

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ВЫСОКОРЕНИНОВОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

²Веснина Н.С., ¹Емельянова Ю.А., ¹Вишнева К.А., ¹Гекман Е.В., ¹Орлова М.Д.,
¹Лившиц Я.В., ¹Бычина Е.Ю., ¹Вишнева Е.М.

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, e-mail: e.m.vishneva@mail.ru;

²ГАУЗ Свердловской области «Городская клиническая больница № 14», Екатеринбург, e-mail: vesninans@mail.ru

В данном исследовании представлен клинический случай артериальной гипертензии у пациента молодого возраста с неуспешным эмпирическим подбором антигипертензивной терапии. Цель работы – изучить возможности современной генетической лабораторной диагностики для индивидуального подбора терапии при первичной верификации диагноза и определения тактики лечения. Проанализирован клинический случай артериальной гипертензии у пациента молодого возраста. Изучено 18 литературных источников, подобранных в электронных открытых базах Scopus, PubMed, eLibrary, из них 12 включены в список литературы. Генетическое исследование позволило выявить особенности механизмов развития АГ. В частности, полиморфизм 704 T>C, Met235Th, генотип C/C, встречающийся в российской популяции лишь в 20 %, может сопровождаться увеличением продукции ренина и ангиотензиногена. Исследование гормонального статуса позволило верифицировать высокорениновую форму артериальной гипертензии. Назначенная с учетом полученных данных терапия прямыми ингибиторами ренина, которые довольно редко применяются и не назначаются при эмпирическом выборе антигипертензивной терапии, привела к достижению целевых значений артериального давления. Ген GNB3 бета3 субъединица G-белка (гуанин-связывающий белок), ген AGTR2 рецептор 2-го типа для ангиотензина II у пациента оказался не подвержен мутации, что объясняло недостаточную эффективность ранее назначенной терапии блокаторами РААС. Таким образом, генетический анализ механизмов АГ занял ведущее место и определил дальнейшую тактику ведения пациента. Данный клинический случай демонстрирует, что генетические исследования играют важную роль в персонализированной медицине для пациентов с АГ, позволяя оптимизировать выбор и эффективность антигипертензивной терапии, особенно в случаях эссенциальной гипертензии и высокорениновой гипертензии.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, высокорениновая гипертензия, генетические исследования, антигипертензивная терапия.

THE ROLE OF GENETIC STUDIES IN DETERMINING THE TACTICS OF TREATMENT OF HIGH RENAL ARTERIAL HYPERTENSION

²Vesnina N.S., ¹Emelyanova Yu.A., ¹Vishneva K.A., ¹Gekman E.V., ¹Orlova M.D.,
¹Livshits Ya.V., ¹Bychina E.Yu., ¹Vishneva E.M.

¹Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, e-mail: e.m.vishneva@mail.ru;

²State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region City Clinical Hospital No. 14, Yekaterinburg, e-mail: vesninans@mail.ru

This study presents a clinical case of arterial hypertension in a young patient with unsuccessful empirical selection of antihypertensive therapy. Purpose of work: to study the possibilities of modern genetic laboratory diagnostics for individual selection of therapy at primary verification of diagnosis and determination of treatment tactics. Materials and methods: a clinical case of arterial hypertension in a patient of young age was analyzed. We studied 18 literature sources selected in electronic open databases such as Scopus, PubMed, eLibrary, 12 of them were included in the list of references. Results and discussion: genetic study allowed to reveal the peculiarities of mechanisms of AH development. In particular, polymorphism 704 T>C, Met235Th, genotype C/C, occurring in the Russian population only in 20 %, can be accompanied by an increase in renin and angiotensinogen production. The study of hormonal status allowed to verify the high-renin form of arterial hypertension. The therapy with direct renin inhibitors, which are rather rarely used and not prescribed in empirical choice of antihypertensive therapy, prescribed taking into account the obtained data, led to the achievement of target values of blood pressure. The gene GNB3 beta3 subunit of G-protein (guanine-binding protein), the gene AGTR2 type 2 receptor for angiotensin II in the patient turned out to be unaffected by mutation, which explained the insufficient efficacy

of previously prescribed therapy with RAAS blockers. Conclusion. Thus, genetic analysis of AG mechanisms took the leading place and determined the further tactics of the patient's management. This clinical case demonstrates that genetic studies play an important role in personalized medicine for patients with arterial hypertension, allowing to optimize the choice and efficacy of antihypertensive therapy, especially in cases of essential hypertension and high-renin hypertension.

Keywords: essential hypertension, high-renin hypertension, genetic studies, antihypertensive therapy.

Введение

Недавние достижения в сфере генотипирования и, в частности, в ряде крупномасштабных полигеномных исследований помогли разгадать генетическую основу артериальной гипертензии (АГ) [1]. Сложная сеть взаимодействующих путей, включающая почечные, нервные, эндокринные, сосудистые и другие механизмы, контролирует основные показатели артериального давления, такие как сердечный выброс и общее периферическое сопротивление. Множество генов в каждой из этих систем участвуют в специализированных функциях, регулирующих артериальное давление (АД). Результаты полигеномных исследований выявили более 100 полиморфизмов, связанных с фенотипами АГ [2]. АГ – сложное полиэтиологическое заболевание, на которое влияют различные генетические и экологические факторы. Ренин-альдостерон-ангиотензиновая система (РААС) участвует в регуляции АД и зависима от полиморфизмов гена AGT [3].

Исследования по молекулярной генетике АГ направлены на идентификацию локусов, участвующих в регуляции АД, обнаружение вариантов генов внутри выявленных локусов, связывание их с промежуточными фенотипами и в конечном итоге оценку их количественного влияния на уровень АД и их взаимодействия с основными факторами окружающей среды. На сегодняшний день ген ангиотензиногена (AGT) является одним из немногих генов-кандидатов, который был исследован с использованием множества статистических, клинических и биохимических стратегий. Ген AGT расположен на длинном плече 1 хромосомы (1q42-43) и состоит из 5 экзонов и 4 интронов. Описано около 15 полиморфных вариантов данного гена; одним из широко исследуемых является полиморфизм, приводящий к замене аминокислоты метионина (М) в 235-м положении на треонин (Т). Доказано, что взаимодействие между полиморфизмами М235Т и G-6А и уровнями ангиотензиногена в плазме указывают на путь, по которому локус AGT может быть вовлечен в эссенциальную гипертензию [3]. Целью дополнительных исследований являлся анализ других вариантов AGT (С-532Т, G-6А), которые могут отвечать за регуляцию экспрессии генов и, следовательно, за генерацию AGT. Анализ связей показал, что полиморфизм С-532Т влияет на вариабельность AGT в плазме более существенно, чем вариант G-6А. На основании ряда исследований было определено, что генетическая основа РААС при АГ может дать нам новые и более специфичные фармакологические средства и возможность индивидуализировать антигипертензивную терапию [4].

В процессе изучения генетических маркеров формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) важно применение полученных результатов и их активное внедрение в рутинную практику. Своевременное и оправданное назначение генетических исследований занимает особое место в ведении пациентов с выявленными на ранней стадии ССЗ, в том числе АГ, и помогает в решении многих диагностических и терапевтических задач [5]. На основе генетических данных врачи могут предложить индивидуальный подход к лечению ГБ. Некоторые люди могут иметь гены, которые делают их более подверженными артериальной гипертонии, и им может быть рекомендовано начать с лекарственной терапии с более низкими дозами или с альтернативными препаратами. Другие пациенты могут иметь гены, которые указывают на более высокую эффективность определенных лекарственных препаратов, и им могут быть назначены определенный препарат или комбинация лекарственных средств.

Генетика также может использоваться для прогнозирования риска развития осложнений ГБ, таких как сердечные заболевания, острые нарушения мозгового кровообращения или осложнения нефрологического характера. Некоторые генетические маркеры могут быть связаны с повышенным риском развития этих осложнений, и эта информация может помочь врачам в принятии решения о необходимости дополнительных исследований или более интенсивного лечения. Однако стоит отметить, что генетические исследования являются только одним из аспектов в лечении гипертонической болезни [6]. Всегда необходимо принимать во внимание и другие факторы, такие как образ жизни, диета, физическая активность и лекарственная терапия, для эффективного контроля артериального давления и предотвращения осложнений [7, 8].

Цель исследования – изучение возможностей современной генетической лабораторной диагностики в выявлении особенностей течения АГ и индивидуальном подборе терапии при первичной верификации диагноза и определении тактики лечения на примере клинического случая АГ в молодом возрасте.

Материалы и методы исследования

Проанализирован клинический случай АГ у пациента молодого возраста, изучены возможности генетических исследований в подборе антигипертензивной терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациент М., 23 года, предъявлял жалобы на повышение АД до 160/100 мм рт. ст. на протяжении двух-трех лет без очевидных провоцирующих факторов, сопровождающееся умеренной слабостью. Со слов пациента, с возраста 20 лет впервые стал отмечать периодическое повышение АД до 160 и 100 мм рт. ст., выявляемое при случайных измерениях либо возникновении жалоб. Регулярно принимал по рекомендации врача по месту жительства эналаприл в дозе 20 мг на протяжении 6 месяцев, затем к терапии подключен небиволол

(небилет) 5 мг в сутки. На фоне проведенной терапии стабилизации АД не отмечал, сохранялось повышение АД (средние значения до 150 и 100 мм рт. ст.), эпизодическая головная боль. Значимым в анамнестических данных явилось отсутствие модифицируемых факторов риска АГ (курение, алкоголь, ожирение), физическая активность достаточная – регулярные аэробные нагрузки по 30–40 минут 3 раза в неделю (бег, интенсивная ходьба, плавание), сахарным диабетом не страдает. Профессиональные факторы риска, стрессовая нагрузка отсутствуют. Ранние сердечно-сосудистые события у родственников отрицал. Однако известно, что у отца артериальная гипертензия с молодого возраста. При проведении объективного осмотра: состояние удовлетворительное. Рост 193 см, вес 98 кг. ИМТ составил 26,31 кг/м².

Следует отметить, что при проведении объективного обследования пациента специфических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы и иных органов-мишеней АГ не выявлено. АД на приеме составило 160 и 100 мм рт. ст. Признаков гипертрофии миокарда, изменений сосудистого русла брахиоцефальной зоны, периферических артерий, почечных артерий, проявлений сердечной недостаточности не выявлено.

Проведено лабораторно-инструментальное обследование согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ [9].

При лабораторном обследовании: ТТГ* 2,12 мкМЕ/мл, пролактин 148 мМЕ/л, ФСГ* 4,93 мМЕ/л, ЛГ 8,4 мМЕ/л, тестостерон общий 19,1 нмоль/л, ЛПВП* 1,18 ммоль/л, ЛПНП* 2,93 ммоль/л, триглицериды 0,86 ммоль/л, холестерин 4,62 ммоль/л, ЛПОНП* 0,39 ммоль/л, индекс атерогенности составил 2,9. Клинически значимых отклонений не получено.

При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных сосудов стенозов и признаков атеросклероза не выявлено, ход сосудов правильный.

При ЭХОКГ обнаружена аномальная хорда в полости левого желудочка, КДР 5,4 см, КДО 141 мл, КСР 3,4 см, УО 94 мл, ФС 36 %, ФВ 65 %, диастолическая функция не нарушена.

При УЗИ органов брюшной полости, почек патологии не выявлено. При УЗИ щитовидной железы обнаружены диффузные изменения в ткани ЩЖ, коллоидные кисты в правой доле диаметром до 2 мм.

При проведении суточного мониторирования ЭКГ и АД верифицирована стабильная изолированная систолическая АГ 2 степени в течение суток, выраженная брадикардия в отдельные моменты времени с ЧСС 40 уд/мин, обращает внимание кратковременное повышение АД до 181 и 112 мм рт. ст. в 14:21 на фоне нагрузки (подъем до 5 этажа) и кратковременное понижение АД до 110 и 42 мм рт. ст. с 02:40 до 03:11; снижение диастолического АД ночью избыточное (overdipper), циркадный индекс 148 %, циркадный

индекс ЧСС в пределах нормы, в течение суток субмаксимальная ЧСС не достигнута (51 % от максимально возможной для данного возраста). Осмотр офтальмолога: гипертензивная ангиопатия сетчатки. ЭКГ – ритм синусовый, правильный, ЧСС 75 уд/мин. ЭОС не отклонена. Без очаговых изменений. Критерии гипертрофии ЛЖ не получены.

Таким образом, верифицирована стабильная АГ 2 степени, признаки поражения органов-мишеней (ангиопатия сетчатки) явились проявлением 2 стадии заболевания [9]. Признаков симптоматических АГ не выявлено, сделано заключение о ее эссенциальной этиологии.

На основании всех анамнестических, клинико-лабораторных данных был установлен диагноз: Гипертоническая болезнь 2 стадии, риск 3, 1 функциональный класс по классификации НУНА [9].

Пациенту даны рекомендации по немедикаментозной профилактике АГ [8].

Для уточнения механизмов формирования АГ пациенту было рекомендовано проведение генетического анализа [9].

По результатам генетического исследования у пациента выявлен повышенный риск ССЗ по ряду генов. Ген AGTR1 рецептор 1-го типа для ангиотензина II (полиморфизм 1166 A>C, генотип пациента A/C, частота в российской популяции 40 %), выявлена повышенная экспрессия гена и увеличение плотности рецепторов к ангиотензину II. Ангиотензин II взаимодействует с двумя клеточными рецепторами ангиотензина 1-го и 2-го типов, кодируемых, соответственно, генами AGTR1 и AGTR2. Рецепторы 1-го типа в большей степени отвечают за реакцию сердечно-сосудистой системы на действие ангиотензина II. Антагонисты рецепторов ангиотензина II применяются в качестве средств, снижающих давление. Многочисленные исследования показали, что частота генотипов A/C и C/C по маркеру A1166C гена AGTR1 достоверно выше в группах пациентов, страдающих гипертонией, чем в контрольной группе здоровых людей [10]. Ген AGT ангиотензиноген (полиморфизм 704 T>C, Met235Th, генотип пациента C/C, частота в российской популяции 20 %), выявлено повышение концентрации ангиотензиногена на 11 %, что, в свою очередь, ведет к увеличению содержания ангиотензина II и формированию артериальной гипертонии. Существует около 15 различных аллельных вариантов гена AGT. Ассоциация с развитием гипертонии показана для замены тимина (T) на цитозин (C) в позиции 704 последовательности ДНК гена AGT – данный участок называется генетическим маркером T704C. В результате такой замены в белке ангиотензиногене в позиции 235 аминокислотной последовательности происходит замещение аминокислоты метионина на триптофан (Met235Thr), а также повышается базальный уровень транскрипции гена. Из-за этого у людей с генотипом C/C в плазме увеличивается концентрация ангиотензиногена на 10–20 %, по сравнению с генотипом

T/T [11]. Ген AGT ангиотензиноген (полиморфизм 521 C>T (Thr174Met), генотип пациента C/T, частота в российской популяции 20 %), повышен риск артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Ген NOS3 синтаза окиси азота (полиморфизм 786 T>C, генотип пациента C/T, частота в российской популяции 40 %), выявлено снижение активности гена NOS3 и формирующийся в результате этого недостаток NOS, что является причиной снижения синтеза и высвобождения оксида азота и дисфункции эндотелия. Данные отклонения могут служить основой для развития ИБС и острого коронарного синдрома. Ген NOS3 синтаза окиси азота (полиморфизм 894 G>T (Glu298Asp), генотип пациента G/T, частота в российской популяции 35 %), выявлен повышенный риск артериальной гипертензии при сочетании с дополнительными факторами риска (дислипидемия, повышенное потребление соли и др.). Полиморфизм гена NOS3 по маркеру G894T также изучен в связи с физической активностью: люди с определенным генотипом лучше отвечают на физические тренировки. Кроме того что оксид азота – мощный сосудорасширяющий агент, вырабатываемый в ответ на физические нагрузки, он участвует в контроле функции скелетных мышц, усвоении глюкозы скелетными мышцами во время тренировки, в выработке митохондриями АТФ (аденозинтрифосфата – главного источника энергии). Все эти процессы могут модулировать мышечную силу. Было показано, что у женщин с генотипом T/T наблюдается больший прирост мышечной массы в ответ на специфические нагрузки, по сравнению с женщинами с аллелем G. Это означает, что носительницы аллеля G могут заниматься такого рода тренировками в целях общего укрепления здоровья, не рассчитывая на большой прирост мышечной массы. Информация о генотипе по гену NOS3 и ряду других генов поможет спортивному врачу и тренеру подобрать индивидуальную программу для тренировок с учетом генетических особенностей. [12].

С учетом вероятного опосредованного влияния на формирование АГ в молодом возрасте, а также с целью оценки рисков формирования сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней на генетическом уровне была проведена оценка других генов: ADD1 альфааддуктин – белок цитоскелета, участвующий в транспорте ионов через клеточную мембрану, CYP11B2 цитохром 11b2-альдостеронсинтаза – ген альдостерона, который принимает участие в регуляции обмена натрия и сосудистого объема и, кроме того, является стимулятором клеточной гипертрофии и фиброза в сердечно-сосудистой системе, ген GNB3 бета3 субъединица G-белка (гуанин-связывающий белок) – продукт гена, играющий важную роль в передаче сигналов внутрь клетки, ген AGTR2 рецептор 2-го типа для ангиотензина II-ген, кодирующий бета-2 адренорецепторы, возбуждение которых обеспечивает «тормозной» эффект, выражающийся в расширении сосудов (коронарных, скелетных мышц), расслаблении гладких мышц дыхательных путей. В печени происходит гликогенолиз и выход глюкозы в

кровь, усиливается также распад гликогена в скелетных мышцах. В указанных генах риски по формированию поражения органов-мишеней не выявлены.

После получения результатов исследования назначен регулярный прием азилсартана медоксомил + хлорталидон (эдарби-кло) 40+12,5 мг 1 раз в сутки с ведением дневника АД. Спустя 3 недели проведен плановый контроль, выявлена тенденция к снижению АД с недостижением его целевых значений (менее 130 и 80 мм рт. ст.). АД пациента составляло за период 1 неделя средние значения 140 и 90 мм рт. ст.).

На основании генетического исследования: АГТ (ангиотензиноген), полиморфизм 704 Т>С (Met235Th) и особенностей клинического течения, а именно молодой возраст пациента, резистентность к гипотензивной терапии, была предположена особая форма АГ: высокорениновая.

Для подтверждения возможной формы АГ было проведено обследование по определению ренина в крови. Полученный результат (уровень ренина сыворотки крови > 500 мкМЕ/мл) позволил установить данную форму АГ, и на основании этого к терапии был подключен алискирен (расилез) 300 мг утром – ЛС из группы ингибиторов ренина.

Через 4 недели достигнуто снижение АД до целевых значений (АД средние значения 120 и 80 – 125 и 85 мм рт. ст.).

При повторном приеме, спустя 3 месяца от начала лечения, эффективность терапии была верифицирована повторным проведением суточного мониторирования артериального давления: АД_{ср} 126/80 мм рт. ст. СИ 1.0 – достигнуты целевые значения.

К настоящему времени от момента первичного обращения пациента длительность наблюдения составила 3 года. В план ежегодных контрольных обследований пациента включены УЗИ сердца, СМАД, УЗИ почечных артерий согласно рекомендациям [10]. Проводимая терапия эффективна. Признаков поражения органов-мишеней не выявлено.

Выводы

1. Индивидуально подобранная антигипертензивная терапия согласно генетическим механизмам развития АГ у конкретного пациента позволила достичь главной цели лечения: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней – благодаря достижению целевого АД.
2. Исследования генетических механизмов АГ в современной кардиологии позволяют индивидуализировать диагностику и лечение.
3. Генетические исследования должны стать неотъемлемой частью диагностики сердечно-сосудистых заболеваний для оптимизации выбора тактики лечения.

*ТТГ – тиреотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

Список литературы

1. Delles C., Padmanabhan S. Genetics and hypertension: is it time to change my practice? // *Can J Cardiol.* 2013. Vol. 28, Is. 3. P. 296–304 DOI: 10.1016/j.cjca.2013.02.004.
2. Padmanabhan S., Aman A., Dominiczak A.F. Genomics of hypertension // *Pharmacol Res.* 2017. Vol. 121. P. 219–229. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.04.031.
3. Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии // *Российский кардиологический журнал.* 2021. № S1. С. 35-40.
4. Brand E., Ringel J., Sharma A.M. Role of the angiotensinogen gene for essential hypertension // *Herz.* 2000. Vol. 25, Is. 1. P. 15–25. DOI: 10.1007/BF03044120.
5. Фомченко Е.Н. Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии // *Проблемы здоровья и экологии.* 2009. № 2. С. 42–48.
6. Ермакова М.А., Портнова О.В., Портнова Е.В., Гришина Н.Т., Артамонова К.В., Хачатрян А.М. Генетические аспекты артериальной гипертензии // *Молодой ученый.* 2021. № 4. С. 109–113.
7. Качнов В.А., Колюбаева С.Н., Тыренко В.В. Исследование генетических факторов возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с риском развития внезапной сердечной смерти // *Гены и клетки.* 2020. Т. 15. № 2. С. 73.
8. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Потиевская В.И., Шупенина Е.Ю. Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023. Т. 2. № 7. С. 119–127. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3684.
9. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». 2020. 134 с.
10. Зотова Т.Ю., Кубанова А.П., Азова М.М., Аит Аисса Амира. Особенности клинического течения артериальной гипертензии в зависимости от полиморфного варианта гена AGTR1 // *Клиническая медицина.* 2017. Т. 95. № 5. С. 404–407.

11. Fajar J.K., Pikir B.S., Sidarta E.P., Saka P.N.B., Akbar R.R., Tamara F., Heriansyah T. The genes polymorphism of angiotensinogen (AGT) M235T and AGT T174M in patients with essential hypertension: A meta-analysis // Gene Reports. 2019. Vol. 16, Is. 6. P. 100421. DOI: 10.1016/j.genrep.2019.100421.
12. Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М., Хромова А.В., Бебякова Н.А. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17352> (дата обращения: 28.04.2024).