

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ В РАЗВИТИИ ГЕСТОЗА

¹Кафедра акушерства и гинекологии № 3 ФПК и ППС
Ростовского государственного медицинского университета,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: marina-kurochka@yandex.ru, тел. 8-928-905-44-18

В статье рассматриваются возможные факторы риска развития гестоза. В результате данного исследования выявлена ассоциация развития гестоза с полиморфизмом с.582+353_379 del в гене эндотелиальной NO-синтазы. Отягощенная наследственность в виде артериальной гипертензии, гестоза, инсульта, инфаркта миокарда, сахарного диабета является фактором риска развития гестоза. Прогнозирование гестоза возможно до беременности, при условии изучения наследственности и проведения генотипирования.

Ключевые слова: гестоз, эндотелиальная NO-синтаза, наследственная предрасположенность.

I. O. BUSHTYREVA¹, M. P. KUROCHKA¹

THE ROLE OF GENE OF ENDOTHELIAL NO-SYNTHASE POLYMORPHISM IN PREECLAMPSIA DEVELOPMENT

¹The Chair of obstetrics and gynecology № 3 Rostov State Medical University,
Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Str, 29. E-mail: marina-kurochka@yandex.ru, tel. 8-928-905-44-18

Present article discusses the possible risk factors of gestosis development. As the result of present research it was discovered that the cause of gestosis development is polymorphism с.582+353_379 del in the gene of endothelial NO-synthase. Burdened heredity in the form of arterial hypertension, gestosis, stroke, cardiac infarction, diabetes mellitus are the risk factors of gestosis development. Gestosis prediction can be done before pregnancy, on the condition of heredity research and genetic typing.

Key words: gestosis, NO-synthase, hereditary predisposition.

По современным представлениям гестоз является мультифакториальным заболеванием, пусковым механизмом в развитии которого является эндотелиальная дисфункция [1]. Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является уровень оксида азота. В организме человека оксид азота синтезируется из L-аргинина под действием NO-синтазы. Многочисленные научные исследования подтверждают, что на продукцию оксида азота существенно влияет полиморфизм гена eNOS, что сопровождается меньшей устойчивостью эндотелиальной синтазы к протеолитической деградации. Современными научными исследованиями доказана ассоциация полиморфизмов гена eNOS3 с развитием артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и инсульта. Обычно причиной полиморфизма генов является изменение отдельных нуклеотидов, вставки, делеции и изменение числа tandemных повторов в молекуле ДНК, что приводит к изменению свойств гена, иногда в лучшую сторону, но чаще – в худшую. Некоторые изменения неизбежно являются причиной генных болезней, другие являются фактором предрасположенности к определенным заболеваниям. В этом случае для развития болезни нужны внешние воздействия: неблагоприятные условия жизни и другие факторы. Данные болезни называются мультифакториальными. Результат в виде клинического фенотипа является комплексным проявлением взаимодействия нескольких генов и воздействия внешней среды. В настоящее время возможно выявление предрасположенности ко многим заболеваниям при помощи генетического тестирования, которое позволяет

в досимптоматический период выявить существующую в геноме наследственную предрасположенность к некоторым заболеваниям и наметить пути их профилактики. Несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию роли оксида азота в патологии осложненной беременности и изучению полиморфизма гена eNOS в реализации клинической картины гестоза, полученные данные остаются противоречивыми. В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка роли полиморфизма с.582+353_379 del в гене эндотелиальной NO-синтазы в развитии дисфункции эндотелия у пациенток с гестозом.

Материалы и методы

В исследование включены 65 пациенток, которые были распределены в 2 группы. Первую составили 46 пациенток, у которых беременность осложнилась гестозом средней и тяжелой степени тяжести (классификация в модификации академика Г. М. Савельевой, 1997), контрольную – 19 беременных, клинические проявления гестоза отсутствовали. При обследовании беременных использовались разработанные нами анкеты, в которых учитывались анамnestические данные женщины, оценивалось течение настоящей беременности, родов, состояние плода и новорожденного, результаты дополнительных методов обследования. Всем пациенткам проводились общеклинические, специальные акушерские (УЗИ, ДГМ, КТГ) исследования.

С целью изучения полиморфизма гена eNOS геномную ДНК выделяли из 2 мл венозной крови с помощью

набора QIAamp DNA Midi Kit («Qiagen»). ПЦР проводилась в амплификаторе «Biometra» (Biometra) с использованием набора «NOS3» (ООО «Центр молекулярной генетики», Москва) для определения полиморфизма с.582+353_379 del в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS).

Результаты исследования

При генотипировании в контрольной группе у 17 беременных отсутствовал полиморфизм с.582+353_379 del в гене эндотелиальной синтазы оксида азота, что составило 90%. В 10% (n=2) случаев пациентки были гетерозиготными по исследуемому полиморфизму. В группе с гестозом в 67% (n=31) ($p<0,001$; $z=3,511$) случаев был выявлен полиморфизм с.582+353_379 del в гене eNOS, в 33% (n=15) случаев делеция в исследуемом гене отсутствовала. Однако только 5 беременных (10%) были гомозиготными по исследуемому полиморфизму, у остальных 58% (n=28) пациенток выявлен гетерозиготный тип изменений генотипа. Полиморфизм гена eNOS в группе беременных с гестозом, встречающийся в 7 раз чаще по сравнению с контрольной группой, может свидетельствовать об участии данного полиморфизма в развитии гестоза. После проведения генотипирования группа с гестозом ретроспективно была разделена на три подгруппы в зависимости от наличия гомозиготных (Ia), гетерозиготных (Iб) пациенток по исследуемому полиморфизму в гене eNOS и выявления у беременных с гестозом нормального генотипа (Iв). Исследование возрастного состава беременных показало, что в группе с гестозом более чем в 3 раза чаще встречались пациентки в возрасте до 25 лет по сравнению с контролем. При этом в подгруппе с гестозом и с нормальным генотипом (Iв) они составили 53% (n=8) случаев. Полученные результаты объясняются нарушением адаптации к беременности или наличием невыявленной фоновой патологии у данной возрастной группы.

По паритету исследуемые I и контрольной группы были идентичны (30% пациенток были первобеременные, 70% – повторно беременные), однако в подгруппах имелись различия. Так, в подгруппе с нормальным генотипом (Iв) 70% пациенток (n=11) были первобеременными, в то же время при наличии полиморфизма в гене eNOS превалировали повторно беременные, как в Ia, так и в Iб подгруппах, и составляли 85%. Вероятнее всего, для проявления наследственной предрасположенности в виде заболевания или осложнения беременности в виде гестоза имеет значение неоднократное воздействие фактора риска, которым в нашем случае явилась беременность. При изучении наследственных факторов выявлена следующая закономерность: в контрольной группе в двух случаях (10%) наследственность была отягощена: один из родственников первой степени родства страдал артериальной гипертензией, в основной группе наследственность была отягощена у 19 пациенток (41%) ($p<0,05$; $z=2,146$). Таким образом, в исследуемой группе по сравнению с контрольной наследственность была отягощена в 4 раза чаще. По материнской линии в I группе у 13 пациенток, что составило 28%, родственники страдали артериальной гипертензией, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, перенесли инсульт, течение беременности у мамы и бабушки осложнилось гестозом; по отцовской линии у 6 пациенток (13%) наследственность была отягощена артериальной гипертензией и инфарктом миокарда. Полученные данные подтверждают роль наследствен-

ных факторов в развитии гестоза. Интересными оказались данные при сравнении подгрупп беременных с гестозом. Так, в подгруппе с гомозиготным наследованием делеции (Ia) наследственность была отягощена в 100% (n=5), при гетерозиготном генотипе (подгруппа Iб) у 23% пациенток (n=6) наследственность была отягощена по материнской линии, а у 23% пациенток (n=6) (подгруппа Iб) – по отцовской линии. В этой подгруппе наследственность по материнской линии наряду с артериальной гипертензией была отягощена инсультом, при изучении наследственности со стороны отца наряду с артериальной гипертензией во всех случаях встречался инфаркт миокарда.

При изучении фоновой экстрагенитальной патологии выявлено, что в контрольной группе и в группе беременных с гестозом ведущим был хронический пиелонефрит в 32% (n=6) и 47% (n=22) случаев соответственно. Наряду с пиелонефритом в группе с гестозом в отличие от контрольной группы ведущими экстрагенитальными заболеваниями явились ожирение – 26% (n=13) и артериальная гипертензия – 22% (n=11). При внутригрупповом анализе (I группа) выявлены следующие закономерности: в Ia подгруппе в 100% (n=5) случаев и в Iб подгруппе в 55% (n=8) встречалось ожирение, а в подгруппе с гетерозиготным генотипом (Iб) пациенты не имели ожирения. Полученные данные позволяют прийти к выводу об отсутствии связи полиморфизма гена eNOS с ожирением. Вероятнее всего, данная патология является фактором риска развития гестоза вследствие нарушения синтеза липидов с превалированием липидов низкой плотности и снижением липидов высокой плотности, что, в конечном счете, приводит к поражению сосудистой стенки. Артериальная гипертензия до беременности встречалась в подгруппах с гомозиготным (Ia) и гетерозиготным генотипом (Iб) и не встречалась до беременности у пациенток с нормальным генотипом (Iв).

Таким образом, результаты нашего исследования доказывают роль полиморфизма гена eNOS в развитии артериальной гипертензии и гестоза.

При анализе наличия гинекологических заболеваний в исследуемых группах выявлено, что в группе с гестозом гораздо чаще встречались гинекологические заболевания – 78% (n=36), чем в контрольной группе – 42% (n=8) ($p<0,05$; $z=2,527$). При этом в структуре гинекологических заболеваний преобладали воспалительные процессы органов репродукции – 56% (n=26) в группе с гестозом, что превышало их количество в контрольной группе более чем в 3 раза – 15,7% (n=3) ($p<0,01$; $z=2,754$). Учитывая, что воспалительные процессы органов репродукции встречались значительно чаще во всех подгруппах первой группы (Ia – 100%, Iб – 78%, Iв – 60%) по сравнению с контрольной группой, можно предположить, что воспалительные заболевания являются фактором риска развития гестоза, вероятнее всего, нарушают инвазию цитотрофобласта в миометриальный сегмент.

При анализе течения предыдущих беременностей в основной и контрольной группах в сопоставимом проценте осложнений (21% и 25% случаев соответственно) выявлены некоторые особенности в их структуре. Так, в группе пациенток с гестозом (в подгруппах Ia и Iб) течение беременности чаще осложнялось гипертензией с ранних сроков беременности, отеками, эклампсией, отслойкой плаценты, антенатальной гибелью плода, преждевременными родами. В контрольной группе

беременности осложнились самопроизвольными абортми и в одном случае неразвивающейся беременностью. Полученные данные также доказывают связь гестоза с полиморфизмом гена eNOS.

Изучение течения настоящей беременности выявило ряд закономерностей. Так, в I группе ведущими осложнениями беременности были: угроза прерывания беременности – 21% (n=10), ОРВИ – 21% (n=10), токсикоз – 19% (n=9). В контрольной группе угроза прерывания беременности встречалась в 26% (n=5), токсикоз в 21% (n=4), анемия в 26% (n=5). В подгруппе с нормальным генотипом (Iv) одним из факторов риска развития гестоза явились осложнения беременности в сроки первой и второй волн инвазии цитотрофобласта и вирусная инфекция в 66% (n=10) случаев.

В I группе клиническая картина гестоза характеризовалась наличием гипертензии (АД систолическое > 150, АД диастолическое > 90), отеков и протеинурией более 0,132‰ и головной болью. В контрольной группе у 2 пациенток отмечалось повышение АД до 140/90 мм рт. ст. и 6 пациенток имели локальные отеки нижних конечностей. При внутригрупповом сравнении имелись некоторые различия. Так, в подгруппе с нормальным генотипом (Iv) клиническая картина характеризовалась триадой Цангемейстера, головная боль встречалась в 26% (n=4) случаев. Гомозиготный генотип (Ia подгруппа) характеризовался гипертензией, генерализованными отеками и головной болью. Клиническая картина гетерозиготного генотипа (подгруппа Ib) включала в себя гипертензию, генерализованные отеки и в 64% случаев протеинурию > 0,132‰.

Другим немаловажным симптомом гестоза являлась ангиопатия сосудов сетчатки. Данный симптом в I группе встречался в 69% (n=32) случаев, а в контрольной группе значительно реже – в 10% (n=2) случаев (p<0,001; z=4.057). При внутригрупповом сравнении выявлена следующая закономерность. Так, при гомозиготном генотипе (Ia) ангиопатия встречалась в 100% (n=5) случаев, при гетерозиготном генотипе (Ib) данный симптом встречался в 70% (n=18) случаев, а при нормальном генотипе (Iv) – в 46% (n=7) случаев. Эти данные подтверждают значение полиморфизма гена eNOS в развитии патологии сосудистой системы.

Сроки начала гестоза в подгруппах Ib и Iv не отличались, однако в подгруппе пациенток с гомозиготным генотипом (Ia) клиническая картина гестоза проявилась значительно раньше: в 24–27 недель. Повторное воздействие фактора риска, каким являлась беременность, и измененный генотип пациенток с гомозиготной формой делеции в гене eNOS привели к более раннему началу гестоза. Исходное снижение оксида азота (фактора релаксации) привело к повышению артериального давления с ранних сроков беременности, что, вероятнее всего, нарушило как первую, так и вторую волну инвазии цитотрофобласта и обусловило более раннее начало гестоза в этой подгруппе.

Показанием к родоразрешению в I группе была тяжесть течения гестоза в 65% (n=30) случаев, угрожающий дистресс плода в 22% (n=10) случаев, в 4% (n=2) – отслойка плаценты, в 9% (n=4) – сочетание причин. При внутригрупповом сравнении показаний к родоразрешению оказалось, что в подгруппе Ia и Ib явились гестоз в 60% (n=3) и в 80% (n=21) случаев соответственно и угрожающий дистресс плода в 40% (n=2) и в 20% (n=6) случаев. В подгруппе с

нормальным генотипом (Iv) показания имели более разнообразные причины наряду с основными. Так, тяжесть течения гестоза явилась обоснованием для родоразрешения в 60% случаев, сочетанные причины (тяжесть течения гестоза и аномалия родовой деятельности, тяжесть течения гестоза и нарушения фето-плацентарного кровотока) – в 26% случаев, отслойка плаценты – в 13% случаев. В I группе родоразрешение проводили операцией кесарева сечения в 90% (n=41) случаев, через естественные родовые пути – в 10% (n=5) случаев. В контрольной группе пациенток родоразрешали в основном через естественные родовые пути (в 68% случаев) (p<0,001; z=4.544), показаниями к кесареву сечению (в 32% случаев) явились: рубец на матке, аномалия родовой деятельности, тазовое предлежание, клинически узкий таз. Такой высокий процент кесаревых сечений в основной группе был обусловлен высокой степенью риска как для матери, так и для плода при родоразрешении через естественные родовые пути. В группе с гестозом беременные родоразрешались в 22% (n=10) недоношенными и в 78% (n=36) доношенными новорожденными, в контрольной группе все дети были доношенными. СЗРП в I группе был выявлен в 20% (n=10) случаев, в контрольной группе данного синдрома не было. В I группе частота заболевших новорожденных составила 35% (n=16), основной диагноз – ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести. 21% (n=10) новорожденных были переведены в отделение реанимации, отделение патологии новорожденных или отделение недоношенных для дальнейшего лечения.

При патоморфологическом исследовании последов выявлено, что диффузные воспалительные изменения встречались в группе с гестозом в 43% (n=20), а в контрольной группе были только очаговые изменения в 26% (n=5) случаев; нарушение созревания ворсин в основной группе встречалось в 30% (n=14) случаев, а в контрольной группе значительно реже – в 10,6% (n=2), облитерационная ангиопатия в группе с гестозом выявлена в 30% (n=14), в контрольной группе – в 10,5% (n=2); нарушение кровообращения в основной группе встречалось в 16% (n=8), в контрольной – в 5,3% (n=1); инволютивно-деструктивные изменения в последе встречались также чаще в основной группе – в 43% (n=20) случаев, а в контрольной – в 16% (n=3) случаев. Данные патоморфологические изменения в последе привели в 85% (n=39) (p<0,001; z=5.080) к субкомпенсации в фето-плацентарном комплексе в группе с гестозом, а в контрольной группе лишь в 15,7% (n=3). При внутригрупповом сравнении в подгруппах с нарушенным генотипом чаще выявлены инволютивно-деструктивные изменения (Ia – 80% (n=4), Ib – 61,5% (n=16), Iv – 33% (n=5) соответственно), а в группе с нормальным генотипом чаще выявлялись диффузные воспалительные изменения последа (Iv – 53% (n=8), Ia – 40% (n=2), Ib – 38% (n=10)).

Таким образом, полиморфизм с.582+353_379 del в гене эндотелиальной синтазы оксида азота участвует в развитии артериальной гипертензии до беременности и в развитии гестоза. Отягощенная наследственность в виде артериальной гипертензии, инсульта, инфаркта миокарда, сахарного диабета, бронхиальной астмы, гестоза является фактором риска развития гестоза. Выявление полиморфизма с.582+353_379 del в гене эндотелиальной синтазы оксида азота при генотипи-

ровании позволяет прогнозировать возможность развития артериальной гипертензии и гестоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ. – 2008. – 296 с.
2. Воронько О. Е., Чистяков Д. А. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и генетическая предрасположенность к нефропатии при инсулинзависимом сахарном диабете // Сахарный диабет. – 1999. – Т. 2. – № 3. – С. 1–4.
3. Яковлева О. И., Вахрамеева Н. В. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно-функциональное со-

стояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11. – № 3. – С. 1–11.

4 Kim. I. J., BAE J., Lim S. W. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (-786T >C, 4a4b, 894 G >T) in Korean patients with coronary artery disease // Thromb. Res. – 2007. – Vol. 119. – № 5. – P. 579–585.

5. Sandrum V. C. et al. eNOS haplotypes associated with gestational hypertension or preeclampsia // Pharmacogenomics. – 2008. – Vol. 9. – № 10. – P. 1467–1473.

Поступила 30.07.2009

И. О. БУШТЫРЕВА¹, Т. Е. ФЕОКТИСТОВА¹, А. В. ЕВСЕЕВ²

КОРРЕКЦИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗОНЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

¹*Кафедра акушерства и гинекологии № 3 ФПК и ППС
ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»
Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;*
²*ГУЗ «Областная больница № 2», акушерское отделение,
Россия, 344011, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33.
E-mail: feo-t@yandex.ru, тел. 8-960-456-49-57*

В статье рассматриваются особенности течения беременности у жительниц зоны неблагоприятной экологической ситуации в Ростовской области. Выявлено, что одним из наиболее частых патологических состояний, осложняющих течение беременности, является рецидивирующий, тяжело поддающийся медикаментозной коррекции бактериальный вагиноз, являющийся фактором риска развития неблагоприятных перинатальных исходов. Предложен способ повышения эффективности диагностических и лечебных мероприятий при бактериальном вагинозе у беременных, проживающих в зоне экологического неблагополучия в Ростовской области.

Ключевые слова: беременность, неблагоприятная экологическая ситуация, бактериальный вагиноз.

I. O. BUSHTYREVA¹, T. E. FEOKTISTOVA¹, A. V. EVSEEV²

PREGNANT WOMEN'S LIVING IN THE ZONE OF THE ADVERSE ECOLOGICAL SITUATION BACTERIAL VAGINOSIS CORRECTION

¹*Chair of Obstetrics and Gynecology № 3 The Rostov State Medical University
of Federal Agency on Public Health Services and Social Development,
Russia, 344002, Rostov-on-Don, the Nakhichevan st, 29;*
²*Regional Hospital № 2, Obstetric Division,
Russia, 344011, Rostov-on-Don, the 1st Konnaya Army Street, 33,
E-mail: feo-t@yandex.ru, тел. 8-960-456-49-57*

The pregnancy course's peculiarities of women living in the zone of an adverse ecological situation in the Rostov area are examined in the research. It has been revealed that one of the most frequent complications is relapsing, hard giving into medicamentous correction bacterial vaginosis, that often causes adverse perinatal outcome. The way of the effectiveness increase for diagnostic and remedial measures in the case of women living in the zone of ecological troubles in the Rostov area is offered.

Key words: pregnancy, an adverse ecological situation, bacterial vaginosis.

Одной из наиболее информативных характеристик внешней среды является состояние репродуктивной функции женщины, как наиболее чувствительной к воздействию неблагоприятных факторов различного

происхождения [15]. Это связано с тем, что в условиях длительного воздействия комплекса факторов экологического неблагополучия формируются стойкие патологические изменения в органах и системах женского