

Трунова Ю.А.^{1,2}, Самарина О.В.^{1,2}, Горяева В.Е.²

Влияние особенностей генотипа ребенка на течение и прогноз эссенциальной артериальной гипертензии. Клинический случай

1 - ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Екатеринбург; 2 - МАУ «Детская городская клиническая больница №11», г. Екатеринбург

Trunova Y.A., Samarina O.V., Goryaeva V.E.

Influence of the child's genotype features on the course and prognosis of essential arterial hypertension. Clinical case

Резюме

На клиническом примере раннего дебюта эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) у шестилетнего ребенка показана необходимость комплексного обследования пациентов со стойко повышенным артериальным давлением, включая генетическое обследование на полиморфизм генов АГ, позволяющего исключить вторичный генез артериальной гипертензии, определить вероятные причины резистентности к проводимой терапии и прогноз течения заболевания. **Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, дети, генетические полиморфизмы, ранняя диагностика

Summary

Clinical case of early diagnostics of essential arterial hypertension in a 6-year-old child, which is described in the article, shows that comprehensive medical examination in patients with persistent high blood pressure is required. Identification of genetic polymorphisms of arterial hypertension should be done to exclude secondary hypertension and define possible reasons for resistance to drug therapy and prognosis for the disease.

Key words: essential hypertension, children, gene polymorphisms, early diagnostics

Введение

До недавнего времени среди педиатров доминировала точка зрения, что у детей преимущественно встречается вторичная АГ, а первичная (эссенциальная) не характерна. Вместе с тем, по опубликованным данным, если в 70-80 гг. прошлого века эссенциальная АГ регистрировалась только у 0,3–1,2 % детей, то в настоящее время частота встречаемости данного заболевания в мире достигает 3,5 - 5 % среди детского населения [1]. По данным российских эпидемиологических исследований эссенциальная АГ выявляется у 7 - 18 % детей [2, 3]. Артериальная гипертензия, развившаяся в детском и подростковом возрасте, является фактором риска повреждения органов-мишеней у взрослого. Повышение артериального давления (АД) у детей четко коррелирует с вероятностью развития ранних сосудистых катастроф [3, 4].

В основе патогенеза АГ лежит нарушение ауторегуляции АД в результате особенностей генотипа ребенка (наличия полиморфизмов генов), повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышенного тонуса симпатической нервной системы и эндотелиальной дисфункции [1, 5].

В настоящее время установлено 93 гена-кандидата, контролирующие уровень АД и развитие АГ, а также более 200 аллельных вариантов (полиморфизмов) данных генов [5]. Главенствующая роль в процессе формирования АГ принадлежит группе генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: REN (ген ренина), ACE (ген АПФ), AGT (ген ангиотензиногена), AGTR1 (ген рецептора ангиотензина II 1-го типа), AGTR2 (ген рецептора ангиотензина II 2-го типа). В последние годы изучение гипертензии на молекулярно-генетическом уровне позволило установить влияние ряда других генов на развитие АГ, так как выявленные в них мутации вносили соответствующие вариации в изменение нормального кровяного давления: GNB3 – ген G-протеин бета-3 субъединицы, ADD – ген α -аддуктина, CYP11B2 – ген альдостеронсинтазы, NOS3 – ген нитрооксидсинтазы-3 и другие [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

В соответствии с российскими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) выбор препарата осуществляется эмпирически с учетом индивидуальных особенностей пациента, возраста, со-

путствующих состояний (ожирение, сахарный диабет, поражение органов-мишеней, функциональное состояние почек и др.) [2]. Наиболее часто препаратами первой линии являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы кальциевых каналов (БКК), в то время как диуретики не рекомендуются в качестве стартовой терапии у детей. Однако существующие проблемы значительной вариативности эффективности антигипертензивных препаратов все больше привлекают внимание к изучению фармакогенетических аспектов в лечении АГ. За последние 20 лет ведется активное изучение ассоциаций между вариативностью генов-маркеров и неблагоприятными исходами АГ, а также фармакологическим ответом на терапию разных классов антигипертензивных препаратов. Многочисленные работы последних лет свидетельствуют, что гетерогенность ответа пациентов с АГ на прием различных антигипертензивных препаратов на 50% обусловлена генетическими особенностями [14, 15].

Цель исследования - на клиническом примере показать необходимость комплексного обследования пациента с ранним дебютом первичной артериальной гипертензии, включая генетическое исследование на полиморфизмы генов, ассоциированных с АГ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективно-проспективный анализ истории болезни пациентки с ранним дебютом эссенциальной АГ, наблюдающейся в Городском детском кардиоревматологическом центре (ГДКРЦ) ДГКБ №11 г. Екатеринбург.

Результаты и обсуждение

Пациентка К., 11 лет наблюдается в ГДКРЦ ДГКБ №11 с июня 2012 года (возраст 6 лет) с диагнозом: Эссенциальная артериальная гипертензия II степени, стабильная форма, высокий риск. Синдром вегетативной дисфункции по смешанному типу с преобладанием симпатикотонии. Малые аномалии развития сердца: дополнительные хорды в полости левого желудочка. Резидуальная церебральная недостаточность. Нестабильность шейного отдела позвоночника С2-С4.

Анамнез жизни: девочка родилась недоношенной в сроке 33-34 недели и имела низкую массу тела при рождении – 1690 г, перенесла внутриутробную гипоксию. Неврологического дефицита не имеет. Семейный анамнез по АГ неотягощен.

Из анамнеза заболевания известно, что девочка с рождения наблюдалась у кардиолога по месту жительства по поводу функционирующего овального окна. В 2,5 года были впервые выявлены изменения на ЭКГ в виде синусовой тахикардии, жалобы отсутствовали, по Эхо-КГ врожденный порок сердца исключен. В 6 лет появились жалобы на одышку при физических нагрузках, впервые на приеме зафиксировано АД 160/100 мм.рт.ст. Головные боли, носовые кровотечения не беспокоили, повышения АД субъективно не ощущала. Было проведено комплексное обследование ребенка в Областной детской клинической больнице №1 (МРТ, КТ с контрастированием, реносцинтиграфия, аортография, УЗИ, УЗДГ, ЭКГ, СМАД, ХМ ЭКГ, Эхо-КГ,

лабораторные исследования), позволившее исключить реальный и вазоренальный генез АГ, эндокринную патологию, ВПС, аномалии сосудов аорты ее ветвей, органическую патологию и опухолевый процесс головного мозга, опухоли брюшной полости, средостения и забрюшинного пространства. На основании полученных результатов был установлен диагноз: Эссенциальная артериальная гипертензия II степени, высокий риск. СВД с преобладанием симпатикотонии, назначена комбинированная гипотензивная терапия (эналаприл + гипотиазид).

В течение 6 месяцев стартовой терапии АГ у девочки сохранялись подъемы АД до 160-180/100-120 мм.рт.ст. без ухудшения самочувствия. Родители обратились на консультацию в Городской детский кардиоревматологический центр ДГКБ №11 г. Екатеринбург.

Учитывая ранний дебют артериальной гипертензии, стойкое повышение АД, резистентность к получаемой гипотензивной терапии, было проведено генетическое исследование на полиморфизмы генов, ассоциированных с АГ.

Выявлены следующие полиморфизмы генов:

- полиморфизм T704C гена ангиотензиногена (AGT) – CC – мутантная гомозигота: приводит к существенному повышению уровня ангиотензиногена в плазме и к увеличению содержания ангиотензина II в крови, который является мощным вазоконстриктором, повышая риск АГ и риск преэклампсии, OR=1,9;

- полиморфизм A1166C гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1) – CC – мутантная гомозигота: приводит к повышенной чувствительности рецептора к ангиотензину II, усиливает эффекты ангиотензина II (стимулирует синтез альдостерона), повышает риск инсульта, OR=1,6;

- полиморфизм G1675A гена рецептора ангиотензина II 2-го типа (AGTR2) – GA – мутантная гетерозигота: приводит к повышенной чувствительности рецептора к ангиотензину II, усиливает эффекты ангиотензина II (стимулирует синтез альдостерона), способствует формированию солезависимой гипертензии;

- полиморфизм C344T гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) – CT – мутантная гетерозигота: стимулирует синтез альдостерона, приводя к развитию солезависимой гипертензии;

- полиморфизм T786C гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) – CT – мутантная гетерозигота: способствует коронарному спазму (повышает риск развития ИБС и острого коронарного синдрома);

Согласно литературным данным, выявленное у пациентки сочетание полиморфизмов T704C гена AGT + A1166C гена AGTR1 + C344T гена CYP11B2 приводит к формированию устойчивости к гипотензивной терапии (использование 3 и более препаратов, включая диуретик, на протяжении не менее 3 месяцев), OR=10,9 [6, 9, 11, 13, 15].

С учетом результатов генетического исследования была произведена коррекция гипотензивной терапии: назначены лозап (лозартан), амлодипин, арифон ретард (индапамид) в рекомендуемых терапевтических дозировках. В течение двух месяцев отмечалась положительная

Таблица 1. Динамика СМАД на фоне получаемой гипотензивной терапии

Получаемая терапия	Возраст	Индекс времени гипертензии САД днем	Индекс времени гипертензии САД ночью	Среднее АД днем	Среднее АД ночью
эналаприл 7,5 мг гипотиазид 12,5 мг	6 лет	99	100	143/95	128/61
лозап 25 мг гипотиазид 12,5 мг амлодипин 2,5 мг	7 лет 4 мес.	88	93	129/64	121/56
лозап 12,5 мг арифон ретард 1,5мг амлодипин 2,5 мг	8 лет	97	91	136/62	121/49
	8 лет 6 мес.	86,1	89,4	-	-
	9 лет	97	100	142/68	124/60
лозап 25мг арифон ретард 1,5мг амлодипин 2,5 мг	9 лет 4 мес.	33	95	111/48	122/56
	10 лет	86	95	129/56	122/60
	10 лет 6 мес.	95	100	129/58	118/54
лозап 25 мг арифон ретард 1,5мг конкор 2,5 мг	10 лет 6 мес. (контроль)	27	77	113/52	110/47
лозап 25 мг арифон ретард 1,5мг амлодипин 2,5 мг	11 лет	97	99	133/67	128/61
лозап 25 мг арифон ретард 1,5мг конкор 1,25 мг	11 лет (контроль)	7	0	110/52	102/43

динамика – стабилизация АД до возрастной нормы, затем возникал «эффект ускользания», формировалась устойчивость к гипотензивной терапии в максимальных возрастных терапевтических дозах.

В феврале 2014 года ребенку было проведено обследование в Московском НИИ Педиатрии и детской хирургии, отделении патологии сердечно-сосудистой системы, где выявлено повышение ренина и альдостерона. Диагноз и терапия оставлены без изменений.

Девочка продолжает наблюдаться у кардиолога, проходит регулярное обследование в дневном либо круглосуточном отделении кардиологического профиля. Во время каждой госпитализации проводится СМАД, по результатам которого решается вопрос о коррекции терапии. Динамика СМАД и получаемая терапия отражены в таблице (табл. 1), где наглядно представлен «эффект ускользания» и формирование резистентности к проводимому лечению: при назначении гипотензивных препаратов сначала отмечается положительная динамика в виде снижения среднего систолического артериального давления (САД) и индекса времени гипертензии, однако через некоторое время эти показатели вновь свидетельствуют о стойком повышении АД. Необходимо отметить, что средние цифры и индекс времени гипертензии диастолического давления на фоне гипотензивной терапии имели нормальные значения.

С 9 лет у девочки появились и сохраняются жалобы вегетативного характера (слабость, колющие боли в области сердца, чувство нехватки воздуха, метеозависимость), подъемы АД стали сопровождаться головной болью, головокружением, тошнотой.

В настоящее время пациентка получает комбинированную терапию из трех лекарственных препаратов, с учетом данных генетического обследования: лозап (лозартан), арифон ретард (индапамид) и конкор (бисопролол).

По данным последнего осмотра девочки в ГДКРЦ и представленному дневнику артериального давления вновь зафиксированы подъемы систолического АД 130-140 мм.рт.ст. с возобновлением жалоб. Дальнейшее течение заболевания у данного ребенка имеет неблагоприятный прогноз в плане развития осложнений со стороны органов-мишеней (инсульт, ИБС).

Выводы

1. Для постановки диагноза «первичной АГ» необходимо комплексное обследование пациента с целью исключения вторичной АГ.

2. Генетическое обследование рекомендовано всем пациентам с ранним дебютом первичной АГ, резистентной к проводимой терапии.

3. Полиморфизмы генов-кандидатов развития АГ обуславливают злокачественное течение АГ, резистентность к гипотензивной терапии и могут являться предикторами сердечно-сосудистых осложнений в будущем. ■

Трунова Юлия Александровна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, врач – детский кардиолог Городского детского кардиоревматологического центра МАУ ДГКБ №11, г. Екатеринбург; Самарина Ольга Вячеславовна – ассистент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, врач – детский кардиолог Городского детского кардиоревматологического центра МАУ ДГКБ №11, г. Екатеринбург; Горяева Вероника Евгеньевна – врач-педиатр кардиоревматологического отделения МАУ ДГКБ №11, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: Трунова Ю.А. 620028, г. Екатеринбург, ул. Назарная, д.48. Тел. (343)382-74-54. e-mail: trunovaj@bk.ru

Литература:

1. Falkner B. Hypertension in children and adolescents. In: Black H.R., Elliott W.J., editors. 2nd ed. Elsevier; 2013. p. 336-348.
2. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр). ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (4) (Прил. 1).
3. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. ВНОК. Российский кардиологический журнал 2012; 6 (98) (Прил. 1).
4. Flynn J., Ingelfinger J., Portman R. Pediatric hypertension. 3rd ed. Humana press; 2013. 600 p.
5. Izawa H., Yamada Y., Okada T et al. Prediction of Genetic Risk for Hypertension. Hypertension 2003; 41: 1035-40.
6. Ji X., Qi H., Li D.B. et al. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. Int J Clin Exp Med 2015; 8 (1): 1173-77.
7. Liao X., Wang W., Zeng Z. et al. Association of alpha-ADD1 Gene and Hypertension Risk: A Meta-Analysis. Med Sci Monit 2015; 21: 1634-41.
8. Sookoian S., Gianotti T.F., González C.D. et al. Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. J Hypertens 2007; 25 (1): 5-13.
9. Hannila-Handelberg T., Kontula K.K., Paukku K. et al. Common genetic variations of the renin-angiotensin-aldosterone system and response to acute angiotensin I-converting enzyme inhibition to essential hypertension. J Hypertens 2010; 28 (4): 771-779.
10. Kaelber D.C., Liu W., Ross M et al. Diagnosis and Medication Treatment of Pediatric Hypertension: A Retrospective Cohort Study. Pediatrics 2016; 138 (6).
11. Choi H.D., Suh J.H., Lee J.Y. et al. Effects of ACE and ADD1 gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide: a meta-analysis. Int J Clin Pharmacol Ther 2013; 51(9): 718-724.
12. Katsuya T, Morishita R. Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type 2 receptors. Curr Pharm Des 2013; 19 (17): 2996-3001.
13. Gatti R.R., Santos P.S., Sena A.A. et al. The interaction of AGT and NOS3 gene polymorphisms with conventional risk factors increases predisposition to hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2013; 14 (4): 360-368.
14. Леонова М.В. Фармакогенетика артериальной гипертензии: особенности фармакогенетики торасемида. Фармакогенетика и Фармакогеномика 2016; 1: 4-8.
15. Kamide K. Pharmacogenomic approaches to study the effects of antihypertensive drugs. Hypertension Research 2012; 35: 796-799.