

В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Синицын, В.Ф. Долгушина

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

## Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы при различных формах артериальной гипертензии и их взаимосвязь с течением и исходами беременности

22

**Цель исследования:** провести оценку взаимосвязи клинических и молекулярно-генетических факторов с течением и исходами беременности при различных формах артериальной гипертензии у беременных. **Пациенты и методы:** обследовано 125 беременных, которые были разделены на следующие группы — с хронической артериальной гипертензией ( $n = 45$ ), с гестационной артериальной гипертензией ( $n = 20$ ), с преэклампсией ( $n = 10$ ), с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии ( $n = 15$ ); в группу контроля вошли 35 женщин без артериальной гипертензии. **Результаты:** у беременных с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии отмечалась большая частота избыточной массы тела и ожирения, курения до беременности и отягощенной наследственности по артериальной гипертензии и тромбозам, течение и исходы беременности характеризовались большей частотой акушерских осложнений, с большей частотой выявлялись полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы, фолатного цикла и эндотелиальной функции. **Выводы:** молекулярно-генетические факторы в сочетании с факторами сердечно-сосудистого риска могут вносить определенный вклад в фенотипическую реализацию осложнений беременности и неблагоприятных исходов беременности у беременных с различными формами артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, беременность, факторы риска, преэклампсия, молекулярно-генетические полиморфизмы. (Вестник РАМН. 2013; 11: 22–25)

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из распространенных форм патологии у беременных и остается ведущей причиной в структуре материнской смертности и перинатальных потерь [1, 2]. В соответствии с современной классификацией в структуре АГ у беременных выделяют 4 клинико-патогенетические формы: хроническую, гестационную, преэклампсию и преэклампсию на фоне хронической АГ, отличающиеся по патофизиологическим механизмам их развития

и прогностическому значению для матери и плода. Исходя из современных представлений о патофизиологических механизмах АГ, выделена группа генов, нарушение структуры и функционирования которых может вносить вклад в развитие АГ. Наиболее часто изучаемые из них — полиморфизмы, кодирующие гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ангиотензиноген, ренин, ангиотензинпревращающий фермент, рецепторы типа I к ангиотензину II. В Российской Федерации научные работы по изучению молекулярно-генетических аспектов изменений сердечно-сосудистой системы при

V.S. Chulkov, N.K. Vereina, S.P. Sinitin, V.F. Dolgushina

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

## Clinical-Anamnestic and Molecular-Genetic Factors in Different Forms of Hypertension and its Relationship to Course and Pregnancy Outcomes

**Aim:** to assess of the relationship of clinical and molecular genetic factors in the course and outcome of pregnancy in different forms of hypertension in pregnant women. **Patients and methods:** a total of 125 pregnant women who were divided into the following groups: with chronic hypertension ( $n = 45$ ), with gestational hypertension ( $n = 20$ ), with pre-eclampsia ( $n = 10$ ), superimposed preeclampsia upon chronic hypertension ( $n = 15$ ) and 35 women without hypertension in control group. **Results:** in pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia upon chronic hypertension were observed higher incidence of overweight and obesity, smoking before pregnancy and family history of hypertension and thrombosis, the course and outcomes of pregnancy characterized by higher frequency of obstetric complications, higher frequency of polymorphisms of genes identified the renin-angiotensin system, folate cycle and endothelial function. **Conclusions:** molecular-genetic factors, combined with the factors of cardiovascular risk may make some contribution to the phenotypic realization of pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes in pregnant women with different forms of hypertension.

**Key words:** hypertension, pregnancy, risk factors, pre-eclampsia, molecular-genetic polymorphisms.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 11: 22–25)

беременности проведены лишь в отдельных популяциях, они достаточно фрагментарны и посвящены в основном рассмотрению роли генетических полиморфизмов РААС в развитии АГ при преэклампсии [3, 4]. Представляется актуальным изучение ассоциации различных молекулярно-генетических и клинических (приобретенных) факторов с различными формами АГ у беременных.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь клинических и молекулярно-генетических факторов с течением и исходами беременности при различных формах АГ у беременных.

### Пациенты и методы

#### Участники исследования

Тип исследования: когортное, с проспективной когортой.

Источниковой популяцией явились беременные, наблюдавшиеся в городском отделе патологии гемостаза на базе МБУЗ «Городская клиническая больница № 11» г. Челябинска в период 2009–2012 гг.

**Метод выборки:** сплошной, по мере обращаемости.

**Критерии включения:** беременность на момент включения до 20 нед; возраст женщины от 18 до 45 лет; наличие артериальной гипертензии; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** симптоматические артериальные гипертензии (почечные, эндокринные); тяжелая сопутствующая патология печени и желудочно-кишечного тракта в фазе обострения и декомпенсации; системные заболевания соединительной ткани; ментальные расстройства и психические заболевания; хронический алкоголизм, наркомания.

**Ход исследования.** Начальная точка включения в исследование — регистрация артериальной гипертензии при первом визите в женскую консультацию.

Диагноз артериальной гипертензии устанавливали на основании Национальных рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (2010) и Клинического протокола ведения беременных с АГ (2012): повышение систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст., зарегистрированное при 2 и более последовательных измерениях с интервалом  $\geq 4$  ч [1, 2].

Точкой окончания наблюдения являлся период как минимум 12 нед после завершения беременности независимо от ее исхода.

В соответствии с критериями включения / исключения в исследование вошли 125 беременных, которые были разделены на следующие группы: группа 1 — 45 женщин с хронической АГ (ХАГ), группа 2 — 20 женщин с гестационной АГ (ГАГ), группа 3 — 10 женщин с преэклампсией, группа 4 — 15 женщин с преэклампсией на фоне ХАГ; в группу контроля вошли 35 женщин без артериальной гипертензии, не имевшие отягощенного акушерско-гинекологического и/или тромботического анамнеза.

#### Методы исследования

Проводили клиническое обследование и наблюдение, анализ медицинской документации, стандартное лабораторно-инструментальное обследование, осуществляли оценку маркеров генетической тромбофилии, предрасположенности к АГ и эндотелиальной дисфункции. При помощи метода полимеразной цепной реакции с использованием реактивов НПО «Литех» (Россия) были изучены полиморфизмы генов факторов свертывания

(*FV Leiden 1691G/A*, *F II 20210G/A*, *Fgb 455G/A*), фолатного цикла (*MTHFR 677C/T*), тромбоцитарного звена (*GP1IIa 1565T/C*), фибринолиза (*PAI-1 675 4G/5G*), а также генов, ассоциированных с артериальной гипертензией (полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента — *ACE I/D*, ангиотензиногена II — *AGT 174 T/M*, рецептора ангиотензиногена II типа 1 — *ATR1 1166 A/C*), и с эндотелиальной дисфункцией (полиморфизм гена NO-синтетазы — *NOS3 786 C/T*).

#### Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования выполняли при помощи пакета статистических программ MedCalc® v. 11.5.0. Данные представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Применяли критерии Манна–Уитни, Краскелла–Уоллиса,  $\chi^2$ . Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с событиями рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Различия для всех видов анализа считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Возраст беременных составил  $31,5 \pm 5,0$  лет — у женщин с ХАГ,  $25 \pm 3,9$  лет — у женщин с ГАГ,  $25 \pm 3,6$  лет — у женщин с преэклампсией,  $31 \pm 5,3$  года — у женщин с преэклампсией на фоне ХАГ и  $24 \pm 3,0$  лет — в контрольной группе ( $p_{1, 4-2, 3, k} < 0,001$ ).

У беременных с ХАГ и преэклампсией на фоне ХАГ чаще встречались такие факторы, как избыточная масса тела и ожирение (индекс Кетле  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) (75,5; 73 и 2,9%, соответственно;  $p_{1, 4-k} < 0,001$ ), курение до беременности (28,9; 20% и отсутствие в контроле, соответственно;  $p_{1-k} = 0,036$ ,  $p_{4-k} = 0,002$ ), отягощенная наследственность по АГ (73,3; 93,3 и 8,6%, соответственно;  $p_{1, 4-k} < 0,001$ ) и венозным и артериальным тромбозом (20; 46,7 и 2,9%, соответственно;  $p_{1-k} = 0,05$ ,  $p_{4-k} < 0,001$ ) по сравнению с контролем.

При изучении акушерско-гинекологических факторов установлено, что по паритету беременные в группах сравнения были сопоставимы. У женщин с ХАГ и преэклампсией на фоне ХАГ чаще отмечались самопроизвольные выкидыши на сроке до 10 нед (28,9; 20% и отсутствие в контроле, соответственно;  $p_{1-k} = 0,002$ ), преждевременные роды (13,3; 26,7% и отсутствие в контроле, соответственно;  $p_{4-k} = 0,009$ ) и АГ без протеинурии (20; 13,3% и отсутствие в контроле, соответственно;  $p_{1-k} = 0,014$ ).

При анализе особенностей течения беременности установлено, что нарушения маточно-плацентарного кровотока различной степени во II триместре (20–22 нед) одинаково часто регистрировали во всех группах с АГ (в 24,4% случаев — у беременных с ХАГ и в 20% — у беременных с ГАГ, преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ при отсутствии в контроле;  $p_{1-k} = 0,005$ ,  $p_{2-k} = 0,03$ ,  $p_{4-k} = 0,04$ ). Нарушения маточно-плацентарного кровотока в III триместре (32–34 нед) чаще имели место у беременных с ХАГ и преэклампсией на фоне ХАГ (26,7 и 33,3%, соответственно) в сравнении с контролем ( $p_{1-k} = 0,003$ ,  $p_{4-k} = 0,002$ ). Синдром задержки развития плода (менее 10-го центиля) чаще отмечался в группах с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ при отсутствии такового у беременных без АГ ( $p_{4-k} = 0,009$ ). По частоте таких осложнений, как ранний токсикоз, истмико-цервикальная недостаточность, угроза прерывания

беременности в I и II триместре, угрожающие преждевременные роды во II и III триместре беременности, значимых различий не выявлено.

В группах с ХАГ, преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ беременность чаще заканчивалась преждевременными родами (15,6; 40; 60%, соответственно) при отсутствии таковых в группе с ГАГ и в контроле ( $p_{1-к}=0,04, p_{3-к}=0,001, p_{4-к}<0,001$ ). У женщин с преэклампсией чаще регистрировали антенатальную гибель плода (20%) по сравнению с контролем ( $p_{3-к}=0,06$ ). В группах с преэклампсией и преэклампсией на фоне ХАГ чаще встречалось рождение маловесных детей (менее 2500 г) по сравнению с контролем (в 40% случаев в обеих группах, 2,9% — в контроле;  $p_{3-к}=0,006, p_{4-к}=0,002$ ).

Структура генетических полиморфизмов у беременных с различными формами АГ представлена в табл. У женщин с ХАГ и преэклампсией на фоне ХАГ отмечена более высокая частота встречаемости аллеля D и генотипа DD гена ангиотензинпревращающего фермента, аллеля C гена рецептора ангиотензиногена II типа 1, аллеля T и генотипа CT гена MTHFR, а также аллеля T и генотипа TC гена NO-синтетазы по сравнению с контролем. У беременных с преэклампсией (без предшествующей АГ) имела место более высокая частота встречаемости M-аллеля и MM-генотипа гена T174M ангиотензиногена в сравнении с другими группами с АГ и контролем.

Наиболее значимыми генетическими факторами, ассоциированными с синдромом задержки развития плода, явились TC-генотип гена эндотелиальной NO-синтетазы (ОШ =13,36, 95% ДИ 6,79–26,31;  $p < 0,001$ ), TM-генотип гена ангиотензиногена II (ОШ =5,55, 95% ДИ 2,82–10,93;  $p < 0,001$ ) и CT-генотип гена метилентетрагидрофолатредуктазы (ОШ =3,25, 95% ДИ 1,09–9,69;  $p = 0,03$ ).

Наиболее значимыми генетическими полиморфизмами, ассоциированными с преэклампсией, в нашем исследовании оказались MM-генотип гена ангиотензиногена II (ОШ =10,17, 95% ДИ 2,98–34,66;  $p < 0,001$ ), CT-генотип гена метилентетрагидрофолатредуктазы (ОШ =6,25, 95% ДИ 2,24–17,44;  $p < 0,001$ ), CC-генотип гена рецептора ангиотензиногена II типа 1 (ОШ =4,96, 95% ДИ 1,96–12,57;  $p < 0,001$ ), GA-генотип мутации Лейдена (ОШ =2,87, 95% ДИ 1,32–6,28;  $p = 0,008$ ), GA-генотип мутации в гене протромбина (ОШ =3,22, 95% ДИ 1,44–7,23;  $p = 0,005$ ).

Наибольшая ассоциация с преждевременными родами выявлена у MM-генотипа гена ангиотензиногена II (ОШ =8,21, 95% ДИ 2,38–28,3;  $p < 0,001$ ), CT-генотипа гена метилентетрагидрофолатредуктазы (ОШ =5,25, 95% ДИ 1,86–14,85;  $p = 0,002$ ), CC-генотипа гена рецептора ангиотензиногена II типа 1 (ОШ =4,00, 95% ДИ 1,56–10,3;  $p = 0,004$ ), GA-генотипа мутации Лейдена (ОШ =2,37, 95% ДИ 1,05–5,16;  $p = 0,04$ ), GA-генотипа мутации в гене протромбина (ОШ =2,6, 95% ДИ 1,14–5,94;  $p = 0,02$ ).

### Обсуждение

АГ у беременных является неоднородным понятием, включающим различные клинико-патогенетические формы. В нашем исследовании в структуре АГ примерно в 50% случаев встречались беременные с ХАГ (группы 1 и 4), что в целом согласуется с результатами российских исследований, выполненных в последние годы [5–7]. При анализе факторов сердечно-сосудистого и тромботического риска у беременных с ХАГ и преэклампсией на фоне ХАГ чаще встречались избыточная масса тела и ожирение, которые могут рассматриваться в рамках

24

Таблица. Частота аллелей и генотипов разных полиморфизмов у беременных с различными формами артериальной гипертензии

Гены	Аллели, генотипы	ХАГ (n=45)		ГАГ (n=20)		ПЭ (n=10)		ХАГ + ПЭ (n=15)		Контроль (n=35)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
C677T MTHFR	T	37	82,2 *	16	69,6	7	70	13	86,7	15	42,9
	C	44	97,8	18	90	10	100	15	100	34	97,1
	TT	1	2,2	2	10	0	0	0	0	1	2,9
	CT	36	80 *	14	70	7	70	13	86,7 *	18	51,4
	CC	8	17,8	4	20	3	30	2	13,3	16	45,7 #
I/D ACE	D	35	77,8 *	11	55	8	80	10	66,7	18	51,4
	I	25	55,6	16	80	9	90	10	66,7	33	94,3 #
	DD	20	44,4 *	4	20	1	10	5	33,3 *	1	2,9
	ID	15	33,3	7	35	7	70	5	33,3	17	49,6
	II	10	22,2	9	45	2	20	5	33,3	16	45,7
A1166C ATRI	C	26	57,8 #	0	0	1	10	5	33,3 #	10	28,6
	A	40	88,8	20	100	9	90	15	100	35	100,0
	CC	5	11,1	0	0	1	10	0	0	0	0
	AC	21	46,7	5	25	6	60	5	33,3	10	28,6
	AA	19	42,2	15	75	3	30	10	66,7	25	71,4 #
T174M AGT	M	21	46,7	10	50	7	70 *	4	26,7	8	22,9
	T	45	100,0	19	95	8	80	15	100	35	100,0
	MM	0	0	1	5	2	20 #	0	0	0	0
	TM	21	46,7	9	45	5	50	4	26,7	8	22,9
	TT	24	53,3	10	50	3	30	11	73,3	27	77,1 #
T786C NOS3	C	44	97,8 *	18	90	10	100	15	100 *	22	62,9
	T	33	73,3	15	75	6	60	11	73,3	28	80,0
	CC	12	26,7	5	25	4	40	4	26,7	13	37,1
	TC	32	71,1 *	13	65	6	60	11	73,3	15	42,9
	TT	1	2,2	2	10	0	0	0	0	7	20,0 #

Примечание. \*  $p < 0,05$  — при сравнении с контролем, #  $p < 0,05$  — при сравнении с другими подгруппами с артериальной гипертензией.

метаболического синдрома в сочетании с АГ [8]. Наряду с этим отмечена высокая частота отягощенной наследственности по АГ и тромбозам по сравнению с контролем, что позволяет думать о наличии генетической детерминанты в генезе различных форм АГ у беременных.

При оценке акушерско-гинекологических факторов у беременных с ХАГ и преэклампсией на фоне ХАГ чаще встречались самопроизвольные выкидыши на сроке до 10 нед, преждевременные роды и АГ без протеинурии, что также может послужить дополнительным фактором, указывающим на наличие возможных связей с генетической составляющей.

Более высокая частота осложнений и неблагоприятных исходов беременности (хроническая плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, преждевременные роды), особенно при различных формах преэклампсии, показана во многих исследованиях, однако оценка их ассоциаций с генетическими полиморфизмами в настоящее время остается предметом обсуждений [9–11].

Нами установлены различия в структуре ДНК-полиморфизмов генов, контролирующих функцию РААС, фолатного цикла и состояние эндотелия при различных

формах АГ у беременных, что позволяет говорить о генетической неоднородности у них различных форм АГ [12, 13]. Изучаемые полиморфизмы также ассоциировались с акушерскими осложнениями беременности, особенно с преэклампсией и преждевременными родами, причем обнаруженные взаимосвязи показаны не только в отношении полиморфизмов генов РААС, фолатного цикла и дисфункции эндотелия, но и в отношении мутаций генов *F5* (Лейден) и *F2* (протромбина).

### Заключение

У беременных с хронической АГ и преэклампсией на фоне ХАГ отмечена высокая частота встречаемости факторов тромботического и сердечно-сосудистого риска; течение и исходы беременности характеризовались большей частотой акушерских осложнений; с большей частотой выявлялись полиморфизмы генов РААС, фолатного цикла и эндотелиальной функции, которые могут вносить определенный вклад в фенотипическую реализацию осложнений беременности и ее неблагоприятных исходов.

### REFERENCES

1. *Gipertenziya vo vremya beremennosti. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskii protokol. FGBU «NTs AGiPim. akad. Kulakova». Minzdravotsrazvitiya Rossii. Institut Zdorov'ya sem'i. Proekt «Mat' i ditya»* [Hypertension across Pregnancy. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical Report. FSBI "V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology" Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation. Institute of Family Health. Project "Mother and Child"]. Moscow, 2012. 44 p.
2. *Diagnostika i lechenie serdechno-sosudistykh zabolevanii pri beremennosti. Natsional'nye rekomendatsii* [Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases across Pregnancy. National Guideline]. Moscow, 2010. 40 p.
3. Ailamazyan E.K., Mozgovaya E.V. *Gestoz: teoriya i praktika* [Gestational Toxicosis: Theory and Practice]. Moscow, MEDpress-inform, 2008. 272 p.
4. Glotov A.S., Vashukova E.S., Kanaeva M.D., Kurilov R.V., Bikmullina D.R., Zainulina M.S., Ivashchenko T.E., Baranov V.S. *Zhurn. akush. i zhen. boleznei – Journal of obstetrics and women diseases*. 2012; 3: 61–68.
5. Volkova E.G., Bogdanov S.V., Zhavoronkova E.Yu., Kovalenko D.B. *Arterial'naya gipertenziya – Arterial hypertension*. 2008; 4(4): 10–15.
6. Sinitsyn S.P., Chulkov V.S., Vereina N.K. *Arterial'naya gipertenziya – Arterial hypertension*. 2009; 15(5): 580–584.
7. Tkacheva O.N., Bezv A.Yu., Chukhareva N.A., Novikova I.M., Sharashkina N.V. *Farmateka - Pharmateca*. 2010; 9: 44–51.
8. Savel'eva I.V. *Ross. vestn. akushera-ginekologa – Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2010; 2: 28–31.
9. Makarov O.V., Volkova E.V., Ponimanskaya M.A. *Lechebnoe delo – Medical care*. 2011; 1: 49–55.
10. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L., Rzaeva A.A., Kinyakin V.V. *Akusherstvo i ginekologiya - Obstetrics and Gynecology*. 2013; 2: 35–40.
11. Sukhikh G.T., Vikhlyaeva E.M., Kholin A.M. *Terapevticheskii Arkhiv - Therapeutic Archive*. 2009; 10: 5–9.
12. Nakayama T., Yamamoto T. Comparison between essential hypertension and pregnancy-induced hypertension: a genetic perspective. *Endocr. J.* 2009; 56 (8): 921–934.
13. Valenzuela F.J., Perez-Sepulveda A., Torres M.J., Correa P., Repetto G.M., Illanes S.E. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. *J. Pregnancy*. 2012; 632732: Epub 2011 Dec 1.

### FOR CORRESPONDENCE

**Chulkov Vasilii Sergeevich**, MD, assistant professor of the Department of Intermediate Level Therapy of Yuzhno-Ural'skii State Medical University.

**Address:** 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, RF, 454092, tel.: (351) 253-65-71, **e-mail:** vschulkov@rambler.ru

**Vereina Natal'ya Konstantinovna**, PhD, professor of the Department of Intermediate Level Therapy of Yuzhno-Ural'skii State Medical University.

**Address:** 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, RF, 454092, tel.: (351) 253-65-71, **e-mail:** vereinank@is74.ru

**Sinitsyn Sergei Petrovich**, PhD, professor, Head of the Department of Intermediate Level Therapy of Yuzhno-Ural'skii State Medical University.

**Address:** 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, RF, 454092, tel.: (351) 253-69-29, **e-mail:** sinitsinsp@is74.ru

**Dolgushina Valentina Fedorovna**, PhD, PhD, professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Yuzhno-Ural'skii State Medical University.

**Address:** 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, RF, 454092, tel.: (351) 232-73-71, **e-mail:** kanc@chelsma.ru