

УДК 616.831-005.4-06:616.123-008.331.1

*И.И. Подушка*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

### **СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

Исследован суточный профиль артериального давления у больных острым ишемическим инсультом в зависимости от полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента. Показано, что наличие D-аллеля гена ангиотензинпревращающего фермента ассоциируется с более неблагоприятным течением артериальной гипертензии, более высокими цифрами систолического артериального давления, повышенной вариабельностью артериального давления и более тяжелым течением ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, суточный профиль артериального давления, полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента.

Артериальная гипертензия является главным фактором риска развития мозгового инсульта [1–3]. Многочисленными исследованиями установлена тесная связь риска мозгового инсульта с уровнем систолического, диастолического и пульсового артериального давления (АД) [4, 5]. Повышенное АД наблюдается примерно у 80 % больных с острым ишемическим инсультом [6]. Однако клиническое и прогностическое значение уровня АД в острый период ишемического инсульта остается дискуссионным. В руководстве по ведению больных с ишемическим инсультом не рекомендуется снижать АД в первые сутки, если систолическое АД менее 220 мм рт. ст., а диастолическое — не более 120 мм рт. ст. за исключением больных с сердечной недостаточностью, острым инфарктом миокарда, острой почечной недостаточностью и кандидатов на тромболитическую терапию [7]. Дальнейшая тактика в отношении контроля АД в острый период инсульта разработана недостаточно.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — ключевой фермент ренин-ангиотензиновой системы. Установив тот факт, что уровень АПФ находится под генетическим

контролем, ученые открыли новую эру исследований роли генетических факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии. Большинство исследований сфокусировано на полиморфизме типа инсерция/делеция (вставка/отсутствие — I/D) цепочки нуклеотидов в 16-м интроне гена АПФ [8, 9]. Накоплено немало данных, касающихся роли полиморфизма гена АПФ в развитии патологических процессов в сердечно-сосудистой системе: гипертрофии миокарда левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка, застойной сердечной недостаточности, нарушении функции сосудистого эндотелия, влияния различных вариантов генотипа на уровень АД и др. [10, 11]. Данные о значении I/D полиморфизма гена АПФ в развитии инсульта противоречивы [12, 13]. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение суточного профиля АД у больных острым ишемическим инсультом в зависимости от варианта полиморфизма гена АПФ.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 101 больной острым ишемическим инсультом в возрасте от 50 до 80 лет, из них 59 мужчин, средний возраст — (61,0±1,2) года; 42 женщины, средний воз-

© И.И. Подушка, 2012

раст —  $(69,0 \pm 1,2)$  года. Все больные поступили в отделение острой сосудистой патологии городской клинической больницы № 7 г. Харькова на 1–2-е сутки инсульта. У всех больных в анамнезе отмечалась артериальная гипертензия. Диагноз ишемический инсульт у всех больных был подтвержден с помощью магнитно-резонансной томографии. В исследование не включались больные в коматозном состоянии, с признаками деменции, декомпенсацией соматических заболеваний и симптоматической артериальной гипертензией. Факторами риска у больных ишемическим инсультом были: артериальная гипертензия — у всех больных (100,0 %), инфаркт миокарда в анамнезе — у 7 (6,9 %), мерцательная аритмия — у 13 (12,8 %), ишемическая болезнь сердца — у 3 (2,9 %), ишемический инсульт — у 6 (5,9 %), геморрагический инсульт — у 1 (0,9 %), атеросклероз сосудов нижних конечностей — у 1 (0,9 %) больного.

Тяжесть состояния больных оценивали по шкале NIHSS на 3-й и 10-й день пребывания в стационаре.

Всем больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием портативной неинвазивной системы «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, Россия) в динамике на 3-и–5-е сутки инсульта (после стабилизации состояния больных и АД). Анализировали следующие показатели: среднее систолическое АД в дневное (САДд) и ночное (САДн) время, среднее диастолическое АД в дневное (ДАДд) и ночное (ДАДн) время, степень снижения АД в дневное (СНСд) и ночное (СНСн) время, вариабельность АД в течение суток.

Молекулярно-генетическую диагностику полиморфизма гена АПФ по типу инсерция/делеция (I/D) проводили методом полимеразной цепной реакции с дальнейшим электрофорезом.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и непараметрической статистики с помощью пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel и Statistica. Рассчитывали средние величины ( $M$ ), стандартные ошибки средней ( $m$ ). Достоверность различий между показателями определяли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента и Вилкоксона.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе молекулярно-генетической диагностики установлена частота различных полиморфных вариантов гена АПФ: ID-вариант встречался у 53 (52,5 %) больных, DD — у 29 (28,7 %), II — у 19 (18,8 %). Анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена АПФ в зависимости от пола показал, что у мужчин вариант ID имел место в 32 (54,2 %) случаях, DD — в 16 (27,2 %), II — в 11 (18,6 %), у женщин ID — в 21 (50,0 %), DD — в 13 (31,0 %), II — в 8 (19,0 %) случаях.

Таким образом, гетерозиготный вариант генотипа ID был преобладающим, однако у мужчин наблюдался чаще. Вариант DD у женщин с ишемическим инсультом наблюдался чаще, чем у мужчин.

При оценке тяжести состояния больных ишемическим инсультом по шкале NIHSS установлено, что наиболее тяжелое состояние наблюдалось у больных с генотипом DD, у больных с генотипом ID в среднем тяжесть была несколько менее выраженной, у больных с генотипом II тяжесть инсульта была наименьшей (табл. 1).

Таким образом, вариант генотипа II ассоциировался с наименьшей тяжестью инсульта, а вариант ID — с наиболее тяжелым течением инсульта.

При оценке показателей СМАД отмечены различия в зависимости от варианта полиморфизма гена АПФ (табл. 2).

У больных с монозиготным вариантом генотипа II средние показатели САД и ДАД в дневное время были значительно ниже, чем

Таблица 1. Тяжесть больных с ишемическим инсультом по шкале NIHSS в зависимости от варианта полиморфизма гена АПФ, баллы

| Срок исследования, сутки | Вариант полиморфизма гена АПФ |         |         |
|--------------------------|-------------------------------|---------|---------|
|                          | ID                            | DD      | II      |
| 3-и                      | 8,8±0,6                       | 8,5±0,6 | 5,7±0,9 |
| 10-е                     | 4,0±0,5                       | 3,5±0,3 | 2,3±0,5 |

Таблиця 2. Показатели суточного моніторингу АД у больних ішемічним інсультом в залежності від варіанта поліморфізму гена АПФ

| Показатели СМАД  | Варіант поліморфізму гена АПФ |           |           |
|------------------|-------------------------------|-----------|-----------|
|                  | ID                            | DD        | II        |
| САДд, мм рт. ст. | 154,5±3,2                     | 158,7±5,3 | 147,9±4,6 |
| ДАДд, мм рт. ст. | 80,6±1,8                      | 82,5±2,6  | 77,2±3,8  |
| САДн, мм рт. ст. | 146,4±3,9                     | 146,3±5,9 | 144,1±5,4 |
| ДАДн, мм рт. ст. | 74,1±1,8                      | 76,8±3,4  | 77,1±4,1  |
| СНС САД, %       | 5,1±1,1                       | 7,3±1,2   | 5,3±0,3   |
| СНС ДАД, %       | 7,2±1,2                       | 7,2±0,3   | 3,3±0,4   |

у больних с генотипами ID і DD, однак у всіх больних с різними варіантами генотипів цифри САД в денне і нічне время перевищали 140 мм рт. ст. Показатели ДАД не перевищали 90 мм рт. ст., ступень нічного зниження була недостаточной при всіх варіантах генотипа.

Повищення варіабельності АД зареєстровано у 51 (50,4 %) больного ішемічним інсультом. При цьому в залежності від варіанта поліморфізму гена АПФ підвищення варіабельності АД відмічено у 32 (62,7 %) больних с генотипом ID, у 12 (23,6 %) — с генотипом DD і у 7 (13,7 %) — с генотипом II. Таким образом, підвищена варіабельність АД, которая зв'язана с прогнозом артеріальної гіпертензії і поразенням органів-мішеней, найбільше часто реєструвалася у больних с генотипом ID.

### Список літератури

1. Міщенко Т. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 р. / Т. С. Міщенко // Судинні захворювання головного мозку. — 2008. — № 2. — С. 3–7.
2. Скворцова В. И. Артеріальна гіпертонія і цереброваскулярні порушення / В. И. Скворцова, К. В. Соколов, Н. А. Шамалов // Журн. неврології і психіатрії. — 2006. — Т. 106, № 11. — С. 57–66.
3. Зозуля І. С. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему / І. С. Зозуля, О. П. Мошенська // Український медичний часопис. — 2009. — № 4 (72). — С. 67–73.
4. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial / S. Julius, S. E. Kjeldsen, M. Weber [et al.] // Lancet. — 2004. — V. 335. — P. 765–774.
5. Willmot M. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review / M. Willmot, J. Leonardi-Bee, P. M. W. Bath // Hypertension. — 2004. — V. 43. — P. 18–24.
6. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial / J. Leonardi-Bee, P. M. W. Bath, S. J. Phillips, P. A. G. Sandercock // Stroke. — 2002. — V. 33. — P. 1315–1320.
7. Міщенко Т. С. Современная стратегия ведения больних с ішемічним інсультом / Т. С. Міщенко // Практична ангіологія. — 2010. — № 2. — С. 5–13.
8. Поліморфізм гена ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистой патологии / В. И. Целуйко, Н. А. Кравченко, А. М. Ляшенко, А. М. Львова // Цитология и генетика. — 2002. — Т. 36, № 5. — С. 30–33.

### Выводы

1. У больних ішемічним інсультом наличие D-аллеля гена ангиотензинпревращающего фермента асоціюється с более неблагоприятным течением артеріальної гіпертензії і більшої тяжестью состояния больних.

2. У больних — носителей D-аллеля при варіантах генотипа гена ангиотензинпревращающего фермента ID і DD наблюдаются более высокие цифри систолического артеріального давления в денне і нічне время і чаще реєструється підвищена варіабельність артеріального давления.

3. Гомозиготный варіант генотипа гена ангиотензинпревращающего фермента II сопровождается более физиологическим профилем артеріального давления і более легким течением ішемічного інсульту.

9. ACE polymorphism / F. A. Sayed-Tabatabaei, B. A. Oostra, A. Isaacs [et al.] // *Circulation Research*. — 2006. — V. 98. — P. 1123–1133.

10. Багмет А. Д. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфофункциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертонией / А. Д. Багмет, Н. С. Шестопап // *Тер. архив*. — 2005. — № 9. — С. 20–23.

11. Влияние генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтетазы на развитие артериальной гипертонии / Г. А. Савинецкая, Ф. Ф. Голубева, Т. В. Погода, Э. В. Генерозов // *Клиническая медицина*. — 2008. — № 8. — С. 13–17.

12. Роль полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии ишемического инсульта в московской популяции / В. И. Скворцова, С. А. Лимборская, П. А. Слонимский [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2003. — Т. 103, № 3. — С. 47–51.

13. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are the associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology / M. J. Van Rijn, M. J. Bos, A. Isaacs [et al.] // *J. Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*. — 2007. — V. 78, s. 10. — P. 1083–1087.

### ***І.І. Подушка***

#### **ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ**

Досліджено добовий профіль артеріального тиску у хворих на гострий ішемічний інсульт у залежності від поліморфізму гена ангиотензинперетворюючого ферменту. Показано, що наявність D-алеля гена ангиотензинперетворюючого ферменту асоціюється з більш несприятливим перебігом артеріальної гіпертензії, більш високими цифрами систолічного артеріального тиску, підвищеною варіабельністю артеріального тиску та більш тяжким перебігом ішемічного інсульту.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, добовий профіль артеріального тиску, поліморфізм гена ангиотензинперетворюючого ферменту.

### ***І.І. Podushka***

#### **24-HOURS BLOOD PRESSURE PROFILE AT PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE, ACCORDING TO ANGIOTENZIN-CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM**

The 24-hours blood pressure profile in patients with acute ischemic stroke, according to angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is studied. It is shown, that the presence of D-allele burning the angiotensin-converting enzyme gene is associated with worse course of hypertension, higher systolic blood pressure, increased variability of blood pressure and more severe ischemic stroke.

**Key words:** ischemic stroke, 24-hours blood pressure profile, angiotensin-converting enzyme gene polymorphism.

*Поступила 23.11.11*