

УДК [616.12-008.331.1+616.36-003.826]-08:577.175.852:575.174.015.3

М.М. Зайцева

Харківський національний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНЬОЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ: РОЛЬ А1166С ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II 1-ГО ТИПУ

В обзорі розглядаються питання щодо обґрунтування вивчення впливу поліморфізму А1166С гена рецептора ангіотензину II 1-го типу (АТ2R1) на ефективність такого сучасного класу антигіпертензивних препаратів, як блокатори рецепторів ангіотензину II у хворих на артеріальну гіпертензію, що перебігає на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки.

Ключові слова: поліморфізм гена рецептора ангіотензину II 1-го типу, артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, лікування.

Поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) вважається однією з найпоширеніших нозологічних комбінацій. Це зумовлено високою поширеністю кожного захворювання окремо. Так, загальна поширеність АГ у світі вважається близькою до 30–45 % від загальної чисельності населення [1]. В Україні поширеність АГ серед дорослого населення становить 32,2 % [2]. Частота ж НАЖХП у дорослій популяції становить 20–30 % у країнах Західної Європи і 15 % у країнах Азії [3, 4]. Серед хворих на ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ) > 35 кг/м² поширеність НАЖХП зростає до 91 % [5].

Офіційної статистики щодо поширеності поєднання АГ та НАЖХП не існує, однак дані деяких епідеміологічних досліджень свідчать про високу розповсюдженість комбінації цих захворювань. Згідно з результатами великого епідеміологічного дослідження DIREG (більше 30 тис. пацієнтів), кожний третій мешканець мав ознаки НАЖХП, при цьому у 80 % з них була діагностована АГ [6]. За даними інших авторів, частота АГ у хворих на НАЖХП дорівнювала 60 % [7, 8]. А.Ю. Єлисеєва встановила, що у хворих на НАЖХП АГ спостерігалась у 63 % випадків проти 20 % у контрольній групі ($p < 0,001$) [9]. Показано, що незалежно від віку та ІМТ рівні

систоличного та діастолічного артеріального тиску (АТ) під час проведення добового моніторування АТ (ДМАТ) були підвищені у тих осіб, які мали високий вміст жиру в печінці [10].

Підкреслюється обтяжуючий вплив НАЖХП на перебіг АГ. Так, доведено, що наявність НАЖХП у хворих на АГ спричиняє збільшення хвилинного об'єму крові з формуванням переважно гіперкінетичного типу кровообігу [11], збільшення кінцево-діастолічного та кінцево-систоличного розмірів лівого шлуночка (ЛШ), розмірів правого шлуночка, лівого передсердя, а також товщини міжшлуночкової перегородки [12]. Особи з АГ та НАЖХП відрізнялись від хворих на АГ без жирового ураження печінки більш високими показниками маси міокарда ЛШ [11] та більшою частотою порушення його діастолічної функції [12]. У хворих на АГ та НАЖХП, за даними ультразвукового дослідження серця, вірогідно частіше виявлялись зміни мітрального та аортального клапанів атеросклеротичного походження та звуження отвору аорти, зумовлене атеросклерозом [12]. Встановлено, що наявність НАЖХП у хворих на АГ асоціюється з більш вираженим ураженням функції ендотеліальних клітин за результатами проби з реактивною гіперемією [11, 13] та більшою товщиною комплексу

© М.М. Зайцева, 2014

інтима–медіа загальних сонних артерій [11]. Виявлено, що у хворих на НАЖХП АГ має більш тяжкий перебіг з більш високими показниками систолічного та діастолічного АТ. Так, за даними ДМАТ, встановлено такі особливості АГ при НАЖХП: систолодіастолічний характер АГ удень, збільшення індексів часу підвищеного систолічного та діастолічного АТ у денні години та індексу часу підвищеного систолічного АТ уночі, підвищення пульсового АТ, більш часте порушення добового профілю АТ за типами «non-dipper» та «night-peaker» [12].

У зв'язку з негативним впливом НАЖХП на перебіг АГ гостро виникає необхідність у перегляді лікування хворих на АГ, які одночасно мають супутню НАЖХП. При цьому слід зазначити наявність великої кількості різних рекомендацій (європейських, національних, у тому числі й вітчизняних) з лікування та профілактики АГ, однак будь-яких стандартів лікування АГ, яка перебігає на тлі НАЖХП, не існує.

Останнім часом дослідники велику увагу приділяють питанням впливу генного поліморфізму на ефективність лікування. Врахування конкретного варіанта поліморфізму гена у хворих сприяє максимальній індивідуалізації терапії, що значно підвищує її ефективність та дозволяє уникати розвитку побічних ефектів та ускладнень від вживання лікарських засобів.

Одним із генних поліморфізмів, який істотно впливає на ефективність антигіпертензивного лікування, є А1166С поліморфізм гена рецептора ангіотензину II (АТII) 1-го типу (АТ2R1). Він визначає ефективність таких сучасних антигіпертензивних препаратів, як блокатори рецепторів АТII (БРА II).

Слід підкреслити, що вивчення саме даного поліморфізму може бути корисним стосовно не тільки лікування АГ, а і профілактики прогресування НАЖХП. Це пов'язано з таким важливим спільним для обох захворювань патогенетичним механізмом, як активація ренін-ангіотензинової системи (РАС). Встановлено, що при АГ спостерігається активація як системної (циркулюючої) РАС, так і низки локальних (тканинних) РАС, у тому числі й РАС, яка розташована в печінці. Головним продуктом активації РАС є АТII. Він чинить пряму вазоконстрикторну дію та акти-

вує симпатoadреналову систему, що призводить до збільшення частоти серцевих скорочень, серцевого викиду, підвищення периферичного судинного опору, стимулює синтез альдостерону та вазопресину, а також викликає протромбогенний та проліферативний ефекти, індукує оксидативний стрес, порушує функцію ендотеліальних клітин. Усі вказані ефекти АТII призводять до розвитку та стабілізації АГ і до появи серцево-судинних ускладнень.

Доведено, що в умовах НАЖХП спостерігається активація печінкової РАС з надмірним виробленням АТII, який поряд з іншими факторами (цитокінами, факторами росту) активно стимулює процеси фіброгенезу в печінці, що прискорює прогресування НАЖХП до стадії цирозу. Можна припустити, що саме через активацію РАС АГ здатна погіршувати перебіг НАЖХП у випадку поєднання цих патологічних станів. Безпосередня участь РАС у розвитку фіброзу печінки підтверджена в дослідженнях на тваринах [14]. Доведено, що АТII здатний активувати зірчасті клітини печінки [15], при цьому відбувається їхня проліферація та фенотипова трансформація в міофібробласти. Процес перетворення зірчастих клітин у міофібробласти вважається центральним у розвитку фіброзу печінки [16–18], тому що саме міофібробласти мають здатність до синтезу колагену та інших білків, характерних для сполучної тканини.

Таким чином, встановлений факт прямої участі АТII у процесах розвитку фіброзної тканини в печінці обґрунтовує використання при НАЖХП інгібіторів РАС як антифібротичних засобів, які одночасно є ефективними антигіпертензивними ліками, а у випадках поєднання АГ та НАЖХП призначення інгібіторів РАС дозволяє впливати відразу на обидва захворювання. Такий підхід до лікування поєднаних патологій вважається раціональним, він дозволяє уникати поліпрагмазії, не викликає розвиток побічних ефектів та ускладнень медикаментозної терапії, не призводить до погіршення перебігу захворювань.

АТII реалізує свої численні ефекти через власні рецептори 1-го типу – АТ₁-рецептори. Процес зв'язування АТII з АТ₁-рецептором залежить від багатьох факторів і у першу чергу від поліморфізму гена АТ2R1. Ген

AT2R1 розташований на довгому плечі 3-ї хромосоми і вміщує 5 екзонів. Існує більше 20 поліморфних варіантів гена AT2R1 [19]. Найбільш дослідженим поліморфізмом є точкова мутація гена в позиції (локусі) 1166 у вигляді заміни аденіну (A) на цитозин (C) (A1166C – поліморфізм гена AT2R1). Алель C та генотип CC вважаються мутантними. Існує думка, що різні поліморфні варіанти гена AT2R1 асоціюються з відмінностями в структурі та конформації самого рецептора, що позначається на ефективності зв'язування АПІ з власним рецептором та може впливати на ефективність БРА II. Доведено, що алель C гена AT2R1 зумовлює більш значну спорідненість АПІ до рецептора 1-го типу [20]. Відкрито молекулярно-біологічні аспекти значення нонсенс-мутації A1166C: ця мутація пов'язана з функціонуванням малої інтерферуючої РНК, яка регулює експресію гена AT2R1.

У печінці експресуються як AT₁-рецептори, які мають два підтипи – AT_{1a} і AT_{1b}, так і AT₂-рецептори, однак домінують рецептори 1-го типу. Повертаючись до теми фіброзу печінки при НАЖХП, слід відмітити, що саме AT₁-рецептори відіграють головну роль у процесах фіброгенезу. Так, було показано, що у мишей з недостатністю AT_{1a}-рецепторів інфільтрація клітинами запалення та ступінь прогресування фіброзу печінки були менш вираженими [21], тоді як у мишей з недостатністю AT₂-рецепторів спостерігався більш виражений фіброз печінки [22].

За даними більшості авторів, для здорових осіб характерно домінування алеля A та генотипу AA. Так, у популяції російських мешканців Центрально-Чорноземного району РФ серед здорових осіб поширеність генотипу AA становила 59,4 %, генотипу AC – 34,8 %, а генотипу CC – лише 5,8 % [23]. У популяції дітей та підлітків (від 6 місяців до 16 років), які мешкають у Санкт-Петербурзі, найчастішим генотипом був генотип AA, а частота алеля A коливалась від 0,64 до 0,82 [24].

Щодо поширення A1166C поліморфізму гена AT2R1 в українській популяції, то слід відмітити істотну варіабельність частот різних алелів та генотипів цього поліморфізму між мешканцями західних і східних областей України. Так, за даними Л.П. Сидорчук, алель A серед здорових мешканців Буковини зустрі-

чався в 72,0 %, алель C – у 28,0 %, генотип AA – у 52,0 %, AC – в 40,0 %, а генотип CC – тільки у 8,0 % випадків [25]. За даними В.Й. Целуйко та Л.М. Яковлевої, в групі здорових осіб – мешканців Харківської області самим поширеним був генотип AC (48,6 %), а частоти алеля C і генотипу CC на відміну від таких у популяції мешканців Буковини були значно вищими і становили відповідно 44,3 та 20,0 % [26].

При аналізі частоти алельних варіантів окремих генів-кандидатів есенціальної АГ (ЕАГ), у тому числі і гена AT2R1, в різних популяціях світу російський дослідник О.Н. Шестаков встановив наявність виражених відмінностей у дистрибуції алелів генів не тільки між різними расами, а і у межах однієї етнічної групи [24].

У ряді досліджень доведено, що алель C та створений ним гомозиготний генотип (CC) гена AT2R1 асоціюються зі схильністю до ЕАГ та її розвитком [27, 28]. А. Bonnardeaux et al. вперше описали зв'язок цього поліморфізму з домінуванням патологічного алеля C у хворих на АГ та осіб із обтяженою спадковістю щодо її розвитку в європейській популяції [28]. І.П. Кайдашев зі співавт. у хворих на ЕАГ відмічали збільшення частоти генотипу CC у 2 рази, AC – в 1,5 рази і зменшення частоти генотипу AA практично в 3 рази у порівнянні з показником здорових осіб [29]. Асоціація CC-генотипу з розвитком АГ була встановлена і для китайської популяції [30].

Окремими авторами показана залежність асоціації A1166C поліморфізму та розвитку ЕАГ від статі хворих (феномен статевого диморфізму): ризик виникнення захворювання був притаманний лише жінкам з генотипом AC, в той час як між групами здорових та хворих на ЕАГ чоловіків статистично значущих відмінностей у частотах різних генотипів гена AT2R1 виявлено не було [23].

Існують дослідження, в яких не доведена наявність кореляції між A1166C поліморфізмом і АГ [31–34], однак при цьому деякі автори не заперечують зв'язок CC-генотипу з більшою частотою ЕАГ II та III стадій, тобто більш тяжким перебігом АГ [25].

В.Й. Целуйко та Л.М. Яковлева також не встановили асоціації генотипу CC з АГ у мешканців Харківської області (його частота в групі хворих на ЕАГ становила 26,3 %, $p > 0,05$ у

порівнянні зі здоровими особами), не було встановлено і впливу A1166C поліморфізму гена AT2R1 на розвиток АГ у хворих на ІХС – мешканців Харківської області (частота генотипу СС у них дорівнювала 28,0 %, $p > 0,05$ у порівнянні як зі здоровими особами, так і з хворими на ЕАГ) [27].

Доведено, що існують великі етногеографічні групи населення, для яких характерна дуже низька частота A1166C поліморфізму гена AT2R1, що не дозволяє говорити про будь-яку асоціацію цього поліморфізму з ризиком розвитку АГ або інших серцево-судинних захворювань. Так, встановлено, що поширеність A1166C поліморфізму гена AT2R1 серед мешканців Адигеї становить лише 12 % (4 % – гомозиготи і 8 % – гетерозиготи), а тому цей поліморфізм не входить до реєстру тих генних мутацій, які зумовлюють кардіоваскулярну патологію у населення Адигеї [35].

Встановлено, що до розвитку ренопаренхіматозної АГ (РПАГ), яка сформувалась на тлі хронічного пієлонефриту, мають відношення інші генотипи, ніж при ЕАГ: серед хворих на РПАГ було значно більше пацієнтів з генотипом АС (66,6 %) і менше осіб з генотипом СС (4,2 %), $p < 0,05$ [29]. Частота алеля А становила 93,3 %, алеля С – 70,0 %. Більш того, у хворих на РПАГ генотип АА поєднався з більшою масою міокарда ЛШ та товщиною паренхіми нирок, а також з більш низькою клубочковою фільтрацією та тяжким перебігом самої АГ.

Показано, що у хворих на ЕАГ генотип АА асоціюється з легким перебігом захворювання, а тяжка та середньої тяжкості ЕАГ більш пов'язана з генотипами АС та СС [25, 29]. За даними О.Н. Шестакова, генотип АС чинив вплив на стадію ЕАГ лише у чоловіків [23].

Дані щодо впливу A1166C поліморфізму гена AT2R1 на рівень АТ, масу міокарда та функціональний стан ЛШ, інші патогенетичні механізми формування АГ суперечливі.

Доведено, що генотип СС асоціюється з більш високими рівнями середньодобового та денного систолічного і пульсового АТ, меншою частотою появи осіб із добовим профілем АТ «dipreg», більшою величиною гіпертрофії ЛШ за індексом маси міокарда ЛШ та порушенням його діастолічної функції за

псевдонормальним типом [25]. В іншому дослідженні пацієнти з алелем С гена AT2R1 також мали достовірно більшу масу міокарда ЛШ та товщину міжшлуночкової перегородки, а особи з генотипами СС та АС – і більш високий рівень реніну крові [36].

М. Gruchala повідомляє про відсутність будь-якої асоціації A1166C поліморфізму зі станом систолічної і діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ і ІХС [37].

Доведено, що з мутантним алелем гена AT2R1 також асоціюється розвиток ендотеліальної дисфункції [38]. Повідомляється про більш виражене порушення судинорухової функції ендотелію у хворих на ЕАГ та ІХС – носіїв алеля С [25, 39]. Виявлений зв'язок генотипу СС з високим рівнем у плазмі головного інгібітору плазміну – α 2-антиплазміну та збільшенням концентрації протеїну С, що свідчить про порушення антитромботичних властивостей судинної стінки [39, 40]. Хворі на ЕАГ – носії генотипу СС гена AT2R1 відрізнялись і більшою величиною комплексу інтима-медіа сонних артерій (на 16,1 %; $p < 0,05$) [25]. Крім того, за даними Л.П. Сидорчук, у хворих на ЕАГ генотип СС корелював із зростанням індексу атерогенності (на 26,1 %; $p < 0,05$) [25]. Зв'язок товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій з генотипом СС був встановлений і в японській популяції [41]. Однак М. Castellano et al. не вдалось виявити наявності такого зв'язку у хворих на АГ [42].

Повідомляється про існування асоціації генотипу СС з підвищеною жорсткістю аорти у хворих на АГ [43]. При цьому підкреслюється, що генотип СС є другою важливою детермінантою щодо жорсткості аорти після систолічного АТ.

Слід відмітити, що мутантні варіанти A1166C поліморфізму гена AT2R1 асоціюються не тільки з АГ (есенціальною або симптоматичною), але і з іншими серцево-судинними захворюваннями: інфарктом міокарда (доведено у дослідженні ЕСТІМ [44]), атеросклерозом, особливо у випадку ураження атеросклеротичним процесом декількох судинних ділянок [45], з розвитком аритмій у чоловіків, хворих на ЕАГ [23], пролапсом мітрального клапана [46].

Досліджень щодо визначення ролі A1166C поліморфізму гена AT2R1 у хворих

на АГ з супутньою патологією печінки надто мало. Встановлений зв'язок цього поліморфізму з функціональним станом печінки у хворих на ЕАГ та ІХС [38]. Генотип АА чітко корелював з високою активністю аланінової амінотрансферази (АлАТ), що свідчило про збільшення проникності мембран гепатоцитів у цих хворих. Однак слід відмітити, що особи з генотипом СС не брали участі в дослідженні через незначну частоту зустрічальності цього генотипу.

Враховуючи високу поширеність поєднання АГ і НАЖХП, наявність взаємообтяжуючого впливу захворювань, розробка аспектів раціонального антигіпертензивного лікування на тлі жирового ураження печінки є дуже актуальною.

І.Р. Мікропуло довела, що сучасні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ – лізиноприл, раміприл) і БРА II (лосартан, валсартан) з різним шляхом печінкового метаболізму мали однаково ефективність при тривалому лікуванні хворих на АГ як з НАЖХП, так і без жирового гепатозу [11]. Жоден препарат не призвів до погіршення функції печінки за змінами АлАТ, аспарагінової амінотрансферази, γ -глутаміл-транспептидази (γ -ГТП), лужної фосфатази, білірубину.

В дослідженні DIREG також була доведена доцільність використання у хворих на АГ та НАЖХП інгібітору АПФ лізиноприлу або його комбінації з гідрохлортіазидом [48]. Вибір лізиноприлу був зумовлений, по-перше, тим, що лізиноприл вже є активною речовиною і не потребує трансформації в активний метаболіт у печінці, по-друге, це гідрофільний лікарський засіб, який не накопичується у жировій тканині і виводиться виключно через нирки. У разі порівняння трьох режимів антигіпертензивної терапії, яка базувалась на призначенні лізиноприлу, каптоприлу та інших антигіпертензивних препаратів крім інгібіторів АПФ, ступінь зниження АТ вірогідно не відрізнявся, і лише в групі лізиноприлу відмічалось істотне зниження рівнів печінкових трансаміназ та загального білірубину. Лізиноприл вважається препаратом вибору у хворих на АГ з патологією печінки, і це визнається як вітчизняними, так і іноземними авторами [49]. В експериментальних дослідженнях було показано,

що лізиноприл через брадикініновий механізм здатний стимулювати регенерацію тканини інтактної печінки у щурів. На тлі вживання лізиноприлу регенерація печінки була максимальною, а також значущо зменшувалась інфільтрація її тканини мононуклеарними клітинами.

Показано, що вживання БРА II лосартану у добовій дозі 50 мг протягом 38 тижнів приводило до істотного зниження активності АлАТ і γ -ГТП, що поєднувалось зі зменшенням ступеня стеатозу і запальної активності у печінковій тканині.

Проведено ряд досліджень, у яких вивчалась ефективність антигіпертензивних засобів у хворих на АГ залежно від носійства конкретного генотипу гена AT2R1. В цьому аспекті велику зацікавленість викликає робота Л.П. Сидорчук [26]. Автор розробила схеми чутливості та прихильності генотипів 5 генів до антигіпертензивних засобів першої лінії у хворих на ЕАГ. Носіям С-алеля гена AT2R1 рекомендуються препарати груп інгібіторів АПФ, БРА II, β_1 -адреноблокаторів та антагоністів кальцію, а хворим із генотипом АА – β_1 -адреноблокатори та БРА II, оскільки чутливість носіїв цього генотипу до інгібіторів АПФ, антагоністів кальцію та гідрохлортіазиду була помітно меншою.

Враховуючи вплив A1166С поліморфізму гена AT2R1 на характер зв'язування АПІ з власними рецепторами 1-го типу, інші автори вивчали цей поліморфізм в аспекті ефективності використання лише сартанів – блокаторів AT₁-рецепторів АПІ.

Так, з цією метою у хворих на РПАГ був використований кандесартан [29]. Застосування препарату протягом 4 місяців сприяло зниженню систолічного АТ у осіб із генотипом АА – на 29,4 %, у осіб із генотипом АС – на 21,5 %, у хворих із генотипом СС – на 17,7 %. Вірогідне зниження діастолічного АТ відмічалось лише в групах хворих із генотипами АА та АС.

Таким чином, найбільший антигіпертензивний ефект кандесартану спостерігався у пацієнтів із генотипом АА, який характеризувався більш тяжким перебігом АГ, декілька менший – при генотипі АС і мінімальний – у осіб із генотипом СС. Автори дослідження дійшли висновку, що алель А і генотип АА у хворих на РПАГ асоціюються з

максимальною ефективністю кандесартану, хоча цим хворим була потрібна більша добова доза препарату – 12–24 мг, у той час як особам з генотипами АС та СС – 4–8 мг. Використання кандесартану у хворих на хронічну серцеву недостатність також супроводжувалося більш вираженим зниженням АТ саме у носіїв алеля А, ніж у хворих із генотипом СС.

Вживання іншого БРА II лосартану у хворих на ЕАГ приводило до аналогічного результату: у осіб – носіїв генотипу СС антигіпертензивний ефект препарату був значно меншим, ніж у носіїв генотипів АС та АА. Так, у хворих із генотипом СС та генотипами АС + АА зниження середніх показників систолічного АТ становило 5,8 і 21,7 мм рт. ст., діастолічного – відповідно 3,7 та 18,2 мм рт. ст.

Однак наведені дані суперечать результатам інших дослідників. Показано, що одноразовий прийом того самого лосартану здоровими добровольцями супроводжується більш значним зниженням АТ саме у носіїв алеля С, ніж у осіб із генотипом АА. Такий самий результат був отриманий при лікуванні лосартаном хворих на ЕАГ.

Лікування 110 хворих на ЕАГ БРА II епросартаном протягом 3 місяців продемонструвало більшу чутливість до терапії цим препаратом носіїв генотипу АА: у них відмічалось більше зменшення товщини комплексу інтима–медіа сонних артерій (на 11,9 %; $p < 0,05$) та більше зростання ендотеліалезної вазодилатації плечової артерії ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками осіб із генотипом СС. Повідомляється, що під впливом епросартану на тлі однакового зниження систолічного АТ у всіх хворих на ЕАГ незалежно від генотипу А1166С поліморфізму гена АТ2R1 (на 17,8 мм рт. ст. у носіїв генотипу АА і на 17,7 мм рт. ст. у носіїв алеля С; $p > 0,05$) зниження діастолічного АТ було більш істотним у хворих із генотипом АА, ніж у хворих – носіїв С-алеля – відповідно на 19,2 і

17,7 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Таким чином, дані щодо впливу А1166С мутації гена АТ2R1 на ефективність БРА II у хворих на АГ є неоднозначними.

Ми не знайшли робіт, у яких мали б висвітлюватися питання використання БРА II у хворих на АГ з супутньою НАЖХП з урахуванням варіанта А1166С поліморфізму гена рецептора АТII 1-го типу. Цей аспект проблеми раціональної терапії хворих на АГ та НАЖХП залишається невирішеним. При цьому виникає ряд питань: з яким генотипом слід пов'язувати недостатню або, навпаки, високу ефективність БРА II у хворих на АГ з супутньою НАЖХП? Чи здатні інші інгібітори РАС, наприклад інгібітори АПФ, бути альтернативою сартанам у випадку носійства генотипу, який зумовлює неефективність БРА II? Наприкінці, немає відповіді і на таке важливе питання: чи залежить здатність БРА II сповільнювати процеси фіброзу у печінці від конкретного варіанта А1166С поліморфізму гена АТ2R1?

Таким чином, резюмуючи дані літератури, слід відмітити суперечливість отриманих результатів щодо поширення різних варіантів А1166С поліморфізму гена АТ2R1 у хворих на АГ, зв'язок цього поліморфізму з перебігом та патогенетичними механізмами АГ, впливу на ефективність такого сучасного класу антигіпертензивних препаратів, як БРА II. Не проводилось досліджень щодо вивчення впливу даного поліморфізму на ефективність використання сартанів при АГ, що перебігає на тлі НАЖХП. В той же час, враховуючи наявність спільного патогенетичного механізму у обох захворювань (активація РАС), притаманні БРА II антифібротичні властивості, вивчення впливу А1166С поліморфізму гена АТ2R1 на ефективність БРА II у хворих на АГ та супутню НАЖХП, на наш погляд, є перспективним як в аспекті оптимізації лікування АГ, так і стосовно гальмування прогресування фіброзу у печінці.

Список літератури

1. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року // Артеріальна гіпертензія. – 2013. – № 4 (30). – С. 61–157.

2. Коваленко В. М. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: аналітично-статистичний посібник / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К. : СПД ФО «Коломійцин В.Ю.», 2012. – 210 с.

3. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – V. 42. – P. 44–52.
4. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J. S. Browning, L. S. Szczepaniak, L. S. Dobbins [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – V. 40. – P. 1387–1395.
5. Мельниченко Г. Л. Распространенность НАБЖП при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска ССЗ и сахарного диабета 2-го типа / Г. Л. Мельниченко, А. Ю. Елисеева, М. В. Маевская // *Гепатология*. – 2012. – № 12. – С. 45–52.
6. Drapkina O. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation / O. Drapkina, V. Ivashkin, Y. Ashikhmin // Abstract from the International liver congress, Vienna, Austria, 14–18 April, 2010 // *Journal of Hepatology*. – 2010. – April. – V. 52, suppl 1. – P. S138.
7. Долженко М. Н. Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполипидемическую коррекцию / М. Н. Долженко // *Український медичний часопис*. – 2007. – № 1 (57), I–II. – С. 89–92.
8. Степанов Ю. М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2006. – № 3 (29). – С. 4–7.
9. Елисеева А. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении и сердечно-сосудистые факторы риска : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Эндокринология» / А. Ю. Елисеева. – М., 2012. – 26 с.
10. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes / M. Tiikkainen, A. M. Hakkinen, E. Korshennikova [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – V. 10. – P. 859–867.
11. Мікропуло І. Р. Оптимізація лікування хворих літнього віку на артеріальну гіпертензію в залежності від функціонального стану печінки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / І. Р. Мікропуло. – К., 2013. – 20 с.
12. Драккина О. М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи / О. М. Драккина // *Русский мед. журнал*. – 2011. – № 18. – С. 1136–1139.
13. Endothelial dysfunction and non-alcoholic liver steatosis in hypertensive patients / A. Sciacqua, M. Perticone, S. Miceli [et al.] // *Nutr., Metab. and Cardiovasc. Dis.* – 2011. – V. 21. – P. 485–491.
14. Бабак О. Я. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // *Укр. тер. журн.* – 2006. – № 2. – С. 92–99.
15. Bataller R. Liver fibrosis / R. Bataller, D. A. Brenner // *J. Clin. Invest.* – 2005. – V. 115. – P. 209–218.
16. Whaley Connell A. Angiotensin II infusion increases hepatic triglyceride production via its type 2 receptor in rats // A. Whaley Connell, S. J. Megan, R. James // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – V. 52, № 5. – P. 401–409.
17. Ивашкин В. Т. Фиброз печени / В. Т. Ивашкин, Ч. С. Павлов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 168 с.
18. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C. K. Argo, P. G. Northup, A. M. Al-Osaimi [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – V. 51. – P. 371.
19. Noninvasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis / A. Iacobellis, M. Marcellini, A. Andriulli [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – V. 12. – P. 7821–7825.
20. Шевченко О. В. Современные методы анализа полиморфизма гена рецептора АТ II 1-го типа при фармакотерапии артериальной гипертензии / О. В. Шевченко, А. А. Свистунов, В. Б. Бородулин // *Биомедицина*. – 2010. – № 3. – С. 169–171.
21. Леонова М. В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II / М. В. Леонова // *Фарматека*. – 2003. – № 12. – С. 42–46.
22. Kanno K. AT1A-deficient mice show less severe progression of liver fibrosis induced by CCl₄ / K. Kanno, S. Tazuma, K. Chayama // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – V. 15, № 308 (1). – P. 177–183.

23. Anti-fibrogenic function of angiotensin II type 2 receptor in CCl₄-induced liver fibrosis / Y. Nabeshima, S. Tazuma, H. Hyogo [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – V. 4, № 346 (3). – P. 658–664.
24. Шестаков А. М. Комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов-кандидатов гипертонической болезни в популяции русских жителей Центрального Черноземья : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 03.02.07 «Генетика» / А. М. Шестаков. – М., 2010. – 21 с.
25. Кузьмина С. В. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей и подростков с артериальной гипертензией / С. В. Кузьмина, О. А. Мутафьян, В. И. Ларионова // *Артериальная гипертензия.* – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 475–480.
26. Сидорчук Л. П. Комплексне лікування хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму генів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / Л. П. Сидорчук. – Харків, 2009. – 40 с.
27. Целуйко В. Й. Генетичні аспекти артеріальної гіпертензії у хворих на ішемічну хворобу серця / В. Й. Целуйко, Л. М. Яковлева // *Артериальная гипертензия.* – 2013. – № 5 (31). – С. 16–20.
28. Henskens L. H. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study / L. H. Henskens, W. Spiering, H. E. Stoffers // *J. Hypertens.* – 2003. – V. 21, № 1. – P. 81–86.
29. Клінічна ефективність кандесартану у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією залежно від генотипу ангіотензину II 1-го типу / І. П. Кайдашев, М. С. Расін, І. А. Нерух [та ін.] // *Лікарська справа.* – 2006. – № 7 (1088). – С. 62–66.
30. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis / J. L. Wang, X. Li, P. P. Hao [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2010. – V. 11 (2). – P. 127–135.
31. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a Case-Control Study / S. Chandra, R. Narang, V. Sreenivas [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – V. 9, № 7. – P. e101502.
32. Baudin Bruno. Angiotensin II receptor polymorphisms and hypertension / Bruno Baudin // *Cardiovascular genomics* / Mohan K. Raizada, Julian F. R. Paton, Michael J. Katovich, Sergei Kasparov. – Humana Press., 2005. – Part II. – P. 3–18.
33. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (at1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study / M. Kikuya, K. Sugimoto, T. Katsuya [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2003. – V. 26, № 2. – P. 141–145.
34. Ассоциация MET235THR полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензина-2 (AGT2R1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у жителей Республики Адыгея / Д. Б. Муженя, Т. М. Ашканова, К. Б. Калакуток [и др.] // *Вестник Адыгейского государственного университета.* – 2010. – № 3. – С. 125–134.
35. Gruchala M. Left ventricular size, mass and function in relation to angiotensin-converting enzyme gene and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms in patients with coronary artery disease / M. Gruchala, D Cieciewicz, K. Ochman // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2003. – № 41. – P. 522–528.
36. Human molecular genetics / C. A. Mein, M. J. Caulfield, R. J. Dobson [et al.] // *Genetics of Essential Hypertension.* – 2004. – V. 13. – P. 169–175.
37. Целуйко В. Й. Фактори, що асоціюються з поширеністю атеросклеротичного процесу у хворих на ішемічну хворобу серця / В. Й. Целуйко, Л. М. Яковлева, І. В. Кузнецов // *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.* – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 301–307.
38. Влияние полиморфизма рецептора первого типа ангиотензина II на функции систем организма больных гипертонической болезнью и хронической формой ИБС / М. Ю. Котловский, О. С. Котловская, О. Я. Оседко [и др.] // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2011. – № 12. – С. 55–59.
39. Драпкина О. М. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени / О. М. Драпкина, Д. А. Тутнов // *Российские медицинские вести.* – 2008. – № 3. – С. 43–49.

40. Song J. C. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update / J. C. Song, C. M. White // Clin. Pharmacokinet. – 2002. – V. 41 (3). – P. 207–224.
41. Angiotensin-converting enzyme inhibitor enhances liver regeneration following partial hepatectomy: involvement of bradykinin B2 and angiotensin AT1 receptors / K. Yayama, K. Sugiyama, R. Miyagi [et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2007. – V. 30 (3). – P. 591–594.
42. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on liver regeneration in rats / F. S. Ramalho, L. N. Ramalho, O. Castro de Silva [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2002. – V. 49 (47). – P. 1347–1351.
43. Effect of lisinopril on rat liver tissues in L-NAME induced hypertension model / A. Gokcimen, A. Kocak, S. Kilbas [et al.] // Mol. Cell Biochem. – 2007. – V. 296 (1–2). – P. 159–164.
44. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis / S. Yokohama, M. Yoneda, M. Haneda [et al.] // Hepatology. – 2004. – V. 40. – P. 1222–1225.
45. Effects of AGTR1 A1166C gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan / S. De Denus, M. Zakrzewski-Jakubiak, M.-P. Dube [et al.] // Ann. Pharmacotherapy. – 2008. – V. 42, № 7. – P. 925–932.
46. Влияние генетических полиморфизмов на эффективность лозартана у больных эссенциальной артериальной гипертензией / О. В. Шевченко, О. В. Решетько, А. Р. Киселев [и др.] // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2012. – V. 2, № 8. – P. 598–600.
47. Eliseyeva M. Assessment of angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism with vasoprotective efficiency of eprosartan in hypertensive patients / M. Eliseyeva, N. Srojidinova, D. Kurbanova // J. Hypertension. – 2006. – V. 24 (suppl. 4). – P. S335.
48. Srojidinova N. Z. Vascular remodeling markers and genetic polymorphism / N. Z. Srojidinova, M. R. Eliseyeva // J. Hypertension. – 2006. – V. 24 (suppl. 4). – P. S326.
49. Srojidinova N. Gene polymorphism and blood pressure response to antihypertensive treatment / N. Srojidinova // J. Hypertension. – 2007. – V. 25 (suppl. 2). – P. S399.

М.М. Зайцева

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ: РОЛЬ А1166С ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА II 1-ГО ТИПА

В обзоре рассматриваются вопросы обоснования изучения влияния полиморфизма А1166С гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT2R1) на эффективность такого современного класса антигипертензивных препаратов, как блокаторы рецепторов ангиотензина II у больных с артериальной гипертензией на фоне неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, лечение.

М.М. Zaitseva

FEATURES OF TREATMENT OF HYPERTENSION WITH CONCOMITANT NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: THE ROLE OF THE ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR A1166C GENE POLYMORPHISM

The review addresses the rationale of studying of influence of polymorphism A1166C receptor gene angiotensin II 1 type (AT2R1) on the effectiveness of such a modern class of antihypertensive drugs as angiotensin II receptor blockers in patients with arterial hypertension on the background of nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene, arterial hypertension, nonalcoholic fatty liver disease, treatment.

Поступила 08.12.14