

Полиморфизм гена ангиотензиногена у беременных с преэклампсией

К.В.Воронин, Т.А.Лоскутова

Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии
Днепропетровск, Украина

Исследование посвящено изучению ассоциации полиморфизма гена ангиотензиногена M235T с развитием гипертензивных нарушений при беременности. Установлено, что монозиготные носители гена ангиотензиногена T235T при преэклампсии встречаются достоверно чаще, чем среди здоровых беременных. Доказано, что при наличии монозиготной формы T235T гена ангиотензиногена риск развития гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии увеличивается в 1,83 раза. В исследовании было установлено, что осложнение течения беременности развитием преэклампсии негативно влияет на показатели перинатальной заболеваемости и смертности, особенно за счет антенатальной гибели, а также из-за необходимости досрочного родоразрешения. Определение наличия мутации гена ангиотензиногена M235T необходимо для выделения женщин группы высокого риска развития преэклампсии, особенно среды женщин с отягощенным акушерским и наследственным анамнезом.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, гипертензивные расстройства, ангиотензиноген, полиморфизм генов.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из возможных задач современного акушерства является профилактика репродуктивных потерь. Актуальность данной работы обусловлена тем, что гипертензивные нарушения при беременности встречаются у 7-10% всех беременных [2, 4, 8]. Существует множество теорий этиопатогенеза преэклампсии (ПЭ), однако ни одна не дает полного представления о причинах его развития. В последнее десяти-

летие появились убедительные доказательства наследственной природы преэклампсии, найдены гены-кандидаты, которые способны увеличивать риск развития преэклампсии или выполнять защитную функцию [2]. Одним из таких полиморфизмов является полиморфизм гена ангиотензиногена M235T. Доказано, что существуют генотипы ангиотензиногена: М (метионин) 235 и Т (треонин) 235. Гомозиготы с кодом T235T при ПЭ встречаются значительно чаще (87-92%) в сравнении с контролем (56%) [8]. Генетические вариации гена ангиотензиногена могут существенно влиять на концентрацию фермента в плазме, а соответственно и на уровень других компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3, 6, 9]. Мутация детерминирует повышенный уровень экспрессии ангиотензиногена, существенно меняет взаимодействие ангиотензиногена с ренином и ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ), что может вызвать развитие ПЭ у беременных — носителей мутации [4]. У беременных с ПЭ выявлено снижение концентрации и активности ангиотензина и альдостерона при неизменной общей концентрации ренина и ангиотензиногена и повышенной чувствительности к инъекционному ангиотензину [4]. По данным литературы, частота встречаемости неблагоприятного варианта T235T в европеоидных популяциях составляет 15-20%.

Для нормально протекающей беременности характерно повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что обеспечивает дополнительное поступление хлористого натрия, увеличение объема плазмы крови и быстрое заполнение существенно увеличивающего объема сосудистого русла. У беременных с дефектом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие недостаточной реабсорбции натрия и воды с ростом срока гестации нарастает относительная гиповолемия. Венозная вазодилатация, развивающаяся при снижении активности симпатoadреналовой

системы, снижая венозный возврат, также способствует уменьшению наполнения артериального русла, объем которого в норме составляет около 15% объема циркулирующей крови. При достижении определенной критической величины гиповолемии снижение давления в сосудах приводит к сокращению гладких мышц, вазоспазму или даже к окклюзии сосудов [3, 4]. Вазоспазм является причиной повреждения эндотелия сосудов, что вызывает гиперагрегацию тромбоцитов, снижение продукции простаглицлина сосудистой стенкой, изменение микроциркуляции и, в конечном счете, органическую недостаточность, выражающуюся протеинурией, нарушениями функций мозга и печени. Существует предположение об участии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в процессах, идущих при беременности в спиральных артериях (инвазия трофобласта в мышечный слой), так как в их стенке найдена экспрессия генов ренина, АПФ, рецепторов ангиотензина [7]. Так, было установлено [10], что наличие гомозиготной формы ангиотензиногена T235T является фактором риска развития отслойки плаценты, что было выявлено у 41,9% женщин с отслойкой плаценты против 17,9% в группе контроля ($p < 0,05$). Кроме того было обнаружено, что у женщин монозиготных носителей T235T риск артериальной гипертензии увеличивается в 1,29 раза [9].

С учетом вышеизложенного можно предположить, что в основе ПЭ лежит наследственный (генетический) дефект метаболизма, определяющий особенность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и приводящий к недостаточной активности ангиотензина II и, как следствие этого, к уменьшению секреции альдостерона, снижению активности симпатoadренальной системы, повышению тонуса блуждающего нерва и уменьшению секреции антидиуретического гормона.

Целью исследования явилось изучение полиморфизма ангиотензиногена M235T у беременных с преэклампсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленной цели была обследована 91 беременная в III триместре беременности. Все женщины были разделены на три клинические группы с учетом тяжести преэклампсии. 1 группу составили 33 беременных с гестационной артериальной гипертензией и преэклампсией легкой степени; 2 группу — 26 беременных с преэклампсией средней и тяже-

лой степени; контрольную (К) группу составили 32 здоровых беременных. Степень тяжести гипертензивных нарушений была диагностирована в соответствии с клиническим протоколом МЗ Украины №676 [1]. Всем беременным было проведено клиничко-лабораторное обследование, изучение показателей свертывающей и противосвертывающей систем, а также проведен забор периферической крови для генетического исследования. Определение аллельных вариантов гена ангиотензиногена M235T проводили с помощью аллельспецифической полимеразной цепной реакции с последующей детекцией методом электрофореза в 3% агарозном геле. Использовался комплект реагентов «SNP-экспресс» производства НПФ «Литех» (Россия). Геномная ДНК выделялась с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (Россия). Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2000 и Graph Pad Prism 5 for Windows. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 . Для определения относительного риска развития заболевания использовали показатель отношения шансов (ОШ), приводя 95% доверительный интервал для отношения шансов (95% ДИ). Для сравнения количественных величин использовали непарный критерий t . За значимый принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Беременные были равномерно распределены в группах по возрасту. В 1 группе средний возраст составил $28,3 \pm 1,1$, во 2 группе — $25,9 \pm 1,0$ и в контрольной — $26,09 \pm 0,9$ года ($p > 0,05$). Количество первородящих в 1 группе было 48,5%, во 2 группе — 73,1% и в контрольной — 53,1%. Срок родоразрешения во 2 группе ($34,0 \pm 0,7$ недели) был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в 1 ($37,9 \pm 0,4$) и К ($38,0 \pm 0,4$) группах. При анализе репродуктивного анамнеза было выявлено, что бесплодие имело место у 18,2% женщин 1 группы и 7,7% женщин 2 группы, синдром привычной потери плода отмечался у 9% и 19,2% соответственно. Предыдущие беременности были осложнены ПЭ тяжелой степени у 2 (6%) и 2 (7,7%) женщин 1 и 2 групп, в контрольной группе этого осложнения беременности не наблюдалось. Среди осложнений данной беременности, которые были диагностированы у 82% обследуемых беременных, наиболее часто встречались угроза прерывания, анемия различной степени, ранний гестоз.

Преждевременные роды наблюдались в 65,4% случаев среди беременных с ПЭ средней и тяжелой степени, именно наличие ПЭ и отсутствие эффекта от ее лечения являлись показанием для индуцированных досрочных родов. По способу родоразрешения обращает внимание высокая частота оперативных родов в группах с ПЭ: в 1 группе путем операции кесарева сечения 33,3%, во 2 группе — 61,5%, в контрольной группе — 18,7% ($p < 0,05$). Показанием к кесареву сечению у 53,8% беременных 2 группы было отсутствие эффекта от консервативного лечения ПЭ, нарастание явлений ПЭ при отсутствии условий для родоразрешения через естественные родовые пути. Весомые характеристики новорожденных во 2 группе были достоверно ниже, чем в 1 (3144±95 г и 51,2±0,5 см соответственно) и К (3397±76 г и 51,8±0,4 см соответственно) группах и составили 2183±90 г и 45,2±1,2 см ($p < 0,05^{1,К}$) соответственно. Оценка по Апгар на 1 и 5 мин. была в 1 группе 6,6±0,1 и 7,6±0,08 балла, во 2 группе — 6,2±0,2 и 7,2±0,1 балла ($p < 0,05^{1,К}$) и в группе К — 6,9±0,09 и 7,9±0,09 балла. 21,2% новорожденных в 1 группе и 57,1% новорожденных во 2 группе имели задержку внутриутробного развития плода. Во 2 группе 15, а в 1 группе 2 новорожденных потребовали лечения в отделении интенсивной терапии и были переведены на второй этап оказания помощи в связи с их морфофункциональной незрелостью, в 2 случаях отмечалась антенатальная гибель плода.

В результате проведенного исследования установлено, что в группе с гестационной артериальной гипертензией и ПЭ легкой степени монозиготные носители гена ангиотензиногена T235T встречались в 36% ($p < 0,05^К$) случаев, а в группе с ПЭ средней и тяжелой степени — в 27% случаев, в группе контроля носительство гена ангиотензиногена встречалось в 21,8% случаев. Гетерозиготное состояние M235T достоверно по группам не отличалось и составляло 40% в 1 группе, 38% во 2 группе и 50% в группе К. Определение риска развития гестационной артериальной гипертензии при наличии монозиготного носительства гена ангиотензиногена T235T показало, что 33,9% имели данную мутацию среди женщин с ПЭ и 21,8% среди здоровых беременных. Таким образом, при наличии монозиготной формы T235T гена ангиотензиногена риск развития гестационной артериальной гипертензии и ПЭ увеличивается в 1,83 раза (ДИ=0,68-4,96; $p < 0,05$).

Анализ наследственного анамнеза, отягощенного сердечно-сосудистыми катастрофами у ближайших родственников (мать, отец, род-

ные братья и сестры), показал, что гипертоническую болезнь имели 39,3% родственников пациенток 1 группы, 53,8% пациенток 2 группы (25% в группе К; $p < 0,05^К$), инфаркты и инсульты — 9% ближайших родственников женщин в 1 группе и 15,4% во 2 группе ($p < 0,05^К$). Исследование полиморфизма гена ангиотензиногена выявило, что носителей монозиготной формы гена ангиотензиногена T235T среди женщин с отягощенным наследственным анамнезом по сердечно-сосудистым катастрофам в 1 и 2 группах было достоверно больше, чем в группе К, и составляло 24,2% и 19,2% соответственно (К=6,3%; $p < 0,05^К$), что подчеркивает наследственную предрасположенность к развитию заболевания.

Таким образом, анализ полиморфизма гена ангиотензиногена M235T позволяет предположить его причастность к развитию ПЭ, а данное исследование следует проводить женщинам группы риска развития ПЭ, однако для большей убедительности требуются дальнейшие исследования.

ВЫВОДЫ

1. У носителей монозиготной формы T235T гена ангиотензиногена риск развития гестационной артериальной гипертензии увеличивается в 1,83 раза.
2. Бесплодие и невынашивание беременности — наиболее частые осложнения репродуктивного анамнеза у беременных с преэклампсией.
3. Осложнение беременности преэклампсией негативно влияет на показатели перинатальной заболеваемости и смертности, особенно за счет антенатальной гибели, а также из-за необходимости досрочного родоразрешения.
4. Определение полиморфизма гена ангиотензиногена M235T необходимо для выделения женщин группы высокого риска развития преэклампсии, особенно среди женщин с отягощенным сердечно-сосудистыми катастрофами наследственным анамнезом и отягощенным акушерским анамнезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: наказ МОЗ України №676.
2. Айламазян Э.К. Гестоз: теория и практика / Э.К.Айламазян, Е.В.Мостовая. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.
3. Бабак О.Я. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов / О.Я.Бабак.,

- Н.А.Кравченко // Укр. тер. журнал. — 2005. — №2. — С. 89-97.
4. Охапкин М.Б. Преэклампсия: гемодинамический адаптационный синдром / М.Б.Охапкин В.Н.Серов, В.О.Лопухин // Мед. неотложных состояний. — 2007. — №3. — С. 79-83.
 5. Спивак И.М. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и их корреляция с психическими проявлениями стресса / И.М.Спивак, Н.А.Сейлиева, Т.Ю.Смирнова // Цитология. — 2008. — №10. — С. 899-906.
 6. Klett C.R. Physiological elevation in plasma angiotensinogen increases blood pressure / С.Р.Klett, J.P.Granger // Am. J. physiol. regul. integr. comp. physiol. — 2001. — Vol. 281. — P. 1437-1441.
 7. Levesque S. Implication of an AGT haplotype in a multigene association study with pregnancy hypertension / S.Levesque, J-M.Moutquin, C.Lindsay // Hypertension. — 2004. — Vol. 43. — P. 1-8.
 8. Procopciuc L. Angiotensinogen gene M235T variant and preeclampsia in Romanian pregnant women / L.Procopciuc, G.Jebeleanu, I.Surcel // Journal of cellular and molecular medicine. — 2002. — Vol. 6. — P. 383-388.
 9. Sethi A.A. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population / A.A.Sethi, B.G.Nordestgaard, B.A.Larsen // Hypertension. — 2001. — Vol. 37. — P. 875-881.
 10. Zhang X.O. Placental abruption is more frequent in women with the angiotensinogen Thr235 mutation / X.Q.Zhang, C.Craven, L.Nelson, M.W.Varner // Placenta. — 2007. — Vol. 28. — P. 616-619.

К.В.Воронін, Т.О.Лоскутова. Поліморфізм гена ангіотензиногена у вагітних з преєклампсією. Дніпропетровськ, Україна.

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, гіпертензивні розлади, ангіотензиноген, поліморфізм генів.

Дослідження присвячене вивченню асоціації поліморфізму гена ангіотензиногена M235T з розвитком гіпертензивних розладів під час вагітності. Встановлено, що монозиготні носії гена ангіотен-

зиногена T235T при преєклампсії зустрічаються достовірно частіше, ніж серед здорових вагітних. Доведено, що при наявності монозиготних форм T235T гена ангіотензиногена ризик розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та преєклампсії збільшується в 1,83 рази. У дослідженні було встановлено, що ускладнення перебігу вагітності розвитком преєклампсії негативно впливає на показники перинатальної захворюваності і смертності, особливо за рахунок антенатальної загибелі, а також через необхідність дострокового розродження. Визначення наявності мутації гена ангіотензиногена M235T необхідне для виділення жінок групи високого ризику розвитку преєклампсії, особливо серед жінок з обтяженим акушерським і спадковим анамнезом.

K. V. Voronin, T. A. Loskutova. Angiotensinogen gene polymorphism in pregnant women with preeclampsia. Dnipropetrovsk, Ukraine.

Key words: pregnancy, preeclampsia, hypertensive disorders, angiotensinogen, gene polymorphism.

The study explores the association of angiotensinogen gene M235T polymorphism with the development of hypertensive disorders during pregnancy. It was established that the number of monozygotic T235T angiotensinogen gene carriers in group with preeclampsia was significantly more frequently than in the group of healthy pregnant women. Carriers of monozygotic form of angiotensinogen gene T235T has in 1,83 increased risk of developing gestational hypertension and preeclampsia. The study was found that the development of preeclampsia increase the rates of perinatal morbidity and mortality, especially due to antenatal deaths, and also because of the need for early delivery. Determination of angiotensinogen gen M235T polymorphism is useful to select women with high risk of preeclampsia developing, particularly among women with complicated obstetric and family history.

Надійшла до редакції 17.08.2010 р.