УДК 618.3-008.6+616.12-008.331.1

О.В. Сизова[1], Е.К. Парамонова[3], Ю. Вольф[4], Л.Н. Коричкина[2], Н.И. Блинова[1], О.В. Радьков[1]

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

[1]Кафедра акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФДПО, интернатуры и ординатуры
[2]Кафедра госпитальной терапии и профессиональных болезней
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России
[3]ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница»
[4]ГБУЗ Тверской области «Областной клинический перинатальный центр Е.М. Бакуниной»

Обзор литературы представляет генетические факторы, вовлеченные в развитие преэклампсии и хронической артериальной гипертензии – одни из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, прогнозировать которые крайне сложно, в том числе из-за недостаточной изученности патогенеза.

Ключевые слова: *преэклампсия, артериальная гипертензия, генетические факторы.*

GENETIC ASPECTS OF PREECLAMPSIA AND CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION (LITERATURE REVIEW)

O.V. Sizova[1], E.K. Paramonova[2], Ju. Wolf[3], L.N. Korichkina[1], N.I. Blinova[1], O.V. Radkov[1]

[1]Tver State Medical University
[2]Tver Region Hospital
[3]Tver Regional Perinatal Centre named after E.M. Bakunina

A review of the literature represents the genetic factors involved in the development of preeclampsia and chronic arterial hypertension – one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality, which is extremely difficult to predict, including because of insufficient knowledge of pathogenesis.

Key words: *preeclampsia, arterial hypertension, genetic factors.*

Артериальная гипертензия (АГ) осложняет от 4–8 до 29% беременностей, что почти на треть больше, чем 10–15 лет назад. Повышение артериального давления (АД) является одним из ведущих симптомов преэклампсии (ПЭ), частота которой, начиная с 90-х годов прошлого века, увеличилась на 40% и в настоящее время среди здоровых первородящих женщин составляет 2–7%. Около 15–30% причин гибели матерей в развитых странах непосредственно связаны с ПЭ [1–2]. Установлено, что 1–5% беременностей протекает на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ), которые часто заканчиваются благоприятно. Однако вероятность акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с ХАГ в 3–5 раз выше, чем у беременных с нормальным уровнем АД [3].

Известно, что АГ является многофакторным заболеванием со сложным механизмом формирования фенотипа, в основе которого лежит взаимодействие генетических факторов с факторами внешней среды [4]. Исходя из современных представлений о механизмах развития ПЭ и ХАГ, можно выделить группы генов-кандидатов, продукты которых могут быть прямо или косвенно вовлечены в развитие данной патологии.

Ген рецептора витамина D (vitamin D receptor, *VDR*) расположен на коротком плече 12-й хромосомы (область 12 q12-14) и содержит 11 экзонов. Наиболее функционально значимыми локусами гена *VDR* являются 2 полиморфизма в позициях, соответствующих точкам узнавания эндонуклеаз: BsmI (rs1544410) и TaqI (rs731236) [5–6].

Витамин D оказывает превентивное действие в отношении АГ путем влияния на уровень ренина и ангиотензина II, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, эндотелий-зависимую вазодилятацию [7]. В этой связи установлена обратная корреляция между уровнем витамина D и показателями систолического/диастолического АД [5]. Кроме того, витамин D подавляет секрецию провоспалительных цитокинов и факторов агрегации тромбоцитов, что является протективным в отношении развития ПЭ, а низкий уровень этого витамина наряду со снижением экспрессии *VDR* в плаценте увеличивает риск ПЭ и рождение детей с низкой массой тела [8]. Учитывая доказанную связь гиповитаминоза D и риска ПЭ, было предложено использовать этот витамин для профилактики данной формы гестационной гипертензии [7]. Тем не менее в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения этому методу был придан низкий уровень доказательности [1]. Вероятно, такая ситуация связана со значительным генетическим полиморфизмом структур, реализующим эффекты витамина D в тканях при различных осложнениях беременности [9].

В ряде работ показано, что у носителей генотипов BB и Bb полиморфного маркера BsmI (rs1544410) гена *VDR* значения систолического и диастолического АД были выше по сравнению с индивидуумами с bb-генотипом [5]. Важно отметить, что значимых различий частот генотипов локуса BsmI (rs1544410) гена *VDR* и уровня витамина D между лицами с нормальным и повышенным АД не найдено, что предполагает наличие зависимости чувствительности рецепторов витамина D к лиганду, обусловленной генетическим разнообразием гена *VDR*. Так, мутация T на C в локусе FokI (rs2228570) гена *VDR* приводит к синтезу протеина с меньшей массой, но с большей биологической активностью, что, в свою очередь, ассоциировано со снижением риска ХАГ [10].

Анализ частот молекулярных вариантов гена *VDR* в локусах BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), а также TaqI (rs731236) между группами пациенток с ПЭ, гестационной гипертензией значимых различий не обнаружил [11]. Однако в китайской популяции носительство аллеля G полиморфизма FokI (rs2228570) гена *VDR* ассоциируется с риском ПЭ, тогда как полиморфные маркеры Cdx2 (rs11568820) и BsmI (rs1544410) гена *VDR* не увеличивают вероятность развития этого осложнения беременности [10].

Ген рецептора ангиотензина II тип 1 (angiotensin receptor 1, *AGTR1*) картирован в 3-й хромосоме в области q21-q25. Полиморфизм A1166C гена *AGTR1* представляет нетранслируемый регион гена и может быть нефункциональным [12]. Однако носители аллеля C локуса rs5186 гена *AGTR1* более чувствительны к симпатическим влияния на ритм сердца, риску АГ и гипертрофии левого желудочка, тогда как аллель A демонстрирует протективный эффект [13]. По другим данным, напротив, аллель A сайта A1166C гена *AGTR1* ассоциирован с АГ и поражением органов-мишеней при ХАГ, а генотип CC обеспечивает защиту в отношении указанных состояний [14].

Показано, что у носителей гомозиготного CC-генотипа полиморфизма A1166C гена *AGTR1* риск ПЭ выше в 2,74 раза, чем у носителей аллеля A, а также более выражены проявления синдрома задержки роста плода [4]. Вероятно, это связано с увеличением экспрессии гена *AGTR1* при ПЭ на фоне роста чувствительности рецептора ангиотензина II тип 1 к лиганду, а также значимой ассоциацией мутантного аллеля C полиморфного локуса rs5186 гена *AGTR1* со снижением пульсационного индекса маточной артерии. Согласно другим данным, аллель C полиморфизма A1166C гена *AGTR1* ассоциируется с ПЭ только в сочетании с аллелем T полиморфизма M235T гена *AGT* или генотипом DD I/D полиморфизма гена *ACE* (увеличение риска в 3,04 раза) [12, 15]. Вместе с тем в мультипопуляционных исследованиях связь локуса rs5186 гена *AGTR1* у беременных с ПЭ не установлена [13], хотя отмечается выраженное усиление активности рецептора ангиотензина II тип 1, кодированного мутантным аллелем.

Ген альдостеронсинтазы (Cytochrome P450, subfamily XIB, polypeptide 2, *CYP11B2*) имеет хромосомную локализацию 8q21 [16]. Есть мнение, что ген *CYP11B2* может ассоциироваться с ПЭ, т. к. полиморфный локус rs1799998 гена *CYP11B2* связан с увеличением риска АГ [17]. Показано, что повышение АД ассоциировано с аллелем T и генотипом TT полиморфизма -344T/C гена *CYP11B2* [18], хотя имеет место и противоположное мнение [19]. Можно полагать, что возникновение АГ связано с различной концентрацией альдостерона, зависящей от комбинаций гаплотипов гена *CYP11B2* и кооперации с другими компонентами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, влияющими на уровень АД и метаболизм натрия. Однако нужно отметить, что влияние на уровень АД и вариабельность ритма сердца локус rs1799998 (*CYP11B2*) оказывает с поправкой на уровень потребления/экскреции натрия [16, 18].

Сайт -344T/C гена *CYP11B2* ассоциирован с ПЭ в европейской популяции. Так, TT-гомозиготный генотип снижает риск этого осложнения беременности в 2 раза, тогда как гетерозиготный вариант такого влияния не оказывает. Кроме этого, гаплотип, включающий мутантные аллели полиморфизмов -344T/C и Int2 гена *CYP11B2*, уменьшает риск ПЭ в 6 раз [19]. При этом в азиатской и южноамериканской популяции ассоциации полиморфизма -344T/C гена *CYP11B2* с ПЭ, эклампсией, HELLP-синдромом не установлено [20], хотя в гене *CYP11B2* описан ряд других мутаций, приводящих к снижению метилоксидазной активности альдостеронсинтазы, уникально ассоциированных с ПЭ.

Ген мозгового натрийуретического пептида (natriuretic peptide precursor B, *NPPB*) картирован в 1-й хромосоме в области p36.2. Полиморфный локус -381T/C гена *NPPB* ассоциирован с АГ у женщин и уровнем мозгового натрийуретического пептида [21]. Кроме того, полиморфизм микросателлита гена *NPPB* прямо ассоциирован с ПЭ [22]. Показано, что у индивидуумов с гомозиготным генотипом CC полиморфизма -381T/C гена *NPPB* уровень АД значимо выше, чем у носителей аллеля T этого полиморфного локуса [23]. Вероятно, это связано с тем, что генотип CC ассоциирован с большей экспрессией, а значит, и повышенным синтезом мозгового натрийуретического пептида, чем гомозиготный генотип TT [21]. При этом у беременных с ПЭ уровень мозгового натрийуретического пептида значимо выше, чем у нормотензивных беременных и пациенток с ХАГ, что является у них ранним индикатором высокой постнагрузки и диастолической дисфункции левого желудочка сердца [24].

Хромосомная локализация *гена альфа-аддуцина* (adducin 1, *ADD1*) – 4p16.3. Наибольшее клинико-эпидемиологическое значение имеет полиморфный маркер G460W гена *ADD1* [25]. Изоформный вариант альфа-аддуцина, кодированный в присутствии мутантного аллеля W гена *ADD1,* связан с увеличенной активностью Na^+/K^+-АТФазы в эпителии по-

чечных канальцев, что сопровождается повышенной реабсорбцией натрия и является важным фактором повышения АД и проявлениями солечувствительности [26]. В этой связи носительство аллеля W локуса G460W гена *ADD1* связано с риском ХАГ и различной чувствительностью к антигипертензивным препаратам [25]. Нарушение экспрессии гена *ADD1* в плацентарной ткани уже в конце I триместра беременности является предиктором ПЭ [2]. Однако связь полиморфного локуса rs4961 гена *ADD1* с ХАГ отмечается не во всех популяциях [27]. Показаны различные варианты эпистатического взаимодействия между геном *ADD1* и *ACE*. Так, комбинация генотипа DD I/D полиморфизма гена *ACE* и аллеля W сайта G460W гена *ADD1* значительно ухудшает прогноз при ХАГ и связана с выраженностью протеинурии [2, 12]. Однако в других работах ассоциации генов *ADD1* и *ACE* с характером АГ не установлено [28]. В обширном исследовании по типу случай-контроль, включавшем анализ локуса rs4961 гена *ADD1*, а также его комбинации с I/D полиморфизмом гена *ACE,* для оценки ассоциации с ПЭ и гестационной гипертензией получены разноречивые данные [26].

Хромосомная локализация *гена бета-1 адренорецепторов* (beta-1-adrenoreceptor, *ADRB1*) – 10q24-q26. Установлена генетическая неоднородность бета-1 адренорецепторов, наиболее изучены полиморфизмы Ser49Gly и R389G гена *ADRB1*, так как они имеют удобные для исследований типа случай-контроль частоты минорных аллелей. Кодон 49 связан с внеклеточным участком рецептора. Кодон 389 обусловливает внутриклеточный участок и отвечает за связь с G-белком – ключевым звеном в инициации формирования внутриклеточных мессенджеров в ответ на стимуляцию бета-1 адренорецепторов [6, 29].

От полиморфизма rs1801253 гена *ADRB1* зависит его функциональная неоднородность в ответ на стимуляцию и блокаду бета-1 адренорецепторов. Так, гомозиготы RR более чувствительны к этим влияниям, а уровень аденилатциклазы у них в 2 раза превышает таковой у индивидуумов с генотипом GG [30]. Учитывая эти обстоятельства, носительство генотипа RR локуса rs1801253 гена *ADRB1* связывают с развитием ХАГ, характером ремоделирования левого желудочка сердца при этом заболевании и избыточной массой тела [31]. Гомозиготы по аллелю R в 389-м кодоне гена *ADRB1* в состоянии покоя, после физической нагрузки и в ответ на стимуляцию катехоламинами отличаются большей частотой сердечных сокращений и подъемом АД, чем гомозиготы GG [30]. Фармакогенетические исследования указывают, что пациенты, гомозиготные по R389 аллелю, более чувствительны к гипотензивной терапии бета-блокаторами [32–33].

Ген бета-3 субъединицы гуанинсвязывающего белка (guanine nucleotide binding protein beta-3, *GNB3*) локализован на хромосоме 12 в области p13. Замена остатка C на T в положении 825 в сайта rs5443 гена *GNB3*, который кодирует бета3-субъединицу G-белка, сопровождается альтернативным сплайсингом, что приводит к укороченному варианту 9-го экзона [34]. Таким образом, аллель T в полиморфном локусе rs5443 гена *GNB3* связан с образованием протеина, обладающего повышенной биологической активностью, приводящей к усиленной сигнальной трансдукции [34–35]. Считается, что аллель T является рисковым для развития ПЭ независимо от состава исследуемой популяции, а также связан с увеличением массы тела при беременности [36]. Однако в работе другой исследовательской группы ассоциации полиморфного локуса rs5443 гена *GNB3* с ПЭ не выявлено, но авторы установили, что показатели АД у гипертензивных беременных значимо выше у гомозигот по TT-аллелю, чем у обладателей генотипов TC и CC [37]. С указанным генотипом связаны также раннее начало АГ и более высокий уровень протеинурии при повышенном АД, причем указанные гено-фенотипические закономерности характерны исключительно для женщин [37]. Имеет значение связь локуса rs5443 гена *GNB3* с солезависимым повышением АД, что связывают с различной функциональной активностью Na^+/K^+ насоса и увеличением перфузии почек у носителей T-аллеля. Кроме того, в реализации солечувствительности полиморфизм C825T гена *GNB3* ассоциирован с геном *ADD1* [34, 36].

Нужно отметить, что ассоциация молекулярных вариантов гена *GNB3* с АГ и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы подтверждена не всеми исследователями [35]. Отрицается связь этого генетического маркера с эндотелиальной дисфункцией при ПЭ, однако в случае присоединения HELLP-синдрома прослеживается положительная ассоциация между полиморфным локусом rs5443 гена *GNB3* и осложненным течением беременности [28].

Таким образом, с каждым годом круг генов-кандидатов, влияющих на риск и особенности клинического течения различных форм АГ у беременных, продолжает пополняться, однако воспроизводимость результатов исследования монолокусных ассоциаций в различных популяциях оказывается невозможной. В связи с этим остаются неизученными генетические механизмы наследования ПЭ и ХАГ в формировании предрасположенности к этим формам осложнений беременности.

Литература/References

1. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2014. – 48 с.

Rekomendacii VOZ po profilaktike i lecheniyu preeklampsii i eklampsii. – Zheneva: Vsemirnaya organizaciya zdravoohraneniya, 2014. – 48 s.

2. Angiotensin-converting enzyme and adducin-1 polymorphisms in women with preeclampsia and gestational hypertension / C. Mandò et al. // Reprod. Sci. – 2009. – Vol. 16, № 9. – P. 819–826.

3. *Guedes-Martins, L.* Chronic hypertension and pregnancy / L. Guedes-Martins // Adv Exp Med Biol. – 2017. – Vol. 956. – P. 395–407.

4. *Li, Y.* The effects of gene polymorphisms in angiotensin II receptors on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / Y. Li, M. Zhu, R. Hu, W. Yan // Hypertens Pregnancy. – 2015. – Vol. 34, № 2. – P. 241–260.

5. *Ших, Е.В.* Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертонии / Е.В. Ших, Н.М. Милотова // Биомедицина. – 2009. – № 1. – С. 55–67.

Shih, E.V. Rol' polimorfizma gena VDR, kodiruyushchego receptor vitamina D, v patogeneze arterial'noj gipertonii / E.V. Shih, N.M. Milotova // Biomedicina. – 2009. – № 1. – S. 55–67.

6. The β1-adrenoreceptor gene Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms and hypertension: a meta-analysis / H. Kong et al. // Mol Biol Rep. – 2013. – Vol. 40, № 6. – P. 4047–4053.

7. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes / C. Palacios et al. // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2016. – Vol. 164. – P. 148–155.

8. Lower serum vitamin D metabolite levels in relation to circulating cytokines / chemokines and metabolic hormones in pregnant women with hypertensive disorders / R. Adela et al. // Front Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 273–287.

9. *Baczyńska-Strzecha, M.* Influence of Apa1 (rs7975232), Taq1 (rs731236) and Bsm1 (rs154410) polymorphisms of vitamin D receptor on preterm birth risk in the Polish population / M. Baczyńska-Strzecha, J. Kalinka // Ginekologia Polska. – 2016. – Vol. 87, № 11. – P. 763–768.

10. Genetic variations in the vitamin-D receptor (VDR) gene in preeclampsia patients in the Chinese Han population / Y. Zhan et al. // Hypertension Research. – 2015. – Vol. 38. – P. 513–517.

11. Vitamin D receptor genetic polymorphism is significantly associated with decreased risk of hypertension in a Chinese Han population / J. Jia et al. // Clin Hypertens (Greenwich). – 2014. – Vol. 16. – P. 634–639.

12. Ассоциация полиморфизмов генов ADD1 и ACE с клинико-патогенетическими особенностями преэклампсии / О.В. Радьков и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12., № 2. – С. 22–25.

Associaciya polimorfizmov genov ADD1 i ACE s kliniko-patogeneticheskimi osobennostyami preeklampsii / O.V. Rad'kov i soavt. // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. – 2012. – T. 12., № 2. – S. 22–25.

13. Angiotensin II type 1 and 2 receptors gene polymorphisms in preeclampsia and normal pregnancy in three different populations / S.A. Akbar et al. // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2009. – Vol. 88, № 5. – P. 606–611.

14. *Parchwani, D.N.* Analysis of association of angiotensin II type 1 receptor gene A1166C gene polymorphism with essential hypertension / D.N. Parchwani, D.D. Patel, J. Rawtani, D. Yadav // Indian J Clin Biochem. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 53–60.

15. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene contributes to hypertension susceptibility: evidence from a meta-analysis / Y. Yang et al. // Acta Cardiol. – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 205–215.

16. Альдостеронсинтаза, полиморфизм ее гена CYP11B2 при артериальной гипертензии и ассоциированных с нею кардиоваскулярных заболеваниях (обзор литературы) / Д.К. Милославский и соавт. // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 54, № 4. – С. 18–28.

Al'dosteronsintaza, polimorfizm ee gena CYP11B2 pri arterial'noj gipertenzii i associirovannyh s neyu kardiovaskulyarnyh zabolevaniyah (obzor literatury) / D.K. Miloslavskij i soavt. // Arterial'naya gipertenziya. – 2017. – T. 54, № 4. – S. 18–28.

17. High aldosterone-to-renin variants of CYP11B2 and pregnancy outcome / G. Escher et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 1870–1875.

18. Полиморфизм С(-344)Т гена альдостеронсинтазы и эссенциальная артериальная гипертензия / О.С. Павлова и соавт. // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 42–47.

Polimorfizm S(-344)T gena al'dosteronsintazy i essencial'naya arterial'naya gipertenziya / O.S. Pavlova i soavt. // Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2016. – № 4. – S. 42–47.

19. Analysis of the gene polymorphism of aldosterone synthase (CYP11B2) and atrial natriuretic peptide (ANP) in women with preeclampsia / A. Bogacz et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. – № 197. – P. 11–15.

20. *Aung, M.* Association of gene polymorphisms of aldosterone synthase and angiotensin converting enzyme in pre-eclamptic South African Black women / M. Aung et al. // Pregnancy Hypertens. – 2018. – № 11. – P. 38–43.

21. An NPPB promoter polymorphism associated with elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and lower blood pressure, hypertension, and mortality / S.B. Seidelmann et al. // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 4. – e005257.

22. Natriuretic peptide precursor B gene (TTTC) (n) microsatellite polymorphism in pre-eclampsia / G. Szabó et al. // Clin. Chim. Acta. – 2011. – Vol. 412, № 15–16. – P. 1371–1375.

23. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system with cardiovascular outcomes / K.L. Ellis et al. // J Mol Cell Cardiol. – 2011. – Vol. 50, № 4. – P. 695–701.

24. *Junus, K.* Early second-trimester plasma levels of NT-proBNP in women who subsequently develop early-onset preeclampsia / K. Junus, A.K. Wikström, A. Larsson, M. Olovsson // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, № 18. – P. 2163–2165.

25. Association of alpha-ADD1 gene and hypertension risk: a meta-analysis / X. Liao et al. // Med Sci Monit. – 2015. – № 21. – P. 1634–1641.

26. Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and hypertension risk: a meta-analysis of 22 studies including 14303 cases and 15961 controls / K. Liu et al. // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 9. – e13057.

27. Association between alpha-adducin gene rs4963 polymorphism and hypertension risk in Asian population: a meta-analysis / Y.L. Qu et al. // Cell Mol Biol (Noisy-legrand). – 2016. – Vol. 62, № 13. – P. 62–64.

28. Association of 77 polymorphisms in 52 candidate genes with blood pressure progression and incident hypertension: the women's genome health study / D. Conen et al. // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 476–483.

29. β1-adrenoceptor gene Arg389Gly polymorphism and essential hypertension risk in general population: a meta-analysis / H. Wang et al. // Mol Biol Rep. – 2013. – Vol. 40, № 6. – P. 4055–4063.

30. Orthostatic blood pressure dysregulation and polymorphisms of β-adrenergic receptor genes in hypertensive patients / Y. Gao et al. // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 207–213.

31. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии / Я.Р. Тимашева и соавт. // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 259–266.

Polimorfizm genov beta-adrenoreceptorov i risk essencial'noj gipertenzii / Ya.R. Timasheva i soavt. // Arterial'naya gipertenziya. – 2015. – T. 21, № 3. – S. 259–266.

32. Associations between ADRB1 and CYP2D6 gene polymorphisms and the response to β-blocker therapy in

hypertension / D. Wu et al. // J Int Med Res. – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 424–434.

33. Polymorphisms of Arg389Gly of β1-adrenergic receptor gene and essential hypertension risk: a meta-analysis / Y.J. Li et al. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2011. – Vol. 91, № 44. – P. 3115–3119.

34. Association of G-protein β3 subunit C825T polymorphism with essential hypertension: evidence from 63 729 subjects / S.L. Rong et al. // J Hum Hypertens. – 2017. – Vol. 31, № 8. – P. 511–514.

35. *Чернявина, А.И.* Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии / А.И. Чернявина, М.В. Суровцева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 153, № 1. – С. 43–50.

Chernyavina, A.I. Vklad polimorfizma genov serdechno-sosudistogo riska v razvitie arterial'nogo remodelirovaniya v zavisimosti ot nalichiya arterial'noj gipertenzii / A.I. Chernyavina, M.V. Surovceva // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2018. – T. 153, № 1. – S. 43–50.

36. Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in pre-eclampsia / L. Ma et al. // Sichuan Da Xue, Xue Bao, Yi Xue Ban. – 2015. – Vol. 46, № 1. – P. 118–122.

37. The C825T polymorphism in the G-protein beta 3 subunit gene in Chinese patients with preeclampsia / G. He et al. // Hypertens Pregnancy. – 2009. – Vol. 28, № 2. – P. 156–167.

Сизова Ольга Владимировна (контактное лицо) – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФДПО, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел.+7 (4822) 32-17-79; e-mail: sizov.d-80@mail.ru.

УДК 616.379-008.64-053.2-06:616.8-02

Е.А. Лаврова

АВТОНОМНАЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра детских болезней
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

В обзоре литературы отражена проблема ранней диагностики диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа на доклинической стадии. Подробно рассмотрены критерии диагностики данного осложнения как у взрослых пациентов, так и у детей.

Ключевые слова: *сахарный диабет, дети, автономная кардиоваскулярная нейропатия.*

AUTONOMIC CARDIOVASCULAR NEUROPATHY IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)

E.A. Lavrova

Tver State Medical University

The review of literature reflects the problem of early diagnosis of diabetic autonomic cardiovascular neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus at its preclinical stage. The criteria for the diagnosis of this complication in adults and children are considered in detail.

Key words: *diabetes mellitus, children, autonomic cardiovascular neuropathy.*

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) в настоящее время все еще сохраняет свое ведущее место в снижении качества жизни (КЖ) и формировании ранней инвалидизации пациентов, при том что заболеваемость СД прогрессивно увеличивается.

На январь 2010 года в России было зарегистрировано 3 121 318 больных СД, из них 297 794 – больные СД1 и 2 823 524 – больные СД 2-го типа, уже на декабрь 2017 г. общее количество больных возросло до 4 498 955 человек, охватив 3% населения РФ. Из них 256 тыс. человек приходится на пациентов с СД1, большую часть при этом составляют взрослые (223 тыс.), число детей и подростков с СД1 составляют 23 тыс. и 9 тыс. соответственно [1].

Снижение КЖ и ранняя инвалидизация пациентов с СД1 обусловлены в первую очередь хроническими осложнениями, такими как ретинопатия, нефропатия, нейропатия (включая автономную кардиоваскулярную нейропатию) и хайропатия (ограничение подвижности суставов).

Помимо достижения оптимальных значений гликемии, выявления и профилактики хронических осложнений главной задачей, стоящей перед специалистами, является улучшение качества и продол-