

rheumatoid arthritis // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P.2957-2963.

15. Turesson C., Jarenros A., Jacobsson L. Increased incidence

of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P.952-955.

**Информация об авторах:** Кропотина Татьяна Владимировна – ревматолог, заместитель главного врача по терапии, главный внештатный ревматолог Омской области, kropotina@list.ru; Морова Наталья Александровна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, nataliya-morova@yandex.ru; Гудинова Жанна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей гигиены с курсом гигиены детей и подростков, gud@list.ru; Кокухина Наталья Сергеевна – интерн, natasha89k@mail.ru

© ЧУЛКОВ В.С., ВЕРЕИНА Н.К., СИНИЦЫН С.П. – 2013

УДК: 618.3-06:616.12-008.331.1

## ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ФАКТОРОВ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Василий Сергеевич Чулков, Наталья Константиновна Вереина, Сергей Петрович Сеницын  
(Южно-Уральский медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.И. Долгушин, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. С.П. Сеницын)

**Резюме.** Проведена оценка взаимосвязи генетических и приобретенных факторов с осложненным течением беременности при различных формах артериальной гипертензии. Показана большая частота избыточной массы тела и ожирения, курения до беременности, отягощенной наследственности по артериальной гипертензии и тромбозам при различных формах артериальной гипертензии беременных. Течение беременности чаще осложнялось хронической плацентарной недостаточностью, синдромом задержки развития плода и преждевременными родами у женщин с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией в сравнении с беременными без артериальной гипертензии. По результатам множественной логистической регрессии, факторами, независимо ассоциированными с артериальной гипертензией у беременных, явились повышенный индекс Кетле ( $> 25 \text{ кг/м}^2$ ), ТМ-генотип ангиотензина-II, а также АС-генотип гена рецептора ангиотензина-II 1 типа.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, беременность, генетические полиморфизмы.

## ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP OF GENETIC AND ACQUIRED FACTORS WITH PREGNANCY COMPLICATIONS IN WOMEN WITH DIFFERENT FORMS OF HYPERTENSION

V.S. Chulkov, N.K. Vereina, S.P. Sinitsin  
(South Ural Medical University, Russia)

**Summary.** An assessment of the relationship of genetic and acquired factors with complicated pregnancies in different forms of hypertension has been conducted. It was shown a higher incidence of overweight and obesity, smoking before pregnancy, family history of hypertension and thrombosis in different forms of hypertension in pregnancy. Pregnant women with chronic hypertension and preeclampsia more often had chronic placental insufficiency, fetal growth retardation and premature birth in comparison with women without hypertension. Factors, independently associated with hypertension in pregnancy, according to results of multiple logistic regression, were higher body mass index ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ), TM-genotype of angiotensin-II and AC-gene genotype of angiotensin-II receptor type 1.

**Key words:** hypertension, pregnancy, genetic polymorphisms.

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время остается одной из распространенных форм патологии у беременных. АГ и ассоциированные с ней осложнения занимают ведущее место в структуре причин материнской смертности на протяжении последних десятилетий. АГ увеличивает риск таких акушерских осложнений беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, преэклампсия и эклампсия [1-3,5-10]. Интерес представляет изучение ассоциации различных генетических и приобретенных факторов с осложнениями беременности при различных формах артериальной гипертензии [4,11-13].

Цель работы: оценка взаимосвязи генетических и приобретенных факторов с осложненным течением беременности при различных формах артериальной гипертензии.

### Материалы и методы

Тип исследования: когортное с проспективной когортой.

Источниковой популяцией явились беременные, на-

блюдавшиеся в городском отделе патологии гемостаза на базе МБУЗ «Городская клиническая больницы №11» г. Челябинска за период 2009-2012 гг.

Метод выборки: сплошной по мере обращаемости.

Критерии включения: беременность на момент включения до 20 недель (определялась путём УЗИ-скрининга); возраст от 18 до 45 лет; наличие артериальной гипертензии; информированное согласие пациентки 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. Точкой окончания наблюдения являлся период как минимум 12 недель после завершения беременности независимо от ее исхода.

Артериальная гипертензия устанавливалась 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., зарегистрированного при двух и более последовательных измерениях с интервалом  $\geq 4$  часов [1,2].

В соответствии с критериями включения/исключения в исследование вошло 300 беременных, которые были разделены на 4 группы: группа 1 – 127 женщин с хронической АГ, группа 2 – 63 женщины с гестационной АГ (индуцированной беременностью АГ), группа 3 – 10 женщин с преэклампсией. В группу контроля (группа 4) вошло 100 женщин, без артериальной гипертензии, не имеющих отягощенного акушерско-гинекологического и/или тромботического анамнеза.

Проводились клиническое обследование и наблюдение, анализ медицинской документации, стандартное лабораторно-инструментальное обследование, оценка генетической полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилией, артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. Изучались полиморфизмы в генах факторов свертывания (FV Leiden G1691A, F II G20210A, Fgb G455A), фолатного цикла (MTHFR C677T), тромбоцитарного звена (GPIIb T1565C), фибринолиза (PAI-1 4G 675 5G), а также в генах, ассоциированных с артериальной гипертензией (I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE), ангиотензиногена-II T174M (AGT), рецептора ангиотензиногена-II типа 1 A1166C (ATR1)) и с эндотелиальной дисфункцией (NO-синтазы C786T (NOS3), методом полимеразной цепной реакции с использованием реактивов НПО «Литех» (г. Москва).

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ MedCalc® версия 11.5.0 (2011). Данные в тексте представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) – с учетом параметрического распределения. Применялись критерии Стьюдента, Краскелла-Уоллиса, критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) в зависимости от типа данных. 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  $\chi^2$  (хи-квадрат). Для оценки независимой ассоциации генетических и приобретенных факторов с акушерскими осложнениями использовался метод множественной логистической регрессии с расчетом отношения шансов для каждого из статистически значимых факторов и 95% доверительного интервала. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Возраст обследованных беременных составил  $31 \pm 4,8$  лет у женщин с хронической АГ,  $26 \pm 4,4$  лет – у женщин с гестационной АГ,  $25 \pm 3,6$  лет – у женщин с преэклампсией и  $26 \pm 4,4$  лет – в контроле ( $p_{1-2,3,4} < 0,001$ ). В группе 1 чаще встречались женщины старше 30 лет (62,2% против 22,2% – в группе 2, 10% – в группе 3 и 20% в контроле,  $p < 0,001$ ).

Наиболее распространенными факторами риска во всех группах оказались избыточная масса тела и ожирение (индекс Кетле  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) в сравнении с контролем (73,2%, 73%, 50% и 15% соответственно,  $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-4} < 0,001$ ), а также курение до беременности (24,4%, 20,6%, 20% и 6% соответственно,  $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-4} = 0,01$ ). У беременных в группах 1 и 3 чаще, чем в группе 2 и контроле, отмечена отягощенная наследственность по АГ

(71,7%, 60% и 34,9%, 21% соответственно,  $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-4} = 0,02$ ) и по венозным и артериальным тромбозам (18,1%, 20% и 3,2%, 9% соответственно,  $p_{1-2} = 0,008$ ).

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза первородящие пациентки чаще встречались в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3 и контролем (21,2%, 25,4%, 10% и 12%,  $p_{2-3} = 0,046$ ). У женщин в группе 1 в сравнении с другими группами чаще в анамнезе отмечались самопроизвольные выкидыши до 10 недель (21,3% – в группе 1, 14,3% – в группе 2 и отсутствие таковых в группе 3 и контроле,  $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{2-3} < 0,001$ ), неразвивающаяся беременность (6,3%, 1,6%, 10% и 0% соответственно,  $p_{1-4} = 0,03$ ), преждевременные роды (13,4%, 3,2%, 10% и 0% соответственно,  $p_{1-4} = 0,03$ ,  $p_{1-2} = 0,04$ ) и АГ без протеинурии (19,7%, 6,3%, 0% и 1% соответственно,  $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{1-2} = 0,03$ ). У женщин в группе 1 также чаще отмечался синдром поликистозных яичников в сравнении с группой 2 и контролем (11,8%, 0%, 10% и 0% соответственно,  $p_{1-4} = 0,02$ ,  $p_{1-2} = 0,01$ ).

При анализе особенностей течения беременности в I триместре установлено, что у женщин в группе 1 чаще отмечалась угроза прерывания беременности (38,6% и 25%,  $p_{1-3} = 0,043$ ) и низкое расположение хориона (29,1% и 14%,  $p_{1-3} = 0,01$ ) по сравнению с контролем. При динамическом наблюдении установлено, что нарушения маточно-плацентарного кровотока во II триместре (20-22 недели) одинаково часто осложняли течение беременности во всех группах с АГ (19,7% – в группе 1, 17,5% – в группе 2, 20% – в группе 3) по сравнению с контролем (2%,  $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-4} = 0,001$ ,  $p_{3-4} = 0,04$ ). Нарушения маточно-плацентарного кровотока в III триместре (32-34 недели) чаще отмечались в группе 1 в сравнении с другими группами (26% – в группе 1, 9,5% – в группе 2, 0% – в группе 3, 3% – в контроле,  $p_{1-4} < 0,001$ ). Синдром задержки развития плода (менее 10 центиля) чаще отмечался во всех группах с АГ, особенно с преэклампсией, при отсутствии такового в контроле (8,7%, 7,9% и 20%,  $p_{1-4} = 0,03$ ,  $p_{2-4} = 0,02$ ,  $p_{3-4} = 0,001$ ). Признаки внутриутробной гипоксии плода (по данным кардиотокографии) также чаще отмечались у женщин в группе 3 в сравнении с контролем (11,8%, 12,7%, 20% и 3% соответственно,  $p_{1-4} = 0,03$ ,  $p_{2-4} = 0,04$ ).

По частоте таких акушерских осложнений, как ранний токсикоз (12,6%, 9,5%, 20% и 9% соответственно), истмико-цервикальная недостаточность (9,4%, 3,2%, 0% и 5% соответственно), угрожающие преждевременные роды во II триместре (20,5%, 19%, 20% и 15% соответственно) и в III триместре беременности (2,4%, 7,9%, 0% и 6% соответственно) значимых различий не обнаружено. Структура экстрагенитальных заболеваний, таких, как анемия беременных (35,4%, 44,4%, 20% и 47% соответственно), гестационный пиелонефрит (16,5%, 19%, 0% и 15% соответственно), гестационный сахарный диабет (5,5% только в группе 1) также значимо не отличалась.

Таблица 1  
Характеристика исходов беременности в группах сравнения

	Группы беременных								p
	1 (n=127)		2 (n=63)		3 (n=10)		4 (n=100)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Всего родов живым плодом, из них:	125	98,4	62	98,4	8	80	100	100	$p_{1-4} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,001$
Своевременные роды	91	71,7	59	93,7	4	40	99	99	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Преждевременные роды	34	26,8	3	4,8	4	40	1	1	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{3-4} < 0,001$
Аntenатальная гибель плода	2	1,6	1	1,6	2	20	0	0	$p_{1-3} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,001$
Оперативное родоразрешение	66	52	19	30,2	7	70	13	13	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Данные об исходах беременности в группах сравнения представлены в таблице 1. В группе беременных с преэклампсией и хронической АГ было значимо больше преждевременных родов в сравнении с беременными с индуцированной беременностью АГ и с контролем. У женщин с преэклампсией в исходе беременности чаще отмечалась антенатальная гибель плода в сравнении с таковыми в группе с хронической АГ и контролем.

Родоразрешение путем кесарева сечения чаще проводилось у женщин с хронической АГ (в 52% случаев) и преэклампсией (в 70% случаев). У беременных с хронической АГ примерно в половине случаев (51,5%) кесарево сечение осуществлялось в плановом порядке, в остальных случаях (49,5%) – по экстренным показаниям. У беременных с преэклампсией во всех случаях кесарево сечение проводилось в экстренном порядке. У женщин с индуцированной беременностью АГ кесарево сечение проводилось в 30,2% случаев, причем в 73,5% из них – по экстренным показаниям.

Масса детей при рождении составила  $3038 \pm 715$  г в группе  $1,3355 \pm 392$  г – в группе  $2,2310 \pm 1297$  г – в группе 3 и  $3503 \pm 326$  г – в контроле ( $p_{1,2,3,3} < 0,001$ ,  $p_{1-к} < 0,001$ ). Рост новорожденных составлял  $49,4 \pm 4,3$  см в группе  $1,51,6 \pm 2,3$  см – в группе 2,  $44,0 \pm 9,1$  см – в группе 3 и  $52,1 \pm 2,1$  см – в группе контроля ( $p_{1,2,3,3} < 0,001$ ,  $p_{1-2,к} < 0,001$ ). При оценке новорожденных по шкале Апгар в группах сравнения средний балл на 1-й мин. составил  $6,7 \pm 1,0$ ;  $7,0 \pm 0,5$ ;  $6,6 \pm 1,6$  и  $7,1 \pm 0,6$  соответственно ( $p_{1-2,к} < 0,05$ ,  $p_{3-к} < 0,05$ ); на 5-й минуте –  $7,4 \pm 1,0$ ;  $7,5 \pm 1,1$ ;  $7,4 \pm 1,1$  и  $7,9 \pm 0,5$  соответственно ( $p_{1,2,3,3} < 0,05$ ).

Исследование генетических полиморфизмов проведено у 60 женщин с хронической АГ, у 20 женщин – с индуцированной беременностью АГ, у 10 женщин – с преэклампсией и у 35 женщин в группе 4. При наличии АГ (группы 1,2 и 3) повышалась вероятность наличия аллеля D гена ACE (ОШ=2,32; 95% ДИ 1,04-5,20;  $p=0,04$ ), генотипа TM гена T174M AGT (ОШ=2,47; 95% ДИ 1,01-6,02;  $p=0,048$ ), аллеля 5G гена PAI-1 (ОШ=2,77; 95% ДИ 1,02-7,55;  $p=0,046$ ), а также генотипа TC гена NOS3 (ОШ

= 2,95; 95% ДИ 1,32-6,60;  $p=0,008$ ) в сравнении с пациентками без АГ. При наличии хронической АГ (группа 1) выявлена более высокая частота встречаемости аллеля D и генотипа DD гена АПФ; аллеля С гена рецептора ангиотензиногена-II типа I; аллеля T и генотипа СТ гена MTHFR, а также аллеля T и генотипа TC гена NO-синтетазы в сравнении с пациентками без АГ (контролем). С преэклампсией ассоциированы аллель M и MM-генотип гена ангиотензиногена-II.

Наиболее значимыми генетическими факторами, ассоциированными с преждевременными родами и преэклампсией (ОШ  $\geq 3$ ), в нашем исследовании оказались: TC-генотип гена эндотелиальной NO-синтетазы (ОШ=4,71; 95% ДИ 3,53-6,27;  $p < 0,001$  и ОШ=5,40; 95% ДИ 3,90-7,46;  $p < 0,001$  соответственно) и СТ-генотип гена метилентетрагидрофолатредуктазы (ОШ=6,12; 95% ДИ 4,44-8,43;  $p < 0,001$  и ОШ=4,13; 95% ДИ 3,08-5,52;  $p < 0,001$ ). Наиболее значимыми генетическими факторами, ассоциированными с синдромом задержки развития плода, явились: TM-генотип гена ангиотензиногена II (ОШ=3,35; 95% ДИ 2,62-4,28;  $p < 0,001$ ), TC-генотип гена эндотелиальной NO-синтетазы (ОШ=5,65; 95% ДИ 4,28-7,46;  $p < 0,001$ ) и наиболее значимо – СТ-генотип гена метилентетрагидрофолатредуктазы (ОШ=7,25; 95% ДИ 5,29-9,93;  $p < 0,001$ ).

С целью изучения независимой связи клинических и лабораторных факторов с артериальной гипертензией во время беременности применен метод логистической регрессии. По результатам логистического регрессионного анализа ( $\chi^2=84,9$ ;  $p < 0,001$ ) факторами, независимо ассоциированными с артериальной гипертензией во время беременности (группы 1, 2 и 3) в сравнении с пациентками без АГ (группа 4), явились возраст (ОШ=1,15; 95% ДИ 0,99-1,33,  $p=0,07$ ), индекс массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ=1,83; 95% ДИ 1,42-2,36;  $p < 0,001$ ), AC-генотип ATR (A1166C) (ОШ=5,13; 95% ДИ 1,17-22,5;  $p=0,03$ ) и TM-генотип AGT (A1166C) (ОШ=6,72; 95% ДИ 1,57-28,07;  $p=0,01$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол. – М.: ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. Кулакова» Минздравсоцразвития России. Институт Здоровья семьи. Проект «Мать и дитя», 2012. – 44 с.
2. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации. – М., 2010. – 40 с.
3. Макаров О.В., Волкова Е.В., Пониманская М.А. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии // Лечебное дело. – 2011. – № 1. – С.49-55.
4. Радьков О.В., Заварин В.В., Калинин М.Н. Анализ ассоциации полиморфизма вазоактивных генов с преэклампсией // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №5. – С.109-112.
5. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. и др. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С.35-40.
6. Синицын С.П., Чулков В.С., Вереина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных с факторами тромбогенного риска: особенности течения различных клинических форм, состояния органов-мишеней и показателей гемостаза // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. №5. – С.580-584.
7. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных. Антагонисты кальция. – М.: МЕДПРАКТИКА, 2010. – 148 с.
8. Фаткуллина И.Б., Протопопова Н.В., Борголов А.В. и др. Дифференциальная диагностика артериальной гипертензии при беременности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 96. №5. – С.5-8.
9. Чулков В.С., Синицын С.П., Вереина Н.К. и др. Особенности структуры, анамнеза и исходы беременности при артериальной гипертензии // Экология человека. – 2009. – №10. – С.49-54.
10. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // Semin. Perinatol. – 2009. – Vol. 33. – P.130-137.
11. Demir S.C., Evruke C., Ozgunen T., et al. The relationship between pregnancy induced hypertension and congenital thrombophilia // Saudi. Med. J. – 2006. – Vol. 27. №8. – P.1161-1166.
12. Ganzevoort W., Rep A., De Vries J.I., et al. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early-onset hypertensive disorder of pregnancy // Hypertens. Pregnancy. – 2007. – Vol. 26. №4. – P.433-445.
13. Nakayama T., Yamamoto T. Comparison between essential hypertension and pregnancy-induced hypertension: a genetic perspective // Endocrine Journal. – 2009. – Vol. 56. №8. – P.921-934.

**Информация об авторах:** Чулков Василий Сергеевич – к.м.н., ассистент кафедры, 454092, Челябинск, ул. Воровского 64, ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, кафедра факультетской терапии, тел. (351) 253-69-29, e-mail: vschulkov@rambler.ru; Вереина Наталья Константиновна – д.м.н., ассистент кафедры; Синицын Сергей Петрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой.