

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМ. АКАД. О.О. ЛУКЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГРИБАНОВ АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ



УДК 618.3+616-053.31:616.379-008.04-084-08

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ
У ЖІНОК З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПУ**

14.01.10 – Акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Авраменко Тетяна Василівна,
Державна установа «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології імені акад. О. М. Лук'янової
НАМН України» (м.Київ), завідувачка відділенням
акушерської ендокринології та патології плода

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України,
Вдовиченко Юрій Петрович,
Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л.Шупика МОЗ України (м. Київ), професор
кафедри акушерства, гінекології та перинатології

доктор медичних наук, професор
Венцківська Ірина Борисівна,
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця (м.Київ), завідувачка
кафедри акушерства і гінекології №1

Захист дисертації відбудеться „ 12 ” травня 2021р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 по захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальностями “Педіатрія”, “Акушерство і гінекологія” при ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України” (04050, м.Київ, вул.Майбороди,8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України” (04050, м. Київ, вул.Майбороди,8).

Автореферат розісланий „ 10 ” квітня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л.В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на досягнуті успіхи, цукровий діабету 1-го типу (ЦД1) все ще залишається найбільш значущою екстрагенітальною патологією та, відтак, актуальною проблемою сучасного акушерства. Насамперед, це зумовлено неухильною тенденцією до зростання поширеності цього захворювання в світі та, зокрема, в Україні [З. М. Дубоссарська, 2019; E.O. Buschur et al., 2020; S. Helman et al., 2020]. Крім того, впровадження інсулінотерапії в клінічну практику дозволило знизити рівень материнської смертності майже до загальнопопуляційних значень але, на жаль, не мало подібного вирішального впливу на розповсюдженість несприятливих перинатальних наслідків, частота яких вища на 2–3 % за середньопопуляційний рівень, а при тяжких декомпенсованих формах захворювання може перевищувати 30 %.

В структурі перинатальних ускладнень ЦД1 провідне місце займає прееклампсія (ПЕ), частота якої зростає в 5-7 разів у порівнянні із здоровими вагітними жінками [M. Vestgaard et al., 2017; C. Garey et al., 2020]. Подібний тісний взаємозв'язок між двома станами можна було б пояснити схожістю патофізіологічних механізмів, задіяних в їх розвитку [T. L. Weissgerber et al., 2015]. Оскільки всі ці зміни у пацієток із тривалим стажем ЦД1, як правило, вже наявні на момент настання вагітності, ПЕ в даній когорті осіб характеризується тяжчим перебігом, раннім початком, поєднанням з іншими ускладненнями, відкладаючи негативний відбиток на терміни, характер та методи розродження, а, відтак, поглиблюючи тяжкість перинатальних наслідків [A. Stogianni et al., 2019].

Все це змушує шукати шляхи з покращення перинатального прогнозу у пацієток із ПЕ та ЦД1. Разом з тим, згідно з сучасними уявленнями, найбільш дієвим підходом залишається рання ідентифікація ризику розвитку ПЕ, що дозволяє застосувати профілактичні фармакологічні технології, призначити ретельніший моніторинг, ідентифікувати ранні симптоми захворювання, допомагає у визначенні подальшої тактики ведення вагітності та необхідності термінового розродження [I. Васильєва, 2018; NICE, 2019; ACOG, 2020].

На сьогодні запропоновані численні клінічні, біофізичні та біохімічні маркери ПЕ, але для більшості з них ЦД виступає в якості потужного інтерферуючого фактору, а дані досліджень щодо можливості їх застосування в зазначеній когорті пацієток суттєво відрізняються [A. L. Cohen, 2014; M. Zen, 2020]. Зважаючи на це, визначення генетичних маркерів видається досить перспективним та має ряд переваг. Дотепер встановлені асоціації із ПЕ більше 100 поліморфних варіантів генів [Л. Д. Белоцерковцева та ін., 2017; Y. A. Barbitoff et al., 2020]. У вітчизняній літературі налічуються поодинокі роботи, в яких переважно вивчалась асоціація між розвитком ПЕ та поліморфними варіантами генів спадкових тромбофілій/згортальної системи крові [Т. О. Лоскутова, 2018]. Дослідження по визначенню ролі поліморфних варіантів генів в обумовленні ризику виникнення ПЕ та можливості їх застосування в якості прогностичних маркерів у пацієток із ЦД1, взагалі, не проводились.

Отже, перспективним уявляється визначення генетичних маркерів, які б дозволили на прекоцепційному етапі або в ранні терміни гестації спрогнозувати

у пацієнток з ЦД1 можливість розвитку ПЕ, передбачити особливості її перебігу, а за результатами вивчення індивідуального профілю носійства запропонувати персоніфікований підхід превентивних заходів, що сприятиме покращенню материнських та перинатальних наслідків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом комплексної НДР «Розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів при акушерських і перинатальних ускладненнях та їх прогнозування у жінок з цукровим діабетом» (№ держреєстрації 01.12.U002125)

Мета роботи – знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу шляхом прогнозування ризику розвитку преєклампсії на основі вивчення поліморфізму генів та розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію судинних порушень.

Задачі дослідження:

1. Встановити особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у вагітних з ЦД1 в залежності від наявності ПЕ за даними клініко-статистичного аналізу.

2. Визначити параметри центральної гемодинаміки у вагітних з ЦД1 в залежності від розвитку та особливостей перебігу ПЕ.

3. Вивчити стан фето-плацентарного комплексу у вагітних з ЦД1 в залежності від наявності ПЕ за даними інструментальних методів дослідження.

4. Визначити роль поліморфізму генів, ген-генних та ген-факторних взаємодій у розвитку ПЕ у жінок з ЦД1.

5. Оцінити вплив генетичного поліморфізму генів на параметри центральної гемодинаміки та фетоплацентарного комплексу у жінок з ЦД1 та ПЕ.

6. Патогенетично обґрунтувати та розробити комплекс прогностичних та лікувально-профілактичних заходів для вагітних з ЦД1, спрямованих на попередження та лікування ПЕ.

Об'єкт дослідження – преєклампсія у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу.

Предмет дослідження – перебіг вагітності, пологів, стан плода та новонародженого у вагітних із ПЕ при ЦД1, стан фето-плацентарної та центральної материнської гемодинаміки, профіль носійства поліморфних варіантів генів та наявні ген-генні та ген-факторні взаємодії.

Методи дослідження: анамнестичні, загальноклінічні, функціональні (інструментальні), біохімічні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі вперше вивчено можливість використання поліморфних варіантів генів *MGP*, *eNOS*, *PON1*, *ACE* та *AT2R1* в якості прогностичних маркерів розвитку ПЕ у вагітних з ЦД1, а також досліджено вплив ген-генної, ген-факторної та ген-симптоматичної взаємодії на ризик розвитку та особливості перебігу ПЕ та на стан новонароджених дітей.

Вперше встановлено, що окремі клінічні параметри (наявність діабетичної нефропатії, ІМТ, стаж ЦД та ін.) недостатньо характеризують індивідуальний прогноз пацієнтки щодо виникнення ПЕ та особливостей її перебігу (зокрема, термінів виникнення та ступеню тяжкості) і лише в поєднанні з аналізом генетичного поліморфізму набувають значущих прогностичних властивостей.

Вперше підтверджено потенційну роль поліморфних варіантів гену матричного Gla-протеїну (*MGP*) у розвитку ПЕ, що розширило уявлення про патогенез цього ускладнення, а саме порушень кальцієвого гомеостазу в судинній стінці із закономірними змінами її еластичних властивостей, зменшенням об'єму судинного русла та недостатнім приростом ОЦК.

Вперше застосовано фармакогенетичний підхід у вивченні особливостей контролю артеріального тиску та ефективності антигіпертензивної терапії у пацієток із поєднаною ПЕ на тлі ЦД1.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичної ланки охорони здоров'я розроблено алгоритм сукупного застосування інформативних клініко-лабораторних та генетичних маркерів для прогнозування розвитку ПЕ, особливостей її перебігу та ефективності лікування у пацієток із передіснуючим ЦД1.

Запропоновано удосконалений лікувальний комплекс, який передбачає диференційовану превентивну терапію, спрямовану на нормалізацію судинної регуляції та порушень в материнсько-плодовому комплексі, а також перегляд принципів призначення антигіпертензивної терапії з урахуванням індивідуального профілю носійства поліморфних варіантів генів вагітної

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені у практику роботи родопомічних закладів м.Миколаєва та Миколаївської області.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто обрано напрямок роботи, визначено мету, завдання та методи дослідження, при плануванні роботи проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою дисертації. Здійснено відбір тематичних хворих, проведено їх клініко-параклінічне обстеження, сформовано дослідні групи. Всі лабораторні та інструментальні дослідження виконані за участю автора. Особисто проведена статистична обробка, аналіз, інтерпретація та узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки, обґрунтовані та надані практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорені на: 8-му Міжнародному симпозиумі з питань діабету, гіпертензії, метаболічного синдрому та вагітності (Берлін, 2015); 17-ому Європейському конгресі ендокринології (Дублін, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання материнства та дитинства в Україні» та Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, 2015); XXI-ому Міжнародному конгресі Всесвітньої асоціації акушерів-гінекологів (Ванкувер, 2015); 12-ому Всесвітньому конгресі перинатальної медицини (Мадрид, 2015); 13-ому Всесвітньому конгресі перинатальної медицини (Белград, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне

здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» та Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, 2018); 52-й конференції Європейського товариства генетики людини (Гетеборг, 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 робіт, серед них 5 - статті у фахових журналах, 5 – тези конференцій в іноземних фахових журналах.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 168 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 273 посилання і займає 27 сторінок. Робота ілюстрована 75 таблицями, 13 рисунками, що займають 25 сторінок. Додатки займають 4 сторінки

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених в дослідженні задач проведено комплексне обстеження 186 вагітних. З них 136 пацієнок із передіснуючим ЦД1, серед яких у 76 під час вагітності реєструвалася ПЕ (основна група), а у решти 60 осіб перебіг вагітності не був ускладнений ПЕ (група порівняння). Контрольну групу склали 50 соматично здорових вагітних жінок.

Основними критеріями включення були наступні: 1) ЦД1, що передував теперішній вагітності (класи В-Т за класифікацією White); 2) розвиток ПЕ під час теперішньої вагітності; 3) відсутність в анамнезі вагітної хронічної АГ; 4) наявність одноплідної вагітності; 5) надання письмової інформованої згоди на участь в дослідженні. ПЕ діагностувалась та класифікувалась за ступенями тяжкості у відповідності до вимог наказу МОЗ України від 31.12.2004 р. №676 «Про затвердження клінічних протоколів акушерської та гінекологічної допомоги».

В дослідженні застосовувались анамнестичні; клініко-лабораторні; інструментальні, молекулярно-генетичні та статистичні методи дослідження.

Параметри центральної гемодинаміки матері вивчали за допомогою методу тетраполярної реографії із подальшим використанням розрахункових рівнянь, адаптованих для пацієнок із ПЕ, з визначенням наступних показників: ударний об'єм (УО); ударний індекс (УІ); хвилинний об'єм крові (ХОК); загальний периферійний судинний опір (ЗПСО); індекс загального периферійного судинного опору (ІЗПСО) та серцевий індекс (СІ).

Комплексна оцінка внутрішньоутробного стану плода проводилася із застосуванням наступних методів: автоматизованої антенатальної кардіотокографії (КТГ) із вивченням стандартних параметрів з подальшою оцінкою за шкалою Fischer та з розрахунком показника короткотривалої варіабельності ритму STV; біофізичного профілю плода (БПП) із оцінкою за А.М. Vintzileos; а також ультразвукового доплерометричного дослідження із вивченням параметрів кривих швидкостей кровотоку в артеріях та венах матково-плацентарного та плодового кровообігу та розрахунком систоло-діастолічного співвідношення (СДС), індексу резистентності (ІР) та пульсаційного індексу (ПІ).

В ході проведення молекулярно-генетичних досліджень геномну ДНК пацієнток виділяли із зразків 2-х типів (сухих плям та цільної периферійної крові). Для вивчення поліморфних варіантів Thr83Ala (rs4236), T-138C (rs1800802) в гені матричного Gla-протеїну (*MGP*); 4b/4a та G894T (rs1799983) в гені ендотеліальної NO-синтази (*eNOS*); C108T (rs705379) в гені параоксонази-1 (*PON1*); I/D (rs4646994) в гені ангіотензинперетворюючого ферменту (*ACE*) та A1166C (rs5186) в гені рецепторів 1-го типу до ангіотензину II (*AT2RI*) використовували модифіковані протоколи, які базувалися на застосуванні методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). В подальшому для визначення поліморфних варіантів окремих генів – *MGP* (Thr83Ala, T-138C), *eNOS* (G894T), *PON1* (C108T) та *AT2RI* (A1166C) – додатково застосовували аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ).

Міжгенні, генно-середовищні взаємодії вивчались методом скорочення многофакторної розмірності за допомогою програми MDR 2.0.

Для оцінки відносної якості окремо взятої статистичної моделі для заданого набору даних стосовно інших моделей розраховувався інформаційний критерій Акаїке (AIC). Адекватність математичних моделей оцінювали також методом побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC) із розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) та її 95% ДІ. Метод аналізу ROC-кривої використовували також для вибору оптимального значення порогу прийняття/відкидання моделі (cut-off value), для якого визначали чутливість (Se) та специфічність (Sp).

Статистичний аналіз отриманих даних виконувався за допомогою пакету програм SPSS Statistics® версія 25.0 (SPSS Inc., 2017). Наведені в роботі числові значення кількісних показників виражені у вигляді середньої арифметичної та помилки середнього ($M \pm m$). У разі якісних ознак розраховували частоту її прояву (%) та її стандартну похибку ($m\%$).

Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками застосовували парний двовибірковий t-тест Ст'юдента; за якісними – критерій χ^2 Пірсона з використанням таблиць сполученості ознак 2×2 . Для багатфакторної оцінки асоціації між алелями, генотипами та гаплотипами за поліморфними варіантами генів та факторів ризику розвитку ПЕ використовувався метод бінарної логістичної регресії із розрахунком відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). У всіх видах аналізу відмінності вважались статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведений клініко-статистичний аналіз встановив, що ЦД1 у вагітних як основної, так і групи порівняння характеризувався тяжким перебігом (93,4% та 78,3%, відповідно) та декомпенсацією (69,7% та 60,0%). Серед пацієнток основної групи ПЕ легкого ступеню реєструвалась у 30 (39,5 %) жінок, середнього ступеню – у 24 (31,6 %) осіб, тяжкого – у 22 (28,9 %) вагітних; рання (до 32 тиж) та пізня (після 32 тиж) форми ПЕ діагностувались з однаковою частотою - по 38 пацієнток (50,0%).

Теперішня вагітність у пацієнток з ЦД1 характеризувалась високою частотою ускладнень, яка значно перевищувала показники контрольної групи. В групах пацієнток із ЦД1 структура ускладнень вагітності була наступною: загроза

переривання вагітності (67,1% в основній проти 46,7% в групі порівняння, $p < 0,05$), передчасні пологи (76,3% проти 55,0%, відповідно, $p < 0,05$), анемія (77,6% проти 66,7%, $p > 0,05$), багатоводдя (37,1% проти 50,0%, $p > 0,05$), плацентарна дисфункція (77,6% проти 52,0%, $p < 0,05$); дистрес плода (61,8% проти 43,3%; $p < 0,05$).

Пацієнтки основної групи розроджувались достовірно в більш ранні терміни (34 тиж 0 днів \pm 0 тиж 4 дні), ніж в групі порівняння (36 тиж 6 днів \pm 0 тиж 2 дні) та в групі здорових вагітних жінок (39 тиж 1 день \pm 0 тиж 6 днів) ($p < 0,05$). Вищезазначені відмінності пов'язані із суттєво більшим числом жінок основної групи, які народили в терміні до 34 тижнів вагітності (40,8% проти 1,7%, $p < 0,05$). Оперативне розродження достовірно частіше застосовувалось в основній групі (96,1%) та в групі порівняння (73,3%) відносно вагітних контрольної групи (20,0%, $p < 0,05$).

Стан дітей при народженні був порушений: в основній групі тяжка асфіксія реєструвалась у 36,8% новонароджених (проти 20,0% в групі порівняння $p < 0,05$ та 2,0% - в контрольній групі, $p < 0,05$), помірна – у 61,8% немовлят (проти 63,3%, $p > 0,05$ та 24,0%, $p < 0,05$, відповідно). Ранній неонатальний період характеризувався низкою дизадаптаційних синдромів, а саме: респіраторним дистрес-синдромом (60,5% в основній групі проти 30,0% в групі порівняння; $p < 0,05$); ознаками незрілості (63,1% проти 30,0%, $p < 0,05$); ознаками недоношеності (52,6% проти 23,3%, $p < 0,05$); фетопатією за макро- (63,1% проти 56,7%, $p > 0,05$) та мікросомальним типом (21,1% проти 18,3%, $p > 0,05$); гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС (67,1% проти 59,7%, $p > 0,05$); затримкою психомоторного розвитку (32,9% проти 10,0%, $p < 0,05$); епізодами гіпоглікемії (32,9% проти 50,0%, $p > 0,05$). Показник перинатальної смертності в основній групі склав 52,6‰ (проти 33,3‰ в групі порівняння).

В основній групі достовірно більшу частку склали пацієнтки із дитячою формою ЦД1 у порівнянні з юнацькою або дорослою формами (61,8%–27,6%–10,5%, відповідно; $p < 0,05$); в групі порівняння статистичної різниці між цими показниками не виявлено (48,3%–16,7%–35%; $p > 0,05$).

ЦД1 характеризувався лабільним перебігом під час вагітності, який найвиразніше проявився у пацієток із ПЕ. В основній групі були встановлені вищі вихідні середні значення ключових показників вуглеводного обміну, зареєстровані на початку антенатального спостереження: рівня глікозилизованого гемоглобіну (9,97 % проти 7,76 %; $p < 0,05$), концентрації глюкози натщесерце (8,64 ммоль/л проти 7,59 ммоль/л; $p < 0,05$) та постпрандіально (9,69 ммоль/л проти 8,85 ммоль/л; $p < 0,05$), середньодобового рівня глюкози (9,06 ммоль/л проти 8,36 ммоль/л; $p < 0,05$). Виявлені розбіжності були пов'язані з тим, що лабільний перебіг ЦД1 (при мінімальній добовій глікемії $> 7,0$ ммоль/л та/або максимальній $> 9,0$ ммоль/л) на момент початку антенатального спостереження з приводу теперішньої вагітності та в I триместрі реєструвався достовірно частіше в основній групі, ніж в групі порівняння (63,2 % проти 28,3 %, $p < 0,05$) та, як наслідок, суттєво збільшував ризик виникнення ПЕ ($\chi^2 = 16,297$; $p < 0,001$; ВШ=4,336; 95% ДІ: 2,09 – 8,996).

В основній групі в I-й половині вагітності суттєво частіше виникали епізоди гіпоглікемії (48,7% проти 31,7%; $p<0,05$), а у II-й - кетоацидозу (36,8% проти 20,0%; $p<0,05$).

Перебіг ЦД1 у вагітних супроводжувався діабетичними васкулярними ускладненнями (рис. 1), але в основній групі достовірно більшу частку склали пацієнтки з наявністю ДН (76,3 % проти 36,7 %, $p<0,05$).

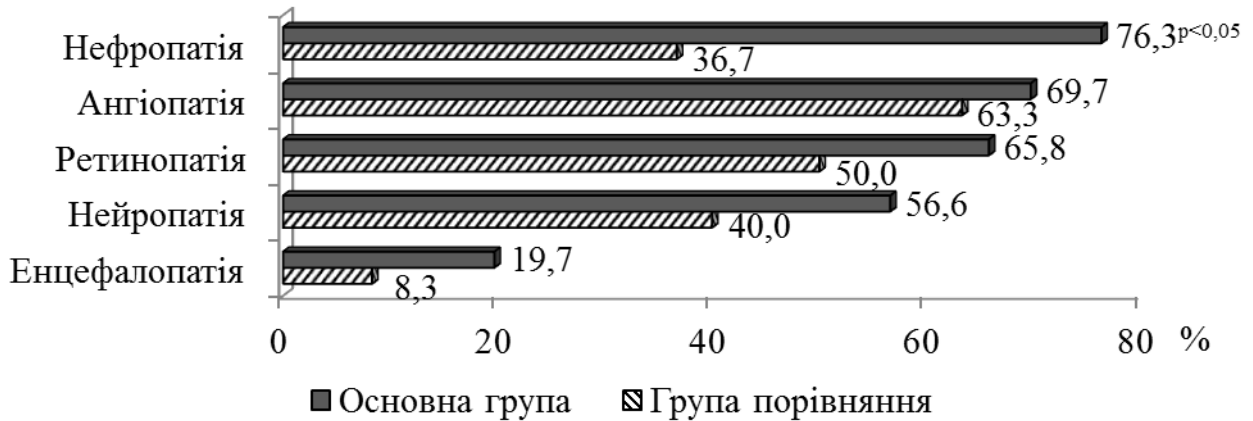


Рис. 1. Частота діабетичних васкулярних ускладнень у пацієнток обстежених груп, %

Встановлено прогностично значущі клінічні маркери розвитку ПЕ у вагітних з ЦД1: давність захворювання ($r=0,68$; $p<0,05$), індекс маси тіла ($r=0,76$; $p<0,05$) та діабетична ангіопатія ($r=0,81$; $p<0,05$).

Вивчення особливостей центральної материнської гемодинаміки у вагітних обстежених груп дозволило встановити вже з ранніх термінів гестації формування її гіпокінетичного варіанту, який характеризувався гіповолемією та погіршенням функціональних параметрів роботи міокарду. Зазначені зміни у пацієнток основної групи супроводжувались достовірним зниженням показників ОЦК ($3,75\pm 0,10$ л або $78,24\pm 3,35$ мл/кг), УО ($42,31\pm 1,01$ мл), УІ ($25,82\pm 1,32$ мл/м²), ХОК ($3,37\pm 0,11$ л/хв), СІ ($1,93\pm 0,07$ л/хв \times м²) на противагу здоровим вагітним жінкам контрольної групи (ОЦК= $4,20\pm 0,14$ л або $86,34\pm 2,16$ мл/кг; УО= $46,18\pm 1,64$ мл; УІ= $29,67\pm 1,17$ мл/м²; ХОК= $3,78\pm 0,15$ мл/хв; СІ= $2,18\pm 0,09$ л/хв \times м²; $p<0,05$ для всіх показників); мінімальні значення параметрів реєструвались у пацієнток з ранньою ПЕ (ОЦК= $3,58\pm 0,02$ л або $75,31\pm 2,06$ мл/кг; УО= $40,45\pm 1,06$ мл; УІ= $24,01\pm 1,15$ мл/м²; ХОК= $3,28\pm 0,06$ л/хв; СІ= $1,86\pm 0,02$ л/хв \times м²; $p<0,05$ для всіх показників).

Для вивчення внутрішньоутробного стану плода проведено аналіз параметрів КТГ та БПП, які у жінок основної групи продемонстрували достовірне зменшення оцінки по окремих параметрах ($p<0,05$), а також загальної інтегральної оцінки за шкалами W. Fischer (у пацієнток основної групи – $5,97\pm 0,1$; у жінок групи порівняння – $6,38\pm 0,09$; у здорових вагітних – $7,23\pm 0,14$; $p<0,05$) та A.M.Vintzileos ($5,13\pm 0,10$; $6,42\pm 0,16$ та $9,10\pm 0,31$, відповідно; $p<0,05$). Показник STV виявився значуще зниженим у пацієнток із ПЕ ($2,86\pm 0,07$ мсек, $p<0,05$) на противагу жінкам із ЦД без ПЕ ($3,47\pm 0,11$ мсек) та вагітним контрольної групи ($5,96\pm 0,09$ мсек).

При доплерометричному дослідженні материнського та фетального кровообігу встановлено, що порівняно зі здоровими вагітними жінками у пацієнок групи порівняння вже наприкінці II-го триместру реєструвалися ізольовані порушення із підвищенням резистентності в артеріях матки ($p < 0,05$) та плаценти ($p < 0,05$). У жінок із ЦД1 та ПЕ приєднувалися також патологічні зміни плодової гемодинаміки з ознаками централізації та відповідними відхиленнями доплерометричних параметрів в судинах артеріального ($p < 0,05$) та венозного русла плода ($p < 0,05$). Церебро-плацентарне співвідношення було значно нижчим у пацієнок основної групи ($1,09 \pm 0,01$, $p < 0,05$), ніж у жінок групи порівняння ($1,5 \pm 0,03$) та здорових вагітних контрольної групи ($1,71 \pm 0,08$).

При вивченні розповсюдженості поліморфних варіантів генів встановлено, що частота генотипів за геном *ACE* достовірно відрізнялися в основній та групі порівняння (рис. 2).

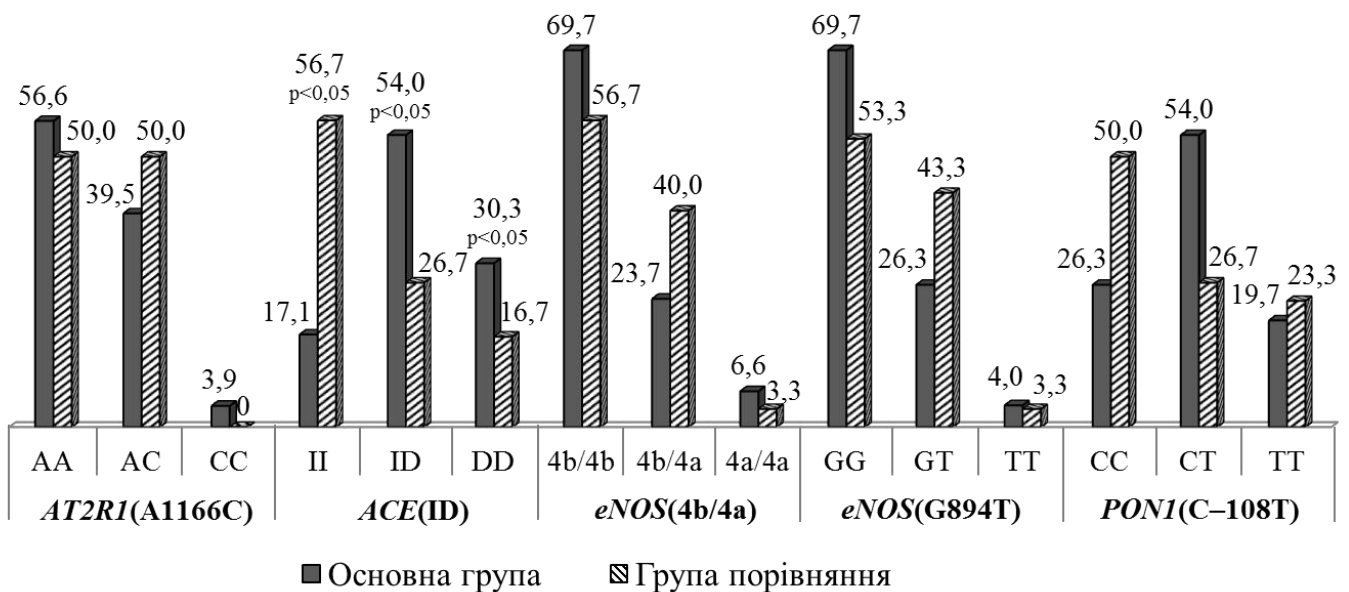


Рис. 2 Частота генотипів за поліморфними варіантами досліджених генів в основній групі та групі порівняння, %

Визначено, що наявність генотипів ID та DD у вагітних з ЦД1 асоційована із ризиком розвитку ПЕ. Інформаційний критерій Айкяйке був найнижчим для домінантної моделі успадкування – 13,83 ($p < 0,001$), а зазначена модель мала прогностичну цінність 75% (табл. 1).

Аналіз міжгенної взаємодії показав, що у ризику розвитку ПЕ у вагітних з ЦД1 найбільш цінною моделлю виявилася трилокусна: *ACE (I/D)/PON1 (C108T)/eNOS (G894T)*, яка характеризувалася найвищими показниками відтворюваності (10/10) та точності (76,67%). За результатами вивчення поширеності 27 різноманітних комбінацій генотипів за генами трьохлокусної моделі, а також визначення розповсюдженості поліморфних варіантів інших генів та клінічних факторів серед пацієнок обстежених груп вдалося встановити прогностично значущі ген-генні та ген-факторні взаємодії, які впливають на ризик виникнення ПЕ у вагітних із ЦД1 (табл. 2)

Генетичні прогностичні моделі ризику розвитку ПЕ у вагітних з ЦД1

Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Достовірність відмінностей	ВШ	95% ДІ
<i>PON1</i> _C108T(CT)	0,790	0,724	0,275	2,204	0,53–9,11
<i>PON1</i> _C108T(TT)	–0,204	0,827	0,805	0,815	0,16–4,13
<i>eNOS</i> (4b/4a)	–0,700	0,697	0,316	0,497	0,13–1,95
<i>eNOS</i> (4a/4a)	2,155	1,417	0,128	8,626	0,54–138,6
<i>ACE</i> (ID)	2,260	0,815	0,006	9,58	1,94–47,31
<i>ACE</i> (DD)	2,403	0,904	0,008	11,06	1,88–65,04
Константа	–1,700	0,748	0,023	0,183	

При вивченні клінічних маркерів, які визначають ступінь тяжкості ПЕ, встановлено, що найбільш значущими для розвитку середньо-тяжких форм ПЕ були ДН, ДР, макроангіопатія нижніх кінцівок, або їх поєднання ($p < 0,001$); а для розвитку ПЕ легкого ступеню – ІМТ $< 23,7$ кг/м² ($p = 0,03$). ROC-аналізом визначено значущий вплив поліморфізму генів *ACE* та *PON1* на ризик розвитку ПЕ легкого ступеню (AUC=0,702 та AUC=0,632, відповідно; Se=80%; Sp=70% та Sp=60%, відповідно) та гену *ACE* – на ризик розвитку ПЕ середньо-тяжкого ступеню (AUC=0,773, Se=85%, Sp=73%). Генотип DD за геном *ACE* асоціюється із середньо-тяжким перебігом ПЕ ($p = 0,056$; ВШ=6,8; 95% ДІ: 0,95-48,69). ID-генотип за цим геном ($p = 0,011$; ВШ=9,562; 95% ДІ: 1,66-54,89), CT-генотип за геном *PON1*(C108T) ($p = 0,012$; ВШ=9,375; 95% ДІ: 1,64-53,62), а також поєднання генотипів ID/CT за генами *ACE* (I/D) та *PON1* (C108T) – підвищували імовірність розвитку ПЕ з легким перебігом. Для генотипу CT за геном *PON1* встановлено модифікуючий ефект показників стажу захворювання та ІМТ: при нижчих значеннях даних показників ($< 8,5$ років та $< 23,8$ кг/м², відповідно) ПЕ мала легкий перебіг; при їх зростанні ($> 13,5$ років та $> 25,17$ кг/м²) з'являвся ризик виникнення ПЕ середньо-тяжкого ступеню.

Вагомими чинниками виникнення ранньої ПЕ були: тривалість захворювання на ЦД1 ≥ 11 років ($\chi^2 = 5,4$; $p = 0,02$; ВШ=7,24; 95% ДІ: 1,23–45,00), наявні перед початком вагітності ускладнення – ангіопатія та ДН ($\chi^2 = 18,018$; $p < 0,001$; ВШ=12,963; 95% ДІ: 3,394–49,510, для кожного із зазначених ускладнень), а також генотип ID за геном *ACE* ($\chi^2 = 11,938$; $p < 0,001$; ВШ=4,217; 95% ДІ: 1,779–10,028), у тому числі в складі наступних комбінацій генотипів: *ACE*(ID)/AT2R1(1166AA) ($\chi^2 = 12,0$; ВШ=5,87; $p < 0,001$; 95% ДІ: 2,023–17,029), *ACE*(ID)/*eNOS*(4b/4b) ($\chi^2 = 14,2$; ВШ=5,56; $p < 0,001$; 95% ДІ: 2,190–14,093), *ACE*(ID)/*eNOS*(894GG) ($\chi^2 = 17,6$; ВШ=8,1; $p < 0,001$; 95% ДІ: 2,815–23,306). Комбінація генотипів *ACE*(II)/*PON1*(138CC) достовірно знижувала ризик розвитку ПЕ впродовж всієї вагітності ($\chi^2 = 14,024$, $p < 0,001$; ВШ=0,112; 95% ДІ: 0,031–0,405). Ризик розвитку пізньої ПЕ асоціювався із комбінацією генотипів *ACE*(I/D)/MGP(138TC) у вагітних з ЦД1 ($\chi^2 = 8,73$, $p < 0,001$; ВШ=4,68; 95% ДІ: 1,59–13,74).

Значущі прогностичні моделі ген-генної та ген-факторні взаємодії, які впливають на ризик виникнення ПЕ у вагітних з ЦД1

Вплив на ризик розвитку ПЕ	Поєднання генотипів та факторів, які асоціюються із відповідним впливом на ризик розвитку ПЕ	Результати статистичного аналізу
Зниження ризику ПЕ	<i>ACE</i> (II)	$\chi^2=26,008$; ВШ=0,139; $p<0,001$; 95% ДІ: 0,063–0,309
	<i>ACE</i> (II) + <i>PON1</i> (-108CC)	$\chi^2=31,00$; ВШ=0,05; $p<0,001$; 95% ДІ: 0,01–0,19
Підвищення ризику ПЕ за наявності вихідної ДН	Стаж ЦД1>14 років + ДР	$\chi^2=8,41$ ВШ=28,50, $p=0,004$ 95% ДІ: 2,65–306,64
	<i>ACE</i> (ID/DD)	ВШ=3,63; $p=0,003$; 95% ДІ:1,539–8,564
	<i>PON1</i> (-108CT)	ВШ=8,00; $p=0,004$; 95% ДІ: 1,923-33,274
Підвищення ризику ПЕ за відсутності вихідної ДН	<i>ACE</i> (ID/DD)	$\chi^2=13,10$; ВШ=10,833; $p<0,001$; 95% ДІ 2,63–44,63
	<i>MGP</i> (-138TC)	$\chi^2=10,635$; $p=0,002$; ВШ=7,28; 95% ДІ: 2,067–25,641
Підвищення ризику ПЕ незалежно від вихідної ДН	<i>ACE</i> (ID) + <i>eNOS</i> (-894GT)	$\chi^2=9,987$; ВШ=4,41; $p=0,002$; 95% ДІ: 1,67–11,64
	<i>ACE</i> (ID/DD) + <i>MGP</i> (Thr83Ala або -138TC)	$\chi^2=6,79$; $p=0,018$; ВШ=4,13; 95% ДІ 1,39–12,27

Встановлено алель-дозозалежний вплив D-алелю за геном *ACE*(I/D), Ala-алелю за геном *MGP* (Thr83Ala) на зростання резистентності в судинах матково-плацентарного комплексу у жінок групи порівняння ($p<0,05$). В основній групі, окрім зазначених змін, несприятливі алелі також лінійно корелювали із значеннями доплерометричних параметрів в судинах артеріального ($p<0,05$) та венозного ($p<0,05$) русла плода, які відображають процеси централізації кровотоку.

У жінок основної групи, починаючи з I триместру вагітності, на параметри центральної гемодинаміки впливав поліморфізм генів *ACE* та *MGP*. У порівнянні з II- та ID-генотипами, DD-генотип за геном *ACE* супроводжувався найнижчими значеннями УО та УІ ($p<0,05$). Одночасно 83Ala/Ala генотип за геном *MGP* корелював із мінімальними значеннями ОЦК ($p<0,05$). Тобто, вище перелічені поліморфні варіанти генів формують патологічний патерн центральної гемодинаміки, який, в свою чергу, сприяє розвитку ранніх форм ПЕ.

Проведене фармакогенетичне дослідження встановило несприятливий алель-дозозалежний вплив D-алелю за геном *ACE*(I/D), Ala-алелю за геном *MGP* (Thr83Ala) та T-алелю за геном *PON1*(C108T) на показники ефективності антигіпертензивної терапії. За наявності зазначених алелів в генотипі вагітної

потребувалось більш раннє призначення препаратів 1-ої (метилдофа) та 2-ої лінії (блокатор кальцієвих каналів) ($p < 0,05$), необхідно було більше часу для досягнення адекватного терапевтичного ефекту ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у вагітних із DD–генотипом після призначення препарату 2-ої лінії зберігались небезпечні рівні АТ в порівнянні із II– та ID–генотипами ($p < 0,05$), що свідчило про неефективність застосування блокаторів кальцієвих каналів для проведення антигіпертензивної терапії в даній когорті пацієток, тому при DD–генотипі ACE(I/D) ефективними виявились високоселективні β –блокатори із вазодилатуючим ефектом.

Створено алгоритм сукупного застосування інформативних клінічних та генетичних маркерів для прогнозування ПЕ, особливостей її перебігу та ефективності лікування (рис. 3).

За результатами досліджень запропоновано комплекс лікувально-профілактичних заходів, при розробці якого основну увагу приділяли індивідуальному профілю носійства поліморфних варіантів генів вагітної, виявленим змінам показників центральної, матково-плацентарної та плодової гемодинаміки. Пацієткам з високим прогнозованим ризиком виникнення ПЕ призначався комплекс диференційованої медикаментозної терапії, який включав, окрім раціональної інсулінотерапії, препарати мембранстабілізуючої ендотелійпротекторної дії (глутаргін або молсидомін), омега-3 поліненасичені жирні кислоти (епадол), вітаміни Д та К, кверцетин. Новітнім є також персоніфікований підхід до призначення антигіпертензивної терапії з урахуванням генотипу пацієтки.

Ефективність запропонованого комплексу була вивчена у 62 пацієток з ЦД1 без хронічної гіпертензії. Зазначені пацієтки методом випадкового відбору були розподілені на 2 групи: до складу групи I були включені 32 вагітні, яким превентивне лікування та антигіпертензивна терапія за сформульованими нами рекомендаціями проводилася з урахуванням індивідуального профілю носійства поліморфних варіантів генів.

В групі II, до складу якої було залучено 30 пацієток, призначалась виключно профілактика ПЕ аспірином (відповідно до наказу МОЗ України від 15.07.2011 №417), а антигіпертензивна терапія проводилася відповідно до чинного протоколу «Гіпертензивні розлади під час вагітності» (наказ МОЗ України від 31.12.2004 №676). Пацієтки обох груп достовірно не відрізнялись за віком, ступенем тяжкості та повнотою компенсації ЦД1, вихідними клінічними характеристиками та лабораторними параметрами.

Запропонований патогенетично обґрунтований диференційований комплекс лікувально–профілактичних заходів дозволив суттєво знизити частоту ускладнень вагітності: раннього гестозу – на 21,0% ($p < 0,05$); загрози переривання вагітності – на 34,8% ($p < 0,05$); передчасних пологів – на 19,6% ($p < 0,05$); дистресу плода – на 17,5% ($p < 0,05$); багатоводдя – на 25,4% ($p < 0,05$). Пацієтки групи I демонстрували значно сприятливіший профіль параметрів матково–плацентарної та плодової гемодинаміки ($p < 0,05$).

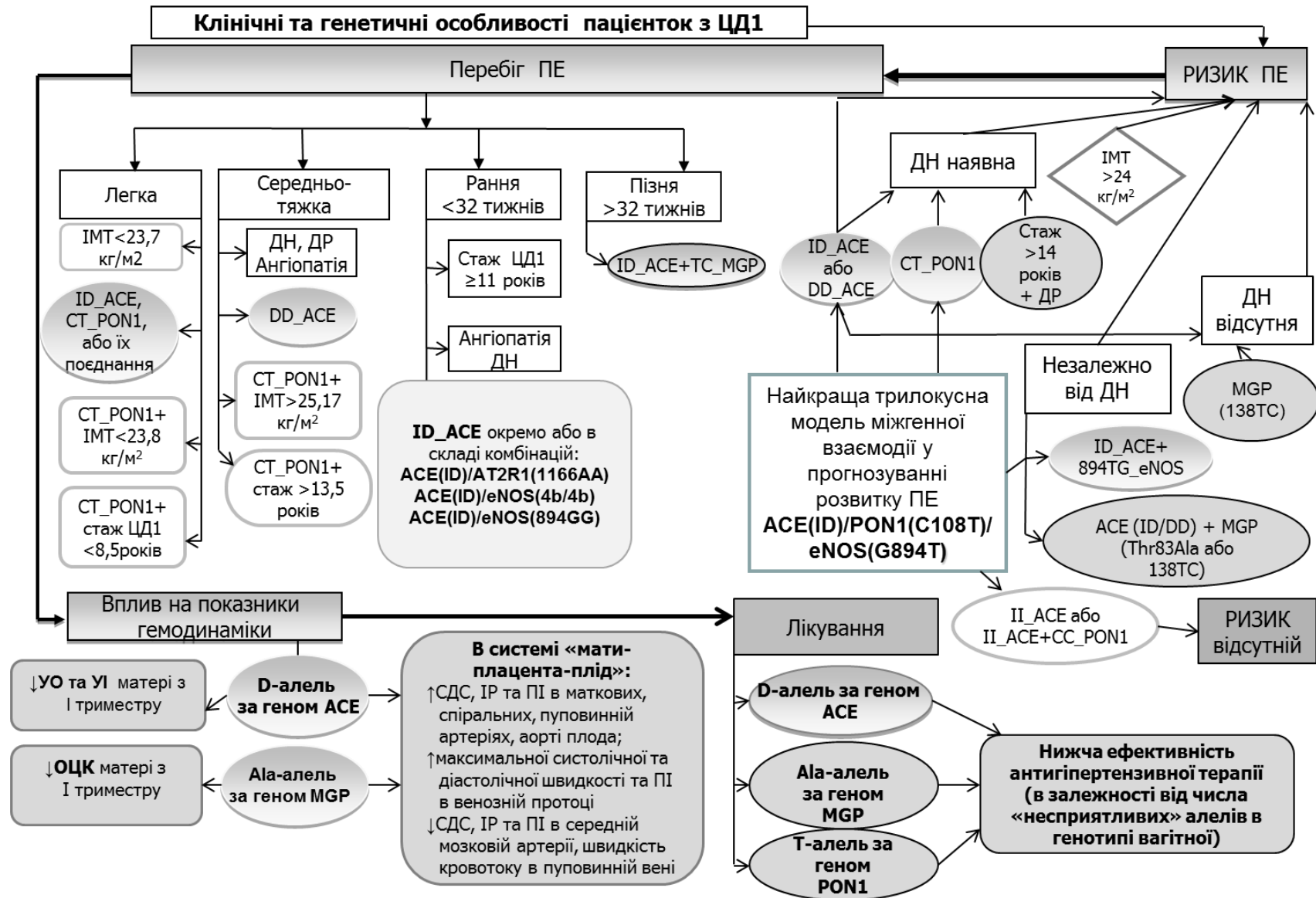


Рис. 3. Алгоритм сукупного застосування інформативних клінічних та генетичних маркерів для прогнозування ризику, особливостей перебігу преєклампсії та ефективності її лікування у вагітних з ЦД1

Застосування запропонованого комплексу дозволило значуще зменшити частоту ПЕ (на 27%) та, що найголовніше, її середньо-тяжких (на 26,7%) та ранніх форм (на 13,3%) ($p < 0,05$ для всіх порівнянь). У вагітних групи I перебіг ПЕ погіршувався значно рідше, в суттєво пізніші терміни та у жодної з пацієток не відбувалось за рахунок підвищення АТ, що свідчить про достатньо ефективний контроль артеріальної гіпертензії у вказаній групі осіб ($p < 0,05$).

Вагітні групи I розроджувались в більш пізні терміни (36 тиж 5 днів \pm 1 тиж 2 дні) у порівнянні з пацієтками групи II (33 тиж 1 день \pm 0 тиж 5 днів) ($p < 0,05$). Новонароджені від матерів групи I мали вищу оцінку за шкалою Апгар на 1-й (6,88 \pm 0,21 балів проти 5,21 \pm 0,19 балів, $p < 0,05$) та 5-й хвилині (7,03 \pm 0,19 балів проти 6,00 \pm 0,12 балів; $p < 0,05$).

Також рекомендований комплекс заходів дозволив знизити показники перинатальної захворюваності: РДС – на 18,5%; фетопатії за макро- та мікросомічним типом – на 22,1% та 22,9%; гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС – на 14,4%; епізодів гіпоглікемії – на 31,5%.

Таким чином, запропонований нами диференційований підхід продемонстрував високий рівень ефективності та може бути рекомендований до широкого впровадження в роботу родопомічних закладів.

ВИСНОВКИ

1. Прееклампсія є одним з найбільш поширених ускладнень вагітності при цукровому діабеті 1-го типу, частота якої перевищує середньопопуляційний рівень в 5–7 разів та сягає 17–31%, а за наявності діабетичної нефропатії – до 64%. На сьогодні запропоновані численні клінічні, біофізичні та біохімічні маркери ПЕ, але для більшості з них ЦД виступає в якості інтерферуючого фактору; дані досліджень щодо можливості їх застосування досить суперечливі, що актуалізує пошук нових предикторів ризику розвитку ПЕ у вагітних з ЦД1. Враховуючи ряд наявних переваг, визначення генетичних маркерів уявляється надзвичайно перспективним.

2. За результатами проведеного клініко-статистичного аналізу з'ясовано, що у вагітних з ПЕ при ЦД1 спостерігається лабільний перебіг ЦД1 та висока частота ускладнень вагітності. В даній когорті пацієток в I триместрі вагітності спостерігалася схильність до гіпоглікемії (48,7% проти 31,7%, $p < 0,05$); в II-й половині – вища частота кетоацидозу (36,8% та 20,0%, $p < 0,05$, відповідно). Перебіг вагітності найчастіше ускладнювався загрозою переривання вагітності (67,1% та 46,7%, $p < 0,05$), передчасними пологами (76,3% та 55,0%, $p < 0,05$), дистресом плода (61,8% та 43,3%, $p < 0,05$). Серед патологічних станів новонароджених переважали РДС (60,5% та 30,0%, $p < 0,05$), діабетична фетопатія за макросомальним (63,1% та 56,7%) та мікросомальним типом (21,1% та 18,3%), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (67,1% та 59,7%), епізоди гіпоглікемії (32,9% та 50%). У вагітних з ПЕ на тлі ЦД1 більша частка дітей народжувалась в стані помірної (61,8% та 63,3%) та важкої асфіксії (36,8% та 20%, $p < 0,05$, відповідно). Показник перинатальної смертності склав 52,6% та 33,3%, відповідно.

3. Виявлено, що, починаючи з I триместру гестації, у пацієнток із ЦД1 та поєднаною ПЕ, формується гіпокінетичний варіант центральної материнської гемодинаміки, який характеризується гіповолемією, погіршенням функціональних параметрів роботи міокарду та супроводжується значущим зниженням показників ОЦК, УО, ХОК та СІ ($p < 0,05$). Достовірно мінімальні значення відповідних параметрів реєструються у вагітних із ранньою ПЕ ($p < 0,05$).

4. Встановлено, що у пацієнток із ЦД1 вже наприкінці II-го триместру реєструються ізольовані порушення матково-плацентарної гемодинаміки із підвищенням резистентності в маткових, аркуатних та спіральних артеріях ($p < 0,05$). У разі нашарування ПЕ приєднуються патологічні зміни фетальної гемодинаміки з ознаками централізації та відповідними патологічними значеннями доплерометричних параметрів в судинах артеріального ($p < 0,05$) та венозного русла плода ($p < 0,05$). Одночасне поєднання патологічних змін доплерометричних показників в артеріальному та венозному руслі плода свідчать про несприятливий перинатальний прогноз та визначають необхідність термінового розродження.

5. Прогностично значущими клінічними маркерами розвитку ПЕ у вагітних з ЦД1 були: давність захворювання ($r = 0,68$; $p < 0,05$), індекс маси тіла ($r = 0,76$; $p < 0,05$) та діабетична ангіопатія ($r = 0,81$; $p < 0,05$). Для вагітних з ПЕ характерна асоціація з генотипами ID та DD за геном *ACE* та з генотипом -108CT за геном *PON1*. Прогностичною моделлю для розвитку ПЕ стала міжгенна трилокусна модель – *ACE*(ID)/*PON1*(C108T)/*eNOS*(G894T), прогностична цінність якої 76,67%. Комбінації генотипів *ACE*(II)/*PON1*(108CC) та *ACE*(II)/*eNOS*(4b/4a) у вагітних з ЦД1 знижували ризик розвитку ПЕ, а комбінація генотипів *ACE*(ID)/*eNOS* (894TG), навпаки, підвищувала вірогідність розвитку даного ускладнення.

6. Генотип DD за геном *ACE* був асоційованим із середньо-тяжким перебігом ПЕ, а ID-генотип за цим геном та комбінація генотипів ID/CT за генами *ACE* (I/D) та *PON1* (C108T) - підвищували імовірність розвитку ПЕ з легким перебігом. Для генотипу CT за геном *PON1* встановлено модифікуючий ефект показників стажу захворювання та ІМТ: при нижчих значеннях даних показників (<8,5 років та <23,8 кг/м², відповідно) ПЕ мала легкий перебіг; при їх зростанні (>13,5 років та >25,17 кг/м²) з'являвся ризик виникнення ПЕ середньо-тяжкого ступеню.

7. Вагомими чинниками виникнення ранньої прееклампсії у пацієнток з ЦД1 були: тривалість захворювання на ЦД1, наявні перед початком вагітності ускладнення – ангіопатія та нефропатія, а також генотип ID за геном *ACE*, у тому числі в складі наступних комбінацій генотипів: *ACE*(ID)/*AT2R1*(1166AA), *ACE*(ID)/*eNOS*(4b/4b), *ACE*(ID)/*eNOS*(894GG). Комбінація генотипів *ACE*(II)/*PON1*(138CC) достовірно знижувала ризик розвитку ПЕ впродовж всієї вагітності. Ризик розвитку ПЕ в терміні гестації понад 32 тижні асоціювався із комбінацією генотипів *ACE*(I/D)/*MGP*(138TC) у вагітних з ЦД1.

8. Виявлено, що за відсутності діабетичної нефропатії розвиток ПЕ асоціювався з генотипом -138TC за геном *MGP*. Незалежно від наявності діабетичної нефропатії генотипи Thr83Ala та -138TC за геном *MGP* у поєднанні з

генотипами DD та ID за геном *ACE* підвищували ризик розвитку ПЕ у вагітних з ЦД1.

9. Показники ударного об'єму та ударного індексу, зареєстровані в I триместрі вагітності, корелювали із поліморфними варіантами гену *ACE(I/D)*, а показник об'єму циркулюючої крові – додатково із поліморфізмом гену *MGP(Thr83Ala)*, що свідчить про ранню дизадаптацію серцево-судинної системи у вагітних з ПЕ та ЦД1. Крім того, встановлено достовірний алель-дозозалежний вплив поліморфізму гену *ACE(I/D)* на зростання показників систолічного та діастолічного артеріального тиску.

10. Встановлено алель-дозозалежний вплив D-алелю за геном *ACE(I/D)*, Ala-алелю за геном *MGP (Thr83Ala)* на зростання резистентності в судинах матково-плацентарного комплексу у пацієток із ЦД ($p < 0,05$). В групі вагітних із ЦД та супутньою ПЕ, окрім зазначених змін, несприятливі алелі також лінійно корелювали із значеннями доплерометричних параметрів в судинах артеріального ($p < 0,05$) та венозного ($p < 0,05$) русла плода, які відображають процеси централізації кровотоку.

11. Встановлено, що присутність в генотипі вагітної із ПЕ та ЦД1 несприятливих алелів, а саме: D-алелю за геном *ACE(I/D)*, T-алелю за геном *PON1 (C-108T)*, Ala-алелю за геном *MGP (Thr83Ala)* створює несприятливий фармакотерапевтичний профіль та знижує ефективність проводимої антигіпертензивної терапії. Для всіх зазначених генів із зростанням числа несприятливих алелів в генотипі вагітної спостерігався алель-дозозалежний ефект із більш раннім виникненням показань для призначення антигіпертензивної терапії препаратами 1-ої та 2-ої лінії, значно довшим періодом нормалізації показника артеріального тиску на фоні прийому цих препаратів

12. Створено високоточний алгоритм прогнозування ПЕ на основі сучасних інформаційних технологій та отриманих в дослідженні значущих клінічних та генетичних факторів. Одержані дані дозволили розробити принципово новий підхід до прогнозування ранньої та пізньої ПЕ, а також ступеню її тяжкості у вагітних з ЦД1.

13. Отримані дані стали теоретичною передумовою для розробки диференційованої медикаментозної терапії, спрямованої на нормалізацію судинної регуляції та порушень в материнсько-плодовому комплексі, що включає окрім раціональної інсулінотерапії препарати мембранстабілізуючої ендотелійпротекторної дії (глутаргін або молсидомін), омега-3 поліненасичені жирні кислоти (епадол), вітаміни Д та К, кверцетин, а також гіпотензивні засоби (з урахуванням індивідуального профілю носійства поліморфних варіантів генів вагітної).

14. Розроблена патогенетично обґрунтована диференційована система лікувально-профілактичних заходів попередження ПЕ з урахуванням генетичних маркерів, що дозволяє знизити частоту ПЕ (на 27%), загрози переривання вагітності (на 34,8%), передчасних пологів (на 19,6%), дистресу плода (на 17,5%), а також перинатальної захворюваності в 2 рази, що дає підстави рекомендувати її до широкого впровадження в роботу родопомічних закладів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування ризику виникнення ПЕ у пацієток з ЦД1 можна використовувати клінічні дані, показники біохімічного та інструментального дослідження та генетичні маркери.

2. Клінічно вкрай несприятливими предикторами розвитку ПЕ є: наявність мікро– та макроангіопатій (діабетичної нефропатії, ретинопатії, ангіопатії нижніх кінцівок або їх поєднань); тривалий стаж захворювання ЦД (≥ 11 років); лабільний перебіг ЦД (при мінімальній добовій глікемії $> 7,0$ ммоль/л та/або максимальній $> 9,0$ ммоль/л; при рівні глікозильованого гемоглобіну $> 11,0\%$). При визначенні зазначених чинників у пацієтки з ЦД1 ризик розвитку ПЕ перевищує 70%.

3. Ознаками, що дозволяють у пацієток з ЦД1 прогнозувати:

а) пreekлампсію є:

– за наявності вихідної ДН: її поєднання з тривалим стажем захворювання (> 14 років); або наявність у вагітної ID– або DD–генотипу за геном *ACE(I/D)* чи СТ–генотипу за геном *PON1(C108T)*;

– за відсутності вихідної ДН: наявність у пацієтки ID– або DD–генотипу за геном *ACE(I/D)* чи ТС–генотипу за геном *MGP(T138C)*;

– незалежно від наявності ДН: поєднання ID–генотипу за геном *ACE(I/D)* із GT–генотипом за геном *eNOS(G894T)*; або будь-яке поєднання ID– чи DD–генотипів за геном *ACE(I/D)* із Thr/Ala–генотипом за геном *MGP(Thr83Ala)* чи ТС–генотипом за геном *MGP(T138C)*;

б) відсутність ПЕ протягом всього періоду вагітності є: носійство II–генотипу за геном *ACE(I/D)*; або поєднання даного генотипу із CC–генотипом за геном *PON1(C108T)* чи 4a/4a за геном *MGP(4b/4a)*;

в) розвиток ранньої ПЕ: наявність діабетичної макроангіопатії нижніх кінцівок; або поєднання ID–генотипу за геном *ACE(I/D)* із будь-яким з наступних генотипів: AA за геном *AT2R1(A1166c)*, 4b/4b за геном *eNOS(4b/4a)* чи GG за геном *eNOS(G894T)*;

г) розвиток пізньої ПЕ: поєднання ID–генотипу за геном *ACE(I/D)* із ТС–генотипом за геном *MGP(C138T)*;

г) розвиток ПЕ середнього та тяжкого ступеню: присутність діабетичної нефропатії, або ретинопатії, або макроангіопатії, або поєднання нефропатії з кожним з цих ускладнень; наявність DD–генотипу за геном *ACE(I/D)*; поєднання СТ–генотипу за геном *PON1(C108T)* із показником давності захворювання $> 13,5$ років чи значенням ІМТ $> 25,17$ кг/м²;

д) розвиток ПЕ легкого ступеню: наявність ІМТ $< 23,7$ кг/м²; або наявність ID–генотипу за геном *ACE(I/D)* окремо чи в поєднанні з СТ–генотипом за геном *PON1(C108T)* та стажем захворювання $< 8,5$ років чи значенням ІМТ $\leq 23,8$ кг/м².

4. Доцільним є призначення превентивних курсів лікування з метою попередження та зниження ступеню тяжкості ПЕ, спрогнозованої за допомогою вище перелічених факторів:

а) при прогнозуванні ранньої ПЕ – рекомендовано призначити курси превентивного лікування в термінах гестації 12–16, 16–24, 24–28 тиж. тривалістю 20–25 днів комплексом, який передбачає дієтотерапію; інсулінотерапію (за

інтенсифікованим чи базис-болюсним режимом; бажано з використанням інсулінової помпи); застосування ангіопротектору – молсидомін (по 2 мг×2–3 рази на день); заходи з профілактики розвитку ПЕ – ацетилсаліцилова кислота (по 125–150 мг на добу на ніч з 12 тиж вагітності);

б) при прогнозуванні пізньої ПЕ – рекомендовано призначити курси превентивного лікування в термінах гестації 16–20, 24–28, 32–36 тиж. тривалістю 20–25 днів; окрім вищезазначеного основного комплексу заходів пацієнткам даної когорти рекомендовано додати вітамін D (4000МО на добу протягом всього періоду вагітності), а також вітамін К (10 мг на добу, курсами в зазначені терміни);

в) при прогнозуванні тяжкої ПЕ – доцільно призначити курси превентивного лікування в термінах гестації 16–20 та 28–32 тиж. тривалістю 20–25 днів; окрім вищезазначеного основного комплексу пацієнткам даної когорти рекомендовано додати: глутаргін (0,75 × 2–3 рази на день); кверцетин (за умов адекватної компенсації ЦД по 1,0 г гранул × 3 рази на добу); епадол (по 2 капсули на добу).

5. У пацієнок із ЦД1 та ПЕ рекомендовано проводити антигіпертензивну терапію із урахуванням індивідуального профілю носійства поліморфних варіантів генів за наступним запропонованим підходом:

У пацієнок-носіїв генотипів *II_ ACE(I/D)*, *CC_PONI(C108T)*, *Thr/Thr_MGP(Thr83Ala)* без ДН розпочати постійну антигіпертензивну терапію при підвищенні рівня ДАТ≥100 мм рт. ст. та/або САТ≥150 мм рт.ст. одним препаратом. Носіям D-алелю за геном *ACE(I/D)*, T-алелю за геном *PONI(C108T)*, Ala-алелю за геном *MGP(Thr83Ala)* або будь-яких їхніх комбінацій та/або у разі наявності мікроальбумінурії чи ДН розпочати постійну антигіпертензивну терапію при рівні АТ≥135/85 мм рт. ст.:

– в разі наявності в генотипі лише одного «несприятливого» алелю – одним препаратом;

– в разі наявності в генотипі поєднання 2–х та більше несприятливих генотипів – двома препаратами одночасно.

В якості терапії 1-ої лінії препаратом вибору є метилдофа (стартова доза – 250 мг × 2–3 рази на добу). У разі наявності в генотипі вагітної Ala-алелю за геном *MGP(Thr83Ala)* препарат вибору – блокатор кальцієвих каналів (ніфедипін, стартова доза – по 10–20 мг × 3 рази на день);

В якості терапії 2-ої лінії препаратом вибору є ніфедипін. У разі наявності генотипу DD за геном *ACE(I/D)* у вагітної – уникати призначення блокатору кальцієвих каналів в якості препарату 2-ої лінії, віддати перевагу препаратам із групи високоселективних β-блокаторів із вазодилатуючим ефектом (наприклад, карведилол – 25–50 мг на добу із поступовим титруванням дози).

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Авраменко ТВ, Грибанов АВ, Горовенко НГ, Росссоха ЗИ. Молекулярно-генетический анализ и прогнозирование риска развития

преэклампсии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015; 5(41):79–88. *(Автором проведено огляд літератури, здійснено пошук та переклад англомовних джерел літератури, виконано підбір тематичних пацієнтів, здійснено забір матеріалу, статистично оброблено отримані результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал для друку)*

2. Авраменко Т, Грибанов А, Россоха З. Генетические маркеры в прогнозировании ранних и поздних форм преэклампсии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа. Репродуктивна ендокринологія. 2015; 6(26):56–65 *(Автором проведено огляд літератури, здійснено пошук та переклад англомовних джерел літератури, виконано підбір тематичних пацієнтів, здійснено забір матеріалу, статистично оброблено отримані результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал для друку).*

3. Авраменко Т, Грибанов А, Россоха З. Прогнозирование риска развития преэклампсии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа и сопутствующей диабетической нефропатией: роль генетических факторов. Международный эндокринологический журнал. 2015; 8(72):14–24 *(Автором проведено огляд літератури, здійснено пошук та переклад англомовних джерел літератури, виконано підбір тематичних пацієнтів, здійснено забір матеріалу, статистично оброблено отримані результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал для друку).*

4. Авраменко Т, Грибанов А, Россоха З. Нові підходи до раннього прогнозування важкості перебігу преэклампсії у вагітних із цукровим діабетом 1-го типу: вивчення можливості застосування генетичних маркерів. Здоровье женщины. 2015; 10:28–35 *(Автором проведено огляд літератури, здійснено пошук та переклад англомовних джерел літератури, виконано підбір тематичних пацієнтів, здійснено забір матеріалу, статистично оброблено отримані результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал для друку).*

5. Грибанов АВ. Параметры центральной гемодинамики у беременных с сахарным диабетом 1-го типа и преэклампсией: взаимосвязь с полиморфными вариантами генов. Перинатология и педиатрия. 2015; 4(64):19–24

6. Andriy Hrybanov, Zoya Rossokha, Tatiana Avramenko Impact of ACE gene polymorphism on preeclampsia development and insulin resistance aggravation in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. Endocrine Abstracts. 2015; 37:EP382 *(Автором проведено огляд літератури, здійснено пошук та переклад англомовних джерел літератури, виконано підбір тематичних пацієнтів, здійснено забір матеріалу, статистично оброблено отримані результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал для друку).*

7. Hrybanov A, Rossokha Z, Avramenko T. Genetic determinants of preeclampsia development in pregnant women with type 1 diabetes mellitus and preexisting diabetic nephropathy. Oral presentations. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2015;131(Suppl. 5):E234 *(Автором проведено огляд літератури, здійснено пошук та переклад англомовних джерел літератури, виконано підбір тематичних пацієнтів, здійснено забір матеріалу, статистично*

оброблено отримані результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал для друку).

8. Hrybanov A, Avramenko T, Rossokha Z. Genetic heterogeneity of early-onset and late-onset preeclampsia in patients with preexisting type 1 diabetes mellitus. Oral presentations. Journal of Perinatal Medicine. 2015;43(Suppl. 1):O-0173 (*Автором проведено огляд літератури, здійснено пошук та переклад англомовних джерел літератури, виконано підбір тематичних пацієнток, здійснено забір матеріалу, статистично оброблено отримані результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал для друку*).

9. Rossokha Z, Avramenko T, Hrybanov A. Pharmacogenetic approach to evaluation of antihypertensive therapy effectiveness among type 1 diabetes mellitus patients depending preeclampsia and ACE (insertion/deletion polymorphism) gene. Oral presentations. Journal of Perinatal Medicine. 2017; 45(Suppl. 2):58–59 (*Автором проведено огляд літератури, здійснено пошук та переклад англомовних джерел літератури, виконано підбір тематичних пацієнток, здійснено забір матеріалу, статистично оброблено отримані результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал для друку*).

10. Avramenko T, Hrybanov A. Early prediction of preeclampsia severity in pregnant women with preexisting type 1 diabetes mellitus: new implements for genetic markers. European Journal of Human Genetics. 2019;27(Suppl. 2):1188 (*Автором проведено огляд літератури, здійснено пошук та переклад англомовних джерел літератури, виконано підбір тематичних пацієнток, здійснено забір матеріалу, статистично оброблено отримані результати, обґрунтовано висновки, підготовлено матеріал для друку*).

АНОТАЦІЯ

Грибанов А. В. Оптимізація діагностики та лікування прееклампсії у жінок з цукровим діабетом 1-го типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – «Акушерство та гінекологія». – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України НАМН України». – Київ, 2021.

Дисертація присвячена важливій проблемі сучасного акушерства, а саме зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з ЦД1 шляхом розробки та впровадження комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на попередження та лікування ПЕ, на основі вивчення поліморфізму генів та корекції судинних порушень.

Встановлена провідна роль окремих клінічних факторів (ІМТ, тривалості захворювання, діабетичних васкулярних уражень) в поєднанні з поліморфізмами генів *ACE*, *PON1* та *MGP* в обумовленні ризику виникнення ПЕ у пацієнток з ЦД1 та визначені особливостей її перебігу. Виявлено, що одним з патофізіологічних механізмів, завдяки яким реалізується вплив генів на виникнення ПЕ у пацієнток із ЦД1 є їх можливість формувати несприятливий патерн змін центральної

гемодинаміки матері вже в I триместрі вагітності. Проведене фармакогенетичне дослідження встановило несприятливий вплив D-алелю за геном *ACE(I/D)*, Ala-алелю за геном *MGP* (Thr83Ala) та T-алелю за геном *PON1*(C108T) на параметри ефективності антигіпертензивної терапії.

Отримані дані дозволили розробити алгоритм прогнозування ПЕ у пацієток з ЦД1 та патогенетично обґрунтований комплекс профілактично-лікувальних заходів, переглянути підходи до проведення антигіпертензивної терапії з урахуванням індивідуального профілю носійства поліморфних варіантів генів.

Ключові слова: вагітність, цукровий діабет 1-го типу, преєклампсія, поліморфізм генів, прогнозування, фармакогенетика, антигіпертензивна терапія.

АННОТАЦІЯ

Грибанов А. В. Оптимизация диагностики и лечения преэклампсии у женщин с сахарным диабетом 1-го типа. – Квалификационная научная работа на правах рукописи

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология». – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины». – Киев, 2021.

Диссертация посвящена важной проблеме современного акушерства, а именно снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений у беременных с сахарным диабетом 1-го типа путём разработки и внедрения комплекса лечебно-профилактических мер, направленных на предупреждение развития и лечение преэклампсии, на основе изучения полиморфизма генов и коррекции сосудистых нарушений.

Установлена ведущая роль отдельных клинических факторов (ИМТ, продолжительности заболевания, диабетических сосудистых поражений) в сочетании с полиморфизмом генов *ACE*, *PON1* та *MGP* в возникновении риска развития преэклампсии у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа. Выявлено, что одним из патофизиологических механизмов, благодаря которым реализуется влияние генов на риск развития преэклампсии у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа, является их способность формировать особый неблагоприятный паттерн изменений центральной гемодинамики матери уже в I триместре беременности. Проведенным фармакогенетическим исследованием обнаружено выраженное отрицательное влияние D-аллеля по гену *ACE(I/D)*, Ala-аллеля по гену *MGP* (Thr83Ala) и T-аллеля по гену *PON1*(C108T) на параметры эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Полученные данные позволили разработать алгоритм прогнозирования преэклампсии у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа и патогенетически обоснованный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, а также пересмотреть подходы к проведению антигипертензивной терапии с учётом индивидуального профиля носительства полиморфных вариантов генов.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет 1–го типа, преэклампсия, полиморфизм генов, прогнозирование, фармакогенетика, антигипертензивная терапия.

SUMMARY

Hrybanov A. V. Optimization of preeclampsia diagnosis and management in women with pre-existing type 1 diabetes mellitus. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript

Thesis for the degree of candidate of Medical Sciences in specialization 14.01.01 – “Obstetrics and gynecology”. – State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. OM Lukyanova by the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. – Kyiv, 2021.

Thesis is devoted to contemporary issue of modern obstetrics, i.e. reduction of obstetric and perinatal complications in women with pre-existing type 1 diabetes mellitus (T1DM) through development and implementation of complex of preventive and treatment measures based on the study of polymorphic variants of genes and correction of vascular disorders and which is aimed at preeclampsia (PE) prevention and treatment.

In order to achieve the established goal, we studied clinical parameters, prevalence of polymorphic variants of studied genes, as well as existed gene-gene and gene-environment interactions, correlated with PE development in T1DM, its severity/terms of onset, as well as parameters of antihypertensive therapy efficacy in 76 patients with T1DM and superimposed PE and in 60 diabetic women without PE. It was found that in T1DM patients PE developed in the presence of the following factors: pre-existing diabetic nephropathy (DN), BMI>24 kg/m² and ID- or DD-genotype of *ACE* gene. The best gene-gene interaction model included three loci – *ACE_ID/PON1_C108T/eNOS_G894T*. The study of different combinations of polymorphic variants of genes within the above-mentioned model, as well as investigation of other genes and clinical factors disclosed significant predictors of PE development in different subpopulations of pregnant women with pre-existing T1DM: in the presence of concomitant DN – prolonged duration of diabetes (>14 years)+diabetic retinopathy, or ID/DD-genotypes of *ACE* gene, or –108CT genotype of *PON1* gene; in the absence of DN – ID/DD-genotypes of *ACE* gene, or –138TC-genotype of *MGP* gene; irrespective of DN presence – *ACE* (I/D) + *eNOS* (894 GT), або *ACE* (ID/DD) + *MGP* (Thr83Ala або –138TC).

The following risk factors were found to be the main contributors to mild PE development: II-genotype of *ACE* gene or BMI<23 kg/m²; mild/severe PE developed in the presence of vascular complications (diabetic nephropathy, retinopathy and angiopathy of lower extremities), as well as their combinations (nephropathy+retinopathy, nephropathy+angiopathy) at the time of conception; or in carriers of *ACE* gene DD-genotype. Combinaton of *ACE_II/PON1_CC* genotypes provides protective effect on PE development, while *ACE_ID/PON1_CT* combination is associated with development of mild PE. In heterozygous carriers of *PON1* 108CT genotype clinical parameters exert modifying effect: when this genotype is combined

with DN, or duration of diabetes < 8,5 years, or BMI < 23,8 kg/m² mild PE develops; in the presence of the same genotype moderate/severe PE develops when duration of diabetes is > 13,5 years and the value of BMI > 25,17 kg/m².

That were long duration of diabetes; presence of vascular complications (in particular, angiopathy of lower extremities and DN) and ID-genotype of *ACE* gene which influenced early-onset (< 32 weeks) PE development in pregnant women with pre-existing DM1. The most significant genotype combinations associated with early-onset PE development were as follows: *ACE*(ID)/*AT2R1*(1166AA); *ACE*(ID)/*eNOS*(4b/4b); *ACE*(ID)/*eNOS*(894GG). Genetic factor influenced the development of late-onset PE to a much lesser extent; only one statistically significant combination of genotypes was detected to be associated with PE debut after 32 weeks of pregnancy – *ACE*(ID)/*MGP*(138TC).

The strong involvement of *ACE* and *MGP* gene polymorphisms in PE development may be explained by their impact on maternal central hemodynamics parameters during the first trimester of pregnancy. For instance, as compared to II- and ID-genotypes, DD-genotype of *ACE* gene was associated with the lowest values of stroke volume and stroke index. Whilst 83Ala/Ala genotype of *MGP* gene Thr83Ala polymorphism correlated with minimal values of circulating blood volume (and, as a result, with more pronounced hypovolemia). Thus, the above-mentioned polymorphic variants of genes are involved in formation of pathogenic pattern of central hemodynamics, which, in its turn, predispose to early-onset PE formation.

Pharmacogenetic study revealed unfavorable allele-dose dependent impact of causative D-allele of *ACE*(I/D) gene, Ala-allele of *MGP* (Thr83Ala) gene and T-allele of *PONI* (C108T) gene on efficacy of antihypertensive therapy. The latter necessitated earlier prescription of first- and second-line (combination) therapy, required more time to achieve appropriate therapeutic effect and showed higher pre- and post-treatment levels of systolic and diastolic blood pressure.

Data obtained in the study let us develop the optimized complex of preventive and treatment measures, as well as to revise approaches to antihypertensive therapy in pregnant women with pre-existing DM1 at high risk for PE development based on individual profile of polymorphic variants of genes. The suggested approach allowed to reduce the prevalence of different complications of pregnancy (early gestosis - by 21,0%; miscarriage - by 34,8%; preterm labour – by 19,6%; fetal distress – by 17,5%; polyhydramnios – by 25,4%; PE – by 27%; early-onset PE – by 13,3% and moderate/severe PE – by 26,7%) and to lower the rates of perinatal morbidity (respiratory distress syndrome – by 18,5%, fetal macrosomia – by 22,1%; IUGR – by 14,4%; episodes of hypoglycemia – by 31,5%). Thus, the proposed complex should be recommended for a wider use within perinatal care facilities.

Key words: pregnancy, type 1 diabetes mellitus, preeclampsia, gene polymorphism, prediction, pharmacogenetics, antihypertensive therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АТ	– артеріальний тиск
БПП	– біофізичний профіль плода
ВШ	– відношення шансів
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ДР	– діабетична ретинопатія
ДН	– діабетична нефропатія
ІМТ	– індекс маси тіла
КТГ	– кардіотокографія
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
ПЕ	– прееклампсія
РДС	– респіраторний дистрес-синдром
САТ	– систолічний артеріальний тиск
УІ	– ударний індекс
УО	– ударний об'єм
ЦД1	– цукровий діабет 1-го типу
ЦНС	– центральна нервова система
<i>ACE</i>	– ген ангіотензинперетворюючого ферменту
<i>AT2R1</i>	– ген рецепторів 1-го типу до ангіотензину II
<i>eNOS</i>	– ген ендотеліальної NO-синтази
<i>MGP</i>	– ген матриксної Gla-протеази
<i>PON1</i>	– ген параоксонази-1
Se	– чутливість
Sp	– специфічність
STV	– короткотривала варіабельність серцевого ритму плода