

ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИРКАДНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

И. И. Подушка

Харьковская медицинская академия последипломного образования

У больных острым ишемическим инсультом изучено влияние уровня активности ангиотензинпревращающего фермента на показатели циркадной гемодинамики при 24-часовом мониторинге артериального давления. Показано, что на активность ангиотензинпревращающего фермента и уровень артериального давления оказывает влияние полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента. Установлены ассоциации повышения его активности с нарушением структуры суточного ритма артериального давления, повышением утреннего подъема, недостаточной степенью ночного снижения и повышением вариабельности артериального давления.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ангиотензинпревращающий фермент, суточный профиль артериального давления.

ВПЛИВ АКТИВНОСТІ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ НА ПОКАЗНИКИ ЦИРКАДНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

І. І. Подушка

У хворих на ішемічний інсульт вивчено вплив рівня активності ангіотензинперетворювального ферменту на показники гемодинаміки під час 24-годинного моніторингу артеріального тиску. Засвідчено, що на активність ангіотензинперетворювального ферменту та рівень артеріального тиску впливає поліморфізм гена ангіотензинперетворювального ферменту. Установлено, що підвищена активність ангіотензинперетворювального ферменту асоціюється з порушенням структури добового ритму артеріального тиску, збільшенням ранкового підйому, недостатнім ступенем зниження вночі та підвищенням варіабельності артеріального тиску.

Ключові слова: ішемічний інсульт, ангіотензинперетворювальний фермент, добовий профіль артеріального тиску.

INFLUENCE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME ACTIVITY ON CIRCADIAN HAEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ISCHAEMIC STROKE

I. I. Podushka

The influence of angiotensin-converting enzyme activity on circadian variation 24-hour blood pressure in patients with acute ischemic stroke was researched. It was showed that polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene are connected with enzyme activity and blood pressure level. High angiotensin-converting enzyme activity is associated with circadian blood pressure profile disturbance such as morning rise, non-dipping and high blood pressure variability.

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

Исследования последних десятилетий позволили значительно продвинуться в понимании роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных типов мозгового

инсульта [6]. Из большого количества генов-кандидатов, связанных с развитием сердечно-сосудистой патологии, только некоторые подтвердили статистически достоверную

связь с риском инсульта и среди них полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [5, 8, 9]. Установлена связь полиморфизма гена АПФ по типу вставка/отсутствие (insertion/deletion, (I/D)) с артериальной гипертонией (АГ) и коронарной болезнью [1, 3, 7]. АПФ является основным ферментом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активация которой играет важную роль в формировании артериальной гипертонии (АГ) и атеросклероза. Однако эффекты АПФ при инсульте не изучены.

Цель — изучение влияния активности АПФ на показатели суточного профиля артериального давления при остром ишемическом инсульте (ИИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 87 больных с острым ИИ и АГ в анамнезе (50 мужчин и 37 женщин), средний возраст $64,5 \pm 5,3$ года. Диагноз ИИ у всех больных был подтвержден с помощью магнитно-резонансной томографии. Тяжесть состояния больных оценивали по шкале NIHSS [2].

Всем больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием портативной неинвазивной системы «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, Россия). Анализировались показатели: среднее систолическое АД в дневное (САДд) и ночное время (САДн), среднее диастолическое АД в дневное (ДАДд) и ночное время (ДАДн), утренний подъем САД и ДАД, степень ночного снижения (СНС) АД (%), вариабельность АД. Интерпретацию данных проводили с учетом

Рекомендаций [4]. Определение активности АПФ в сыворотке крови проводили с помощью набора реактивов «Angiotensin Converting Enzyme Kinetic» «BUHMANN Lab» (Швейцария) калориметрическим методом. В качестве контроля обследованы 10 здоровых лиц без АГ. Молекулярно-генетическая диагностика I/D полиморфизма гена АПФ проводилась методом полимеразной цепной реакции с дальнейшим электрофорезом по методу В. Rigat и М. Odawara [7]. ДНК выделяли из клеток буккального эпителия.

Полученные результаты обработаны методами вариационной и непараметрической статистики с помощью пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel и Statistica для Windows. Рассчитывались средние величины (М), стандартные ошибки средней (m). Достоверность различий между показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Краскела–Уоллиса, различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе показателей СМАД в зависимости от полиморфизма гена АПФ отмечено, что при всех вариантах генотипа регистрировались повышенные цифры систолического АД как в дневное, так и в ночное время (табл. 1).

При этом у больных с генотипом DD регистрировались наиболее высокие цифры САД и ДАД в дневное время, а у больных с генотипом II — наиболее низкие, эти различия были статистически значимые ($p < 0,05$). Различия

Таблица 1

Показатели СМАД в зависимости от полиморфизма гена АПФ

Показатели СМАД, мм рт.ст.	Вариант генотипа гена АПФ			Все больные (n = 87)
	II (n = 19)	ID (n = 39)	DD (n = 29)	
САДд	147,92 ± 4,64	154,51 ± 3,20	158,71 ± 5,38*	154,55 ± 2,45
ДАДд	77,23 ± 3,86	80,69 ± 1,83	82,57 ± 2,66*	80,62 ± 1,41
САДн	144,17 ± 5,47	146,41 ± 3,93	146,35 ± 5,99	146,01 ± 2,86
ДАДн	77,17 ± 4,07	74,10 ± 1,84	76,80 ± 3,44	75,38 ± 1,54
Утренний подъем САД	58,33 ± 5,99	54,16 ± 4,08	64,53 ± 4,26	57,87 ± 2,74
Утренний подъем ДАД	46,75 ± 5,51	40,78 ± 3,34	42,94 ± 5,21	42,56 ± 2,49
СНС (%) САД	5,3 ± 0,34	5,16 ± 1,69	7,32 ± 1,23	5,45 ± 0,92
СНС (%) ДАД	3,31 ± 0,33	7,22 ± 2,28	7,25 ± 0,37	6,22 ± 1,09

Примечание: * — $p < 0,05$ между больными с генотипами II и DD.

між цифрами АД у хворих з генотипами ID і DD статистично значимо не відрізнялися. Середні показники утреннього підйому САД і ДАД у обстежених хворих перевищали допустимі значення при всіх варіантах генотипу. При цьому відзначалася тенденція до найвищих цифр утреннього підйому САД у хворих з генотипом DD. Оцінка одного з найважливіших показників гемодинаміки — варіабельності АД за допомогою СМАД за показаннями приладу була визначена у 62 хворих, з яких з нормальною варіабельністю виявилася меншість — 22 (21,78%), з підвищеною варіабельністю — 40 (39,6%) хворих. При порівнянні частоти варіантів генотипу гена АПФ серед хворих з нормальною і підвищеною варіабельністю АД відзначено, що генотип ID зустрічався приблизно в половині випадків як при нормальному, так і при підвищеній варіабельності. Однак серед хворих з нормальною варіабельністю частіше зустрічався генотип II — у 22,7%, порівняно з підвищеною — у 15,0% ($p < 0,05$), тоді як гомозиготний генотип DD частіше зустрічався серед хворих з підвищеною варіабельністю АД — у 32,5% (табл. 2).

Рівень активності АПФ коливався в досить широких межах: у здорових людей від 28,4 до 61,3 ед./л і в середньому становив $42,4 \pm 3,16$ ед./л, у хворих ІІ від 3,9 до 108,6 ед./л в середньому $47,38 \pm 2,88$ ед./л. Порівняльне дослідження рівня активності АПФ в залежності від варіанта генотипу гена АПФ виявлено, що у хворих з генотипом DD була найвища активність АПФ — $59,66 \pm 5,58$ ед./л, що статистично достовірно відрізнялося від рівнів активності при інших генотипах: ID — $41,88 \pm 3,25$ ед./л і II — $47,36 \pm 8,61$ ед./л ($p = 0,034$) (рис.).

У хворих з високим рівнем АПФ тяжкість стану в середньому становила



Рис. Рівень активності АПФ у хворих з острым ІІІ в залежності від варіанта генотипу гена АПФ

$11,18 \pm 0,54$ балла за шкалою NIHSS, що було статистично значимо вище, ніж у хворих з нормальним рівнем активності ферменту — $6,80 \pm 0,62$ балла ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз між показниками СМАД і рівнем активності АПФ статистично значимих залежностей з середньодобовим САД і ДАД в денне і в нічне час не виявив. Було виявлено статистично значимі зв'язи середньої сили між активністю АПФ і наступними показниками СМАД: утреннім підйомом САД $r = 0,61$, утреннім підйомом ДАД $r = 0,55$, зворотна залежність з ступенем нічного зниження САД $r = -0,44$ і з ступенем нічного зниження ДАД $r = -0,49$. Рівень активності АПФ був пов'язаний не з середньодобовими показниками САД і ДАД, а з показниками, що відображають циркадну динаміку АД — утреннім підйомом і СНС. Ми розділили хворих на дві групи в залежності від рівня АПФ: хворі, у яких визначалася активність АПФ на рівні значень в контрольній групі — не вище 61 ед./л, розцінювалися як нормальні (у 62 хворих),

Таблиця 2

Частота варіантів поліморфізму гена АПФ у хворих ІІІ з нормальною і підвищеною варіабельністю АД

Варіант генотипу гена АПФ	Варіабельність АД		Розличия
	Нормальна (n = 22)	Повищена (n = 40)	
II	5 (22,7%)	6 (15,0%)	$p < 0,05$
ID	11 (50,0%)	21 (52,5%)	$p > 0,05$
DD	6 (27,3%)	13 (32,5%)	$p > 0,05$

выше 61 ед./л расценивали как повышенный (у 25 больных). При сравнении показателей циркадной динамики АД среди больных с нормальным уровнем активности АПФ больных с достаточным снижением АД в ночное время — *dipper* — было 27 (43,5%), *nondipper* — 35 (56,5%). Среди больных с повышенным уровнем АПФ относительное количество лиц с нарушением структуры суточного ритма АД по типу *nondipper* было большим — 17 (68,0%), *dipper* — 8 (32,0%). У преобладающего количества больных в острый период ИИ с повышенным уровнем активности АПФ показатель СНС был недостаточным — у 24 (92,0%), при этом у 6 из них недостаточной была только СНС САД, у 2 — только СНС ДАД. Достаточная СНС отмечалась только у 2 (8,0%) больных. В группе больных с нормальным уровнем активности АПФ достаточная СНС АД зарегистрирована у 23 (37,1%), недостаточная — у 39 (62,9%), только САД — у 9, только ДАД — у 4.

ВЫВОДЫ

1. У больных с острым ИИ на фоне АГ активность АПФ статистически значимо различается в зависимости от варианта I/D полиморфизма гена АПФ и наиболее высокая у носителей генотипа DD.

2. Повышенный уровень АПФ ассоциируется с нарушением структуры суточного ритма АД и коррелирует с повышением утреннего подъема и недостаточной степенью ночного снижения АД.

3. Повышение уровня АПФ, отражающее активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, имеет генетические предпосылки и сопровождается повышением вариабельности АД и большей тяжестью течения инсульта, что подчеркивает поражение главного органа-мишени АГ — головного мозга.

Определение уровня АПФ у больных ИИ перспективно для формирования эффективной тактики антигипертензивной терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. 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. Шестопал // *Терапевт. архив.* — 2005. — № 9. — С. 20–23.
2. Белова А. Н. Шкалы, тесты, опросники в медицинской реабилитации: рук-во для врачей / А. Н. Белова, О. Н. Шепетов. — М.: Антидор. — 2002. — 440 с.
3. Полиморфизм 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.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. — К., 2008. — 86 с.
5. ACE polymorphism / F. A. Sayed-Tabatabaei, B. A. Oostra, A. Isaacs [et al.] // *Circulation Research.* — 2006. — Vol. 98. — P. 1123–1133.
6. Alberts M. J. Update of the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2004 / M. J. Alberts, E. Toumier-Lasserve // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 179–181.
7. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism variant as a marker of coronary artery disease: A meta-analysis / E. Zitzaras, G. Raman, G. Kitsios, J. Lau // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168 (10). — P. 1077–1089.
8. Debette S. Genetics of atherothrombotic and lacunar stroke / S. Debette, S. Seshadri // *Circulation: Cardiovascular genetics.* — 2009. — Vol. 2. — P. 191–198.
9. Odawara M. Mistyping frequency of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and an improved method for its avoidance / M. Odawara, A. Matsunuma, K. Yamashita // *Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 100. — P. 163–166.