

УДК 616.12-008.331.1:616.61-036-071

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© 2012 г. А.С. Литвинов, М.М. Батюшин, А.А. Галушкин, Д.И. Закусилов,
Д.С. Цветков, Н.А. Садовническая, Л.И. Руденко, В.Н. Поганева

Ростовский государственный медицинский университет,
пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022,
okt@rostgmu.ru

Rostov State Medical University,
Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022,
okt@rostgmu.ru

Целью исследования явилось изучение влияния гена ангиотензин-превращающего фермента (α -АПФ) на риск развития и прогрессирования почечной дисфункции и хронической почечной недостаточности у пациентов с первичной артериальной гипертензией (АГ). Для реализации поставленной цели было обследовано 112 человек, страдающих АГ. В результате выявлено, что вариант генотипа (α -АПФ) является фактором риска развития гипертонической нефропатии. Разработанная модель прогнозирования позволяет оценить индивидуальный риск развития хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, прогностическая модель.

The aim of this work was a studying influence gene angiotensin-converte enzyme (ACE) on risk development progression a renal disfunction and chronic renal disease in patient with essential arterial hypertension. The study involved 112 patients with diagnosis: essential arterial hypertension. We found, that polymorphism gene ACE is a independently factor risk of development hypertonic nephropathy. Our model will allow us to identify individual risk of early initiation and progression of chronic kidney injure.

Keywords: hypertension, chronic kidney injure, prognostic model.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) рассматривается в качестве одного из главных факторов риска (ФР) прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и хронической почечной недостаточности (ХПН) независимо от этиологических причин ХБП, а также от вне зависимости от наличия и стадии ХПН. АГ с поражением почек ассоциируется с высокими показателями смертности среди трудоспособного населения и лиц старшей возрастной группы [1–4].

Первичная АГ является полигенным заболеванием, так как для ее развития и закрепления необходим ряд факторов наследственности и среды, ответственных за формирование болезни. В свою очередь наследственная предрасположенность к первичной АГ также реализуется с помощью факторов среды [5]. Генетическое влияние на развитие и течение заболевания обуславливается уровнем наследственной предрасположенности и степенью воздействия окру-

жающей среды [6]. Проявление почечной дисфункции при первичной АГ может быть объяснено полигенным характером развития и прогрессирования самой первичной АГ, обусловленной многими генами, каждый из которых оказывает определенное влияние на степень экспрессии признака [5–10].

Программы комплексного ведения больных с АГ и поражением органов-мишеней, в частности почек, полностью не решают проблем, связанных с высокой смертностью и инвалидизацией. Поэтому особого внимания заслуживает расширение вмешательства в патологический процесс за счет воздействия на факторы риска прогрессирования почечного поражения, формирование групп высокого риска осложнений заболевания, выяснение профилактической модифицируемости факторов риска развития АГ и почечных осложнений [11, 12].

Цель исследования – изучить влияние гена ангиотензин-превращающего фермента (г-АПФ) на риск развития и прогрессирования почечной дисфункции и ХПН у пациентов с первичной АГ.

Материалы и методы

Исследованы 112 пациентов, страдающих первичной АГ, из них мужчин – 34 (30,4 %), женщин – 78 (69,6 %), средний возраст больных составил $49,3 \pm 12,3$ года. Средняя длительность первичной АГ составила $8,3 \pm 7,2$ года.

Проводился генетический анализ делеционного полиморфизма г-АПФ, который осуществлялся методом полимеразной цепной реакции. Для оценки состояния микроциркуляторного русла почек определялась активность плазматического ренина (АПР) путем радиоиммунологического анализа с центрифугированием в ледяной воде при температуре 4 °С. Определялся уровень интрагломерулярного давления (иГД). Величина иГД установлена по приближенной оценке путем использования формулы Wintona в модификации Ота Шюк (1981). Фильтрационная способность почек оценивалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая рассчитывалась по формуле Modification of Dieting in Renal Disease (MDRD).

Математическая обработка данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием статистического пакета Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических значений (M), ошибки средней ($M \pm m$), коэффициента корреляции (r) и ошибки среднего коэффициента корреляции (m_r). Достоверность различий рассчитана по критерию t Стьюдента. Для оценки степени риска развития события использовался логистический регрессионный анализ.

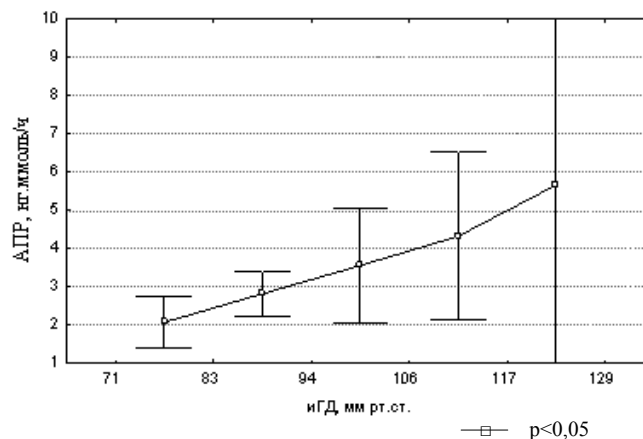
Результаты и обсуждение

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от полиморфизма г-АПФ. В 1-ю группу с II-генотипом г-АПФ вошло 26 пациентов с длительностью АГ $14,2 \pm 9,7$ года; средний возраст больных составил $51,2 \pm 11,0$ года. Во 2-ю группу с ID-генотипом вошло 44 пациента с длительностью АГ $8,5 \pm 5,6$ года, средний возраст больных – $51,2 \pm 13,8$ года. В 3-ю группу с DD-генотипом вошло 42 пациента, длительность АГ составила $4,4 \pm 3,7$ года; средний возраст больных – $46,2 \pm 10,9$ года.

В исследуемой когорте больных выявлено, что снижение фильтрационной способности, нарушение микроциркуляции почек зависят от варианта генотипа г-АПФ. Для пациентов с II-генотипом АПР составила $1,8 \pm 0,4$ нг/ммоль/ч против $1,9 \pm 0,2^{**}$ у пациентов с ID-генотипом и против $4,2 \pm 0,3^{**/*1}$ нг/ммоль/ч у пациентов с DD-генотипом г-АПФ. Для пациентов с II-генотипом СКФ составила $103 \pm 4,3$ мл/мин против $87,6 \pm 1,7^{**}$ у пациентов с ID-генотипом и против $74,9 \pm 1,8^{**/*1}$ мл/мин у пациентов с DD-генотипом г-АПФ. Для пациентов с II-генотипом иГД составила $76,9 \pm 0,7$ мм рт. ст. против $85,5 \pm 0,8^{**}$ у пациентов с ID-генотипом и против $94,7 \pm 2,1^{**/*1}$ мм рт. ст. у пациентов с DD-генотипом г-АПФ (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – по отношению к группе с II-генотипом; *¹ – $p < 0,01$ – по отношению к группе с ID-генотипом).

При повышении удельного веса D-аллеля в изучаемой когорте пациентов с первичной АГ происходит снижение СКФ, которое достигает самых низких показателей при гомозиготном варианте по D-аллелю генотипа г-АПФ. В группе пациентов с II-генотипом лишь $14,9 \pm 0,09$ % (4 чел.) имеют уровень СКФ ниже 80 мл/мин; при нарастании веса D-аллеля (ID-генотип) уровень СКФ ниже 80 мл/мин имеют уже $25,9 \pm 0,09$ % (12 чел.), и в группе высокого генетического риска (DD-генотип) СКФ ниже 80 мл/мин имеет абсолютное большинство $73,9 \pm 0,89$ % (31 чел.) пациентов. При этом процент пациентов с сохранной фильтрационной функцией прогрессивно снижается с $83,9 \pm 0,1$ % (в группе гомозиготных по I-аллелю) до $25,9 \pm 0,09$ % (в группе гомозиготных по D-аллелю). Разница в процентах распределения пациентов в зависимости от СКФ является достоверной при $p < 0,05$.

Полученные данные позволили предположить наличие генетической детерминации степени снижения почечной функции при первичной АГ. В условиях системного повышения уровня АД включаются механизмы, направленные на сохранение адекватного уровня гломерулярного давления и максимально длительного поддержания нормальной фильтрационной способности. Эти процессы сопровождаются активным включением юкта-гломерулярного аппарата (ЮГА) почек, что приводит к повышению АПР. СКФ у пациентов с АПР меньше $2,5$ нг/ммоль/ч достоверно выше, чем у пациентов с АПР выше $2,5$ нг/ммоль/ч (СКФ, мл/мин $98,1 \pm 2,7$ против СКФ, мл/мин $82,5 \pm 1,5$, $p < 0,01$). В свою очередь рост АПР ассоциируется с повышением гломерулярного давления (рисунок).



Повышение гломерулярного давления в зависимости от АПР

На основании вышеизложенного разработаны критерии для групп генетического риска по раннему развитию и прогрессированию гипертонической нефропатии, исходя из варианта генотипа г-АПФ.

Группа низкого генетического риска характеризуется гомозиготным вариантом по I-аллели полиморфизма г-АПФ. Основными характеристиками данной группы являются нормальная и высокая СКФ ($103,01 \pm 4,26$ мл/мин), низкая и нормальная АПР ($1,83 \pm 0,3$ нг/ммоль/ч), нормальный уровень иГД ($76,9 \pm 0,7$ мм рт. ст.), более длительное течение первичной АГ без проявлений гипертонической нефропатии ($14,2 \pm 1,9$ лет).

Группа умеренного (среднего) генетического риска характеризуется гетерозиготным вариантом полиморфизма гена АПФ. Основными характеристиками данной группы являются нормальная и умеренно сниженная СКФ ($87,65 \pm 1,77$ мл/мин), нормальная и относительно высокая АПР ($1,94 \pm 0,25$ нг/ммоль/ч), нормальный и относительно повышенный уровень иГД ($85,5 \pm 0,8$ мм рт. ст.), более короткое течение первичной АГ без проявлений гипертонической нефропатии ($8,54 \pm 0,84$ года).

Группа высокого генетического риска характеризуется гомозиготным вариантом полиморфизма гена АПФ по D-аллели. Основными характеристиками данной группы являются сниженная СКФ ($74,97 \pm 1,8$ мл/мин), высокая АПР ($4,17 \pm 0,33$ нг/ммоль/ч), высокий уровень иГД ($94,7 \pm 2,1$ мм рт. ст.), минимальная длительность первичной АГ без проявлений гипертонической нефропатии ($4,35 \pm 0,58$ года).

При проведении логистического регрессионного анализа установлено, что риск развития (РР) ХБП при первичной АГ растёт с увеличением количественных значений таких ФР, как и ГД, мм рт. ст., $[(\exp(-5,055 \cdot \text{иГД})/1 + \exp(-5,055 \cdot \text{иГД})) \cdot 100]$; АПР, нг/ммоль/ч, $[(\exp(-1,38 \cdot \text{АПР})/1 + \exp(-1,38 \cdot \text{АПР})) \cdot 100]$; длительность АГ, лет, $[(\exp(0,25 \cdot \text{длительность АГ})/1 + \exp(0,25 \cdot \text{длительность АГ})) \cdot 100]$, и зависит от варианта генотипа г-АПФ, балл, $[(\exp(-3,2 \cdot \text{г-АПФ})/1 + \exp(-3,2 \cdot \text{г-АПФ})) \cdot 100]$.

Данный метод прогнозирования обеспечивает интегральный подход к оценке РР ХПН при первичной АГ. Он охватывает параметры микроциркуляции почек, генетические и традиционные ФР, которые каждый в отдельности и в совокупности оказывают влияние на развития ХБП и ХПН при первичной АГ.

Из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Наличие D-аллеля г-АПФ является неблагоприятным ФР развития и прогрессирования ХБП. При DD-генотипе г-АПФ вероятность развития ХПН (снижения СКФ менее 60 мл/мин и/или повышения уровня креатинина выше 170 мкмоль/л) достигает 50 %.

2. Снижение АПР менее 2,5 нг/ммоль/ч позволяет уменьшить риск развития ХПН до 10 %, а снижение уровня иГД ниже 85 мм рт. ст. позволяет уменьшить риск развития ХПН до 30 %.

3. Выделение групп разной степени риска развития ХБП при первичной АГ является перспективным способом профилактики ХПН. Раннее выявление генетических особенностей, определение состояния микроциркуляторного русла почек, длительности течения первичной АГ позволяет выделять группы разной степени риска и выявлять лиц с высокой предрасположенностью к развитию и прогрессированию гипертонической нефропатии и ХПН.

Литература

1. Stam F., van Guldener C., Becker A. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. № 17 (2). P. 537–545.
2. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. № 17 (2). P. 2034 – 2047.
3. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in Chinese patients with end-stage renal disease secondary to IgA nephropathy / H.D. Huang [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). 2010. № 123(22). P. 3238 – 3242.
4. The presence of PAI-1 4G/5G and ACE DD genotypes increases the risk of early-stage AVF thrombosis in hemodialysis patients / Y. Güngör [et al.] // Ren. Fail. 2011. № 33(2). P. 169 – 175.
5. Hildebrandt F. Genetic kidney disease // Lancet. 2010. № 375. P. 1287 – 1295.
6. Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism / S. Ozen [et al.] // Am. J. Kidney Dis. 1999. № 34 (1). P. 140 – 145.
7. Proteinuria syndrome and mechanisms of proteinuria / K. Tryggvason [et al.] // N. Engl. J. Med. 2006. № 354. P. 1387 – 1401.
8. Chada V., Alon U.S. Hereditary renal tubular disorders // Semin. Nephrol. 2009. № 29. P. 399 – 411.
9. Harris P.C., Homer W. Smith. Award: insight into the pathogenesis of polycystic kidney disease from gene discovery // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. № 20. P. 1188 – 1198.
10. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis – a review / M.M. Lowik [et al.] // Eur. J. Pediatr. 2010. № 168. P. 1291 – 1295.
11. Хурс Е.М. Влияние избыточной массы тела на особенности раннего ремоделирования сердца у женщин с артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. № 2. С. 16 – 20.
12. Sudden death and associated factor in a historical cohort of chronic haemodialysis patients / S. Genovesi [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. № 24. P. 2529 – 2536.