

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ОСТРОМ ИНСУЛЬТЕ

Проф. О. Е. Дубенко, доц. В. В. Хвисяк*, С. Л. Костюковский*, Т. В. Данько**

Харьковская медицинская академия последипломного образования,

*Харьковская городская клиническая больница № 7,

**Поликлиника УМВД г. Черкасы, Украина

Изучена частота микроальбуминурии у 126 больных острым инсультом — ишемическим у 89 и геморрагическим у 37. Микроальбуминурия была выявлена у 15,9% больных, ассоциировалась с большей тяжестью течения инсульта, большим объемом гематомы и вариантом I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента. Более высокий уровень альбуминурии связан с монозиготным вариантом генотипа DD.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, микроальбуминурия, полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента.

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ ТА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В РАЗІ ГОСТРОГО ІНСУЛЬТУ

Проф. О. Є. Дубенко, доц. В. В. Хвисяк*,
С. Л. Костюковський*, Т. В. Данько**

Вивчено частоту мікроальбумінурії у 126 хворих на гострий інсульт — у 89 на ішемічний і у 37 на геморагічний. Мікроальбумінурію виявлено у 15,9% хворих, асоціювалася із більшою тяжкістю перебігу інсульту, більшим об'ємом крововиливу та варіантом I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту. Більш високий рівень альбумінурії пов'язаний із монозиготним варіантом генотипу DD.

Ключові слова: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, мікроальбумінурія, поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту.

MICROALBUMINURIA AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM IN ACUTE STROKE

O. E. Dubenko, V. V. Khvysyuk*,
S. L. Kostukovsky*, T. V. Danko**

The prevalence of microalbuminuria was researched in 126 acute stroke patients — ischaemic in 89 and haemorrhagic in 37. Microalbuminuria was determined in 15,9% of patients and associated with more severity course of stroke, larger haematomas volume and variant I/D polymorphism angiotensin-converting enzyme gene. Higher level of albuminuria was observed in DD variant of genotype.

Keywords: ischaemic stroke, haemorrhagic stroke, microalbuminuria, polymorphism angiotensin-converting enzyme gene.

Артериальная гипертензия (АГ), которая является главным фактором риска мозгового инсульта, как ишемического, так и геморрагического, ассоциируется с функциональным и морфологическим поражением сосудистого эндотелия [11]. Микроальбуминурия (МАУ) является ранним маркером хронического эндотелиального поражения и в настоящее время рассматривается как важный самостоятельный признак, связанный с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных с АГ и сахарным диабетом [3]. МАУ ассоциируется с клиническими факторами риска инсульта, такими как возраст, гипертрофия миокарда левого желудочка, инфаркт миокарда, АГ и сахарный диабет. Обсуждается ее роль как независимого фактора риска инсульта и предиктора исхода инсульта [9]. Мета-анализ

семи исследований показал, что альбуминурия увеличивает риск инсульта и обнаружена сильная дозозависимая связь между альбуминурией и частотой инсульта даже при нормальном уровне альбуминов [4]. В единичных работах была изучена связь МАУ с тяжестью течения острого инсульта. Показано, что в первые 48 ч ишемического инсульта (ИИ) МАУ определялась у 42% больных, тяжесть инсульта по шкале NIHSS была выше и исход через 3 месяца хуже у больных с МАУ [6]. В другом исследовании МАУ также расценивалась как независимый предиктор тяжести ИИ, так как ранняя смертность у больных с МАУ была выше, чем у больных без МАУ [7]. При обследовании 52 больных с геморрагическим инсультом (ГИ) МАУ была выявлена у 52% и ассоциировалась с плохим исходом, но не с объемом гематомы [5].

Ренин-ангіотензиновая система является одним из центральных звеньев в развитии АГ и атеросклероза — основных этиологических факторов церебрального инсульта. В настоящее время накоплено немало данных о роли I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в развитии патологических процессов в сердечно-сосудистой системе: гипертрофии миокарда левого желудочка, застойной сердечной недостаточности, нарушении функции сосудистого эндотелия, влияния различных вариантов генотипа на уровень артериального давления (АД) и др. [2]. Однако связь полиморфизма гена АПФ с МАУ при остром инсульте в настоящее время не изучена.

Цель работы — изучить связь МАУ с особенностями клинического течения при разных типах острого инсульта у больных с АГ в зависимости от полиморфизма гена АПФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 126 больных в острейший период мозгового инсульта — 66 мужчин, 60 женщин, средний возраст — $64,83 \pm 0,95$ года. ИИ был диагностирован у 89, ГИ — у 37 больных. У всех больных в анамнезе была гипертоническая болезнь, больные с симптоматической АГ в обследование не включались. Всем пациентам проводилось общеклиническое неврологическое и соматическое обследование. Для оценки тяжести состояния больных ИИ использовали шкалу NIHSS, больных ГИ — шкалу комы Глазго [1]. У больных ИИ кортикальный инфаркт в полушарии головного мозга в одной или двух долях мозга наблюдался у 33, лакунарный инсульт — у 37, инфаркт мозга в субтенториальных отделах (в стволе мозга и мозжечке) — у 19 больных. По локализации гематомы у больных с ГИ отмечалась: латеральная гематома — у 11, медиальная — у 6, смешанная — у 7, лобарная — у 8 и кровоизлияние в мозжечок и/или ствол мозга — у 5 больных. Всем больным проводились магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга для уточнения характера и локализации инсульта, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) общих сонных, внутренних сонных и позвоночных артерий с помощью ультразвукового сканера SIMENS SONOLINE G 40 для обнаружения атеросклеротических бляшек, стенозов артерий, измерения толщины комплекса интима-медиа.

Содержание альбумина в моче определяли в первой утренней порции иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора реагентов «Albumin U/CSF FS (Microalbumin)» «DiaSys» (Германия). Нормоальбуминурия определялась при концентрации альбуминов в моче от 0 до 30 мг/л,

МАУ — от 30 до 300 мг/л, свыше 300 мг/л расценивалось как макроальбуминурия. Определение I/D полиморфизма гена АПФ проводили методом полимеразной цепной реакции с дальнейшим электрофорезом [8, 10].

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и непараметрической статистики с помощью пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel и Statistica для Windows. Рассчитывались средние величины (M), стандартные ошибки средней (m). Достоверность различий между показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Краскела—Уоллиса, для связи между признаками использовали непараметрический критерий Спирмена и метод углового преобразования Фишера (φ-критерий). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

МАУ была выявлена у 20 (15,9%) обследованных больных, из них у 13 (14,6%) больных с ИИ и у 7 (18,9%) с ГИ. Средний уровень МАУ у больных с ИИ составил $85,43 \pm 4,61$ мг/л, с ГИ — $30,23 \pm 8,17$ мг/л, в среднем у всех больных — $69,49 \pm 4,04$ мг/л. Различий по частоте МАУ и уровню содержания альбуминов в моче в зависимости от пола и возраста больных выявлено не было. У обследованных больных при развитии инсульта наблюдалось острое повышение АД. Цифры АД, зарегистрированные врачами бригады скорой помощи, были выше у больных с ГИ — $195,24 \pm 6,07/113,41 \pm 4,34$ мм рт. ст., у больных с ИИ — $180,27 \pm 3,87/99,38 \pm 2,04$ мм рт. ст. При сравнении цифр АД при развитии инсульта у больных с МАУ и с нормоальбуминурией отмечены более высокие цифры у больных с МАУ — $194,25 \pm 8,82/102,25 \pm 5,38$ мм рт. ст., при нормоальбуминурии — $181,62 \pm 5,13/94,49 \pm 2,34$ мм рт. ст., различия достигали статистической значимости ($p = 0,043$). Отмечалась слабая корреляционная связь между МАУ и систолическим АД ($r = 0,21$).

Сравнение тяжести инсульта по шкале NIHSS у больных с ИИ показало, что у больных с МАУ исходная тяжесть инсульта была более $14,65 \pm 1,22$ баллов и неврологический дефицит при выписке выше $11,23 \pm 0,92$ балла, чем у больных без МАУ — $10,80 \pm 1,59$ и $6,00 \pm 1,48$ баллов, соответственно. При ГИ тяжесть по шкале Глазго у больных без МАУ была меньше $11,25 \pm 0,25$ баллов и исход лучше — $14,75 \pm 0,55$ баллов, чем при наличии МАУ — $9,71 \pm 1,34$ и $12,14 \pm 0,77$ баллов, эти различия были статистически значимыми ($p = 0,018$). Четких взаимосвязей между

уровнем альбуминури, размерами и локализацией инфаркта мозга мы не обнаружили. Однако при оценке объема внутримозговой гематомы при ГИ отмечено, что он статистически значимо различался у больных с МАУ и без МАУ и составил у больных без МАУ $20686,75 \pm 7155,976 \text{ мм}^3$, с МАУ — $35407,00 \pm 10470,06 \text{ мм}^3$ ($p = 0,013$).

Анализ частоты полиморфных вариантов гена АПФ показал, что доминирующим вариантом генотипа был монозиготный вариант DD — у 75 (59,5 %) больных, наиболее редким — гомозиготный вариант II — у 13 (10,3 %), гетерозиготный вариант ID занимал промежуточное положение и встречался у 38 (30,2 %) больных. Такая тенденция сохранялась как при ИИ, так и при ГИ. Однако при анализе 20 больных с МАУ преобладающим был гетерозиготный вариант ID — у 10 (50,0 %) больных, II — у 4 (20 %), DD — у 6 (30 %) больных. Оценка уровня альбуминов в моче в зависимости от полиморфизма гена АПФ показала, что у носителей D-аллеля он был существенно выше (табл. 1). При этом очень высокие цифры

Таблица 1

Уровень МАУ (мг/л) в зависимости от полиморфного варианта генотипа гена АПФ и типа мозгового инсульта

Тип инсульта	Вариант генотипа гена АПФ			p, p ¹
	II	ID	DD	
ИИ	28,70 ± 8,66	26,63 ± 11,33	96,44 ± 14,30	p > 0,05 p ¹ < 0,01
ГИ	21,67 ± 12,5	21,31 ± 6,64	68,83 ± 11,54	p > 0,05 p ¹ < 0,01
Всего	27,07 ± 7,05	25,98 ± 8,38	79,63 ± 12,34	p > 0,05 p ¹ < 0,01

Примечание: p — различие между генотипами II и ID;
p¹ — различия между генотипами II и DD.

содержания альбуминов в моче ($\geq 85,1 \text{ мг/мл}$) достоверно чаще определялись среди больных с генотипом DD (9,1 %) в сравнении с генотипом II (0 %; $p < 0,05$). В целом, уровень альбуминов в моче был в 3 раза выше у больных с генотипом DD в сравнении с носителями генотипа II.

При рассмотрении силы связи полиморфизма гена АПФ с МАУ была отмечена умеренной силы связь ($r = 2,7$, $p < 0,01$) для ГИ и несколько менее сильная ($r = 1,75$, $p < 0,05$) для ИИ. Эти результаты свидетельствуют о том, что наличие у больных

инсультом генотипа DD способствует увеличению выраженной МАУ, что связано с более высокими цифрами АД и приводит к утяжелению течения инсульта.

При оценке связи МАУ с состоянием сосудистой стенки по результатам УЗДГ сонных артерий отмечено, что у больных ИИ с МАУ атеросклеротический каротидный стеноз $> 50\%$ регистрировался у 23,0 %, тогда как у больных без МАУ — у 9,2 %, то есть на 2,5 % реже. Отмечалась корреляционная умеренной силы зависимость между толщиной комплекса интима-медиа и уровнем альбуминурии ($r = 0,28$) у всех больных. При этом сила связи зависела от полиморфного варианта генотипа гена АПФ и эта связь была сильнее у носителей D-аллеля — у больных с генотипом ID $r = 0,34$, у больных с генотипом DD отмечалась еще более сильная связь $r = 0,53$.

ВЫВОДЫ

1. Наличие МАУ при остром инсульте оказывает влияние на течение заболевания и ассоциируется с более высокими цифрами АД, большей тяжестью состояния больных в дебюте инсульта и худшим восстановлением, чем у больных с нормоальбуминурией.

2. У больных с ГИ наличие МАУ связано с большим объемом гематомы, а у больных с ИИ отмечается связь с тяжестью атеросклеротического поражения сонных артерий.

3. Имеется четкая связь между наличием МАУ и полиморфизмом гена АПФ. Более высокие цифры альбуминурии наблюдаются при монозиготном варианте генотипа DD.

Выявлена связь МАУ с тяжестью поражения головного мозга при остром инсульте — главного органа-мишени у больных с АГ. Больные с высоким уровнем альбуминов в моче являются кандидатами для более интенсивного лечения с целью редукции сосудистых факторов риска, особенно с использованием препаратов, модулирующих активность ренин-ангиотензиновой системы, так как они не только имеют антигипертензивные эффекты, но и способны редуцировать альбуминурию и предотвращать сосудистые события.

Изучение связи МАУ с особенностями клинического течения при разных типах острого инсульта у больных с АГ в зависимости от полиморфизма гена АПФ *перспективно* с целью коррекции лечения этих больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Белова А. Н. Нейрореабилитация: руководство для врачей / А. Н. Белова. — М.: Антидор, 2003. — 735 с.
2. ACE polymorphism / F. A. Sayed-Tabatabaei, B. A. Oostra, A. Isaacs, C. M. van Duijn [et al.] // Circulation Research. — 2006. — Vol. 98. — P. 1123–1133.
3. A study of Microalbuminuria and target organ damage in patients with essential hypertension / Sh. Badiger, H. M. Sandeep, S. C. Talikoti, M. S. Biradar // Int. J. Biol. Med. Res. — 2012. — Vol. 3(1). — P. 1351–1355.

4. Level of Albuminuria and risk of stroke: Systematic review and meta-analysis / M. Lee, J. L. Saver, K.-H. Chang, B. Ovbiagele // *Cerebrovascular Diseases*. — 2008. — Vol. 25, Sup. 2. — P. 106.
5. Microalbuminuria: a modifiable risk for haemorrhagic stroke? / A. Rocco, J. Diedler, M. Sykora [et al.] // *International Journal of Stroke*. — 2008. — Vol. 3, Sup. 1. — P. 199.
6. Microalbuminuria in the acute phase of ischemic stroke and TIA / S. Debias, I. Bonnaud, D. Saudeau [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. — 2010. — Vol. 30. — P. 464–469.
7. Microalbuminuria predict early in hospital death in acute ischemic stroke / A. Shiraishi, Y. Niimi, S. Shintani [et al.] // *International Journal of stroke*. — 2008. — Vol. 3, Sup. 1. — P. 244.
8. 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.
9. Ovbiagele B. Microalbuminuria: risk factor and potential therapeutic target for stroke? / B. Ovbiagele // *J. Neurol. Sci.* — 2008. — Vol. 271. — P. 21–28.
10. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene / B. Rigat, C. Hubert, P. Corvol, F. Soubrier // *Nucleic. Acid. Res.* — 1992. — Vol. 20. — P. 1433.
11. Sainani G. S. Role of endothelial dysfunction in essential hypertension TIA / G. S. Sainani, M. G. Vibhuti // *JAPI*. — 2004. — Vol. 52. — P. 966–969.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2014 РІК

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ ТА МЕДИЦИНИ ПЛОДУ

Зав. кафедри проф. Л. Г. Назаренко

93-41-87, 93-00-72

Ультразвукова діагностика в перинатології, генетиці та гінекології на сучасному етапі (для лікарів УЗД, лікарів лікувального профілю та інших спеціальностей) (виїзний, м. Чернігів) 02.09–01.10

Скринінгові програми в перинатальній медицині (для акушерів-гінекологів, неонатологів, генетиків, лікарів сімейної медицини, УЗД) 03.10–31.10

Допплерометричне дослідження в перинатології (для акушерів-гінекологів, неонатологів, лікарів УЗД, педіатрів) 05.11–19.11

КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ, СУДОВО-МЕДИЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ ТА ФАРМАЦІЇ

*Опорна кафедра за спеціальністю
«Судово-медична токсикологія»*

Зав. кафедри проф. Г. П. Петюнін

711-79-97, 711-80-41

Організація та управління фармацією (для фахівців, які атестуються на II, I, вищу категорії) 06.10–04.11

Загальна фармація (для старших провізорів, які атестуються на II, I, вищу категорії) 17.11–16.12

Медичне та фармацевтичне право за обігу (виробництві, зберіганні, обліку тощо) прекурсорів, сильнодіючих, отруйних і психотропних речовин та наркотичних засобів для надання медичної допомоги в екстрених ситуаціях (для немедичних працівників фармацевтичних підприємств) 14.10–28.10

КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ГІГІЄНИ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЇ

Опорна кафедра за спеціальністю

«Гігієна дітей та підлітків»

Зав. кафедри проф. О. М. Карабан

310-01-73, 711-80-36

Гігієна харчування (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорії) 05.05–04.06

Лабораторні дослідження факторів навколишнього середовища (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорії) 05.06–08.07

Лабораторні дослідження факторів навколишнього середовища (для лікарів медико-профілактичного профілю) 26.08–24.12

Профілактика ВІЛ/СНІДу і перентеральних вірусних гепатитів (для лікарів терапевтичного, хірургічного, педіатричного, стоматологічного, медико-профілактичного профілів) 10.06–24.06

Профілактика ВІЛ/СНІДу і перентеральних вірусних гепатитів (для лікарів терапевтичного, хірургічного, педіатричного, стоматологічного, медико-профілактичного профілів) 13.10–27.10

Профілактика ВІЛ/СНІДу і перентеральних вірусних гепатитів (для лікарів терапевтичного, хірургічного, педіатричного, стоматологічного, медико-профілактичного профілів) 10.11–24.11

Профілактика ВІЛ/СНІДу і перентеральних вірусних гепатитів (для лікарів терапевтичного, хірургічного, педіатричного, стоматологічного, медико-профілактичного профілів) 01.12–15.12