

Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ, СТРАДАЮЩИХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Республиканский Специализированный Центр Кардиологии МЗ РУз,
Лаборатория сердечной недостаточности и некоронарогенных заболеваний миокарда,
г. Ташкент, Узбекистан

Kurbanov R.D., Kurbanov N.A., Abdullayev T.A.

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM, THE CLINICAL COURSE AND THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE HEART AT THE UZBEK PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

Republican Specialized Center of Cardiology Ministry of Health of Uzbekistan,
Laboratory heart failure and noncoronary myocardial diseases,
Tashkent, Uzbekistan

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Изучение полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и их вклад в развитие и течение ДКМП, а также возможность ранней диагностики и дифференцированной фармакотерапии на ранних и развернутых стадиях этого заболевания является новым перспективным направлением медицинской генетики в целом, и кардиологии в частности. Цель. Изучение полиморфизма генов АПФ у больных ДКМП в узбекской популяции, особенностей клинического течения и процессов ремоделирования сердца в зависимости от генотипа, а также оценка эффективности лизиноприла у этих больных.

Материал и методы. Было обследовано 102 больных ДКМП узбекской национальности с ХСН II-IV ФК по NYHA. Помимо оценки общеклинического статуса с использованием теста шестиминутной ходьбы, ШОКС (в модификации Мареева), были проведены: ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ, ХМЭКГ, рентгенкардиометрия. Данные анализировались в зависимости от выявленного генотипа.

Результаты. Впервые был изучен I/D полиморфизма гена АПФ у больных ДКМП узбекской национальности. Показаны отличия клинических и инструментальных данных в зависимости от генотипа, выявлены неблагоприятные типы наследования генов. Отмечена высокая эффективность применения лизиноприла у категорий больных в зависимости от полиморфизма гена АПФ.

Ключевые слова: полиморфизм генов АПФ, дилатационная кардиомиопатия, узбекская национальность, лизиноприл.

SUMMARY

Background. The study of genes polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) and their contribution to development and clinical course of dilated cardiomyopathy (DCM), and the possibility of early diagnostics and differentiated pharmacotherapy in early and advanced stages of the disease, is a promising new area of medical genetics and cardiology research.

The aim. To study the genes polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) at DCM patients in the Uzbek population, to reveal the feature of heart remodeling depending on a genotype, and also an estimation of Lisinopril efficiency at these patients.

Material and methods. It has been surveyed 102 DCM patients of the Uzbek nationality, with II-IV classes by NYHA. Besides an estimation of the clinical status (test of six-minute walking, clinical status estimation score (in Mareev modification) it has been spent 12-lead ECG, EchoCG, Holter ECG, rentgenkardiometriya. These data were analyzed depending on the revealed genotype.

Results. For the first time we have studied the genes polymorphism at Uzbek DCM patients. It has been showed feature of clinical and instrumental data depending on genotype, and also revealed unfavorable types of gene inheritance. It has been noted a high efficiency of Lisinopril application at DCM patients depending on the ACE- genes polymorphism.

Keywords: ACE gene polymorphism, dilated cardiomyopathy, the Uzbek nationality, lisinopril.

Сведения об авторах:

Курбанов Рафшан Давлетович	Д.м.н., профессор, директор РСЦ Кардиологии МЗ РУз. Тел. +998712373816 (приёмная)
Курбанов Нурали Абдурахманович	К.м.н., руководитель лаборатории СН и НЗМ РСЦ Кардиологии МЗ РУз. Тел. +998946047387
Абдуллаев Тимур Атаназарович	Д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории СН и НЗМ РСЦ Кардиологии МЗ РУз. Тел. +998931813400
Ответственный за связь с редакцией: Цой Игорь Арсеньевич	М.н.с. лаборатории СН и НЗМ РСЦ Кардиологии МЗ РУз. 100052, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Осие, 12 Тел: +998 71 237 37 92, моб.: +99893 5936083, tsoigor@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важных задач медицинской генетики является изучение распространенности полиморфизма генов, которые вносят свой вклад в патогенез, развитие и прогрессирование ХСН. От полиморфизма генов зависит прогноз заболевания, а также возможность индивидуального подбора терапии у каждого конкретного больного. Более того, этот перспективный подход связан с возможной стратификацией генетического риска, определением тактики ведения и прогноза развития осложнений у пациентов еще до развития клинических проявлений.

В литературе последних лет опубликованы сообщения о взаимосвязи структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) с генотипом ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [1,2]. Эти работы касаются, в основном, больных ХСН ишемической этиологии. Представляет интерес тот факт, что по частоте генотипов АПФ имеются выраженные различия в популяции европеоидных и азиатских народов [3,4]. Более того, результаты исследований, проведенные в последние годы в этой области, противоречивы. Примерно одинаковое количество работ подтверждают или опровергают взаимосвязь I/D полиморфизма гена АПФ с дилатацией ЛЖ у больных ДКМП. При этом особенности распределения гена АПФ у больных ДКМП узбекской национальности ранее не изучались. Поэтому, на наш взгляд, весьма актуальным явилось изучение распределения I/D полиморфных маркеров гена ангиотензинпревращающего (АПФ) фермента с оценкой структурно-функционального состояния ЛЖ именно в этой популяции. Также мы изучали влияние ингибитора АПФ лизиноприла на параметры внутрисердечной гемодинамики в зависимости от полиморфизма гена АПФ у этих больных.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучить ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) со структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка и оценить влияние ингибитора АПФ лизиноприла на параметры внутрисердечной гемодинамики в зависимости от полиморфизма гена АПФ у больных узбекской национальности, страдающих дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 102 больных с ДКМП (39 женщин, 63 мужчин) II-IV функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (СН). Средний возраст пациентов составил $40 \pm 1,1$ лет (от 17 до 58 лет), давность заболевания составила $12,8 \pm 1,8$ месяцев. Помимо клинического осмотра всем больным проводилась электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях с использованием аппаратно-программного комплекса CardioLab+ (г. Харьков, Украина), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), рентгенокардиометрия с определением кардиоторакального индекса (КТИ). Клиническое состояние больных оценивали по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) [5]. Для оценки толерантности к физической нагрузке использовался тест с 6-минутной ходьбой [6]. Структурно-функциональное состояние миокарда определяли методом трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в В- и М-режимах на УЗИ-сканнере «Siemens VersaPro». Состояние диастолической функции была определена по максимальной скорости потока в период раннего наполнения (V_e), максимальной скорости потока в период позднего наполнения (V_a) и по соотношению максимальных скоростей потока в период раннего и позднего наполнения ЛЖ (V_e/V_a).

Забор крови, с целью определения полиморфизма гена АПФ, осуществлялся только после получения информированного согласия на участие в исследовании. Экстракцию ДНК проводили с использованием набора реагентов «Diatom DNA Pncr 200» лаборатории «Изоген» (Россия). Полиморфизм гена АПФ (I/D 287 в.р. intron 16) был исследован методом ПЦР на амплификаторе «Applied Biosystems» (USA) с использованием соответствующих праймеров. В качестве контрольной группы в исследование были включены 65 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 50 лет. Все больные находились на стандартной терапии сердечной недостаточности (СН) (иАПФ лизиноприл, диуретики, β -блокаторы, сердечные гликозиды, антагонисты альдостерона, антикоагулянты). Стартовая доза лизиноприла составила 2,5 мг с последующим титрованием до 10-20 мг/сут, среднесуточная доза лизиноприла в исследовании составила $9,7 \pm 0,4$ мг. Показатели внутрисердечной гемодинамики оценивали до и после 6- и 12- месячной (мес.) непрерывной терапии.

Диагноз ДКМП устанавливался в соответствии с критериями Рабочей группы ВОЗ по кардиомиопатиям 1995 г. [7].

Статистическая обработка полученных результатов про-

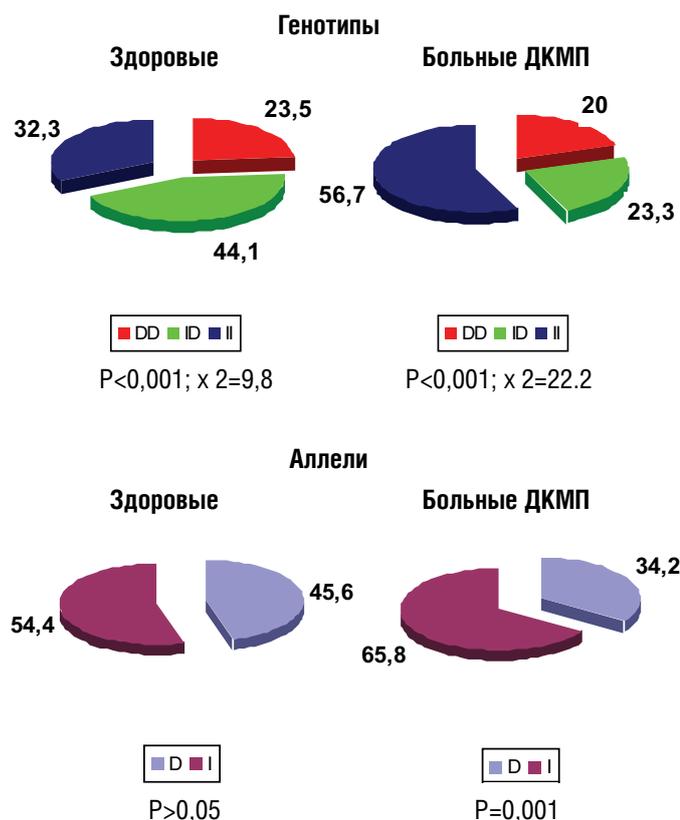
водилась с использованием пакета программ «Biostatistics for windows, версия 4,03». Межгрупповые различия оценивали с применением непарного теста Стьюдента. Статистически достоверными считали значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам исследования у 11(10,8%) больных был диагностирован II ФК СН, у 64 (62,7%) – III ФК СН, у остальных 27 (26,5%) пациентов – IV ФК СН, со средним значением $3,1 \pm 0,05$. Анализ частоты распределения генотипов показал, что у 24 (23,5%) пациентов выявлен DD (1-я группа), у 45 (44,1%) – ID (2-я группа), у 33 (32,3%) – II (3-я группа) генотипы ($p < 0,01$; $\chi^2 = 9,8$) (рис. 1). При этом, анализируя частоту встречаемости, аллель D был выявлен в 93 (45,6%) случаях, а I-аллель – в 111 (54,4%) случаях ($p > 0,05$).

В группе контроля генотипы и аллели были распределены следующим образом: DD-генотип был верифицирован у 12 (20%) здоровых, ID-генотип – у 14 (23,3%), II-генотип – у 34 (56,7%) ($p < 0,01$; $\chi^2 = 22,2$). При этом D-аллель выявлен в 41 (34,2%) случае, I-аллель – в 79 (65,8%) случаях ($p < 0,001$; $\chi^2 = 22,8$).

Рисунок 1. Распределение генотипов и аллелей I/D полиморфного маркера гена ACE у лиц узбекской национальности



В таблице 1 представлены особенности клинических данных исследованных нами больных в зависимости от полиморфизма гена АПФ.

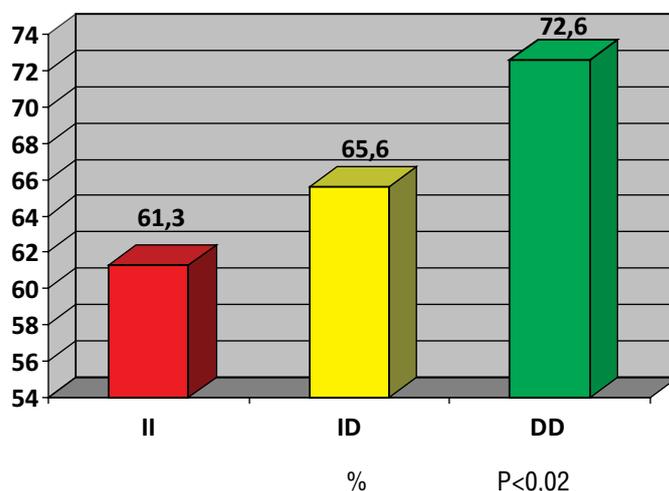
Из приведенной таблицы видно, что сравниваемые группы по возрасту, полу и длительности заболевания достоверно не различались. Отличия имелись по ТФН (длина проходной дистанции (ДПД) составила $198,3 \pm 16,1$ м, $233,4 \pm 12,4$ м

и $254,6 \pm 16,3$ м, соответственно) и по тяжести, где пациенты с DD генотипом имели более высокий ФК СН по сравнению с носителями ID и II генотипов.

При оценке структурно-функциональных показателей сердца обращает на себя внимание то, что больные 1-й группы (DD) характеризовались достоверными различиями по сравнению со 2-й и 3-й группами. Достоверно более значимые размеры сердца были отмечены также у больных с D-аллелем, находящегося как в гомозиготном, так и гетерозиготном положении, в сравнении с носителями I-аллеля (таблица 2).

Сравнительный анализ результатов ренгенкардиометрии показал, что у носителей DD-генотипа кардиоторакальный индекс (КТИ) были на 9,6% и 15,5% выше, чем у лиц с ID- и II-генотипами, что подтверждается эхокардиографическим исследованием (рис. 2).

Рисунок 2. Значение КТИ у больных ДКМП в зависимости от генотипа I/D полиморфного маркера гена АПФ



У носителей DD-генотипа отмечается преобладание КДР на 2,7% ($p > 0,05$) и 5,3% ($p = 0,03$), КСР ЛЖ – на 4,8% и 6,4% (оба $p > 0,05$), КДО – на 3,4% и 9,1% (оба $p > 0,05$), КСО – на 6,7% и 11,1% (оба $p > 0,05$), по сравнению с носителями ID- и II-генотипов, соответственно. При этом отмечаются различия в толщине стенок ЛЖ, т.е. у пациентов, имеющих D-аллель (DD- и ID-генотипом), толщина стенок ЛЖ достоверно была более выраженной по сравнению с носителями II-генотипа.

Как следствие, за счет разницы в конечно-диастолическом размере и толщине стенок ЛЖ у носителей DD, ММЛЖ преобладала на 4,4% ($p > 0,05$) и 17,1% ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами ID- и II-генотипами, соответственно. Во всех группах больных имелась диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. При анализе диастолической функции ЛЖ не было выявлено достоверных различий между показателями V_e и V_a . Однако у больных 1-й группы величина отношения V_e/V_a была на 4,3% и 14,2% ($p = 0,04$) больше, по сравнению со 2-й и 3-й группами, что свидетельствует о более выраженном нарушении диастолической функции ЛЖ у больных с генотипом DD.

Таким образом, у больных ДКМП с генотипом DD наблюдаются более выраженные деструктивные изменения миокарда, о чем свидетельствует более выраженное ухудшение систо-

Таблица 1. Параметры клинико-функционального статуса у пациентов ДКМП с различными генотипами I/D полиморфного маркера гена АПФ

Параметры	DD-подгруппа n=24 (I гр.)	P (I-II)	ID-подгруппа n=45 (II гр.)	P (II-III)	II-подгруппа n=33 (III гр.)	P (I-III)
Возраст на момент установления диагноза, (лет)	40,5±2,2 (16-57)	нд	39,9±1,7 (17-56)	нд	39,7±2,3 (20-57)	нд
Муж/жен, (%)	58,3/41,6	нд	55,5/44,4	нд	78,8/21,2	нд
Длительность болезни, месяцы	12,8±2,5	нд	12,9±2,5	нд	12,7±3,9	нд
АГ в анамнезе, n (%)	3 (12,5%)	нд	4(8,8%)	нд	4 (12,1%)	нд
ФК ХСН	3,3±0,07	0,05	3,05±0,08	нд	2,9±0,1	0,01
ДПД, метры	198,3±16,1	нд	233,4±12,4	нд	254,6±16,3	0,02
ШОКС, баллы	10,1±0,6	нд	10,3±0,4	нд	9,8±0,4	нд
САД, мм рт. ст.	110,2±4,8	нд	108,8±2,6	нд	105,6±2,4	нд
ДАД, мм рт. ст.	74,1±3,1	нд	71,7±1,6	нд	69,2±1,5	нд
ЧСС, уд в мин.	93,2±3,1	нд	90,1±2,6	нд	90,6±2,5	нд

Примечание:

АГ – артериальная гипертензия; ФК ХСН – функциональный класс ХСН; ДПД – длина пройденной дистанции; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; КТИ – кардиоторакальный индекс. P – достоверность различий между группами.

Таблица №2. Параметры эхокардиографии у пациентов ДКМП с различными генотипами I/D полиморфного маркера гена АПФ

Параметры	DD-подгруппа n=24 (I гр.)	P (I-II)	ID-подгруппа n=45 (II гр.)	P (II-III)	II-подгруппа n=33 (III гр.)	P (I-III)
МЖП, см	0,98±0,02	нд	0,98±0,03	0,04	0,9±0,02	0,01
ЗСЛЖ, см	1,07±0,02	нд	1,0±0,03	0,04	0,91±0,03	0,000
КДР, см	7,5±0,1	нд	7,3±0,1	нд	7,1±0,1	0,03
КСР, см	6,2±0,2	нд	5,9±0,1	нд	5,9±0,1	нд
КДО, мл	299,1±14,6	нд	288,7±13,6	нд	271,8±11,1	нд
КСО, мл	198,1±14,6	нд	184,9±11,4	нд	176,2±9,1	нд
ФВ, %	35,2±2,7	нд	35,9±1,6	нд	35,1±1,5	нд
ЛП, см	4,5±0,2	нд	4,5±0,1	нд	4,2±0,1	нд
ПЖ, см	3,4±0,3	нд	3,6±0,2	нд	3,3±0,2	нд
ММЛЖ, г	436,9±23,4	нд	417,9±17,4	нд	362,4±18,7	0,05
Ve	0,93±0,02	нд	0,8±0,05	нд	0,9±0,03	нд
Va	0,33±0,04	нд	0,32±0,02	нд	0,4±0,04	нд
Ve/Va	3,03±0,3	нд	2,9±0,2	нд	2,6±0,2	0,04

Примечание:

МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; МЛЖ – масса миокарда ЛЖ; Ve – скорость раннего диастолического наполнения; Va – скорость предсердного наполнения; Ve/Va – соотношение максимальных скоростей потока в период раннего и позднего наполнения ЛЖ. P – достоверность различий между группами.

лической и диастолической функции ЛЖ, увеличение массы миокарда и кардиоторакального индекса сравнительно с больными, имеющими ID- и II- генотипы.

Выявленные различия по ряду ЭхоКГ показателей у пациентов ДКМП с различными генотипами гена АПФ стали основанием для изучения эффективности иАПФ лизиноприла в зависимости от генотипа гена АПФ.

Эффективность лизиноприла определялась в зависимости от I/D-полиморфизма гена АПФ у 90 больных ДКМП, средним возрастом 40,4±1,2 лет, ю терапии – 12 месяцев. Больные в зависимости от носительства того или иного генотипа были разделены на 3 группы: 1-я группа – DD- гомозиготы (n=18), 2-я группа – ID-гетерозиготы (n=42), 3-я группа – II-гомозиготы (n=30).

6-месячная стандартная терапия СН с подключением лизиноприла у больных с разным полиморфизмом гена АПФ оказывала однонаправленное влияние на параметры ЭхоКГ, но в разной степени выраженности. У больных 1-й группы через 6 мес. терапии лизиноприлом отмечено более выраженное

уменьшение размеров левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с исходными значениями, о чем свидетельствует уменьшение КДР и КСР на 4% (p>0,05) и 8,1 % (p<0,05), КДО и КСО – на 4,9% и 13,6% (оба p>0,05), что отразилось в достоверном увеличении фракции выброса (ФВ) ЛЖ на 24,3% (с 31,3±1,7 до 38,9±2,6%; p=0,02). Кроме этого, было отмечено улучшение показателей диастолической функции ЛЖ в группе DD-генотипа в виде уменьшения отношения Ve/Va на 22,7% (с 3,03±0,3 до 1,9±0,1; p<0,01).

12-месячная терапия лизиноприлом у больных с генотипом DD привела к еще более выраженным изменениям систолической и диастолической функции ЛЖ. Так, ФВЛЖ увеличилась на 31,3% (до 41,1±1,1%; p<0,01), отношение Ve/Va уменьшилось на 45% (до 1,7±0,1; p<0,001). Во 2-й группе с D-аллелем в гетерозиготном (ID) состоянии также наблюдалось улучшение показателей как систолической, так и диастолической функции ЛЖ, выражающееся в увеличении ФВЛЖ на 12,1% (с 36,5±1,5 до 40,9±1,2%; p=0,04) и 11,2% (с 35,6±1,5 до 39,6±1,8%; p>0,05), что сопровождалось уменьшением отно-

Таблица №3. Параметры клиничко-функционального статуса и внутрисердечной гемодинамики в зависимости от генотипа I/D полиморфного маркера гена АПФ по итогам 6- и 12-месячной терапии лизиноприлом

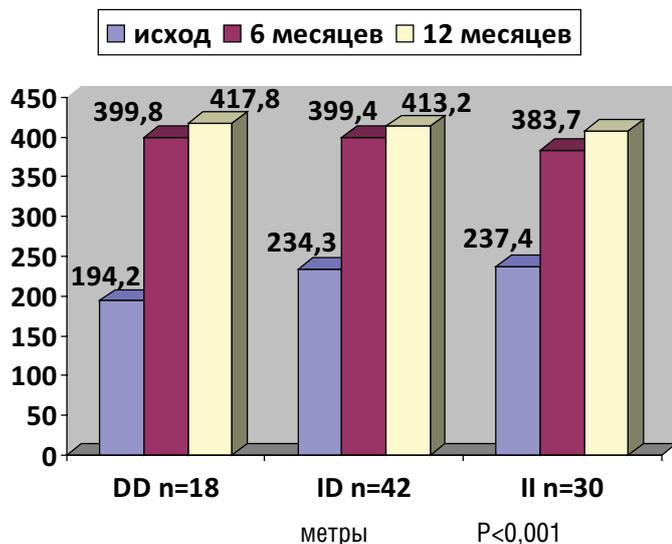
Параметры	Этапы	В целом по группе, n=90	DD n=18	ID n=42	II n=30
КДР, см	исходно	7,8±0,6	7,3±0,2	7,1±0,13	7,2±0,11
	6 месяцев	7,02±0,09	7,1±0,2	6,9±0,1	7,08±0,1
	12 месяцев	7±0,09	7,01±0,1	6,9±0,1	7,09±0,08
КСР, см	исходно	6,5±0,5	6,2±0,1	5,8±0,14	5,9±0,1
	6 месяцев	5,6±0,09	5,7±0,2	5,5±0,14	5,6±0,1
	12 месяцев	5,5±0,1*	5,4±0,1***	5,4±0,1**	5,5±0,1
КДО, мл	исходно	275±7,5	287,6±18,1	270,1±12	275,3±10,1
	6 месяцев	262,2±7,5	274±19,7	255±11,7	265,4±10,4
	12 месяцев	262±8,4	264,2±9,1	254,6±9,1	270,1±7,1
КСО, мл	исходно	179±6,05	198,2±14,2	171,8±9,9	178,1±8,7
	6 месяцев	159,5±6,2**	171,2±17,1	153,3±9,1	161,3±9,2
	12 месяцев	154±7,2**	159,3±8,1**	149,3±7,7**	158±5,9
ФВ, %	исходно	35,2±0,9	31,3±1,7	36,5±1,5	35,6±1,5
	6 месяцев	40,2±1,06***	38,9±2,6**	40,9±1,5*	39,6±1,8
	12 месяцев	42,6±1,1***	41,1±1,1***	43,3±1,2***	42,6±1,1***
Ve	исходно	0,9±0,02	0,85±0,04	0,91±0,03	0,81±0,03
	6 месяцев	0,75±0,02***	0,74±0,04	0,73±0,03***	0,8±0,03
	12 месяцев	0,74±0,02***	0,7±0,01***	0,7±0,02***	0,79±0,02
Va	исходно	0,4±0,01	0,44±0,04	0,34±0,02	0,42±0,03
	6 месяцев	0,47±0,02**	0,5±0,04	0,5±0,03***	0,46±0,04
	12 месяцев	0,5±0,02***	0,5±0,01	0,5±0,02***	0,48±0,02
Ve/Va	исходно	3,9±0,9	3,1±0,3	2,9±0,1	2,6±0,2
	6 месяцев	2,3±0,2	1,8±0,2***	1,9±0,4**	2,3±0,2
	12 месяцев	1,8±0,1*	1,7±0,08***	1,64±0,2***	2,1±0,3

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,02; *** – p<0,001-достоверность различий до и после лечения внутри групп.

шения V_e/V_a на 34,5% (с $2,9 \pm 0,1$ до $1,9 \pm 0,2$; $p < 0,001$) и 11,5% (с $2,6 \pm 0,2$ до $2,3 \pm 0,3$; $p > 0,05$), соответственно во 2-й и 3-й группах. У больных 3-й группы через 6 месяцев терапии лизиноприлом достоверных изменений размеров сердца выявлено не было. Через 12 месяцев терапии во 2-й группе наблюдалась менее выраженная динамика показателей ЭхоКГ по сравнению с 1-й группой, однако, определялось достоверное уменьшение КСР на 8,5% ($p = 0,02$), 3-й группе 5,8% ($p > 0,05$). Достоверный прирост ФВЛЖ в обеих группах составил 18,6% и 19,6% (оба $p < 0,01$) в результате уменьшения КСО на 13,4% ($p < 0,05$) и 11,2% ($p > 0,05$), соответственно, во 2-й и 3-й группах. Также определялось уменьшение отношения V_e/V_a на 43,4% (до $1,64 \pm 0,11$; $p < 0,01$) и 19,2% (до $2,1 \pm 0,1$; $p > 0,05$) в выше названных группах (таблица 3).

Изменения систолической и диастолической функции к концу терапии во всех группах были почти одинаковыми, достоверных различий между группами не выявлено. Длительный прием лизиноприла в комплексе со стандартной терапией СН способствовал достоверному увеличению ДПД во всех группах, однако, более выражено у пациентов, имеющих DD-генотип (рис. 3).

Рисунок 3. Значение ДПД у больных ДКМП в зависимости от генотипа I/D полиморфного маркера гена АПФ по итогам 6- и 12 месячной терапии лизиноприлом



Так, у больных с DD-, ID-, II-генотипами эти показатели составили 106% и 115%; 70,2% и 76,5%; 62% и 71,7%, соответственно, 6-й и 12-месячной терапии ($p < 0,01$), и как следствие, статистически значимое улучшение ФК ХСН, более выраженное в 1-й группе.

В течение 12-мес наблюдения не было зарегистрировано ни одного летального случая вследствие прогрессирования сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти.

Среднесуточная доза лизиноприла во всех группах была сопоставимой (ID – $10,1 \pm 0,8$ мг, II – $9,4 \pm 0,5$ мг, DD – $9,2 \pm 0,6$ мг). При этом у 61 больного (67,7%) удалось достичь целевой дозы лизиноприла 10мг/сут, у 10 больных (11,1%) – 20 мг/сут. И только у 19 больных (21,1%) с исходно низким уровнем АД (90/60 мм рт. ст.) дозу пришлось титровать до 5мг/сут. В 9 (10%) случаях препарат был заменен на АРА II в связи

с появлением сухого кашля. Интересно, что при анализе частоты развития этого побочного эффекта имелась разница в группах генотипов DD (в 16,6% случаев), II (в 6,6% случаев) и ID (в 9,5% случаев), хотя и не достигающей статистически значимого характера.

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении частоты встречаемости генотипа гена АПФ у больных ДКМП нами была выявлена большая частота встречаемости генотипа ID и отсутствие значимых различий по частоте аллелей I и D гена АПФ у лиц узбекской национальности. При сравнении со здоровыми лицами было определено значительное накопление I-аллеля и II-генотипа I/D-полиморфного маркера гена АПФ ($p < 0,01$). Аналогичная картина по частоте распределения I/D-полиморфного маркера гена АПФ прослеживается у лиц европейской популяции [8]. В то же время, ориентируясь на данные других исследователей, имеются различия по распределению генотипа в общей популяции. Например, в исследовании Н.Е. Montgomery [9], включавшее в себя 99 больных и 364 здоровых лиц, не было обнаружено связи между полиморфизмом гена АПФ и развитием ДКМП, что также было показано в исследовании М. Brandt-Pohlmann et al. [10], исследовавших 81 пациента с идиопатической формой ДКМП (группа контроля включала 40 человек без сердечно-сосудистой патологии), где были получены следующие результаты: 44 (54%) больных с идиопатической ДКМП имели генотип DD, 16 (20%) – генотип ID, 21 (26%) – генотип II. В группе контроля выявлено 10 (25%) случаев с генотипом DD, 19 (48%) – с ID и 11 (27%) – с генотипом II. Таким образом, генотип DD, ассоциированный с повышенным уровнем АПФ, выявлен у 54% пациентов с идиопатической ДКМП ($p < 0,01$) и у 25% здоровых, что не совпадает с нашими данными.

Таким образом, можно предположить, что для каждой популяции существует определенный набор генов-кандидатов и связанная с этим их функциональная активность.

Нами было выявлено, что у больных ДКМП эхокардиографические показатели гипертрофии и преобладание диастолического размера ЛЖ ассоциировались с генотипом гена АПФ. Выявлено, что гомозиготный D-аллель (DD) и гетерозиготное (ID) состояние сочетались с дилатацией и гипертрофией ЛЖ. При этом частота аллеля D у этих больных была выше, чем у лиц без гипертрофии ЛЖ. Аллель D, на наш взгляд, является маркером дилатации и гипертрофии ЛЖ у больных ДКМП независимо от пола и возраста. Хотя мы не исключали из исследования пациентов, имеющих в анамнезе умеренную артериальную гипертензию ($< 160/100$ мм рт. ст.). Такие больные во всех группах распределялись равномерно. Более того, у больных с генотипом DD гипертрофия и дилатация ЛЖ была независимой от наличия или отсутствия мягкой артериальной гипертензии в анамнезе. К настоящему времени накоплено много данных об ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ с дилатацией ЛЖ. Положительная связь между D-аллелем гена АПФ и увеличенной ММЛЖ была подтверждена в исследованиях N. Iwai [11], M. Pontermoni [12] и др. [13,14]. Результаты собственных исследований во многом совпадают с вышеуказанными. В частности, нами показано, что у больных, носителей DD-генотипа, КДР и ММЛЖ достоверно превышают таковые при носительстве II-генотипа и более худшие результаты диастолической функции ЛЖ. Схожие данные приведены в

исследовании, опубликованном в 1996 году, у лиц с ДКМП, гомозиготных по D-аллелю, где обнаруживалось достоверное повышение массы миокарда ЛЖ и более высокий риск смерти, чем у больных с другими генотипами гена АПФ [15]. Хотя в литературе имеются сообщения о более благоприятном течении ДКМП с умеренной гипертрофией ЛЖ, по сравнению с пациентами с истончением стенок [16].

Различия систолической и диастолической функции ЛЖ в зависимости от полиморфизма геном АПФ объясняются более высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС) у больных с генотипом DD. Взаимосвязь между D-аллелем и уровнем АПФ впервые была представлена В. Rigat [17], а затем нашла подтверждение в других исследованиях [18,19]. Этим объясняется причина более выраженного поражения ЛЖ у больных ДКМП с генотипом DD гена АПФ. Наше исследование продемонстрировало влияние ингибитора АПФ лизиноприла на ремоделирование ЛЖ в зависимости от полиморфизма гена АПФ. Установлено, что более выраженная положительная динамика линейных размеров и ФВЛЖ наблюдалась у больных с генотипом DD, чем у больных с генотипами ID и II гена АПФ. Более выраженный клинико-гемодинамический эффект лизиноприла можно объяснить тем, что, как было отмечено ранее, эффективность ингибиторов АПФ тем выше, чем тяжелее протекает ХСН [20]. Другая причина данного результата нашла объяснение в работе, где было показано, что у больных с генотипом DD концентрация АПФ была в 2 раза больше, по сравнению с больными, имеющих генотип ID/II [21,22]. Лизиноприл блокирует не только АПФ плазмы, но и активность фермента в тканях, что приводит к выраженной защите органов-мишеней.

Таким образом, у пациентов идиопатической ДКМП с DD-генотипом было отмечено значительное улучшение показателей ФВ на фоне терапии ингибиторами АПФ, по сравнению с лицами, имеющих ID- и II- генотип с той же патологией. Аналогичные результаты были получены у больных ХСН ишемической и неишемической этиологии и другими исследователями [14,23].

При применении лизиноприла была отмечена удовлетворительная переносимость и безопасность этого препарата. Разница по частоте встречаемости сухого кашля в группах с различными генотипами, возможно, указывает на генетическую детерминированность побочных проявлений терапии ИАПФ в целом, и лизиноприла в частности.

Исходя из вышеизложенных результатов, можно сделать вывод, что данные литературы, раскрывающие взаимосвязь процессов ремоделирования сердца у пациентов ДКМП с I/D-полиморфизмом гена АПФ, весьма неоднозначны и представляют большой интерес с точки зрения выявления групп риска и перспектив лечения. Противоречивость этих данных свидетельствует о необходимости более углубленного изучения этой проблемы.

По результатам нашего исследования можно сделать следующие выводы:

1. Впервые был изучен ID полиморфизм гена АПФ у больных ДКМП узбекской национальности. Показано превалирование ID (44,1%) гетерозиготного генотипа у пациентов ДКМП и достоверным превалированием I-аллеля и II-генотипа (56,7%) у здоровых лиц.

2. У пациентов ДКМП узбекской национальности с DD-генотипом I/D полиморфизма гена АПФ кардиоторакальный

индекс, КДР и ММЛЖ были достоверно больше, чем у носителей II-генотипа, при этом носители I/D-генотипа занимают промежуточное положение. Это позволяет рассматривать D-аллель данного полиморфизма гена АПФ как неблагоприятный в отношении развития дилатации полостей сердца у пациентов ДКМП.

3. Результаты исследования показали высокую антиремоделирующую эффективность лизиноприла независимо от генотипов I/D-полиморфного маркера гена АПФ. При этом отмечена позитивная динамика показателей эхокардиографии, в большей степени проявлявшаяся в группе больных с DD-генотипом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shelling P, Fisher H, Ganten D. Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy. *Br Heart J.* 1993;49:568-573.
2. Danser A, Schalekamp M, Bax WA et al. Effect of deletion/insertion polymorphism. *Circulation.* 1995;92:1387-1388.
3. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Бикмеева Т.Р. Исследование инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в популяциях Волго-Уральского региона. *Ж Генетика.* 2001;37(2): 1-5.
4. Lee EJ. Population genetics of the angiotensin-converting enzyme in Chinese. *Brit J Clin Pharmacol.* 1994;37:212-214.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М., 2000. – 266с.
6. Guyatt GH, Sullivan MJ, Tompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985;132 (8):919-923
7. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Organization. International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996; 93:841-842.
8. Raynolds MV, Bristow MR, Bush EW et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 1993; 342:1073-1075.
9. Montgomery HE, Keeling PJ, Goldman JH, Humphries SE et al. Lack of association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25:1627-1631.
10. Brandt-Pohlmann M, Pohle K, Beyer-Finkler E et al. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. XIX Congress of the European Society of Cardiology. August 24-28, 1997-Stokholm, Sweden.
11. Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y et al. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994; 90:2622-2628.
12. Pontermoni M, Sofia A, Tirota A et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Am. Soc Nephrol.* 1996; 7:2550-2558.
13. Johnson DB, Foster RE, Kirk K et al. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype Does Not Influence Myocardial Hypertrophy After Acute Myocardial Infarction. In: Congress of the European Society of Cardiology, 21-th: Abstract. Stockholm 1997; 970.

14. Skudicky D., Norton G., Candy G. et al. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with a greater improvement of left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with ACE-inhibitors. In: Congress of the European Society of Cardiology, 21-th: Abstract. Stockholm 1997;1677.
15. Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:162-167.
16. Fazio S, Sabatini D, Capaldo B et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*.1996; 334-809.
17. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-1346.
18. Moe GW, Stewart DJ. Role of the renin-angiotensin system in the pathophysiology of the heart failure. *Medicographia*. 1997; 19:18-22.
19. Ribichini F, Steffening G, Dellavalle A et al. Plasma activity and insertion/ deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene. A major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation*. 1998;97:147-154.
20. Pfeffer J.M. Pfeffer M.A., Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rats. *Circ. Res*.1985; 57:84-95
21. Dzau V. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 1993;153:937-942.
22. Bell DM, Rutledge DR, Pepine CJ. Association of the Insertion/ Deletion Polymorphism of the Angiotensin Converting Enzyme Gene and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Cough in Patients with Congestive Heart Failure. In: Congress of the European Society of Cardiology, 21-th: Abstract. Stockholm 1997;976.
23. Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Моисеев В.С. Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности. *Тер. Арх.* 2000;4:75-77.