УДК 61.616.6

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

[1]Седашкина О.А., [1]Куликова Н.И., [2]Маковецкая Г.А., [2]Печкуров Д.В.

[1]ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, e-mail: sedashkina@inbox.ru, zgvped@sokb.ru;

[2]ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: gmakovetskaya@yandex.ru, dmpechkurov@yandex.ru

В обзоре освещаются молекулярно-генетические механизмы, определяющие ключевые события прогрессирования хронической болезни почек. Представлены данные исследований полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, определяющих особенности течения заболевания. Отечественные и зарубежные исследования показывают, что частота встречаемости различных аллелей генов, кодирующих синтез этих веществ, варьируется в разных популяциях. Эволюция современного понимания клеточных и молекулярных механизмов формирования и прогрессирования хронической болезни почек может предоставить улучшение диагностики с выделением групп риска по развитию заболевания и персонификацию терапии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дети, прогрессирование, генетические факторы, фармакогенетика, нефропротективная терапия

MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF PROGRESSION OF CHRONIC RENAL DISEASE AT CHILDREN (REVIEW)

[1]Sedashkina O.A., [1]Kulikova N.I., [2]Makovetskaya G.A., [2]Pechkurov D.V.

[1]GBUZ «Samara Regional Clinical Hospital V.D. Seredavina», Samara, e-mail: sedashkina@inbox.ru, zgvped@sokb.ru;

[2]GBOU VPO «Samara State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: gmakovetskaya@yandex.ru, dmpechkurov@yandex.ru

The review highlights the molecular genetic mechanisms that determine key events in the progression of chronic renal disease. Presents research data on gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system, defining features of the disease. Domestic and foreign studies show that the frequency of different alleles of genes encoding the synthesis of these substances varies in different populations. The evolution of the modern understanding of the cellular and molecular mechanisms of formation and progression of chronic renal disease can provide improvement with detection of risk groups for the development of the disease and the personalization of therapy.

Keywords: chronic renal disease, children, progressing, genetic factors, pharmacogenetics, nephroprotective therapy

Нарушение ренальной гемодинамики является одним из механизмов прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Основным регулятором артериального давления является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [11, 14].

Функциональная активность РААС определяется уровнем ангиотензина II (АТII). Активация АТ II может происходить как с помощью ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), так и с помощью химаз [10, 13]. При повышенной экспрессии генов, регулирующих РААС, регистрируется повышенная активность АТ II, занимающего ключевое положение в формировании нефросклероза [27].

Генетическая предрасположенность к развитию и прогрессированию ХБП зависит от множества генов, что создает условия для сложных молекулярно-генетических взаимодействий [5, 14]. При единодушном признании роли генетических факторов, как ведущих в генезе формирования и прогрессирования ХБП [22, 21, 19], не ясно, всегда ли однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих белки, регулирующие процессы воспаления и регулирующие кровоток в почках, обуславливают неблагоприятный прогноз при нефропатиях. При этом различные исследования в области артериальной гипертензии, формирования и прогрессирования ХБП касаются однонуклеотидных полиморфных мутаций генов РААС, так как, вероятно, имеют похожие патогенетические истоки [1].

Частота встречаемости полиморфизмов генов РААС различна в различных популяциях. Ген АПФ (ACE) наиболее изучен, наличие D-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего (от 14 до 50%) и тканевого АПФ, а вот мнения авторов о связи I/D-полиморфизма гена АПФ с уровнем АД неоднозначны [16, 36]. Не найдено доказательств влияния I/D-полиморфизма гена АПФ на уровень систо-

лического АД и диастолического АД [31]. Риск развития протеинурии и АГ у детей в 3 раза выше при наличии генотипа D/D гена ACE [32]. Активность АПФ в плазме крови возрастает пропорционально числу аллелей гена, причем повышение АД происходит не всегда [12].

Клинический интерес представляют полиморфизмы ангиотензиногена в 235-м кодоне (M235T) и в 174-м кодоне (T174M). Наличие 235T-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем ангиотензиногена в сыворотке крови, выявлена положительная корреляция между 235T-аллелем и АГ [36, 33, 23, 14]. Известно более 16 полиморфизмов гена рецептора ангиотензина II первого типа (AGTIIR 1-го типа), некоторые из них: A1166C и A-153G – связаны с функциональной активностью рецепторов в клетке. Выявлена связь 1166C-аллеля с развитием диабетической нефропатии, прогрессированием тубуло-интерстициального нефрита (ТИН), исходом в ХПН, артериальной гипертензией [27, 33, 25].

В работе Барановой А.В. установлена сопряженность генов РААС с возникновением ТИН и нарушением магниевого обмена [2]. Показано, что дети с оксалатным диатезом составляют группу повышенного риска по развитию дисметаболической нефропатии и ТИН при наличии у них аллеля D гена АПФ, аллеля T гена ангиотензиногена в 174 положении и аллеля C ангиотензиногена в 235 положении.

В некоторых работах показано, что раннее начало АГ и альбуминурии ассоциировано с аллелями AA гена AGTIIR1 (A-153G). Т.В. Белянской выявлены ассоциативные связи между развитием стероидзависимой формой хронического гломерулонефрита и аллелем D гена ACE ($p = 0,02$) [8, 4, 14].

В последние годы интерес представляют рецепторы 2-го типа ангиотензина II. Предположительно эффекты активации рецепторов 2 типа AGTII противоположны эффектам активации рецепторов 1 типа AGT II, и их активация может явиться существенным прорывом в нефропротективном воздействии и профилактике ХБП.

Полиморфизм гена альдостерона (CYP11B2 – 344T) ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активности в плазме, эксперименты на животных свидетельствуют о том, что альдостерон стимулирует синтез коллагена в сердце и сосудах [30]. Y. Frishberg et. al. (1998) показали, что ХПН развивается в исходе гломерулонефрита, ТИН и поликистозной дисплазии почек чаще у носителей D/D аллелей гена ACE [24]. K.T. Woo et. al. (2004) провели похожее исследование у больных IgA-нефропатией и получили аналогичные результаты [37].

Определение генетических маркеров важно не только для определения прогноза естественного течения заболевания почек, но и для выбора персонализированной схемы лечения. Учитывая связь D/D-генотипа АПФ (ACE) с высоким уровнем циркулирующего и тканевого АПФ, можно предположить большую эффективность терапии ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРАII) у носителей этого аллеля [7, 33]. Результаты ранее проведенных исследований указывают на недостаточный нефропротективный эффект ингибиторов АПФ у больных с D/D аллелями ACE, у таких пациентов наблюдается более быстрое прогрессирование ХБП [26, 10].

В настоящее время активно обсуждается вопрос использования комбинации ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов 1 типа ангиотензина II. Некоторые авторы высказывают опасение возможностью развития побочных эффектов: гиперкалиемии и сердечно-сосудистых осложнений. Е.С. Камышева с соавт. (2005) предлагают использовать комбинацию ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II при D/D-варианте гена ACE, в результате чего снижение АД и протеинурии происходит к 6–12 мес. Эффект данной комбинации препаратов у пациентов – носителей I/D и I/I -аллелей гена ACE – развивался к 1–3 месяцам терапии [6].

Y. Frishberg et. al. (1998) изучили нефропротективное влияние ингибиторов АПФ у пациентов с гломерулонефритом в зависимости от наличия у них полиморфных аллелей гена ACE (D/I). Длительно проводимая терапия ингибиторами АПФ пациентов с гломерулонефритом и D/D аллелями ACE не приносила ожидаемый эффект, в то время как у пациентов с D/I или I/I аллелями гена ACE регистрировалось достоверное снижение протеинурии и улучшение показателей СКФ. Кроме того, комбинация ингибиторов АПФ и β2-адреноблокаторов (эналаприл + атенолол) у пациентов с D/D аллелями ACE существенно не влияла на уровень протеинурии и СКФ [24].

Итальянские ученые G. Remuzzi, W. Perico (2002) предлагают добавлять в схему нефропротективной терапии антагонисты альдостерона для увеличения нефропротекции, но это может увеличить опасность развития гиперкалиемии [35].

Особый интерес представляют лекарственные средства нового класса – омапатрилат и илепатрил, механизм действия которых заключается в ингибировании нейтральной эндопептидазы и АПФ. Вследствие этого лекарственный препарат активирует множество эндогенных сосудорасширяющих пептидов и подавляет образование ангиотензина II.

Заключение

Наряду с этиологическими и патогенетическими механизмами воспалительного процесса полиморфизм генов РААС определяет особенности клинического течения заболевания и развитие нефросклероза. Частота встречаемости различных аллелей генов РААС варьируется в различных популяциях, поэтому важны региональные исследования.

Актуально изучение клинико-генетических особенностей ХБП с целью понимания патогенетических механизмов формирования нефросклероза и улучшения превентивных мероприятий. Исследование полиморфных маркеров генов, кодирующих белки-регуляторы и рецепторы ренин-ангиотензиновой системы, позволяет выявить группы больных с повышенным риском развития прогрессирования патологического процесса, АГ и сердечно-сосудистых осложнений. Генетические исследования могут стать основой для персонализации заболеваний почек.

Список литературы

1. Баранов А.А. Клинические рекомендации по педиатрии. – М., 2005. – С. 107–112.

2. Баранова А.В. Прогностическое значение полиморфизма генов вазоактивных систем и концентрации магния при тубулоинтерстициальных поражениях почек у детей дошкольного возраста: Автореф. дис. …канд. мед. наук. – Иваново, 2013. – 18 с.

3. Белянская Т.В. Дифференцированный подход к ведению больных хроническим гломерулонефритом с учетом генетической предрасположенности: Автореф. дис. …канд. мед. наук. – Москва, 2007. – 27 с.

4. Игнатова М.С., Длин В.В., Новиков П.В. Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: Руководство для врачей. – М.: Оверлей, 2014. – 348 с.

5. Камышева Е.С., Кутырина И.М., Носиков В.В., Швецов М.Ю. Значение полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов в оценке клинических особенностей хронического гломерулонефрита. Тер. архив 2005. – № 6. – С. 16–20.

6. Кутырина М.И. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при первичных поражениях почек и диабетической нефропатии. Consilium Medicum 2002; 4 (7): 331–333.

7. Литовкина О.Н. Анализ ассоциаций полиморфизма генов вазоактивных гормонов с формированием хронического гломерулонефрита: Автореф. дис. …канд. биол. наук. – Белгород, 2011. – 21 с.

8. Мустафина О.Е., Тхаркахова З.Н., Бикмеева А.М. и соавт. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и риск мультифакториальных заболеваний. Мед. генетика 2002; 1 (5): 212-220.

9. Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза. Обзор литературы//Нефрология и диализ. – 2005. – № 2. Том 7. – 11 с.

10. Приходина Л.С. Клинические и генетические закономерности прогрессирования стероид-резистентного нефротического синдрома у детей и эффективность иммуносупрессивной терапии: Автореф. дис. …док. мед. наук. – Москва, 2012. – 47 с.

11. Сивоус Г.К., Горашко Н.М., Носиков В.В., Касаткина Э.П. Влияние полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента на антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1 у молодых больных с диабетической нефропатией. Молекулярная медицина 2004; 1: 42–47.

12. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества) // Нефрология и диализ. – 2008. – № 10. – С. 35–43.

13. Шадрина М.М., Сломинский П.А., Милосердова О.В., Перова Н.В., Лимборская С.А. Анализ полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца в московской популяции. Генетика 2001; 37 (4): 540–544.

14. Шарнова Ж.П., Цыгин А.Н., Тихомиров Е.Е. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при нефротическом синдроме у детей. Обзор литературы. Журнал «Нефрология и диализ». – 2006. – Т. 8, № 3.

15. Baldwin D.S. Chronic glomerulonephritis. Nonimmunological mechanism of progressive glomerular damage. Ibid 1982; 21: 109–120

16. Brenner B.M. Haemodynamically mediated glomerular injuri and the progressive nature of kidney disease. Kidney Int 1983; 23: 647–655.

17. Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intakte and the progressive nature of kidney disease: the role of haemodynamically mediated glomerular injuri in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis. N Engl J Med 1982; 30: 652–659.

18. Buraczynka M., Grzebalska A.M., Spasiewicz D., Orlowska G. Ksiazek A. Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system of interstitial nephritis. Ann Univ Mariae Curie Sclodowska (Med) 2002; 57 (2): 330–336.

19. Frishberg Y., Becker-Cohen R., Halle D., Feigin E., Eisenstein B. et al Genetic polymorfisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. Kidney Int 1998; 54: 1843–1849.

20. Gumprecht J., Zychma M.J., Grzeszczak W., Zukowska-Szczechowska E. and the End-Stage Renal Disease Study Group. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T-polymorphisms: Risk of chronic renal failure. Kidney Int 2000; 58: 513–519.

21. Hori C., Harioka M., Yoshikawa N., Tsuzuki K., Yohida Y., Yoshicka K., Fujisawa K., Tsukahara H., Ohshima Y., Mayumi M. Significance of ACE-genotypes and medical treatments in childhood focal glomerulosclerosis. Nephron 2001; 88: 313–319.

22. Jacobsen P., Tarnow L., Carstensen B., Hovind P., Poirier O., Parving H. Genetic Variation in the Renin-Angiotensis System and Progression of Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2005; 14: 2843–2850.

23. Lovati E., Richard A., Frey B.M., Frey F.J., Ferrari P. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in endstage renal disease. Kidney Int 2001; 60: 46–54.

24. Luther Y., Bantis C., Ivens K., Kolb-Bachhofen V., Heering P. Effects of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system on focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Blood Press Res 2003; 26 (5–6): 333–337.

25. Navis G., Van Der Kleij F.G., De Zeeuw D., De Jong P.E. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects. Circulation 1995; 91: 2933–2942.

26. Oktem F., Sirin A., Bilge I., Emre S., Agachan B., Turgau I. ACE I/Dgene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19: 384–389.

27. Remuzzi G., Perico W. Routine renin-angiotensine system blockade in renal transplantation? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2002. – Vol 11. – № 1, – Jan. – P. 1–10.

28. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An I/D-polymorphism in the ACE-gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest 1990; 86: 1343–1346.

29. Woo K.T., Lau Y.K., Choong L.H., Tan H.B., Fook-Chong S., Tan E.K., Yap H.K., Wong K.S. Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in IgA-nephropathy. Nephrology (Carlton) 2004; 9 (5): 304–309.