

В.П. Денисенко

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

СТАН РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ключові слова: діабетична нефропатія, артеріальна гіпертензія, ангіотензинперетворювальний фермент, хімаза, лікування.

Діабетична нефропатія (ДН) — специфічне поліфакторне ураження нирок при цукровому діабеті (ЦД), яке характеризується розвитком нефросклерозу. За сучасними даними, у хворих з ЦД 2 типу ДН розвивається у 30 % пацієнтів вже протягом перших 2—3 років захворювання. Серед осіб із тривалістю хвороби 10—15 років ДН, як свідчать клінічні дослідження, виявляється у 55—60 % хворих, а використання точніших методів дає змогу діагностувати ураження нирок приблизно у 80 % обстежених [12]. Артеріальна гіпертензія (АГ) наразі спостерігається у 80 % хворих на ДН [12].

Дуже важливу роль у розвитку структурно-функціональних порушень нирок при ЦД 2 типу та ініціації розвитку АГ відіграє рівень активності циркулюючої [1] і тканинної ренін-ангіотензинової системи, а саме вазоконстрикторного та вазопроліферативного фактора — ангіотензину II (А-II) [7, 9, 10].

На сьогодні відомі два основні види утворення А-II — у кровотоці під дією ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та у тканинах АПФ-незалежним шляхом [3, 4, 5]. Визначено, що серинові протеїнази, зокрема хімаза та катепсин G, беруть участь в АПФ-незалежному утворенні А-II. Найспецифічнішою серед них є хімаза. Є повідомлення, що хімаза може безпосередньо брати участь у розвитку АГ, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу та ін.

Головними регуляторами активності хімази є її інгібітори: α_2 -макроглобулін (α_2 -МГ), який вважають найефективнішим інгібітором активності хімази, та α_1 -інгібітор протеїназ (α_1 -ІП) [11]. Проте α_2 -МГ дуже варіаційний показник порівняно з α_1 -ІП [9].

Роль хімази в регуляції центральної та ниркової гемодинаміки, в розвитку АГ і прогресуванні ДН залишається маловизначеною [9, 10].

Мета роботи — визначити зміну активності ферменту АПФ-незалежного шляху утворення А-II — хімази та її інгібіторів у хворих з ДН на різних ста-

діях розвитку захворювання, а також під впливом гіпотензивної терапії інгібіторами АПФ з різним рівнем ліпофільності [2, 6] та в поєднанні з блокаторами рецепторів 1-го типу до А-II [8, 10].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 152 хворих на ЦД з ДН I—IV стадій за класифікацією С.Е. Mogensen (1983), середній вік хворих становив ($56,8 \pm 8,8$) року, до групи порівняння увійшли 40 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II—III стадій відповідного віку, група контролю — 20 практично здорових людей, середній вік — ($34,2 \pm 4,4$) року.

За рівнем артеріального тиску (АТ) пацієнтів було розподілено на дві групи: I група — хворі, яким для досягнення цільового рівня АТ достатньо призначення монотерапії інгібіторами АПФ (64 особи) чи лозартаном (32); II група — 56 хворих, які потребували призначення двокомпонентної терапії. У I групі одна частина хворих вживала як гіпотензивну терапію лізиноприл (30 осіб), а інша — моксиприл (34 особи).

Рівень α_2 -МГ, трипсинінгібіторну активність α_1 -ІП, загальну активність нетрипсिनоподібних протеїназ (НП), зокрема й тоніну, і хімази визначали імуноферментним методом з використанням тест-систем, розроблених в Інституті терапії АМН України на основі високочутливого (10^{-9} — 10^{-10}) методу. Активність хімази виражали у відсотках субстрату, що розщеплюється. Слід зазначити, що в процесі дослідження за статевою ознакою не виявлено значних розбіжностей параметрів, що вивчали, тому результати порівнювали без урахування статі.

Отримані результати обробляли методами варіаційної і непараметричної статистики за допомогою пакета прикладних статистичних програм Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження взаємозв'язків прогресування ДН у хворих на ЦД і активності хімотрипсिनоподібної протеїнази — хімази та її інгібіторів продемон-

струвало, що з прогресуванням ДН на тлі підвищення протеїнурії зростає рівень активності хімази. З огляду на те, що хімаза бере участь в утворенні ендотеліну I з його попередника, можна припустити також можливість підвищення активності хімази при ДН не тільки у сироватці крові, а й в ендотелії судин.

При диференціюванні групових показників системи протеїназа — інгібітор протеїназ спостерігалось підвищення рівня загальної протеїназної активності щодо контролю та хворих на ГХ, причому вірогідно показник зростає у разі протеїнурії в пацієнтів з ДН (III—IV стадії за С.Е. Mogensen). Висока протеолітична активність ферментів у хворих нефрологічного профілю усіх трьох груп порівняно з контролем та випадками ГХ свідчить про активацію клітинних механізмів пошкодження нирок та ендотелію і може бути зумовлена участю в процесах фіброзування нирки поліморфноядерних лейкоцитів, підвищеною секрецією еластази або нестабільністю плазматичних і гранулярних мембран лейкоцитів. Це своєю чергою сприяє подразненню ендотелію і збільшенню секреції АПФ [6].

У процесі дослідження протеолітичних показників у хворих з ДН та АГ на тлі підвищення рівня активності хімази не виявлено збільшення трипсиноінгібіторної активності α_1 -ІП, що може вказувати як на виснаження утворення інгібітора, так і на можливу участь інших інгібіторів у пригніченні активності хімази й у такий спосіб досягнення збалансування системи протеїназа — інгібітор протеїназ. Спад активності α_2 -МГ за підвищення активності протеїназ і стабільної трипсиноінгібіторної активності α_1 -ІП у хворих з ДН із АГ може вказувати на виснаження ресурсів α_2 -МГ. Зміна рівня α_2 -МГ корелює ($r = -0,52$; $p < 0,05$) зі збільшенням активності протеїназ, і його зниження може бути пов'язане зі швидким виділенням комплексу протеїназа — α_2 -МГ із кровотоку. При ГХ активність α_2 -МГ істотно не зменшувалася порівняно з контролем, що свідчить про більшу стабільність системи протеїназа — інгібітор протеїназ у цієї категорії хворих.

Завдяки позитивному заряду своїх молекул хімаза (і деякі інші протеїнази) з активованих гранулоцитів або клітин ушкоджених тканин взаємодіє з ендотелієм судин так, що змінює електричні поля

їхніх складових. Внаслідок відбувається затримка натрію в судинній стінці, що викликає набряк і сприяє подальшому прогресуванню гіпертензії, а також руйнуванню сполучної тканини судинної стінки і структури ендотелію. В дослідженні визначено чіткі позитивні кореляційні зв'язки між величиною артеріального тиску і рівнем активності хімази ($r = +0,41$; $p < 0,05$), а також між величиною АТ та активністю протеїназ ($r = +0,54$; $p < 0,05$).

Рівень тоніну підвищився відносно контролю ((2,1467 \pm 0,9487) %) у всіх групах обстежених хворих: I група — (5,2453 \pm 0,4462) % ($p < 0,05$); II група — (3,2712 \pm 0,0682) %; III група — (5,7764 \pm 0,3206) % ($p < 0,05$). Виявлено суттєвий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем гіпертензії і тоніном ($r = +0,41$; $p < 0,05$), і стійкий негативний кореляційний зв'язок між рівнем гіпертензії та НП ($r = -0,37$; $p < 0,05$), що побічно може вказувати на участь тоніну, катепсину G і тканинного активатора плазміногену в каталізації розщеплення АІ до А-II при захворюваннях нирок.

Враховуючи прогресуюче зростання при ДН активності хімази, з одного боку, і зменшення активності α_1 -ІП та α_2 -МГ — з іншого, можна констатувати, що у хворих з ДН активність АПФ-незалежного шляху утворення А-II зростає в 3—4 рази порівняно як з випадками ГХ, так і з контролем. Саме цей механізм, на нашу думку, є одним із основних чинників і прогресування фіброзу нирок, і формування стабільної та рефрактерної гіпертензії у пацієнтів з ДН, особливо якщо врахувати той факт, що препаратів, які б впливали на рівень активності хімази, наразі не існує.

Для лікування цієї категорії хворих ми використовували два інгібітори АПФ: переважно гідрофільний лізиноприл та ліпофільний моексиприл, а також блокатор рецепторів А-II лозартан. Оскільки в підгрупах хворих з ДН не виявлено різниці в реагуванні на лікування, показники, що вивчали, усереднювали (табл. 2). В динаміці медикаментозної гіпотензивної та нефропротекторної терапії встановлено, що вживання лізиноприлу суттєвих зрушень показників не викликало. Застосування моексиприлу та лозартану супроводжувалося вірогідним зменшенням активності хімази. Це логічно пояснюється тим, що моексиприл (як і лозартан)

Таблиця 1. Активність хімази та її інгібіторів у хворих з різними стадіями ДН (M \pm m)

Показник	Контроль (n = 20)	Гіпертонічна хвороба (n = 40)	ДН I (n = 44)	ДН II (n = 43)	ДН III (n = 37)	ДН IV (n = 28)
Протеїназа, г/(л·год)	0,0155 \pm 0,0043	0,0188 \pm 0,0046	0,0186 \pm 0,0050	0,0198 \pm 0,0042	0,0248 \pm 0,0042*	0,0298 \pm 0,0044*
α_1 -ІП, г/(л·год)	7,4730 \pm 0,0560	6,7203 \pm 0,1240*	5,6250 \pm 0,0610*	5,6282 \pm 0,0610*	5,8382 \pm 0,0345*	5,7384 \pm 0,0428*
α_2 -МГ, г/(л·год)	4,5820 \pm 0,2900	4,4452 \pm 0,2900	4,0347 \pm 0,2900	3,9981 \pm 0,2900	3,6018 \pm 0,1990#	3,2870 \pm 0,2912#
Хімаза, %	1,1313 \pm 0,5210	3,8426 \pm 1,0239*	5,3298 \pm 1,0239#	5,6272 \pm 1,0239#	6,2099 \pm 0,8412#	6,8099 \pm 0,7418#

Примітка.* Різниця з групою контролю статистично значуща ($p < 0,05$);

різниця з групою ГХ статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Активність хімази та її інгібіторів у хворих з ДН в динаміці лікування (M ± m)

Показник	Лізиноприл (n = 30)		Моексиприл (n = 34)		Лозартан (n = 32)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Протеїназа, г/(л·год)	0,0248 ± 0,0042	0,0261 ± 0,0038	0,0246 ± 0,0018	0,0283 ± 0,0005*	0,0246 ± 0,0018	0,0283 ± 0,0005*
α ₁ -ІП, г/(л·год)	7,4628 ± 0,1205	7,4332 ± 0,0987	7,4768 ± 0,1080	7,4346 ± 0,1021	7,4768 ± 0,1080	7,4346 ± 0,1021
α ₂ -МГ, г/(л·год)	3,6018 ± 0,8990	2,9345 ± 0,0872	3,5089 ± 1,0462	2,4933 ± 0,0531*	3,5089 ± 1,0462	2,4933 ± 0,0531*
Хімаза, %	5,9233 ± 1,0263	5,2546 ± 0,7577	5,8999 ± 0,1008	4,9833 ± 0,0398*	5,7989 ± 0,2764	4,8567 ± 0,0678*

Примітка.* Різниця зі значеннями до лікування статистично значуща (p < 0,05).

Таблиця 3. Активність хімази та її інгібіторів у хворих з ДН у динаміці лікування комбінацією моексиприлу та лозартану (M ± m)

Показник	До лікування	Після лікування
Протеїназа, г/(л·год)	0,0268 ± 0,0064	0,0291 ± 0,0048*
α ₁ -ІП, г/(л·год)	7,4862 ± 0,0805	7,4336 ± 0,0964
α ₂ -МГ, г/(л·год)	3,8128 ± 0,8990	2,6846 ± 0,1082
Хімаза, %	6,3334 ± 0,8656	5,0466 ± 0,6784*

Примітка.* Різниця зі значеннями до лікування статистично значуща (p < 0,05).

діє переважно на тканинну ангіотензинову систему. Але паралельно знижувалася і активність її інгібітора α₂-МГ, що фактично може нівелювати зменшення впливу ферменту на процес синтезу А-ІІ.

Комбінацію моексиприл + лозартан як перспективнішу [12] за дією на показники, що вивчали, ми використовували у 58 хворих з ДН без серцевої недостатності (табл. 3). Досягнуто додаткового гіпотензивного ефекту та істотнішого зменшення активності хімази. Хоча активність інгібітора хімази α₂-МГ також зменшувалася, за такого співвідношення система протеїназа — інгібітор протеїназ повинна функціонувати дещо стабільніше.

Проте слід константувати, що при лікуванні ГХ як монотерапією, так і комбінацією вказаних препаратів був одержаний більш виражений та більш стабільний гіпотензивний ефект: цільових значень артеріального тиску у групах порівняння при ГХ досягали у 82 % випадків, а при ДН у 68 % випадків.

Попри позитивний ефект терапії щодо системи протеїназа — інгібітор протеїназ, лікарських засобів, які б безпосередньо діяли на активність хімази не існує. Тому найперспективнішим є створення

принципово нових лікарських засобів або пошук дієвих комбінацій препаратів, що б могли зменшувати рівень активності системи протеїназа — інгібітор протеїназ.

ВИСНОВКИ

У хворих з ДН визначається прогресивне підвищення активності хімази на тлі зменшення активності її інгібіторів, що в сумі дає 3—4-разове зростання активності АПФ-незалежного шляху утворення А-ІІ.

Лізиноприл вірогідно не впливає на активність функціонування системи протеїназа — інгібітор протеїназ.

Моексиприл та лозартан в монотерапії, особливо в разі застосування комбінації моексиприл + лозартан, завдяки можливості проникнення в тканини позитивно, але все ж таки недостатньо для суттєвої клінічної ефективності впливає на всі вивчені ланки надмірної активності локальних та циркулюючих елементів ренін-ангіотензинової системи, про що свідчить вірогідне зменшення активності нетрипсиноподібної протеїнази (хімази) у цих хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Альтшулер Б.Ю., Ройтман А.П., Соколов А.В. Влияние артериального давления на состояние ренин-ангиотензиновой системы плазмы крови // Клиническая лабораторная диагностика.— 2006.— № 3.— С. 9—16.
2. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К., Лукичева Т.И. и др. Является ли дозозависимым нефропротекторный эффект

препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему? // Клиническая фармакология и терапия.— 2001.— № 3.— С. 32—36.

3. Бобров В.О., Ботняк Н.В. Стан ренину, ангіотензину та альдостерону в умовах функціональних проб у пацієнтів з клапанною хворобою серця з артеріальною гіпертензією та хронічною недостатністю кровообігу // Укр. ревматол. журн.— 2006.— № 3.— С. 8—12.

4. Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Ханюков А.А. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью под влиянием различных схем лечения // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 1.— С. 58—60.

5. Дзяк Г.В., Ханюков О.О. Стан ренин-ангиотензин-альдостеронової системи у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічну серцеву недостатність // Медичні перспективи.— 2003.— № 1.— С. 5—9.

6. Инжутова А.И., Салмина А.Б., Петрова М.М. Выраженное гомеостатическое действие на клеточные мембраны ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с высоким сродством к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе // Кардиология.— 2007.— № 8.— С. 49—52.

7. Касенова С.Л. Вазопрессин и ренин-альдостероно-вая система у больных артериальной гипертензией // Клин. медицина.— 2002.— № 12.— С. 31—34.

8. Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б. Клиническая эффективность и безопасность антагониста рецепторов ангиотензина II эпросартана у больных мягкой и уме-

ренной артериальной гипертензией. Результаты много-центрального исследования // Рос. кардиол. журн.— 2001.— № 3.— С. 43—46.

9. Савинецкая Г.А., Голубева А.А., Погода Т.В., Генерозов Э.В. Влияние генов ренин-ангиотензин-альдостероно-вой системы и гена NO-синтазы на развитие артериальной гипертензии: Обзоры и лекции // Клин. медицина.— 2008.— № 8.— С. 12—17.

10. Чикладзе Н.М. Новые перспективы медикаментозного воздействия на ренин-ангиотензиновую и симпатическую системы у больных артериальной гипертензией: Обзор // Терап. архив.— 2000.— № 12.— С. 67—69.

11. Юрнев А.П., Патрушева И.Ф. Длительное амбулаторное наблюдение за больными артериальной гипертензией с низкой активностью ренина в крови // Терап. архив.— 2002.— № 9.— С. 57—59.

12. Mogensen C.E., Neldam S., Ticcanen I. et al. Рандомізоване контрольоване дослідження подвійної блокади ренин-ангиотензинової системи в пацієнтів з гіпертензією, мікроальбумінурією та інсулінозалежним цукровим діабетом: дослідження CALM // Медицина світу.— 2004.— № 3.— С. 8—12.

В.П. Денисенко

СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Обследовано 20 здоровых лиц, 40 пациентов с гипертонической болезнью и 152 больных с диабетической нефропатией. Изучена активность химазы и ее ингибиторов в зависимости от стадии диабетической нефропатии и в динамике лечения. Анализ полученных результатов показал, что при диабетической нефропатии отмечается прогрессивное повышение активности химазы на фоне уменьшения активности ее ингибиторов, что в сумме дает 3—4-кратный рост активности АПФ-независимого пути образования ангиотензина II.

Лизиноприл не влияет на активность функционирования системы протеиназа — ингибитор протеиназ. Моэксиприл и лозартан как в монотерапии, так и в комбинации позитивно, но недостаточно для существенной клинической эффективности влияют на изученные звенья чрезмерной активности элементов ренин-ангиотензиновой системы, о чем свидетельствует достоверное снижение активности химазы у этих больных.

V.P. Denisenko

THE STATE OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN THE PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY AND ARTERIAL HYPERTENSION

The investigation has been held on 20 healthy persons, 40 patients with essential hypertension and 152 patients with diabetic nephropathy. The aim was to study activity of chymase and its inhibitors in the dynamics of treatment and in dependence on the diabetic nephropathy stage. The analysis of received results showed that at diabetic nephropathy the chymase activity progressively increased against the background of the decreased activity of its inhibitors, that in sum yields 3—4-fold increase of activity of ACE-independent pathway of angiotensin II formation.

Lisinopril did not affect the activity of proteinase — proteinases inhibitor system functioning. Moexipril and losartan as both monotherapies and combined therapy rendered positive, but not considerable clinical effects on the studied links of the excessively active elements of renin-angiotensin system. This became apparent due to the significant decrease of chymase activity in these patients.