

Жолдошов К.Ы.

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА СУТОЧНУЮ ПРОТЕИНУРИЮ, СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Носители DD-генотипа гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) при эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) отличаются заметным нарастанием суточной протеинурии, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и худшим 10-летним выживанием на фоне приема ингибиторов АПФ.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, эналаприл, скорость клубочковой фильтрации, суточная протеинурия, выживаемость, полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента.

Carriers of DD-genotype of gene angiotensin-converting enzyme (ACE) at essential hypertension differ appreciable increase of a daily proteinuria, depression of rate of a glomerular filtration rate (GFR) and the worst 10-year-old survival against reception of inhibitors ACE.

Key words: essential hypertension, enalapril, glomerular filtration rate, a daily proteinuria, survival rate, polymorphism of gene angiotensin-converting enzyme.

В настоящее время ЭАГ является самым распространенным хроническим заболеванием в мире. Частота ее составляет от 27 до 55% среди населения разных стран [1]. В Кыргызской Республике ЭАГ выявляется у 38,4% лиц старше 18 лет [2]. Результаты исследований последних лет убедительно показали, что активное лечение ЭАГ позволяет снизить общую смертность (на 30–45%) и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (на 35–40%), а также частоту развития инсульта (на 40–60%) и инфаркта миокарда (на 30–50%) [3].

Другой особенностью ЭАГ является неуклонное увеличение (почти втрое с 1982 по 1995 г.) частоты развития терминальной стадии почечных заболеваний и недостаточности кровообращения. В США и странах Западной Европы ЭАГ уже выступает причиной развития терминальной почечной недостаточности в 15–20% случаев, а по некоторым данным – до 30% [4]. По наблюдениям Ю.Б. Белоусова, в России гипертоническая почка приводит к формированию хронической почечной недостаточности у 18–19% больных [5].

Традиционные лабораторные методы оценки функционального состояния почек становятся достаточно информативными лишь в том случае, когда нефункционирующими оказываются уже 60–70% нефронов. В связи с этим вопросы разработки методов ранней диагностики и лечения поражения почек при ЭАГ приобретают особое значение.

Изучение гена АПФ, относящегося к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), у больных гипертонической болезнью (ГБ) привлекает особое внимание, так как она играет ведущую роль в патогенезе повышения артериального давления (АД) и повреждения почек.

Как известно, от типа вставки/отсутствие вставки (insertion/deletion I/D) в интроне 16 полиморфизма гена АПФ в определенной мере

зависит концентрация данного фермента в плазме и тканях: лица с DD-генотипом отличаются более высоким содержанием указанного фермента, чем при генотипе II и, следовательно, большим риском ассоциированного с ангиотензином II (АП) тканевого повреждения.

В то же время скорость прогрессирования ГН с учетом полиморфизма гена АПФ в популяции людей кыргызской национальности не исследована.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния эналаприла на суточную протеинурию, почечную функцию и выживаемости больных с гипертонической нефропатией в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ в кыргызской популяции.

Материал и методы исследования

Обследованы 83 пациента (44 мужчины и 39 женщины) с ЭАГ в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст – $41,48 \pm 1,25$ лет). Длительность АГ составила в среднем $57,10 \pm 6,08$ месяцев.

На момент обследования уровень систолического артериального давления равнялся в среднем $161,0 \pm 3,20$ мм рт. ст., а диастолического – $100,39 \pm 1,85$ мм рт. ст. Распределение больных по степени АГ (в соответствии с классификацией ВОЗ) представлено в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика больных в зависимости от степени артериальной гипертензии

Степень артериальной гипертензии	Количество больных (n=83)	% от общего количества больных
I (менее 160/100 мм рт. ст.)	13	15,66
II (160/100–180/110 мм рт. ст.)	19	22,89
III (более 180/110 мм рт. ст.)	51	61,45

Из табл. 1 следует, что свыше половины пациентов имели тяжелую степень АГ.

Все пациенты получали ингибиторы АПФ – эналаприл, в дозе от 5 до 40 мг в зависимости от уровня АД. При не достижении целевого уровня АД, т.е. ниже чем 140/90 мм рт. ст. к лечению добавлялись препараты из групп β-блокаторов, антагонистов кальциевых каналов и/или диуретиков. За больными наблюдали в течение 8 лет.

В группу контроля вошли 30 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 67 лет, сопоставимых по полу и возрасту с больными ЭАГ (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика больных эссенциальной артериальной гипертонией и контрольной группы

Показатель	Больные с эссенциальной артериальной гипертонией (n=83)	Контрольная группа (n=30)
Соотношение муж : жен	44 : 39	16 : 14
Возраст (лет)	41,48 ± 1,25	37,97 ± 2,89
САД (мм рт. ст.)	161,0 ± 3,20	121,33 ± 2,57
ДАД (мм рт. ст.)	100,39 ± 1,85	77,20 ± 1,55
ЧСС (ударов в мин.)	74,87 ± 0,94	72,30 ± 1,28
Давность АГ (мес.)	57,10 ± 6,08	–

Обследование пациентов включало: общеклинические анализы крови и мочи; пробу Нечипоренко; биохимические исследования сыворотки крови с измерением концентрации общего белка и его фракций, электролитов, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, общего холестерина, липопротеидов, трансаминазы; показатели, отражающие функциональное состояние почек (микроальбуминурия с помощью стандартной тест полоски, суточная протеинурия и экскреция мочевой кислоты, СКФ, определенная по пробе Реберга-Тареева и/или рассчитанная по формуле Кокрофта-Гольта); электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХО-КГ), УЗИ и триплексное сканирование сосудов почек.

Критериями исключения пациентов из исследования служили наличие у них: вторичных форм артериальной гипертонии, сахарного диабета, гемодинамически значимых нарушений ритма, сердечной недостаточности II-IV функционального класса по NYHA и печеночной патологии.

ДНК была выделена из лимфоцитов венозной крови с использованием набора для экстракции ДНК Nucleon ВАСС3 kit («Amersham Pharmacia Biotech», Швеция). Анализ I/D-полиморфизма гена АПФ производился методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием пары олигонуклеотидных праймеров 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTT-3' и 5'-TGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'. В результате ПЦР-амплификации синтезировались фрагменты ДНК, содержащие в себе вставку (I-аллель) или не содержащие ее (D-аллель), размером ~490 п.н. и ~190 п.н. соответственно. Полученные ПЦР-продукты были разделены с помощью горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Сканирование геля, визуализация и анализ результатов электрофореза производился на имидж-денситометре Fluor-S MultiImager («Bio-Rad», USA).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде M±m. При проверке статистических гипотез нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости менее 0,05. Все статистические процедуры осуществлялись

с использованием пакетов прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты исследования и их обсуждение

Для изучения ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ с изменением почечной функции и выживаемости, все пациенты с ЭАГ были разделены на три группы: первая – носители II-генотипа, составили 19 больных в возрасте 42,37 ± 2,27 лет; вторая – ID-генотипа, в нее вошли 50 пациентов в возрасте 41,06 ± 1,58 лет. Третья группа – носители DD-генотипа, которая состоялась из 14 субъектов, средний возраст их 41,79 ± 3,90 лет. Исходно у всех больных почечная функция были сохранены, т.е. СКФ выше 90 мл/мин. (табл. 3).

Отягощенный наследственный анамнез по ГБ имели 42 человек (50,60%), клинически выраженную коронарную болезнь сердца – один человек (1,20%). 19 субъектов (22,89%) из числа всех обследованных – курили.

Индекс Кетле рассчитывался по стандартной формуле и составил 30 кг/м² и более у 23 индивидуумов (27,71%), т.е. одна четверти больных имели ожирение разной степени.

Сравнительная оценка исходных данных средних значений суточной протеинурии и СКФ у больных и здоровых лиц с различными генотипами гена АПФ приведена в табл. 3.

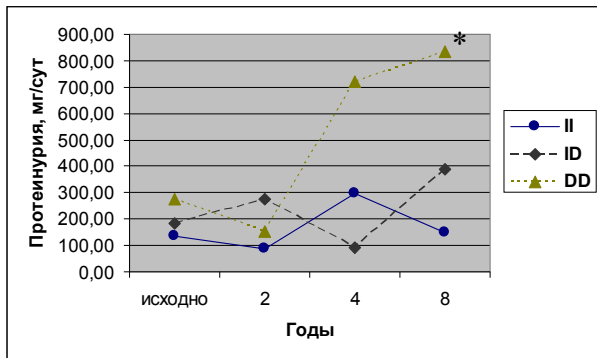
Таблица 3

Сравнительная оценка исходных значений суточной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации у больных эссенциальной артериальной гипертонией с разными генотипами гена ангиотензин-превращающего фермента

Параметры	Генотипы гена АПФ	Контроль-ная группа (n=30)	Больные эссенциальной артериальной гипертонией (n=83)
Суточная протеинурия, мг/сут	II	105,29 ± 10,79	133,67 ± 48,93
	ID	60,89 ± 13,45	185,44 ± 43,51
	DD	57,25 ± 16,75	276,67 ± 112,13
СКФ, мл/мин/м ³	II	102,22 ± 15,63	100,72 ± 8,50
	ID	121,77 ± 9,17	112,98 ± 5,58
	DD	109,16 ± 2,24	96,82 ± 10,75

Из представленных данных следует, что, не смотря на сохранную функцию почек, у больных ГБ исходно отмечались повышение суточной протеинурии, особенно в группах с D-аллелем гена АПФ. Но, достоверных отличий не находилось.

В течение 2х-летнего наблюдения показатели суточного выделения белка с мочой у контингентов с DD-генотипом гена АПФ значительно снизились, приближая таких показателей групп с II-генотипом. В дальнейшем, несмотря на регулярный прием эналаприла в течение 8 лет белок в мочеросло до достоверных значений. В отличие других групп, у пациентов – носителей I-аллеля гена АПФ сохранялась лишь умеренная протеинурия. Но, в конце наблюдения у субъектов с ID-генотипом отмечались увеличение экскреция белка в моче, достигшая 389,0 ± 174,36 мг/сут (p>0,05) (рис.1).

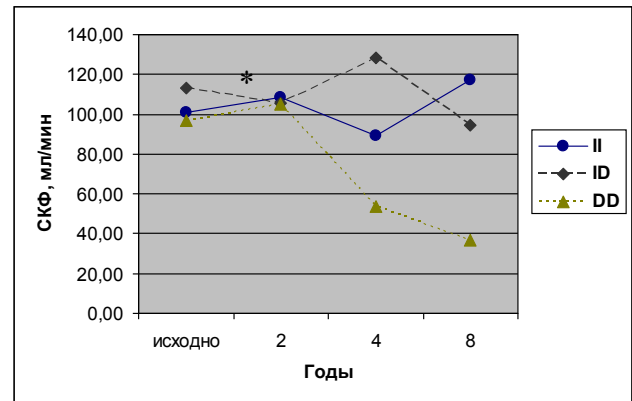


* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

Рис. 1. Изменение суточной протеинурии у больных эссенциальной артериальной гипертензией с разными генотипами гена ангиотензин-превращающего фермента на фоне приема эналаприла

В течение короткого времени, т.е. за 2 года, показатели почечной функции у больных всех трех групп были сохранены. Наряду с увеличением протеинурии у пациентов – носителей DD-генотипа гена АПФ уже на 4-году наблюдения ухудшилась почечная функция и в течение 8 лет СКФ снизилась до $36,78 \pm 7,59$ мл/мин. имея достоверных отличий от исходных данных (рис. 2). В тоже время у контингентов с I-аллелем таких изменений не отмечались.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие DD-генотипа гена АПФ у больных ГБ приводит к частому повреждению почек, что согласуется с литературными данными. Так, отдельные исследователи [6] сообщают о более частой встречаемости синдрома артериальной гипертензии и поражения органов мишеней у носителей D-аллеля гена АПФ.



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

Рис. 2. Изменение скорости клубочковой фильтрации у больных эссенциальной артериальной гипертензией с разными генотипами гена ангиотензин-превращающего фермента на фоне приема эналаприла

Анализ выживаемости больных с ГН с учетом снижения СКФ ниже 60 мл/мин. в зависимости от полиморфизма гена АПФ показал следующие результаты: 5-летняя выживаемость в группе пациентов с II-генотипом гена АПФ достигала 91,91%, а 10-летняя выживаемость – 82,0%. В то же время ни у одного больного из второй группы не наступили почечной недостаточности в течение 5 лет, а 75,0 % – более 10 лет. Тогда как, у носителей DD-генотипа за 5 лет выживаемость не превышала 76,92% ($p > 0,05$), а за 10 лет у всех больных наступила почечная недостаточность (рис.3).

Наблюдаемое нами резкое ухудшение показателя 10-летней выживаемости у носителей DD-генотипа гена АПФ, по-видимому, объясняется влиянием массивной персистирующей протеинурии, как показано на рис.1. Неблагоприятное влияние протеинурии нефротического уровня и длительного её персистирования на почечную выживаемость были убедительно продемонстрированы и в других исследованиях [7].

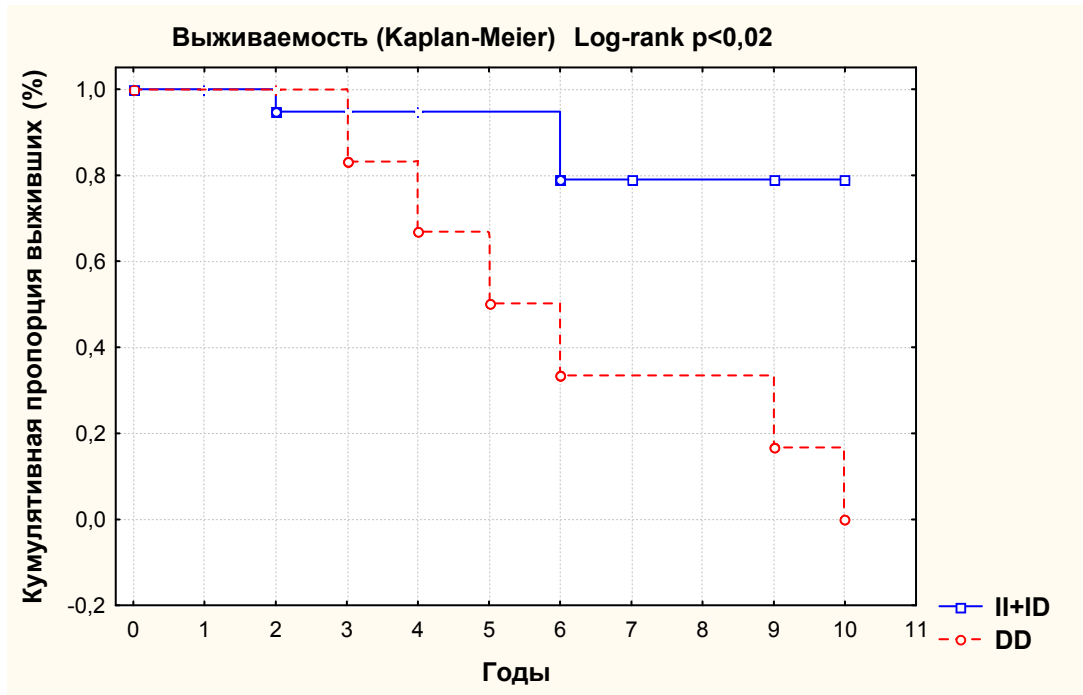


Рис.3. Выживаемость больных с эссенциальной артериальной гипертензией с разными генотипами гена ангиотензин-превращающего фермента

Увеличение числа пациентов со сниженной почечной функцией по мере развития у них синдрома артериальной гипертензии показана в работах Anderson S. и Brenner В.М. [8], Zitta S. и соавт. [9]. Длительно существующая внутривеночковая гипертензия, вследствие повышенного артериального давления постепенно приводит к склерозированию почечной ткани и развитию почечной недостаточности.

Выводы

1. У больных ЭАГ носительство D-аллеля гена АПФ, несмотря на регулярный прием ингибитора АПФ, часто приводит к прогрессированию ГН с нарастанием суточной протеинурии, особенно у лиц с DD-генотипом.
2. 10-летняя выживаемость у пациентов ЭАГ при наличии у них DD-генотипа гена АПФ снижается заметно по сравнению с носителями I-аллеля гена АПФ.

Литература:

1. Свищенко Е.П. Гипертоническая болезнь: реальность проблемы и перспективы ее решения в XXI столетии. *Здоровье Украины* 2007; 12(1): 39–40.
2. Полупанов А.Г., Халматов А.Н., Ческидова Н.Б., Романова Т.А. Эпидемиология артериальной гипертензии у сельских жителей Кыргызстана. *Центрально-Азиатский Медицинский журнал* 2006; XII(6): 328–331.
3. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ*. 1985; 291: 97–104.
4. US Renal Data System annual data report. Incidence and prevalence of ESRD. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28(2): 34–47.
5. Белоусов Ю.Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. *Тер. архив.* 1997; 69: 12–15.
6. Josep Redon; Felipe Javier Chaves; Youlian Liao; Jose Maria Pascual; Eduardo Rovira; Maria Eugenia Armengod; Richard S. Cooper. Influence of the I/D Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene on the Outcome of Microalbuminuria in Essential Hypertension. *Hypertension*. 2000 Jan; 35(1 Pt 2): 490 – 5.
7. Мухин Н.А. Хронические прогрессирующие заболевания почек и современная нефропротективная стратегия – обоснование, возможности и перспективы. // *Центрально-Азиатский медицинский журнал*. 2004; X, 5: 14–20.
8. Anderson S. Systemic and glomerular hypertension in progressive renal disease. // *Kidney Int.* 1988; V.34: 25. 119 – 121.
9. Zitta S., Stoschitzky K., Zweiker R. et al. Dynamic renal function testing by compartmental analysis: assessment of renal functional reserve in essential hypertension. // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; V. 15: 1162–1169.