



Клиническое наблюдение

Тяжелая преэклампсия и мутация в гене *HNF4A* (*MODY1*): клиническое описание

Гурьева В.М.¹ • Яблокова М.Е.¹ • Бурумкулова Ф.Ф.¹ • Зубкова Н.А.² • Тюльпаков А.Н.²

Преэклампсия – акушерское осложнение, которое становится одной из важнейших причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Частота преэклампсии при сахарном диабете в 3–5 раз превышает популяционную. Для профилактики преэклампсии используют гепарин, поскольку в эксперименте показана важная его роль в процессе инвазии и дифференцировке трофобласта, а также влиянии на выработку проангиогенных факторов. В статье описано клиническое наблюдение, позволяющее расширить представления о патогенезе преэклампсии и возможностях ее профилактики. У пациентки 30 лет, ранее не имевшей серьезных соматических заболеваний, две предыдущие беременности протекали на фоне тяжелой преэклампсии с ранним началом (артериальная гипертензия, массивная протеинурия, тромбоцитопения, почечно-печеночная недостаточность). Оба ребенка родились глубоко недоношенными (24–25 недель) и погибли. Наследственность: сахарный диабет 2-го типа у бабушки по линии матери. Глюкоза венозной плазмы натощак в ранние сроки обеих беременностей составила 3,8–4,6 ммоль/л (норма < 5,1 ммоль/л). Глюкозотолерантный тест, который по протоколу проводится в 24–28 недель,

не проводился. При планировании 3-й беременности индекс массы тела 29 кг/м², нормальные показатели артериального давления и почечной функции, отсутствие протеинурии, нет данных за антифосфолипидный синдром. В 1-м триместре глюкоза венозной плазмы натощак 4,4 ммоль/л. С ранних сроков беременности получала низкомолекулярный гепарин, с 15 недель начата гипотензивная терапия по поводу гестационной артериальной гипертензии. Манифестный диабет выявлен на 24–25-й неделе на основании глюкозотолерантного теста (4,96–10,42–11,46 ммоль/л). На фоне диеты постпрандиальная гликемия до 8,9 ммоль/л, в связи с чем с 25 недель гестации начата базис-болюсная инсулинотерапия (0,4 ЕД/кг), достигнута компенсация диабета. В 16 недель sFit1/PIGF=44 (высокий риск развития преэклампсии). При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене *HNF4A*, ассоциированная с сахарным диабетом *MODY1*. С 34 недель развилась умеренная преэклампсия и задержка роста плода. Родоразрешена путем планового кесарева сечения на 38-й неделе, здоровый мальчик 2300 г, 48 см. После родов диабет компенсирован на диете. У ребенка определена аналогичная мутация. Таким образом, нельзя исключить

генетически детерминированную взаимосвязь осложнений предыдущих беременностей и манифестного сахарного диабета, выявленного в настоящую беременность. Обнаружение у беременной *MODY1* требует максимально ранней инициации инсулинотерапии для предотвращения макросомии плода и неонатальных гипогликемических состояний, а также профилактики преэклампсии. Причиной успешного завершения данной беременности можно считать назначение гепарина в ранние сроки, что позволило добиться полноценной имплантации и плацентации, а также своевременной компенсации диабета.

Ключевые слова: преэклампсия, профилактика преэклампсии, гестационный диабет

Для цитирования: Гурьева ВМ, Яблокова МЕ, Бурумкулова ФФ, Зубкова НА, Тюльпаков АН. Тяжелая преэклампсия и мутация в гене *HNF4A* (*MODY1*): клиническое описание. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):282–8. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-282-288.

Поступила 13.02.2018;
принята к публикации 27.03.2018

Преэклампсия – акушерское осложнение, которое развивается во второй половине беременности и проявляется артериальной гипертензией и протеинурией. Ее частота составляет 3–8% среди всех беременных женщин и не имеет тенденции к снижению. Тяжелые формы преэклампсии

характеризуются выраженным страданием плода и быстрым развитием полиорганной недостаточности у матери, вследствие чего служат одной из важнейших причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в современном акушерстве. В настоящее время общедоступных методов прогнозирования данного заболевания



нет. В связи с этим диагноз устанавливается только при появлении тяжелых клинических симптомов, которые свидетельствуют о развернутой картине преэклампсии. Эффективного лечения преэклампсии на сегодняшний день не существует, для спасения жизни матери необходимо прерывание беременности, в том числе и в сроках, когда прогноз для плода неблагоприятный.

Одно из серьезных осложнений преэклампсии – HELLP-синдром (H – hemolysis (гемолиз), EL – elevated liver enzymes (повышение активности печеночных ферментов), LP – low platelets (низкое количество тромбоцитов)), который сопровождается высоким уровнем материнской заболеваемости и смертности. Частота этого синдрома составляет 10–20% среди женщин с тяжелой преэклампсией. Синдром рассматривается как вариант преэклампсии, может развиваться сам по себе или в сочетании с преэклампсией.

Патогенез преэклампсии остается не совсем ясным, однако известно, что недостаточная инвазия трофобласта в ранние сроки гестации приводит к неполноценной гестационной перестройке миометриальных сосудов, которые остаются чувствительными к прессорным факторам. В дальнейшем спазм миометриальных сосудов приводит к ишемии плаценты, и затем – к присоединению преэклампсии [1]. Гестационная гипертензия, преэклампсия и HELLP-синдром, по-видимому, связаны между собой в их патогенезе.

В ряде исследований было показано, что при преэклампсии имеет место дисбаланс между проангиогенными (плацентарный фактор роста PlGF) и антиангиогенными (белок sFlt-1 или растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1) факторами, циркулирующими в материнском кровотоке [2]. Важно, что уже за несколько недель до появления первых клинических симптомов преэклампсии в сыворотке крови наблюдается значительное повышение концентрации sFlt-1 одновременно со снижением PlGF [3, 4]. В связи с этим соотношение sFlt-1/PlGF используется в практике для прогнозирования и доклинической диагностики преэклампсии.

Известно, что некоторые соматические заболевания сопровождаются повышенной частотой преэклампсии. Так, частота преэклампсии при сахарном диабете даже в отсутствие поздних осложнений в 3–5 раз превышает популяционную, что позволяет предположить определенную роль гипергликемии в развитии дисфункции эндотелия, характерной для преэклампсии. L. Mañé и соавт. установили, что уровень гликированного гемоглобина более 5,9% повышает риск

Гурьева Вера

Маратовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения¹
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 862 17 28. E-mail: helgin99@gmail.com

Яблокова Маргарита

Евгеньевна – аспирант акушерского физиологического отделения¹

Бурумкулова Фатима

Фархадовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения¹

Зубкова Наталья

Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения наследственных эндокринопатий²

Тюльпаков Анатолий

Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением наследственных эндокринопатий²

преэклампсии в 3 раза [5]. Частота преэклампсии увеличена не только у женщин с прегестационным диабетом, но и при гестационном диабете, особенно в случае его декомпенсированного течения [6].

В эксперименте на животных было показано, что снижение секреции PlGF, которое отмечается при преэклампсии, приводит к нарушениям гестационной пролиферации бета-клеток поджелудочной железы, что может быть причиной развития гестационного диабета [7].

Приводим клиническое наблюдение, позволяющее расширить представления о патогенезе преэклампсии и возможностях ее профилактики.

Клиническое наблюдение

Беременная 3. (30 лет). Наследственность: сахарный диабет 2-го типа у бабушки по материнской линии. Менструальная функция: без особенностей, гинекологических заболеваний не отмечалось.

Первая беременность в 2013 г. наступила на фоне приема кломифена и осложнилась развитием умеренной преэклампсии с ранним началом (с 16–18 недель). Отмечалось умеренное повышение артериального давления (АД) с эпизодами до 150/100 мм рт. ст., протеинурия, отеков не было. Систематическую гипотензивную терапию, антикоагулянты и антиагреганты не получала. В 24 недели произошла антенатальная гибель плода, родоразрешена через естественные родовые пути, родился мертвый мальчик 480 г, 26 см. На 4-е сутки имело место повышение АД до 180/100 мм рт. ст., потребовавшее экстренной госпитализации в терапевтический стационар. Через месяц после родоразрешения АД нормализовалось, протеинурия исчезла.

Вторая беременность в 2014 г. наступила самопроизвольно, незапланированная. С 16 недель эпизоды повышения АД до 140/90 мм рт. ст. Назначена гипотензивная терапия (метилдопа и амлодипин) с положительным эффектом, фракционированный гепарин подкожно и дипиридамол перорально. В 24 недели появилась протеинурия 1–4 г/л (норма < 0,3), отмечалось увеличение аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы до 145–150 МЕ/л (норма для аланинаминотрансферазы 7–41 МЕ/л, для аспаргатаминотрансферазы 10–38 МЕ/л), снижение тромбоцитов до 78×10^9 кл/л (норма $150–400 \times 10^9$ кл/л), а также стойкое повышение АД до 180/100 мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии, боли в эпигастриальной области, явления энцефалопатии. Состояние расценено как тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, в связи с чем пациентка родоразрешена в экстренном порядке путем малого кесарева сечения, ребенок умер в первые сутки жизни. Через месяц после родоразрешения АД нормализовалось, протеинурия исчезла.

¹ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

²ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



Согласно действующему в России протоколу [8], диагностика гестационного диабета проводится в две фазы: первая – при взятии беременной на учет (оценка глюкозы венозной плазмы натощак (норма < 5,1 ммоль/л)), вторая – глюкозотолерантный тест в 24–28 недель. У данной пациентки глюкоза венозной плазмы натощак в ранние сроки первой и второй беременности составила 3,8 и 4,6 ммоль/л, что соответствует норме. Глюкозотолерантный тест не был проведен в связи с тяжелыми акушерскими осложнениями (антенатальная гибель плода и преэклампсия), развившимися с 24 недель. Таким образом, можно утверждать, что данных за гестационный сахарный диабет в предыдущие беременности не было.

В 2015 г. обратилась для планирования беременности. При обследовании нормальные показатели по данным суточного мониторирования АД, отсутствие протеинурии, антифосфолипидного синдрома не выявлено, нормальные показатели клинического и биохимического анализов крови. Отмечалась избыточная масса тела (индекс массы тела 29), также выявлены гетерозиготные мутации генов *PAII* и *MTGFR*.

Третья беременность наступила спонтанно. В 1-м триместре протеинурии не было, АД по данным суточного мониторирования не повышено, глюкоза венозной плазмы натощак 4,4 ммоль/л (норма < 5,1 ммоль/л) [8]. Коагулограмма в пределах нормы. Отмечалась тенденция к гемоконцентрации, при ультразвуковом исследовании повышение индекса резистентности маточных артерий с двух сторон. С начала беременности получала фракционированный гепарин подкожно, дипиридамол перорально в непрерывном режиме.

С 13 недель отмечалось повышение АД до 135/90 мм рт. ст., в связи с чем назначена гипотензивная терапия (амлодипин 5 мг/сутки, метилдопа 500 мг/сутки) с положительным эффектом. В 15 недель определено соотношение $sFlt-I/PlGF = 44,4$ (повышено), что свидетельствовало о крайне высоком риске развития преэклампсии; в связи с этим к терапии была добавлена ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сутки. В 18 недель размеры плода соответствовали сроку гестации, однако при исследовании гормональной функции плаценты выявлено снижение альфа-фетопротеина, прогестерона, эстриола, кортизола, плацентарного лактогена до 50–70% от нормы для гестационного срока. В 23 недели дислипидемия (холестерин 8 ммоль/л (норма 3,6–7,8 ммоль/л), липопротеины низкой плотности 5,53 ммоль/л (норма 1,92–4,51 ммоль/л), триглицериды 3,73 ммоль/л (норма 0,42–1,63 ммоль/л), апопротеин В 171 мг/дц (норма 60–117 мг/дц). Протеинурии не отмечалось. По данным суточного мониторирования средние показатели АД в дневное время составили 123/76 и в ночное

время – 103/56 мм рт. ст. По данным тромбодинамики выявлена гиперкоагуляция (скорость роста сгустка 29,8 мкм/мин (норма 20–29 мкм/мин), размер сгустка через 30 минут 1219 мкм (норма 800–1200 мкм)), в связи с чем доза фракционированного гепарина увеличена в 2 раза. В соответствии с клиническим протоколом [8] в 24 недели проведен глюкозотолерантный тест: 4,96–10,42–11,46 ммоль/л (норма менее 5,1–10,0–8,5 ммоль/л). Диагностирован манифестный диабет. На фоне диеты неоднократные гипергликемии после еды до 8,1 ммоль/л (норма < 7,0 ммоль/л), в сроке 24–25 недель начата инсулинотерапия. Гликированный гемоглобин 5,29% (норма < 6,1%). Гликемия на фоне инсулинотерапии в пределах целевых значений (натощак – до 5,1, через 1 час после приема пищи – до 7,0 ммоль/л).

В 25 недель суточная протеинурия 0,4 г/л (норма < 0,3 г/л). При исследовании плацентарных гормонов сохранялось снижение плацентарного лактогена на 60% от нормы, однако эстриол, прогестерон, альфа-фетопротеин были в норме.

При ультразвуковом исследовании в 30 недель – размеры плода на нижней границе нормы, умеренно выраженные нарушения маточно-плацентарного кровотока. Показатели материнского АД на фоне гипотензивной терапии, тромбоциты, трансаминазы – в пределах нормы. К проводимой терапии добавлен курс инфузий вазоактивного препарата (ксантинола никотинат).

При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене *HNF4A* (MODY1).

В 34 недели – увеличение показателей АД до 140–150/90 мм рт. ст., протеинурии не было. Тромбоциты составили $150 \times 10^9/л$, внутриутробная задержка роста плода 1-й степени, умеренно выраженные нарушения маточно-плацентарного кровотока. Ультразвуковых признаков диабетической фетопатии у плода не отмечено. Дальнейшее наблюдение продолжено в условиях акушерского стационара. На фоне продолжения терапии (гипотензивная – амлодипин 10 мг/сутки, метилдопа 750 мг/сутки, дипиридамол 150 мг/сутки, фракционированный гепарин подкожно, инсулинотерапия, ацетилсалициловая кислота 75 мг/сутки) отрицательной динамики в состоянии матери и плода не было, беременность была пролонгирована. При сроке 37 недель пациентка была родоразрешена путем плановой операции кесарева сечения. Показанием к операции стали рубец на матке и отягощенный акушерский анамнез. Родился мальчик массой 2300, длиной 48 см с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. У ребенка – внутриутробная задержка роста 2-й степени, однако период ранней неонатальной адаптации протекал без осложнений. Течение послеоперационного периода также без осложнений. Пациентка выписана



с ребенком на 4-е сутки. После родов инсулинотерапия была отменена, пациентка компенсирована на диете. У ребенка выявлена мутация, аналогичная материнской (*HNF4A* (MODY1)). В настоящее время у ребенка течение заболевания бессимптомное.

Нарушение экспрессии *HNF4A*, вызванное мутациями, ассоциировано с инсулиновой недостаточностью и, как следствие, сахарным диабетом типа MODY1. Распространенность данного подтипа составляет около 10% среди всех вариантов MODY. Клинически дифференцировать MODY1 с другими типами MODY крайне сложно в силу схожей с MODY3 клинической картины. Данный подтип характеризуется выраженной вариабельностью клинических проявлений – от асимптоматических нарушений до тяжелого диабета с развитием кетоза. Часто нарушения углеводного обмена выявляются на фоне ожирения. Для MODY1 и MODY3 характерно наличие диабета в нескольких поколениях, выявление заболевания в 20–40 лет, прогрессирующее течение заболевания со снижением секреции инсулина бета-клетками на 1–4% в год, умеренная гипергликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе, значительное повышение постпрандиальной гликемии (более чем на 5 ммоль/л) [9]. Гипергликемия и снижение секреции инсулина у больных с MODY1 и MODY3 прогрессируют с течением времени, что приводит к необходимости лечения пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином у 30–40% пациентов [10]. Пациенты с MODY1 или MODY3 могут иметь полный спектр сосудистых осложнений сахарного диабета, прежде всего ретино- и нефропатии. Как при 1-м и 2-м типах диабета, микрососудистые осложнения у пациентов с MODY1 определяются степенью гликемического контроля [11].

Подтверждение у будущей матери MODY1 или MODY3 требует максимально ранней инициации инсулинотерапии с целью профилактики макросомии плода и обусловленных этим акушерских осложнений и тяжелой неонатальной гипогликемии. Строгий контроль гликемии во время беременности у матери с вышеописанной мутацией повышает возраст манифестации диабета в потомстве с аналогичной мутацией более чем на 10 лет [12].

Помимо сахарного диабета типа MODY1 гетерозиготные мутации в гене *HNF4A* также могут вызывать значительную макросомию плода (в среднем увеличение веса на 790 г) путем увеличения внутриутробной секреции инсулина, что может приводить к транзиторной или длительной неонатальной гипогликемии [13].

Обсуждение и заключение

Данное клиническое наблюдение представляет собой первое описание в нашей стране случая

мутации в гене *HNF1/4A* (MODY1) у пациентки с установленным во время беременности манифестным диабетом и тяжелыми акушерскими осложнениями (неоднократная преэклампсия, HELLP-синдром) в анамнезе.

Рассматривая этот случай, можно попытаться ответить на вопрос: что же все-таки позволило получить благоприятный исход при вынашивании третьей беременности? По мнению авторов, это прежде всего применение гепарина с ранних сроков беременности.

Опыт применения прямых антикоагулянтов для профилактики преэклампсии показал противоречивые результаты. Так, при тяжелой преэклампсии в анамнезе профилактическое применение гепарина вместе с аспирином более эффективно снижает частоту преэклампсии, внутриутробной задержки роста и неблагоприятного исхода беременности, чем применение только аспирина [14, 15]. В метаанализе М.А. Rodger и соавт. (2014) также показана эффективность гепарина для профилактики плаценти-ассоциированных осложнений [16]. Однако данные литературы по этому вопросу противоречивы, в некоторых публикациях не установлено взаимосвязи между применением фракционированного гепарина и снижением частоты акушерских осложнений; вместе с тем по итогам работы авторы подчеркивают, что для решения данного вопроса необходимо проведение дальнейших исследований [17].

Механизм профилактического действия гепарина окончательно не установлен. Без сомнения, определенную роль играет прямой антикоагуляционный эффект, поскольку целый ряд акушерских осложнений (в том числе преэклампсия) сопровождается явлениями гиперкоагуляции [18].

Однако действие гепарина не ограничивается его антикоагулянтным эффектом. В эксперименте показано, что такие процессы, как адгезия бластоцисты к эндометрию, ее последующая инвазия и дифференцировка трофобласта протекают при опосредованном или даже прямом участии гепарина [19, 20]. Кроме того, гепарин усиливает ангиогенез в клетках человеческой плаценты, что служит косвенным подтверждением значимости неантикоагулянтных эффектов гепарина в профилактике преэклампсии [21]. Получены данные о том, что на фоне применения фракционированного гепарина достоверно повышается уровень плацентарного фактора роста [22]. Таким образом, можно полагать, что систематическое применение гепарина у беременных с высоким риском развития преэклампсии позволит сохранить



нормальное соотношение про- и антиангиогенных факторов и избежать развития тяжелой и особенно ранней преэклампсии.

В представленном нами случае применение гепарина с ранних сроков беременности позволило избежать ранней преэклампсии и пролонгировать беременность до скрининговых сроков проведения глюкозотолерантного теста, когда был выявлен манифестный диабет. И на этом этапе, возможно, ведущим фактором, который позволил относительно благополучно пролонгировать беременность до 3-го триместра, стала именно компенсация диабета.

В свете вышеизложенных фактов и приведенного наблюдения нам представляется особенно важным условием эффективности профилактического действия гепарина его своевременное назначение – на этапе планирования или в ранние сроки беременности (1-й триместр); именно это позволяет добиться полноценной имплантации и плацентации и снизить риск развития плаценто-ассоциированных осложнений. Назначение гепарина в более поздние сроки (например, со 2-го триместра) уже не оказывает профилактического эффекта, что подтверждает представленное клиническое наблюдение.

Литература

1. Levine LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009;53(5):812–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977.
2. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic proteins as aid in the diagnosis and prediction of preeclampsia. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2010;242:73–8. doi: 10.3109/00365513.2010.493400.
3. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672–83. doi: 10.1056/NEJMoa031884.
4. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):58.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
5. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodríguez M, Marcelo I, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, Llauradó G, Gortazar L, Carreras R, Payà A. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):390–7. doi: 10.1210/clinem.2016-2581.
6. Бурумкулова ФФ, Петрухин ВА, Тишина РС, Коваленко ТС, Гурьева ВМ, Троицкая МВ, Котов ЮБ, Сидорова АА. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;LX(3):69–73.
7. Xu X, Shen J. Reduction in placental growth factor impaired gestational beta-cell proliferation through crosstalk between beta-cells and islet endothelial cells. *Am J Transl Res*. 2016;8(9):3912–20.
8. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол лечения). М.; 2014. 18 с.
9. Кураева ТЛ, Зильберман ЛИ, Титович ЕВ, Петеркова ВА. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2011;(1):20–7.
10. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonilureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*. 1993;16(9):1254–61.
11. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*. 2010;27(2):157–61. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x.
12. Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1alpha gene mutation carriers. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2287–91. doi: 10.2337/diacare.25.12.2287.
13. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. 2007;4(4):e118. doi: 10.1371/journal.pmed.0040118.
14. Gris JC, Chaleur C, Molinari N, Marès P, Fabro-Peray P, Quérel I, Lefrant JY, Haddad B, Dauzat M. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):1053–61. doi: 10.1160/TH11-05-0340.
15. Urban G, Vergani P, Tironi R, Ceruti P, Vertemati E, Sala F, Pogliani E, Triche EW, Lockwood CJ, Paidas MJ. Antithrombotic prophylaxis in



- multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in an antecedent pregnancy. *Int J Fertil Womens Med.* 2007;52(2–3):59–67.
16. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, de Vries JI, Gris JC; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014;123(6):822–8. doi: 10.1182/blood-2013-01-478958.
 17. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
 18. Dusse LM, Alpoim PN, Lwaleed BA, de Sousa LP, Carvalho MD, Gomes KB. Is there a link between endothelial dysfunction, coagulation activation and nitric oxide synthesis in preeclampsia? *Clin Chim Acta.* 2013;415:226–9. doi: 10.1016/j.cca.2012.10.006.
 19. Quaranta M, Erez O, Mastrolia SA, Koifman A, Leron E, Eshkoli T, Mazor M, Holcberg G. The physiologic and therapeutic role of heparin in implantation and placentation. *Peer J.* 2015;3:e691. doi: 10.7717/peerj.691.
 20. Fiedler K, Würfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res.* 2004;9(4):207–14.
 21. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1375–83. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821b5384.
 22. Yinon Y, Ben Meir E, Margolis L, Lipitz S, Schiff E, Mazaki-Tovi S, Simchen MJ. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. *Placenta.* 2015;36(2):121–4. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.008.
1. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009;53(5):812–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977.
2. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic proteins as aid in the diagnosis and prediction of preeclampsia. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2010;242:73–8. doi: 10.3109/00365513.2010.493400.
 3. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–83. doi: 10.1056/NEJMoa031884.
 4. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
 5. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodríguez M, Marcelo I, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, Llauroadó G, Gortazar L, Carreras R, Payà A. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):390–7. doi: 10.1210/jc.2016-2581.
 6. Burumkulova FF, Petrukhin VA, Tishenina RS, Kovalenko TS, Gurieva VM, Troitskaya MV, Kotov YB, Sidorova AA. Obstetric and perinatal complications on gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2011;LX(3):69–73. Russian.
 7. Xu X, Shen J. Reduction in placental growth factor impaired gestational beta-cell proliferation through crosstalk between beta-cells and islet endothelial cells. *Am J Transl Res.* 2016;8(9):3912–20.
 8. Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, post-term follow-up. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (the treatment protocol). Moscow; 2014. 18 p. Russian.
 9. Kuraeva TL, Zilberman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2011;(1):20–7. Russian.
 10. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care.* 1993;16(9):1254–61.
 11. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med.* 2010;27(2):157–61. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x.
 12. Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1alpha gene mutation carriers. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2287–91. doi: 10.2337/diacare.25.12.2287.
 13. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med.* 2007;4(4):e118. doi: 10.1371/journal.pmed.0040118.
 14. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Marès P, Fabbro-Peray P, Quérel I, Lefrant JY, Haddad B, Dautzat M. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe preeclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1053–61. doi: 10.1160/TH11-05-0340.
 15. Urban G, Vergani P, Tironi R, Ceruti P, Vertemati E, Sala F, Pogliani E, Triche EW, Lockwood CJ, Paidas MJ. Antithrombotic prophylaxis in multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in an antecedent pregnancy. *Int J Fertil Womens Med.* 2007;52(2–3):59–67.
 16. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, de Vries JI, Gris JC; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014;123(6):822–8. doi: 10.1182/blood-2013-01-478958.
 17. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
 18. Dusse LM, Alpoim PN, Lwaleed BA, de Sousa LP, Carvalho MD, Gomes KB. Is there a link between endothelial dysfunction, coagulation activation and nitric oxide synthesis in preeclampsia? *Clin Chim Acta.* 2013;415:226–9. doi: 10.1016/j.cca.2012.10.006.
 19. Quaranta M, Erez O, Mastrolia SA, Koifman A, Leron E, Eshkoli T, Mazor M, Holcberg G. The physiologic and therapeutic role of heparin in implantation and placentation. *Peer J.* 2015;3:e691. doi: 10.7717/peerj.691.
 20. Fiedler K, Würfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res.* 2004;9(4):207–14.
 21. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1375–83. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821b5384.
 22. Yinon Y, Ben Meir E, Margolis L, Lipitz S, Schiff E, Mazaki-Tovi S, Simchen MJ. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. *Placenta.* 2015;36(2):121–4. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.008.



Severe preeclampsia and gene mutation *HNF4A* (MODY1): a case report

V.M. Gur'eva¹ • M.E. Yablokova¹ • F.F. Burumkulova¹ •
N.A. Zubkova² • A.N. Tyul'pakov²

Preeclampsia is an obstetric complication that is becoming a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. The rate of preeclampsia in diabetes mellitus is 3 to 5-fold higher than in the population. Heparin is used for prevention of preeclampsia due to its experimentally shown important role in the trophoblast invasion and differentiation, as well as its influence on the production of proangiogenic factors. The paper gives a clinical case report that broadens our understanding on the preeclampsia pathophysiology and possibilities of its prevention. A 30-year old patient with no past history of serious physical illnesses had her two previous pregnancies with severe preeclampsia of early onset (arterial hypertension, massive proteinuria, thrombocytopenia, renal and hepatic insufficiency). Both babies were born extremely preterm (24 to 25 weeks of gestation) and died. Her hereditary background included type 2 diabetes in her maternal grandmother. At early terms of both pregnancies she had her fasting venous plasma glucose of 3.8 to 4.6 mmol/L (normal, <5.1 mmol/L). Oral glucose tolerance test which had to be performed at 24 to 28 weeks of gestation, according to the protocol, was not performed. While planning for the third pregnancy, her body mass index was 29 kg/m², with normal values of the blood pressure and renal function, no proteinuria and no evidence of the anti-phospholipid syndrome. In the 1st trimester, she had her fasting venous plasma glucose of 4.4 mmol/L. From the early term of her pregnancy, the patient was administered low molecular weight heparin; from the week 15, she was started with antihypertensive medications due to gestational arterial hypertension. Manifest diabetes was diagnosed at week 24 to 25 based on the results of the oral

glucose tolerance test (4.96–10.42–11.46 mmol/L). With diet treatment, she had her postprandial glycaemia of up to 8.9 mmol/L, causing the initiation of basal-bolus insulin therapy from week 25 of gestation (0.4 U/kg), with achievement of good glucose control. At week 16, she had her sFlt1/PIGF level of 44 (high risk of preeclampsia). Molecular genetic assessment identified a *HNF4A* gene mutation, associated with MODY1. From week 34, she had moderate preeclampsia and fetal growth delay. An elective cesarean section was performed at week 38, with a healthy boy of 2300 g and 48 cm. After delivery, her diabetes was controlled by diet. The baby had an identical mutation. Thus, one cannot exclude a genetically determined link between complications of previous pregnancies and manifest diabetes diagnosed during the current pregnancy. Diagnosis of MODY1 in a pregnant patient would require the earliest initiation insulin treatment to prevent fetal macrosomia and neonatal hypoglycemia, as well as to prevent preeclampsia. The reason of successful outcome of this pregnancy could be related to heparin administration at the early terms of pregnancy that allowed for appropriate implantation and placenta formation, as well as for timely good glucose control.

Key words: preeclampsia, prevention of preeclampsia, gestational diabetes

For citation: Gur'eva VM, Yablokova ME, Burumkulova FF, Zubkova NA, Tyul'pakov AN. Severe preeclampsia and gene mutation *HNF4A* (MODY1): a case report. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(3):282–8. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-282-288.

Received 13 February 2018; accepted 27 March 2018

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

The study was supported by the grants RNF No. 16-15-10408 and RFFI No. 16-01-00646a.

Vera M. Gur'eva – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Obstetrics¹

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 862 17 28.

E-mail: helgin99@gmail.com

Margarita E. Yablokova – Postgraduate student, Department of Obstetrics¹

Fatima F. Burumkulova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Obstetrics¹

Natalya A. Zubkova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Hereditary Endocrinopathies²

Anatoliy N. Tyul'pakov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Hereditary Endocrinopathies²

¹Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

²Endocrinology Research Center; 11 Dmytriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation