

Путилова Т.А., Ковалев В.В., Дерябина Е.Г., Третьякова Т.Б., Крысова Л.А.

Некоторые патогенетические механизмы артериальной гипертензии, индуцированной беременностью, у пациенток с гестационным сахарным диабетом (обзор литературы)

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г.Екатеринбург

Putilova T.A., Kovalev V.V., Deryabina E.G., Tretyakova T. B., Krysova L. A.

Some mechanisms of hypertension genesis in pregnant women with diabetes mellitus (review of the literature)

Резюме

Статья посвящена обзору актуальной проблемы в акушерстве: развитию гипертензивных осложнений при ГСД. Приводятся данные о возможных патогенетических механизмах гипертензии, индуцированной беременностью у пациенток с гестационным сахарным диабетом, на основе изучения полиморфизма генов *RAS*, а также гена эндотелиальной NO-синтазы.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия, генетика

Summary

The article contains review of an actual problem in obstetrician: some mechanisms of genesis hypertension in pregnant women with diabetes mellitus, by principal polymorphisms of *AT1R* gene, *AT1R* gene, *ATG* gene and *NOS3* gene.

Key words: diabetes mellitus, hypertension, vascular complications, genetics

Сердечнососудистые заболевания являются проблемой современной цивилизации и одной из основных причин смертности взрослого трудоспособного населения. Ведущее место среди этих заболеваний занимает гипертоническая болезнь [1]. По данным ВОЗ в структуре материнской смертности доля гипертензивного синдрома составляет 20-30%, ежегодно во всем мире более 50 000 женщин погибает в период беременности из-за осложнений, связанных с артериальной гипертензией [2,3]. Гестационная гипертензия (ГГ) и ассоциированные с ней патологические изменения – одна из основных причин материнской и перинатальной смертности.

Артериальная гипертензия (АГ) увеличивает риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений, плацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода. В различных регионах России частота гипертензивных состояний у беременных составляет 7-29% [2,3]. Преэклампсия и гипертония беременных являются серьезными факторами риска развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии в последующие годы [3,4]. В литературе имеются сообщения о повышении риска развития сердечнососудистых

заболеваний (даже со смертельными исходами) в более отдаленном будущем у женщин, перенесших преэклампсию, особенно при первых родах. В публикациях ряда стран (Норвегии, Ирландии, Шотландии, Израиля) суммарно на примере анализа исходов 800 тыс. беременностей было показано двукратное повышение риска смерти у перенесших преэклампсию пациенток, особенно при преждевременных родах [4].

Норвежские исследователи представили данные национального регистра, включавшие сведения о 636 372 родах за 1967-1992 гг., с помощью которых удалось получить представление о риске смерти от сердечнососудистых заболеваний в результате преэклампсии. Так, за 25 лет от этого осложнения беременности погибли 4350 женщин, среди них пропорция между перенесшими преэклампсию при срочных родах составила 6,6/1000, при преждевременных – 15,5/1000 [5].

В России АГ встречается у 5-30% беременных, и на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению этого показателя [6,7]. АГ при беременности – повышение уровня артериального давления до 140/90 мм.рт.ст. и выше или подъем артериального давления по сравнению с его значениями до беременности или в первом триместре: систолического артери-

ального давления на 30 мм.рт.ст. и более, диастолического артериального давления на 15 мм.рт.ст. и более от нормального при двух последовательных измерениях с интервалом не менее 4 часов или однократно зарегистрированное диастолическое артериальное давление более 110 мм.рт.ст.[8].

Классификация АГ - ВНОК (2008г): хроническая АГ — повышение артериального давления, диагностированное до беременности или в течение первых 20 недель гестации и сохраняющееся не менее 42 дней после родов; гестационная АГ — артериальная гипертензия, зарегистрированная после 20 недель беременности, у женщин с изначально нормальным артериальным давлением (при этом артериальное давление нормализуется в течение 42 дней после родов); преэклампсия — сочетание гестационной гипертензии и протеинурии (протеинурия — наличие белка в моче в количестве >300 мг/л или >500 мг/сут, или более «++» при качественном его определении в разовой порции мочи); существовавшая ранее АГ с гестационной гипертензией и протеинурией — состояние, при котором АГ диагностирована до беременности, но после 20 недель беременности степень выраженности АГ нарастает, появляется протеинурия; неподдающаяся классификации АГ — повышение артериального давления, неклассифицированное в виду недостатка информации [6].

Среди беременных женщин 18-29 лет артериальная гипертензия, существовавшая до беременности, встречается в 0,6-2%, в то время как у женщин 30-39 лет в 4,6-22,3% случаев. Гестационная артериальная гипертензия развивается у 6-17% первобеременных здоровых женщин и 2-4% повторнобеременных. Преэклампсия развивается у 2-7% первобеременных здоровых женщин, в 14% случаев многоплодных беременностей и у 18% пациенток с преэклампсией во время предшествующих беременностей [4].

Однократное повышение АД > 140/90 мм рт. ст. регистрируется примерно у 40-50% женщин. Поэтому однократного случайного измерения АД для постановки диагноза АГ у беременных недостаточно. У 30% беременных встречается феномен «гипертензии белого халата», то есть высокого АД при измерении в медицинском окружении (офисное АД) в сравнении с амбулаторным (домашним) измерением и данными СМАД. До сих пор окончательно не решен вопрос о прогностическом значении феномена «гипертензии белого халата». В настоящее время большинство исследователей считает, что он отражает повышенную реактивность сосудистой стенки. «Гипертензия белого халата» у беременной требует пристального внимания и может быть предиктором развития гестационной АГ и гестоза [9,10]

Гестоз наблюдается в 2,3-28,5% случаев, и этот показатель не имеет тенденции к снижению [11]. К сожалению, несмотря на современные успехи в профилактике, диагностике и лечении, перинатальная смертность при гестозе в 3-4 раза превышает популяционную и составляет от 18 до 30%. Преэклампсия осложняет течение от 3 до 5% всех беременностей и представляет собой

основную причину материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [4]. По мнению Г.М. Савельевой [12], гестоз возникает с одинаковой частотой (85%) при ожирении, ГБ и эндокринопатиях, реже (77%) — при почечной патологии и всегда (100%) — при наличии у беременных сочетания нескольких экстрагенитальных заболеваний. В мировой акушерской практике, как отмечает В.М. Sibai, достаточно давно известны случаи развития эклампсии при относительно невысоком АД [5].

Патофизиологические механизмы гестационной гипертензии крайне многообразны и включают в себя аномальную инвазию ворсин хориона, активацию тромбоцитов, нарушения сосудодвигательной функции и плацентарную ишемию. Все эти процессы связаны с нарушением иммунного ответа в системе мать – плацента – плод [8]. Одним из основных факторов, лежащих в основе развития гестоза, является дисфункция эндотелия сосудов, характерной чертой которой принято считать нарушение микроциркуляции и присоединение внутриутробной гипоксии. Несмотря на то, что представление об эндотелиальной дисфункции объединяет значительное число различных патологических состояний, характеризующихся нарушениями сосудистой системы, общая оценка тяжести положения последней основывается на степени снижения NO-зависимой вазодилатации. При этом уровень сопряженного с ее развитием оксидативного стресса определяется дисбалансом между выделением свободных радикалов из кислорода и кислотно-щелочное состояние организма [13,14].

И.С. Сидорова выделяет несколько основных патогенетических факторов, приводящих к развитию гестоза [15]. В частности, иммунная теория возникновения гестоза основывается на таких феноменах, как образование циркулирующих иммунных комплексов, активация комплемента; выявление депозитов, содержащих комплемент и иммунные комплексы в спиральных артериях, плаценте, печени, почках, коже; повышение концентрации провоспалительных цитокинов. Выявлена патогенетическая роль аутоантител и иммунных комплексов в повреждении эндотелия сосудов и развитии чрезмерного противовоспалительного ответа на беременность при гестозе (иммунного эндотелиоза).

Ряд авторов отводит определенную роль дисфункции эндотелия как одному из патогенетических факторов расстройств микроциркуляции при гестозе [14,15].

Поиск генов – кандидатов развития гестационной гипертензии ведется с 60-х годов прошлого века. Описаны несколько специфических аллелей, ассоциированных с преэклампсией, исследовались различные сочетания полиморфизма генов, связанных с артериальной гипертензией, тромбофилией, эндотелиальной дисфункцией, вазоактивными гормонами. Результаты этого поиска пока неоднозначны [16,17].

К развитию гестационной гипертензии предрасполагает наличие группы генов, наиболее изученными из которых являются [18]:

1) Ген ангиотензиногена (AGT)- локализован на длинном плече 1 хромосомы (1q42-q43). Ген экспресси-

руется в печени под контролем эстрогенов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов и ангиотензина II. Ангиотензиноген является субстратом для ренина, который превращает его в ангиотензин I. Наиболее изученными являются:

Полиморфизм AGT: 704 T > C: C – аллель может приводить к повышению уровня ангиотензиногена и ангиотензина II в крови, что ведет к АГ. Полиморфизм AGT: 521 C > T: T – аллель увеличивает риск развития АГ, ИБС, инфаркта миокарда [19].

2) Ген рецептора I к ангиотензину II (AGTR1). Локализован на длинном плече 3 хромосомы в локусе (3q21-q25). Основная функция – связывание ангиотензина II и передача сигналов вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечным клеткам.

Полиморфизм AGTR1: 1166 A > C – рецептор I типа к ангиотензину II, связывает ангиотензин II, стимулирует секрецию и синтез альдостерона, канальцевую реабсорбцию ионов Na⁺, стимулирует вазопрессин и тормозит образование ренина.

3) Ген рецептора II к ангиотензину II (AGTR2) локализован на длинном плече X- хромосомы в локусе (Xq22-q23).

Полиморфизм AGTR2: 1675 G > A: наличие A- аллеля связывают с повышенной чувствительностью рецептора типа II к ангиотензину II. Связывает ангиотензин II, обладает вазодилатирующим и антипролиферирующим действием.

4) Ген гуанин – нуклеотид связывающего белка – сигнал тучности.

Полиморфизм GNB 3: 825 C > T: T – аллель играет важную роль в передаче сигналов внутрь клетки, что у больных с АГ повышает пролиферативную активность и вазоконстрикцию, отмечается и увеличение активности натриевого обмена. Для женщин с этим генотипом характерна большая прибавка в весе во время беременности.

5) Ген эндотелиальной NO – (NOS 3)

Полиморфизм NOS 3: 786 T > C: наличие C – аллеля в промоторе гена эндотелиальной NO – синтетазы приводит к снижению ее активности на 50%, в результате снижается синтез и высвобождение NO и дисфункция эндотелия. Отмечается увеличение тонуса венечных артерий, повышенная склонность к коронарному спазму и извращенная реакция на введение ацетилхолина, что может служить основой развития ИБС и острого коронарного синдрома [20].

Полиморфизм NOS 3: 894 G > T: наличие T – аллеля в гене эндотелиальной NO- синтетазы при увеличении плазменного пула общего холестерина выше 5,3 ммоль в литре способствует повышению индивидуального риска манифестации АГ в 3 раза по сравнению с популяционным уровнем. Повышает риск гипертензивных осложнений беременности наличие полиморфизма генов ангиотензиногена, рецептора I и II типа для ангиотензина II, альдостерон-синтетазы, синтазы оксида азота, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 10. Высокая частота аллели T гена «тучности» или G – протенин-В3субъединицы, который служит маркером для дисфунк-

ции эндотелия, ожирения и гипертонии, способствует развитию HELLP – синдрома [21,22].

Вопрос о возможной связи гестационной гипертонии (ГГ) и гестационного сахарного диабета (ГСД) волнует ученых, как считают, с 1937года.

ГСД – нарушение углеводного обмена или нарушенная толерантность к глюкозе, впервые возникшая или выявленная при беременности. Распространенность 1,5-13% всех беременных в зависимости от изучаемой популяции и применяемых методов диагностики. ГСД является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются эндокринологи и акушеры – гинекологи и, следовательно, является важной междисциплинарной проблемой. Это обусловлено как увеличением числа беременных с данной патологией, связанного с резким ростом заболеваемости сахарного диабета (СД) в популяции, так и улучшением качества диагностики ГСД [23].

Развитие ГСД реализуется под воздействием определенных факторов риска: избыточная масса тела или ожирение (ИМТ более 30), значительная прибавка веса после 18 лет, курение, многоплодная беременность, СД 2 типа у близких родственников, ГСД в анамнезе, нарушенная толерантность к глюкозе до беременности, глюкозурия во время предшествующей или данной беременности, гидрамнион и крупный плод в анамнезе, рождение ребенка массой более 4000г или мертворождение в анамнезе, пороки развития у детей, быстрая прибавка веса во время данной беременности, возраст женщины старше 30 лет [24]. Несмотря на достижения акушерской диabetологии, общая частота осложнений беременности и заболеваемость новорожденных при ГСД не снижается ниже 80%. Течение беременности при ГСД осложняется развитием гестоза в 25-65%, а тяжелые его формы отмечаются в 2,9-3,7% наблюдений. Дистоция плечиков при ГСД достигает 6,3%, переломы ключицы у новорожденного 19%, паралич Эрба 7,8%, тяжелая асфиксия 5,3%. Показатели смертности плодов и новорожденных с массой тела 4 кг и более в 1,5-3раза выше, чем при рождении детей с нормальными весовыми параметрами [25]. По данным литературы, у 20 – 50% женщин, перенесших гестационный сахарный диабет, он возникает при последующей беременности, а у 25-50% женщин через 16-20лет после родов развивается манифестный сахарный диабет.

При сахарном диабете повышается риск самопроизвольного выкидыша, многоводия, пороков развития плода, ЗВУР плода, макросомии и смерти плода. Было замечено, что перинатальная смертность, пороки развития плода, кесарево сечение с более высокой частотой встречается у женщин с гестационной гипертонией и гестационным сахарным диабетом, чем у женщин с гестационной гипертонией, но с нормальной толерантностью к глюкозе (10% против 20%). Гестоз при ГСД развивается у 13,3%, причем, у половины пациенток - гестоз средней и тяжелой степени [26]. Необходимо отметить, что за последние 10 лет отмечено увеличение частоты случаев ГСД в 1,5 раза. Этому способствует увеличение возраста беременной, характер ее питания, низкая двигатель-

ная активность, эпидемия ожирения, увеличения частоты использования вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием. К традиционным факторам риска ГСД добавились высокая частота многоплодия, применение препаратов эстрогенов и индукция овуляции в программе ЭКО. Современный ГСД нередко развивается на фоне нормальной массы тела. Возможной причиной сочетания ГГ и ГСД называют предшествующее ожирение. Кроме того, обсуждают роль в развитии гестационной гипертензии инсулинорезистентности, нарушения регуляции иммунного ответа, сосудистую дисфункцию, гиперпродукцию антител к рецепторам инсулина. Но результаты исследований неоднозначны.

Роль генетических факторов в развитии ГСД является сложной и пока еще недостаточно понятной. Известно, что восприимчивость к диабету 1 типа связана с генетической экспрессией определенных протенов, кодируемых HLA участком основного комплекса гистосовместимости. Считается, что они важны для инициирования аутоиммунной деструкции В-клеток. Точный тип наследования для диабета 2 типа неизвестен, но считают, что он является полигенным. У небольшого процента больных были установлены специфические мутации, которые кодируют диабет 2 типа, например, моногенные формы MODY диабета, который может манифестировать как ГСД. Тем не менее, для большинства больных специфический ген еще не определен [27,28].

Ю.В.Котовская, Ж.Д.Кобалава, Т.В.Сергеева, В.В.Носиков, В.С.Моисеев проанализировали взаимосвязь генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), рецепторов к ангиотензину II, а также полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы в развитии макрососудистых осложнений диабета у больных СД 2 типа и АГ. «Ключевая роль в сложном и гетерогенном патогенезе макрососудистых осложнений СД типа 2 принадлежит дисфункции РАС и эндотелия, что объясняет интерес к изучению генетических детерминант функционирования этих систем. Внутри их генов-кандидатов выявлены многочисленные полиморфные маркеры, для многих из которых продемонстрирована ассоциация с развитием

осложненный АГ и СД типа 2.

Чистяков Д. А. показал ассоциацию полиморфных маркеров, расположенных в основных генах ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (гены ангиотензиногена, ACE и AGT1R) и системы окиси азота (минисателлит есNOS4a/4b гена NOS3) с сердечнососудистыми патологиями (артериальная гипертензия, ИБС, ИМ и гипертрофия левого желудочка), что указывает на причастность патологической активации РАС и нарушения нормальной выработки окиси азота сосудистым эпителием к развитию сердечнососудистых заболеваний.

Гестационная гипертензия при ГСД остается пока малонизученной проблемой. В доступной нам литературе практически не встречается исследований, посвященных анализу встречаемости генов, регулирующих сосудистый тонус у пациенток с ГСД. Исследование генетической предрасположенности к АГ при ГСД, возможно, позволит прогнозировать, проводить профилактику и лечение гипертензивных осложнений и снижать риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. ■

Путилова Т.А. – врач акушер-гинеколог, очный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Ковалев В.В. – д.м.н., проф., директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Дерябина Е.Г. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Третьякова Т.Б. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения биохимических методов ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Крысова Л.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Крысова Л.А., 620049, г. Екатеринбург, переулок Курьинский д.5, кв. 9., lydmilak@gmail.com

Литература:

1. Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению. Российский кардиологический журнал. 2003; 6: 59-65.
2. Манухин И.Б. Артериальная гипертензия и беременность. Учебное методическое пособие для врачей. 2005.
3. Клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. 2010г.
4. Maqnuussek E.B. Pregnancy cardiovascular risk as predictors of preeclampsia: population based cohort study. Maqnuussek E.B. et al. BMJ. 2007; 335: 978-986.
5. Sibai B.M. Obstet and Gynecol. 2005; 105: 2: 402-410.
6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии, рекомендации РМОАГ и ВНОК2008, третий пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008, 7 (6), приложение 2.
7. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and metaanalysis. BMJ. 2007; 335: 974-982.
8. Баранова Е.И., Большакова О.О. Прогностическое значение высокого артериального давления в период беременности. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (1): 22-24.
9. Пристром А.М., Мрочек А.Г. Гестационная гипертензия, присоединившаяся к существующей хронической артериальной гипертензии – новый клинический тип гипертензивных нарушений у беременных. Медицина. 2008; 2: 27-30.
10. Беловол А.Н., Князькова И.И. Артериальная гипертензия и беременность. Здоровье Украины. 2006; 19.
11. Davey D.A. Hypertensive disorders of pregnancy. In:

- Whitefield C.R. ed. Dewhurst's Text-book of Obstetrics and Gynecology for Postgraduates. Oxford. 1995: 175-215.
12. Савельева Г.М., Шалина Р.М., Джавилегова Г.Д. и др. *Акушерство и гинекология*. 1992; 3-7: 14-17.
 13. Esper R., Nordaby R., Vilarino J. et al. *Cardiovasc. Diabetol*. 2006; 5: 4-22.
 14. Lampinen K., Ronnback M., Koaja R., Groop P. J. *Hypertens*. 2006; 24: 751-756.
 15. Сидорова И.С. Изменение уровней нейроспецифических белков в сыворотке крови и плаценте у беременных с гестозом. Сидорова И.С., Макаров И.О., Гасанова С.Р. *Российский вестник акушера и гинеколога*. 2009; 6: 4-5.
 16. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы. *С.В. Билецкий. Внутренняя медицина*. 2008; 2(8): 15-23.
 17. Бочков Н.П., Пузырев К.В. Современные генетические технологии в диагностике и лечении сердечнососудистых заболеваний. *Вестн. РАМН* 2003; 11: 38-43.
 18. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы). *Клиническая медицина*. 2003; 1: 12-8.
 19. Angiotensinogen 235T allele «dosage» is associated with blood pressure phenotypes. A. C. Pereira, G. F. Mota, R. S. Cunha. *Hypertension*. 2003; 1: 25-30.
 20. Мишушкина Л.О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтазы и эндотелина – 1 и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии. *Кардиология*. 2005; 1: 41-44.
 21. Кобалова Ж.Д. «Современные проблемы артериальной гипертензии». *Артериальная гипертензия и беременность* 2006;1: 10-18.
 22. Полиморфные маркеры I/D и G7831A гена фермента превращающего ангиотензин 1, и гипертрофия миокарда у больных с артериальной гипертензией. В.А. Бражник и др. *Кардиология*. 2003; 2: 44-49.
 23. Фидорова М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. М.В. Фидорова, В.И. Краснопольский В.А. Петрухин. *Медицина*. 2001: 288 с.
 24. Национальное руководство по эндокринологии, 2007.
 25. Бурумкулова Ф.Ф. *Международный эндокринологический журнал* 3 (35) 2011г.
 26. Бурумкулова Ф.Ф. Петрухин В.А., Куликов И.А., Котов Ю.Б. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, контроль гликемии и профилактика диабетической фетопатии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007; 3: 47.
 27. Ю.А.Серегин, Д.А.Чистяков, А.В. Зилов, В.В. Носиков, И.И. Дедов Ю.А. В.В. Носиков, И.И. Дедов «Генетические нарушения при сахарном диабете взрослого типа у молодых (MODY)» 2000: 4.
 28. А.А. Кишкун «Гормональные и генетические исследования» М., 2007.