 4 (17,39 %)	1 (14,28 %)/6 (85,71 %)	< 0,05
Діабетична нейропатія (наявна/відсутня)	13 (56,52 %)/ 10 (43,48 %)	4 (57,14 %)/3 (42,86 %)	> 0,05
Діабетична енцефалопатія (наявна/відсутня)	4 (17,39 %)/ 19 (82,61 %)	3 (42,86 %)/4 (57,14 %)	> 0,05

Таблиця 3. Порівняльна генетична характеристика вагітних основної групи залежно від наявної або відсутньої діабетичної нефропатії в першому триместрі вагітності

Ген (поліморфізм)	Генотипи за вказаним поліморфізмом	Вагітні основної групи з діабетичною нефропатією (n = 23)		Вагітні основної групи без діабетичної нефропатії (n = 7)	
		n	%	n	%
ACE (I/D)	II	4	17,39	1	14,29
	ID	12	52,17	4	57,14
	DD	7	30,43	2	28,57
AT2R1 (A1166C)	AA	12	52,17	5	71,43
	AC	10	43,48	1	14,29
	CC	1	4,35	1	14,29
PON1 (C-108T)	CC	6	26,09	2	28,57
	CT	13	56,52	3	42,86
	TT	4	17,39	2	28,57
MGP (Thr83Ala)	Thr/Thr	13	56,52	4	57,14
	Thr/Ala	9	39,13	3	42,86
	Ala/Ala	1	4,35	0	0,00
MGP (T-138C)	TT	14	60,87	1	14,29
	TC	9	39,13	5	71,43
	CC	0	0,00	1	14,29
eNOS (4b/4a)	4b/4b	14	60,87	7	100,00
	4b/4a	7	30,43	0	0,00
	4a/4a	2	8,70	0	0,00
eNOS (G894T)	GG	16	69,57	5	71,43
	GT	6	26,09	2	28,57
	TT	1	4,35	0	0,00

Як видно з табл. 3, у вагітних з існуючою на початок вагітності діабетичною нефропатією спостерігалася тенденція до зниження частоти поширення АА-генотипу за геном *AT2R1*, тоді як частота поширення АС-генотипу за вказаним геном була, навпаки, підвищеною порівняно з вагітними жінками без вже наявної нефропатії.

Подібна тенденція до зниження частоти більш поширених у популяції генотипів спостерігалася також для поліморфних варіантів гена *eNOS*. Зокрема, у пацієнок із діабетичною нефропатією 4b/4b-генотип за поліморфізмом 4b/4a та GG-генотип за поліморфізмом G894T виявлялися з частотою 60,87 та 69,57 %. Для порівняння, у пацієнок без діабетичної нефропатії ті ж самі генотипи реєструвалися з частотою 100 та 71,43 %. Слід зазначити, що частота поширення генотипів 4b/4a та 4a/4a за геном *eNOS* переважала серед жінок із наявною діабетичною нефропатією, оскільки в пацієнок без нефропатії ці генотипи взагалі не виявлялися.

При дослідженні частоти поширення поліморфних варіантів гена *MGP* нами було встановлено, що geno-

тип -138TT частіше виявлявся в жінок із діабетичною нефропатією, а частота поширення гетерозиготного варіанта цього гена (-138TC) за наявності діабетичної нефропатії була зниженою порівняно з жінками без діабетичної нефропатії. Генотип -138CC за вказаним геном взагалі не виявлявся у вагітних із діабетичною нефропатією. Узагальнюючи, слід зазначити, що частота поширеності згаданих генотипів -138TC та -138CC (домінантна модель) значуще розрізнялася у вагітних основної групи з діабетичною нефропатією та без неї ($\chi^2 = 6,41$; $p = 0,03$; ВШ = 0,11; 95% ДІ 0,01–0,77) за рахунок зростання їх поширеності у вагітних без діабетичної нефропатії.

Після встановлення цих особливостей нами було проведено аналіз поширеності поліморфних варіантів досліджених генів у вагітних без діабетичної нефропатії в основній групі та групі порівняння для з'ясування питання, чи не є згадані поліморфні варіанти гена *MGP* та поліморфізм інших генів факторами ризику виникнення прееклампсії у вагітних із ЦД 1-го типу без існуючої на початок вагітності діабетичної нефропатії. Отримані нами результати наведені в табл. 4.

Таблиця 4. Порівняльна генетична характеристика вагітних основної групи та групи порівняння (без існуючої діабетичної нефропатії)

Ген (поліморфізм)	Генотипи за вказаним поліморфізмом	Вагітні основної групи без діабетичної нефропатії (n = 7)		Вагітні групи порівняння без діабетичної нефропатії (n = 19)	
		n	%	n	%
ACE (I/D)	II	1	14,29*	13	68,42
	ID	4	57,14*	4	21,05
	DD	2	28,57*	2	10,53
AT2R1 (A1166C)	AA	5	71,43	8	42,11
	AC	1	14,29	11	57,89
	CC	1	14,29	0	0,00
PON1 (C-108T)	CC	2	28,57	10	52,63
	CT	3	42,86	5	26,32
	TT	2	28,57	4	21,05
MGP (Thr83Ala)	Thr/Thr	4	57,14	9	47,37
	Thr/Ala	3	42,86	7	36,84
	Ala/Ala	0	0,00	3	15,79
MGP (T-138C)	TT	1	14,29	11	57,89
	TC	5	71,43*	5	26,32
	CC	1	14,29	3	15,79
eNOS (4b/4a)	4b/4b	7	100,00	11	57,89
	4b/4a	0	0,00	7	36,84
	4a/4a	0	0,00	1	5,26
eNOS (G894T)	GG	5	71,43	10	52,63
	GT	2	28,57	9	47,37
	TT	0	0,00	0	0,00

Примітка: * — виявлені відмінності в поширеності зазначеного генотипу в обох групах спостереження є статистично значущими, $p < 0,05$.

Таблиця 5. Частота виявлення окремих комбінацій генотипів за генами *MGP* та *ACE* серед вагітних із цукровим діабетом 1-го типу (незалежно від наявності вже існуючої діабетичної нефропатії)

Комбінація генотипів, що вивчалась	Основна група (%)	Група порівняння (%)
Thr83Ala/DD	13,35	6,7
Thr83Ala/ID	23,34	13,35
-138TC/DD	6,7	10
-138TC/ID	30	10

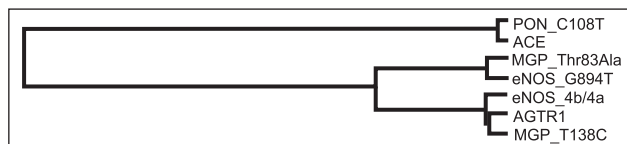


Рисунок 1. Аналіз міжгенної взаємодії в розвитку преєклампсії у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу залежно від існуючої до початку вагітності діабетичної нефропатії

Як і у вагітних із вже наявною діабетичною нефропатією (табл. 3), у пацієток без діабетичної нефропатії (табл. 4) значущими факторами ризику преєклампсії були генотипи ID та DD за геном *ACE* ($\chi^2 = 5,78$; $p = 0,03$; ВШ = 13; 95% ДІ 1,71–76,08), тоді як генотип II значуще знижував ризик розвитку преєклампсії ($\chi^2 = 4,05$; $p = 0,044$; ВШ = 0,08; 95% ДІ 0,01–0,79).

Вірогідне підвищення ($\chi^2 = 3,89$; $p = 0,046$; ВШ = 7,00; 95% ДІ 2,01–48,31) частоти поширення генотипу -138TC за поліморфним варіантом T138C гена *MGP* спостерігалось у вагітних основної групи без нефропатії (71,43 %) на відміну від пацієток групи порівняння без нефропатії, у яких вказаний генотип виявлявся у 26,32 % випадків. Частота поширення генотипів -138CC була майже однаковою в цих пацієток. За допомогою інформаційного критерію Акаїке (AIC = 11,12) вдалося встановити, що найбільш значущою моделлю в ризику розвитку преєклампсії у вагітних із ЦД 1-го типу була наддомінантна, за якою наявність генотипу -138TC порівняно з генотипами -138TT та -138CC в 7 разів (ВШ = 7,00; 95% ДІ 1,13–61,57) підвищувала ризик розвитку преєклампсії в групі жінок без діабетичної нефропатії.

У вагітних групи порівняння без діабетичної нефропатії вірогідно частіше зустрічався генотип 4b/4b за геном *eNOS* ($\chi^2 = 4,26$; $p = 0,035$) порівняно з вагітними основної групи без діабетичної нефропатії.

Ураховуючи встановлений нами провідний вплив генів *MGP* та *ACE* на ризик виникнення преєклампсії, було вирішено вивчити поширеність деяких комбінацій генотипів за поліморфними варіантами вказаних генів в обох групах спостереження (незалежно від наявності або відсутності діабетичної нефропатії).

Серед вагітних основної групи було виявлено підвищену сумарну частоту поширення вищезгаданих комбінацій генотипів, що значуще різнилася із групою спостереження ($\chi^2 = 6,79$; $p = 0,018$; ВШ = 4,13; 95% ДІ 1,39–12,27). Отримані нами дані свідчать про

те, що незалежно від наявності або відсутності вже існуючої діабетичної нефропатії наявність генотипів Thr83Ala та -138TC за геном *MGP* у поєднанні з генотипами DD та ID за генами *ACE* підвищує ризик розвитку преєклампсії у вагітних із ЦД 1-го типу. Наявність подібних комбінацій генотипів спонукала нас до вивчення ролі міжгенних взаємодій у зростанні ризику розвитку преєклампсії саме у вагітних основної групи з існуючою до початку вагітності діабетичною нефропатією (рис. 1).

Як видно з наведеного зображення, у розвитку преєклампсії в згаданих пацієток провідну роль відіграє взаємодія між генами *ACE* та *PON1* (виділено червоним кольором), а також між *MGP* (*Thr83Ala*) та *eNOS* (G894T) (виділено помаранчевим кольором). Показники ентропії для генів *ACE* та *PON1* були вкрай невисокими, але за наявної взаємодії зростали на 19,14 %, так само як і для генів *MGP* (*Thr83Ala*) та *eNOS* (G894T), для яких під час аналізу міжгенної взаємодії було виявлено зростання на 7,51 %.

Отже, враховуючи найбільше зростання взаємного показника ентропії, саме комбінацію генів *ACE* та *PON1* слід розглядати як найбільш значущу в прогнозуванні ризику розвитку преєклампсії у вагітних із ЦД 1-го типу та супутньою діабетичною нефропатією. Оскільки роль інсерційно-делеційного поліморфізму гена *ACE* у розвитку преєклампсії у вказаній популяції вагітних жінок було підтверджено нашими попередніми дослідженнями [1], особливий інтерес ми виявляли до вивчення асоціації між поліморфними варіантами гена *PON1* та вірогідністю виникнення преєклампсії.

Щоб встановити, чи не підсилює обраний нами поліморфізм гена *PON1* вплив діабетичної нефропатії на зростання ризику розвитку преєклампсії, ми користувалися методом бінарної логістичної регресії. До аналізу було залучено пацієток обох груп спостереження ($n = 60$). Прогностична цінність отриманої нами моделі становила 68,3 %. До того ж було встановлено, що носійство 108CT-генотипу за геном *PON1* за умов наявності діабетичної нефропатії асоціювалось із зростанням ризику розвитку преєклампсії у 8 разів ($p = 0,004$; ВШ = 8,00; 95% ДІ 1,923–33,274). Генотип 108TT за геном *PON1* мав незначущий вплив на розвиток преєклампсії в пацієток із діабетичною нефропатією ($p = 0,282$; ВШ = 2,462; 95% ДІ 0,476–12,716).

Виявлена значуща відмінність була обумовлена різною частотою поширення генотипів за геном *PON1*

(C108T) у пацієток із діабетичною нефропатією в основній групі та групі порівняння. Із 23 пацієток із діабетичною нефропатією, які належали до основної групи, генотип 108CC було виявлено в 6 (26,09 %) жінок, генотип 108CT — у 13 (56,52 %), генотип 108TT — у 4 (17,39 %). У групі порівняння розподіл генотипів серед 11 пацієток із діабетичною нефропатією був таким: генотип 108CC було виявлено в 5 (45,45 %) осіб, генотип 108CT — у 3 (27,27 %), генотип 108TT — у 3 (27,27 %). Розподіл генотипів розрізнявся між групами спостереження, найбільш значуще — тільки для гетерозиготного генотипу 108CT. Отже, у 13 (43,33 %) із 30 вагітних основної групи виявляли діабетичну нефропатію в поєднанні з генотипом 108CT, а в групі порівняння подібна комбінація спостерігалася лише в 3 (10 %) із 30 вагітних.

Ураховуючи значущу роль C108T поліморфізму гена *PON1* у комбінації з діабетичною нефропатією в зростанні ризику розвитку прееклампсії під час вагітності в пацієток із ЦД 1-го типу, а також встановлену методом MDR роль міжгенної взаємодії між поліморфними варіантами генів *ACE* та *PON1* у розвитку прееклампсії у вказаній популяції пацієток, у подальшому нами була проаналізована поширеність генотипів за ID поліморфізмом гена *ACE* у пацієн-

ток із діабетичною нефропатією з урахуванням особливостей генотипу за геном *PON1* (C108T). В обох групах спостереження у жодної пацієтки із діабетичною нефропатією не було виявлено комбінації генотипів *ACE(II)/PON1(108TT)*. У 4 (100 %) пацієток групи порівняння було виявлено комбінацію генотипів *ACE(II)/PON1(108CC)*, а в основній групі ця комбінація була в однієї (25 %) пацієтки, на відміну від комбінації генотипів *ACE(II)/PON1(108CT)*, що відмічалась у трьох (75 %) пацієток. Отримані нами відмінності не були значущими завдяки числу залучених до цього аналізу пацієнтів, але вони вказують на те, що в пацієток із ЦД 1-го типу та супутньою нефропатією за наявності протективного II-генотипу за геном *ACE* розвиток прееклампсії може бути пов'язаним саме з несприятливим 108CT за геном *PON1*. Тому аналіз поліморфізму гена *PON1* є перспективним для обстеження жінок, у яких відсутні прогностично несприятливі поліморфні варіанти гена *ACE*.

При дослідженні ген-факторної взаємодії нами було проаналізовано понад 65 клініко-лабораторних показників та поліморфні варіанти досліджуваних генів. На рис. 2 наведені лише ті чинники, для яких було виявлено позитивну взаємодію.

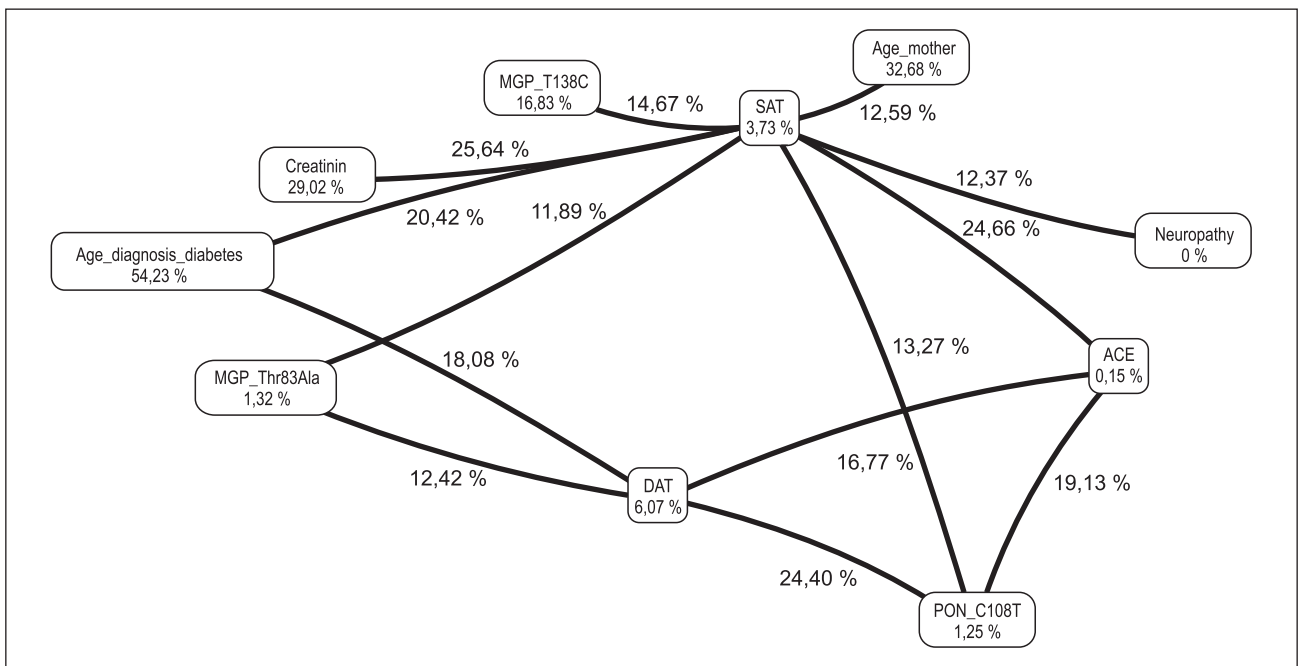


Рисунок 2. Ген-факторні взаємодії в розвитку прееклампсії у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу залежно від існуючої до початку вагітності діабетичної нефропатії

Примітки: *ACE* — ген ангіотензинперетворюючого ферменту; *age_diagnosis_diabetes* — вік, в якому було встановлено діагноз ЦД; *age_mother* — вік матері на момент настання теперішньої вагітності; *creatinin* — вихідна концентрація креатиніну; *DAT* — вихідний рівень діастолічного АТ; *MGP_T138C* — T138C поліморфізм гена матричного Gla-протеїну; *MGP_Thr83Ala* — Thr83Ala поліморфізм гена матричного Gla-протеїну; *neuropathy* — наявність нейропатії; *SAT* — вихідний рівень систолічного АТ; *PON_C108T* — C108T поліморфізм гена параоксонази 1. Під назвою фактора наводиться значення індексу ентропії, яке він мав самостійно (поза взаємодією з іншими факторами). Жирними лініями поєднано фактори, що взаємодіяли один з одним та в комбінації сприятливо синергічно впливали на ризик розвитку прееклампсії. Над жирними лініями позначено, наскільки зростав сукупний індекс ентропії в разі взаємодії відповідних факторів.

З рис. 2 видно, що з урахуванням ген-факторної взаємодії провідне місце у виникненні прееклампсії в жінок із діабетичною нефропатією належить таким факторам: віку встановлення діагнозу ЦД 1-го типу та віку пацієнок на момент настання теперішньої вагітності у поєднанні з більш високими цифрами систолічного АТ у межах нормальних значень. Для показника діастолічного АТ у ризику розвитку прееклампсії спостерігали адитивний ефект із віком встановлення діагнозу ЦД 1-го типу та поліморфними варіантами генів Thr83Ala_MGP, I/D_ACE, C108T_PON1. Останній факт підкреслює переважний вплив генетичного фактора саме на рівень діастолічного АТ, тобто він є провідним показником, що визначає тяжкість перебігу прееклампсії.

Обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлені генетичні маркери, що дозволяють спрогнозувати розвиток прееклампсії в пацієнок із ЦД 1-го типу та супутньою діабетичною нефропатією без АГ. Підтверджено роль поліморфних варіантів генів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE), параоксонази-1 (PON1) та матричного Gla-протеїну (MGP).

Слід зауважити, що попередніми роботами значущу роль у розвитку прееклампсії з числа зазначених генів вірогідно підтверджено лише для інсерційно-делеційного поліморфізму гена ACE. Проте в переважній більшості подібних досліджень ЦД виступав як критерій виключення, що врешті-решт не дозволяє порівняти результати нашого дослідження із даними, отриманими раніше іншими авторами. У представленому дослідженні наявність D-алелі в генотипі вагітних жінок із ЦД 1-го типу та супутньою прееклампсією асоціювалась із збільшеним ризиком виникнення прееклампсії, а II-генотип, навпаки, демонстрував протективні властивості. Більшість авторів, які провели схожі дослідження в різноманітних етнічних популяціях жінок без вже існуючого ЦД, теж сходяться на думці щодо наявності тісного взаємозв'язку між існуючою D-алеллю в генотипі вагітної та ймовірністю виникнення розвитку прееклампсії. Вважається, що D-алель асоціюється із підвищеною концентрацією ангіотензин-перетворюючого ферменту та C-реактивного білка в сироватці крові; зниженою активністю ренину, а також компонентів антиоксидантного захисту в плазмі крові; порушеннями процесів вазодилатації, а також гістопатологічними змінами судин матки, тобто із факторами, що традиційно визнаються ключовими в патогенезі прееклампсії. У контексті поданої роботи слід також зазначити результати нашого попереднього дослідження [1], в якому в популяції вагітних жінок українського походження з ЦД 1-го типу (без зазначення наявності або відсутності діабетичних ускладнень та, зокрема, нефропатії) також доведено роль інсерційно-делеційного поліморфізму гена ACE в розвитку прееклампсії, а ID-генотип входив до складу найбільш значущих комбінацій генотипів, що асоціювались із розвитком ранніх форм прееклампсії.

Щодо поліморфного варіанта C108T гена параоксонази-1 (PON1), то в наявних літературних джерелах взагалі відсутні дані щодо вивчення його ролі в розвитку прееклампсії. Однак існують окремі дослідження, в яких підтверджено асоціацію між іншими двома поліморфними варіантами цього гена (Q192R та L55M) та розвитком прееклампсії в загальній популяції пацієнок, які не страждають від ЦД 1-го типу. Можлива участь даного поліморфізму в патогенезі прееклампсії підтверджується тим фактом, що CC-генотип корелює із зниженим рівнем активності ферменту параоксонази-1 та, як наслідок, із поглибленням патологічних змін ліпідного профілю пацієнок та порушенням механізмів антиоксидантного захисту. Все це призводить до формування особливого ліпідного профілю у вагітних жінок, що сприяє розвитку прееклампсії.

Особливої уваги заслуговує підтвердження провідної ролі поліморфних варіантів гена матричного Gla-протеїну (MGP) у розвитку прееклампсії. При виборі панелі генів, що планувалося вивчати в нашому дослідженні, ми брали до уваги наявні в літературі факти щодо властивостей даного білка, а саме його спроможність регулювати внутрішньосудинний кальцієвий гомеостаз. Даний компонент є вітамін-К-залежним протеїном, що є найпотужнішим інгібітором мінералізації артеріальної стінки з усіх сьогодні відомих. Зв'язування іонів кальцію молекулою білка відбувається завдяки його Gla-групі, яка попередньо піддається реакції карбоксилування за наявності вітаміну К. За умов дефіциту вітаміну К у кровообігу пацієнтів циркулюють високі концентрації декарбоксильованих (функціонально неактивних) форм MGP, не здатних зв'язувати іони кальцію; це призводить до їх накопичення в судинній стінці та асоціюється із розвитком патологічних станів серцево-судинної системи. Виявлене серед вагітних основної групи значущє переважання комбінацій каузативних генотипів за генами ACE та MGP дозволяє нам сформулювати нову гіпотезу патогенезу прееклампсії: наявність мутантних алелей за геном MGP призводить до зменшення секреції або утворення функціонально неспроможного (неактивного) матричного Gla-протеїну, що, зі свого боку, може сприяти накопиченню іонів кальцію в судинній стінці. У результаті підвищення концентрації іонів кальцію в судинній стінці збільшується її чутливість до вазоконстрикторних ефектів гуморальних факторів, концентрація та активність яких змінюється під впливом наявних мутантних алелей за геном ACE.

При вивченні ролі генетичного фактора в прогнозуванні ризику розвитку прееклампсії в популяції вагітних жінок із ЦД 1-го типу та супутньою нефропатією цілком логічно постає таке запитання: чи не впливають генетичні фактори, пов'язані з основним захворюванням (у нашому випадку — із діабетичною нефропатією), на профіль поліморфних варіантів генів, що асоціюються із розвитком прееклампсії? Зокрема, у літературі обговорюються наявність

взаємозв'язку між ризиком розвитку діабетичної нефропатії та наступними поліморфними варіантами генів — I/D_ACE та G894T_eNOS. Отже, виявлене в нашому дослідженні значуще переважання частоти мутантних алелей та генотипів за інсерційно-делеційним поліморфізмом гена ACE серед вагітних основної групи (в якій значно частіше виявлялися пацієнтки з діабетичною нефропатією), на нашу думку, може бути пов'язаним із двома причинами: по-перше, із більшою поширеністю тих самих алелей та генотипів серед пацієнтів із діабетичною нефропатією; по-друге, із деякою схожістю основних ланок патогенезу діабетичної нефропатії та преєклампсії, що можуть бути обумовлені єдиним генетичним фактором. Крім того, у літературі існують дані щодо впливу поліморфних варіантів гена MGP на перебіг хронічної хвороби нирок. Наявність окремих молекулярних варіантів цього гена у хворих із прогресуючим перебігом хронічної хвороби нирок асоціюється із більш швидким досягненням термінальних стадій ниркової недостатності та раннім виникненням потреби в замісній терапії, а також підвищеним показником смертності серед вказаних хворих завдяки патологічним змінам (кальцифікації) судин та розвитком серцево-судинної патології. Останній факт дозволяє хоча б частково пояснити, чому у вагітних із діабетичною нефропатією саме цей ген має важливе значення у виникненні такої системної судинної патології, як преєклампсія.

Основним обмежуючим фактором у нашому дослідженні слід визнати невелику чисельність груп спостереження, що пов'язано із надзвичайно рідкісним поєднанням вже існуючого ЦД 1-го типу та преєклампсії в загальній популяції вагітних жінок (0,05–0,15 %). Отже, необхідно проведення широкомасштабних когортних досліджень для підтвердження отриманих та виявлення нових даних із поставленого питання.

Висновки

1. У популяції пацієнок із цукровим діабетом 1-го типу та діабетичною нефропатією без артеріальної гіпертензії ризик виникнення преєклампсії зростає в 8 разів у разі наявності 108СТ-генотипу за геном PONI.

2. Незалежно від наявності супутньої діабетичної нефропатії значущим фактором ризику розвитку преєклампсії у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу є присутність ID- та DD-генотипів за геном ACE; II-генотип має протективну дію та значуще знижує ризик розвитку преєклампсії.

3. За умов відсутності вихідної діабетичної нефропатії розвиток преєклампсії в пацієнок вказаної популяції асоціюється із генотипом -138TC за геном MGP.

4. Взаємодія між генами ACE та PONI, а також між MGP (Thr83Ala) та eNOS (G894T) відіграє провідну роль у розвитку преєклампсії в пацієнок із цукровим діабетом 1-го типу та вже існуючою діабетичною нефропатією.

5. При проведенні аналізу ролі ген-факторної взаємодії в розвитку преєклампсії було встановлено, що рівень систолічного артеріального тиску модифікувався переважно клінічними факторами, наявними в пацієнок, а рівень діастолічного артеріального тиску — генетичним компонентом (тобто поліморфними варіантами генів, що вивчалися в нашому дослідженні, — Thr83Ala_MGP, I/D_ACE та C108T_PONI).

6. У пацієнок із цукровим діабетом 1-го типу та супутньою діабетичною нефропатією без артеріальної гіпертензії можна рекомендувати вивчення зазначених поліморфних варіантів генів для визначення ризику розвитку преєклампсії.

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Авраменко Т.В. Молекулярно-генетический анализ и прогнозирование риска развития преэклампсии у беременных с сахарным диабетом 1 типа / Т.В. Авраменко, А.В. Грибанов, Н.Г. Горovenko, З.И. Россоха // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. — 2015. — Т. 41, № 5. — С. 79-88.
2. Bramham K. Pregnancy in diabetes and kidney disease / K. Bramham, D. Rajasingham // *Journal of Renal Care*. — 2012. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 78-89.
3. Edipidis K. Pregnancy in women with renal disease. Yes or no? / K. Edipidis // *Hippokratia*. — 2011. — Vol. 15, Suppl. 1. — P. 8-12.
4. Gaugler-Senden I.P.M. Severe early-onset preeclampsia: short- and long-term clinical psychosocial and biochemical aspects: PhD Thesis / Ingrid Petra Maria Gaugler-Senden. — Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 2011. — 147 p.
5. Palma-Reis I. Renal disease and hypertension in pregnancy / I. Palma-Reis, A. Vais, C. Nelson-Piercy, A. Banerjee // *Clinical Medicine*. — 2013. — Vol. 13. — P. 57-62.
6. Piccoli G.B. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages / G.B. Piccoli, R. Attini, E. Vasario et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 5, Issue 5. — P. 844-855.
7. Piccoli G.B. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD / G.B. Piccoli, G. Cabiddu, R. Attini et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2015. — Vol. 26, Issue 8. — P. 2011-2022.
8. Piccoli G.B. Severe diabetic nephropathy in type 1 diabetes and pregnancy — a case series / G.B. Piccoli, E. Tavassoli, C. Melluzza et al. // *Rev. Diabet Stud.* — 2013. — Vol. 10, Issue 1. — P. 68-78.
9. Singh R. Pregnancy in patients with chronic kidney disease: maternal and fetal outcomes / R. Singh, N. Prasad, A. Banka et al. // *Indian J. Nephrol.* — 2015. — Vol. 25, Issue 4. — P. 194-199.
10. Wiles K.S. Pre-pregnancy counselling for women with chronic kidney disease: a retrospective analysis of nine years' experience / K.S. Wiles, K. Bramham, A. Vais et al. // *BMC Nephrol.* — 2015. — Vol. 16, Issue 28. — doi: 10.1186/s12882-015-0024-6.
11. Williams D. Chronic kidney disease in pregnancy / D. Williams, J. Davison // *Pregnancy Plus*. — 2008. — Vol. 336, Issue 7637. — P. 211-215.

Отримано 12.10.15 ■

Авраменко Т.В.¹, Грибанов А.В.^{1,2}, Россоха З.И.³

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

²Городской родильный дом № 2, г. Николаев

³ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины», г. Киев

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Резюме. Актуальность. Систематическими обзорами установлено, что при наличии диабетической нефропатии вероятность неблагоприятных исходов для плода возрастает в 2 раза, а для матери — в 5 раз. Большинство осложнений у пациенток с диабетической нефропатией опосредуется через развитие артериальной гипертензии (АГ). До 45 % матерей с диабетической нефропатией требуют родоразрешения в сроки до 34 недель беременности по причине преэклампсии. Даже при I стадии хронической болезни почек возникновение/наличие АГ увеличивало риск преждевременных родов в 3,4–7,24 раза. Прогнозирование развития гипертензивных расстройств у беременных женщин с диабетической нефропатией позволяет своевременно применить соответствующие профилактические меры, установить более тщательный мониторинг и в итоге будет способствовать улучшению материнских и перинатальных исходов беременности в указанной группе пациенток. **Цель исследования:** на основе изучения клинико-лабораторных показателей, профиля носительства полиморфных вариантов генов, а также характера межгенных и генно-средовых взаимодействий определить факторы и их сочетания, способствующие и позволяющие спрогнозировать риск преэклампсии у беременных с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и сопутствующей диабетической нефропатией.

Материалы и методы. Основную группу составили 30 пациенток с СД 1-го типа и преэклампсией (из них 23 — с диабетической нефропатией), группу сравнения — 30 пациенток с СД 1-го типа, беременность которых протекала без преэклампсии (13 — с диабетической нефропатией). У всех пациенток проведено исследование 7 полиморфных вариантов 5 генов: A1166C_AT2R1; C108T_PONI; Thr83Ala_ и T138C_MGP; 4b/4a_ та G894T_eNOS; I/D_ACE.

Результаты. При наличии диабетической нефропатии развитие преэклампсии ассоциировалось со следующими факторами: длительным стажем СД (> 14 лет); наличием диабетической ретинопатии; генотипом 108СТ по гену PONI, а также ID- и DD-генотипом по гену ACE. Значимыми комбинациями генов были ACE + PONI, а также MGP (Thr83Ala) + eNOS.

Выводы. У пациенток с сахарным диабетом 1-го типа и сопутствующей диабетической нефропатией без артериальной гипертензии можно рекомендовать изучение вышеупомянутых полиморфных вариантов генов для прогнозирования риска развития преэклампсии.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, преэклампсия, прогнозирование, полиморфизм генов.

Avramenko T.V.¹, Hrybanov A.V.^{1,2}, Rossokha Z.I.³

¹State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

²Municipal Maternity Hospital № 2, Mykolaiv

³State Institution «Reference Centre for Molecular Imaging of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Kyiv, Ukraine

PREDICTING THE RISK OF PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND CONCOMITANT DIABETIC NEPHROPATHY: THE ROLE OF GENETIC MARKERS

Summary. Introduction. Systematic reviews found that in diabetic nephropathy, there is a 2-fold risk of adverse effects for the fetus, and 5-fold — for the mother. Most complications in patients with diabetic nephropathy are mediated by the development of arterial hypertension (AH). Up to 45 % of mothers with diabetic nephropathy require delivery within the time frame to 34 weeks of pregnancy due to preeclampsia. Even in chronic kidney disease stage I, occurrence/presence of AH increases the risk of preterm birth by 3.4–7.24 times. The prediction of hypertensive disorders in pregnant women with diabetic nephropathy will help to take appropriate preventive measures promptly, to establish closer monitoring that, as a result, will improve maternal and perinatal outcomes of pregnancy in this group of women. **Objective of the study:** on the basis of clinical and laboratory parameters, profile of carriage of polymorphic variants of genes, as well as the nature of intergenic and gene-environment interactions to determine the favourable factors and their combinations, which would allow to predict the risk of preeclampsia in pregnant women with diabetes mellitus (DM) type 1 and concomitant diabetic nephropathy.

Materials and methods. The main group consisted of 30 patients with DM type 1 and preeclampsia (23 of them — with diabetic nephropathy), comparison group — of 30 patients with DM, whose pregnancy ran without preeclampsia (13 — with diabetic nephropathy). In all patients, we have studied 7 polymorphic variants of 5 genes: A1166S_AT2R1; C108T_PONI; Thr83Ala_ and T138C_MGP; 4b/4a_ and G894T_eNOS; I/D_ACE.

Results. If there is diabetic nephropathy, the development of preeclampsia was associated with the following factors: long duration of DM (> 14 years); the presence of diabetic retinopathy; 108ST genotype by PONI gene, as well as ID- and DD-genotype for the ACE gene. Significant gene combinations were ACE + PONI, and MGP (Thr83Ala) + eNOS.

Conclusions. In patients with diabetes mellitus type 1 and concomitant diabetic nephropathy without hypertension, we can recommend to study these polymorphic variants of genes to determine the risk of preeclampsia.

Key words: pregnancy, type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, preeclampsia, prediction, gene polymorphism.