

УДК 616.12-008.331.1+611.136.7 (575.2) (04)

**ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА
АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
НА ФОНЕ ПРИЕМА ЭНАЛАПРИЛА**

К.Ы. Жолдошов – аспирант
КГМА,

А.А. Алдашев – докт. биол. наук, профессор, академик НАН КР,

Ч.Р. Султакеева – врач,

В.М. Айылчиева – врач
НЦКиТ им. акад. М. Миррахимова,

Р.Р. Калиев – докт. мед. наук
КГМА

Изучено влияние эналаприла на показатели внутрипочечной гемодинамики у больных эссенциальной артериальной гипертонией (ЭАГ) в зависимости от I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в кыргызской популяции.

В настоящее время эссенциальная артериальная гипертония (ЭАГ) является самым распространенным хроническим заболеванием в мире. Частота ее составляет от 27 до 55% среди населения разных стран. В Кыргызской Республике ЭАГ выявляется у 38,4% лиц старше 18 лет [1]. 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%) [2].

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%. В

России гипертоническая почка приводит к формированию хронической почечной недостаточности (ХПН) у 18–19% больных [3].

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

Изучение полиморфизма гена АПФ, относящегося к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), у больных ЭАГ весьма перспективно, так как РААС играет ведущую роль в патогенезе повышения артериального давления (АД) и повреждения почечных сосудов. В этой связи представляет интерес исследование изменений гемодинамики почек при ЭАГ с учетом полиморфизма гена АПФ в популяции людей кыргызской национальности.

Целью работы явилось изучение влияния эналаприла на показатели внутривисочечной гемодинамики у больных ЭАГ в зависимости от полиморфизма гена АПФ в кыргызской популяции.

Материал и методы исследования. Обследовано 83 пациента (44 мужчин и 39 женщин) с ЭАГ в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст – $41,48 \pm 1,25$ лет). Длительность артериальной гипертензии (АГ) составила в среднем $57,1 \pm 6,08$ 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. 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 наблюдение велось в течение пяти 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).

Обследование пациентов включало: общеклинические анализы крови и мочи; проведение

пробы Нечипоренко; биохимические исследования сыворотки крови с измерением концентрации общего белка и его фракций, электролитов, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевого кислоты, общего холестерина, липопротеидов, трансаминазы; исследование показателей, отражающих функциональное состояние почек (микроальбуминурия с помощью стандартной тест-полоски, экскреции белка и мочевины в суточной моче, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определенная по пробе Реберга-Тареева и/или рассчитанная по формуле Кокрофта-Гольта); электрокардиографию (ЭКГ), эхо-кардиографию (ЭХО-КГ), УЗИ и триплексное сканирование сосудов почек.

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

Ультразвуковые исследования почек проводились на сканерах Acuson Sequoia 512 (Япония) с использованием конвексных и фазированных датчиков с частотами 2,5–5,0 МГц. Комплексное обследование осуществлялось в режиме триплексного сканирования с использованием импульсно-волновой доплерографии, режимов цветового и энергетического кодирования. Изучались магистральные и интрависочечные почечные артерии (междольевые, дуговые и междоль-

Таблица 1

Характеристика больных в зависимости от степени АГ

Степень АГ	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

Таблица 2

Клиническая характеристика больных ЭАГ и контрольной группы

Показатель	Больные с ЭАГ (n=83)	Контрольная группа (n=30)	P
Соотношение муж : жен, %	44 : 39 (53%/47%)	16 : 14 (53%/47%)	нд
Возраст, лет	$41,48 \pm 1,25$	$37,97 \pm 2,89$	нд
САД, мм рт. ст.	$161,0 \pm 3,20$	$121,33 \pm 2,57$	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	$100,39 \pm 1,85$	$77,20 \pm 1,55$	<0,0001
ЧСС, ударов в мин.	$74,87 \pm 0,94$	$72,30 \pm 1,28$	нд
Давность АГ, мес.	$57,10 \pm 6,08$	–	

Примечание: нд – отличия недостоверны.

ковые) в проекции трех сегментов обеих почек. Определялись RI и PI, рассчитываемые автоматически по стандартным формулам. Исследование основных почечных сосудов проводилось с целью исключения их стеноза, аномалии количества и топографии. Пациенты с подозрением на реноваскулярную гипертензию исключались из регистрации.

ДНК была выделена из лимфоцитов венозной крови с использованием набора для экстракции ДНК Nucleon BACC3 kit ("Amersham Pharmacia Biotech", Швеция). Анализ I/D-полиморфизма гена АПФ проводили 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%-м агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Сканирование геля, визуализация и оценка результатов электрофореза производилось на имидж-денситометре Fluor-S MultiImager ("Bio-Rad", USA).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$. 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 изменениями почечной гемодинамики все пациенты с ЭАГ были разделены на три группы: носители II-генотипа ($n=19$, средний возраст $42,37 \pm 2,27$ лет) составили первую группу; ID-генотипа ($n=50$, средний возраст $41,06 \pm 1,58$ лет) – вторую группу и DD-генотипа ($n=14$, средний возраст $41,79 \pm 3,90$ лет) – третью группу. Исходно у всех больных почечная функция была сохранной, т.е. СКФ выше 90 мл/мин.

Сравнительные характеристики показателей пульсации и индекса резистентности почечных сосудов у больных ЭАГ с различными генотипами гена АПФ в динамике (на фоне приема эналаприла) приведены в табл. 3 и 4.

Как видно из табл. 3, на фоне приема эналаприла в течение пяти лет у носителей I-аллеля гена АПФ значение пульсации возросло лишь на уровне междолевых артерий. С уменьшением же калибра почечных сосудов показатель PI снижался по сравнению с исходными данными, и на уровне междольковых артерий у гомозигот с II-генотипом гена АПФ имел самые низкие величины ($0,55 \pm 0,03$, исходно равнялся $0,75 \pm 0,04$) ($p < 0,05$). В то же время, у больных с DD-генотипом гена АПФ пятилетний прием эналаприла привел к повышению параметра PI в междольковых и междольковых артериях, хотя в дуговых артериях отмечалось умеренное его снижение (от $1,03 \pm 0,04$ до $1,02 \pm 0,05$). Повышение PI особенно было значительным в междольковых артериях (от $0,78 \pm 0,03$ до $0,85 \pm 0,02$).

Изменения аналогичного характера отмечались и при изучении индекса резистентности почечных сосудов: у лиц с I-аллелем гена АПФ показатель RI на уровне более крупных сосудов

Таблица 3

Показатели пульсации (отн. ед.) у больных ЭАГ с разными генотипами гена АПФ

Уровень почечных артерий	Полиморфизм гена АПФ	Больные с ЭАГ		p
		исходно	через 5 лет	
Междолевые	II	$1,11 \pm 0,03$	$1,13 \pm 0,03$	нд
	ID	$1,16 \pm 0,02$	$1,20 \pm 0,02$	нд
	DD	$1,15 \pm 0,03$	$1,19 \pm 0,06$	нд
Дуговые	II	$0,95 \pm 0,03$	$0,90 \pm 0,04$	нд
	ID	$1,04 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,03$	нд
	DD	$1,03 \pm 0,04$	$1,02 \pm 0,05$	нд
Междольковые	II	$0,75 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,03$	0,0250
	ID	$0,78 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,04$	нд
	DD	$0,78 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,02$	нд

Примечание: здесь и в табл. 4 нд - отличия недостоверны.

Таблица 4

Индекс резистентности (отн. ед.) у больных ЭАГ с разными генотипами гена АПФ

Уровень почечных артерий	Полиморфизм гена АПФ	Больные с ЭАГ		р
		исходно	через 5 лет	
Междолевые	II	0,63 ± 0,01	0,63 ± 0,01	нд
	ID	0,64 ± 0	0,64 ± 0	нд
	DD	0,65 ± 0,01	0,67 ± 0,01	нд
Дуговые	II	0,60 ± 0,01	0,59 ± 0,01	нд
	ID	0,61 ± 0,01	0,60 ± 0,01	нд
	DD	0,62 ± 0,01	0,64 ± 0,02	нд
Междольковые	II	0,54 ± 0,01	0,50 ± 0	0,0462
	ID	0,55 ± 0,01	0,53 ± 0,01	0,0490
	DD	0,56 ± 0,01	0,58 ± 0,02	нд

(междолевых артерий) в течение пяти лет не изменился по сравнению с исходными его значениями, а в более мелких сосудах, напротив, снизился. Особенно выраженной была редукция на уровне междольковых артерий: у носителей II-генотипа гена АПФ RI от $0,54 \pm 0,01$ до $0,50 \pm 0$ ($p < 0,05$) и у пациентов с ID-генотипом от $0,55 \pm 0,01$ до $0,53 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). В то же время как у лиц – носителей DD-генотипа гена АПФ параметры RI во всех почечных сосудах имели тенденцию к повышению: в междолевых артериях от $0,65 \pm 0,01$ до $0,67 \pm 0,01$; в дуговых от $0,62 \pm 0,01$ до $0,64 \pm 0,02$ и в междольковых $0,58 \pm 0,02$ против $0,56 \pm 0,01$.

Полученные данные позволяют полагать, что при ЭАГ и наличии D-аллеля гена АПФ склеротические изменения более выражены на уровне мелких сосудов (возрастают индексы резистентности и пульсации в мелких почечных артериях).

По мнению Y. Makino, J.F. Platt и соавт. [5], прогрессирование ХПН неизбежно сопряжено с изменениями внутривисочечных артериол и капилляров, а также тубулоинтерстициального компонента, что приводит к повышению периферического и почечного циркуляторного сопротивлений.

Выводы

1. Прием эналаприла у больных ЭАГ – носителей II-генотипа гена АПФ способствует рас-

ширению почечных сосудов и снижению индексов резистентности и пульсации.

2. У пациентов с ЭАГ и DD-генотипом гена АПФ, несмотря на прием эналаприла, отмечается сужение паренхиматозных артерий почек, о чем свидетельствует повышение индексов резистентности и пульсации при повторном обследовании.

Литература

1. Полуанов А.Г., Халматов А.Н., Ческидова Н.Б., Романова Т.А. Эпидемиология артериальной гипертензии у сельских жителей Кыргызстана // Центральноазиатский мед. ж. – 2006. – Т. XII. – №6. – С. 328–331.
2. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results // BMJ. – 1985. – V. 291. – С. 97–104.
3. Белоусов Ю.Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии // Терапевтический архив. – 1997. – №69. – С. 12–15.
4. Ishimura E., Nishizawa Y. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography // Kidney Int. – 1997. – V. 51(6). – С. 192–207.
5. Makino Y., Ogawa M., Ueda S. et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with various renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings // Nippon Jinzo Gakkai Shi. – 1992. – V. 34(2). – P. 207–212.