

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.831-005.1-06:616.12-008.331.1]:575.113

С.Л. Костюковский

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАЗНЫХ ТИПОВ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Изучена частота полиморфных вариантов гена ангиотензинпревращающего фермента у 131 больного острым ишемическим и геморрагическим инсультом. Установлено достоверное доминирование генотипа DD в сравнении с генотипом II и ID. Наличие D аллеля, особенно у монозигот с генотипом DD при ишемическом инсульте и гетерозигот ID при геморрагическом инсульте, ассоциируется с большей выраженностью неврологического дефицита, более высокими цифрами артериального давления в дебюте инсульта и большим объемом инсультного очага.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, генотип АПФ.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – важнейший компонент ренин-ангиотензиновой системы, он превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который является одним из вазоконстрикторов и влияет на состояние сердечно-сосудистой системы. Ген АПФ картирован на хромосоме 17q23, его полиморфизм определяется двумя аллелями гена I (инсерция) и D (делеция), которые в свою очередь формируют три варианта генотипа – II, DD, ID [1]. В настоящее время выяснено, что наличие аллеля D гена АПФ ассоциируется с более высоким уровнем артериального давления (АД) у мужчин, большей массой миокарда левого желудочка, получено много данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, гипертрофической кардиомиопатией, заболеваниями почек и сосудистыми осложнениями сахарного диабета [2–5]. Однако исследований относительно возможного клинического значения полиморфизма гена АПФ в развитии ишемического

инсульта недостаточно и они противоречивы [6], а роль в развитии геморрагического инсульта не изучена. В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение особенностей течения разных типов мозгового инсульта в зависимости от полиморфизма гена АПФ.

Материал и методы. Обследован 131 больной (69 мужчин и 62 женщины) в возрасте от 48 до 84 лет с острым инсультом, находившихся на лечении в Харьковской городской клинической больнице № 7. Все больные имели артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе, из них 90 (68,7 %) – ишемический инсульт и 31 (31,3 %) – геморрагический. Всем пациентам проводилось общеклиническое неврологическое и соматическое обследование. Для оценки тяжести состояния больного инсультом использовали шкалы NIHSS, Рэнкина, комы Глазго [7]. Всем больным проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга для уточнения характера и локализации инсульта. Определение I/D полиморфизма гена АПФ выполнено

© С.Л. Костюковский, 2012

методом полимеразной цепной реакции с дальнейшим электрофорезом по методу В. Rigat и М. Odawara [8, 9]. Материалы исследования статистически обработали с использованием параметрического t-критерия и непараметрического рангового ϕ -критерия.

Результаты. Анализ частоты встречаемости аллелей гена АПФ в общей популяции больных острым инсультом показал, что наиболее частым генотипом явилась гомозиготность по аллелю D (DD), которая установлена у 59,5 % больных (табл. 1). Но более частой она была у больных ишемическим инсультом – 62,2 %. Гомозиготность по аллелю I (II) отмечалась реже всего (11,5 %), что в 5,1 раза меньше по сравнению с генотипом DD ($p < 0,001$).

гена АПФ показало, что по ряду показателей выявлены достоверные различия между больными, носителями генотипа II и DD. Так, у больных с генотипом DD достоверно чаще, чем у носителей генотипа II, установлена отягощённая наследственность по АГ по линии матери (соответственно у 19,6 и 0 %; $p < 0,01$). Больные с генотипом ID в этом плане заняли промежуточное место (12,5 %; $p > 0,05$). Наличие инсульта в анамнезе обнаружено у каждого четвертого носителя гена DD (25,0 %), в то время как среди носителей аллеля II таких случаев не было (0 %; $p < 0,01$). У гетерозигот у 1/5 больных (20,8 %) имел место инсульт в анамнезе ($p < 0,05$). Отсюда следует, что делеционная аллель (D), особенно в гомозиготном её варианте (DD), является не то-

Таблица 1. Частота полиморфных вариантов генотипа гена АПФ у больных с разными типами инсульта, абс. ч. (%)

Тип инсульта	Вариант генотипа гена АПФ		
	II	ID	DD
Ишемический (n=90)	10 (11,1)	24 (26,7)	56 (62,2)
Геморрагический (n=41)	5 (12,2)	14 (34,1)	22 (53,7)
Всего (n=131)	15 (11,5)	38 (29,0)	78 (59,5)

Гетерозиготы (генотип ID) определялись в 29,0 % случаев и по своей частоте заняли промежуточное место. При этом частота данного генотипа в 2,4 раза была выше, чем генотипа II, и в 2,3 раза ниже, чем генотипа DD. Однако если в первом случае различия носили характер тенденции ($p > 0,05$), то во втором случае имели достоверную значимость ($p < 0,01$). Следовательно, для больных острым инсультом на фоне гипертонической болезни установлено высокодостоверное доминирование генотипа DD по сравнению с генотипом II и ID.

Изучение частоты распределения генотипов гена АПФ в зависимости от пола показало, что по всем генотипам достоверных различий между мужчинами и женщинами не обнаружено ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии связи между полиморфизмом гена АПФ и полом у больных ишемическим инсультом.

Изучение факторов сердечно-сосудистого риска по данным анамнеза у обследованных больных в зависимости от варианта генотипа

только фактором риска возникновения ишемического инсульта, но и его повторения. Установлена тенденция к большей частоте у гомозигот DD в сравнении с гомозиготами II такой патологии в анамнезе, как сахарный диабет (соответственно 7,2 и 0 %; $p > 0,05$), инфаркт миокарда (5,4 и 0 %; $p > 0,05$) и мерцательная аритмия (19,6 и 10,0 %; $p > 0,05$).

При анализе особенностей клинического течения разных типов инсульта учитывали уровни АД при развитии инсульта, зарегистрированное машиной скорой помощи и при поступлении в приёмное отделение, тяжесть инсульта по шкалам. Результаты показали, что благодаря ряду клинических показателей выявлена достоверная связь с полиморфизмом гена АПФ. К таким признакам относятся систолическое АД (САД; $p < 0,01$) и диастолическое АД (ДАД) в начале развития симптомов ($p < 0,001$) и тяжесть состояния больного при поступлении по шкале NIHSS, $p < 0,05$ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, наиболее высокие цифры САД в дебюте инсульта регистриро-

Таблиця 2. Характеристика особенностей клинического течения разных типов острого инсульта в зависимости от полиморфизма гена АПФ ($M \pm m$)

Показатель	Вариант генотипа гена АПФ		
	DD	ID	II
<i>Ишемический инсульт</i>			
САД в дебюте	179,8±2,9	188,9±6,8	162,0±11,1
ДАД в дебюте	99,9±2,3	99,6±4,7	96,0±7,0
NIHSS при поступлении	11,9±0,5	11,5±1,0	12,7±1,3
NIHSS при выписке	10,2±0,4	10,4±0,6	9,2±1,3
Шкала Рэнкина	2,7±0,1	2,9±0,2	3,1±0,2
<i>Геморрагический инсульт</i>			
САД в дебюте	194,8±5,7	212,91±4,20	192,3±8,1
ДАД в дебюте	110,6±3,7	121,43±5,10	106,8±2,6
NIHSS при поступлении	16,59±0,90	17,36±0,70	15,0±1,2
NIHSS при выписке	12,41±0,80	13,21±0,50	8,8±0,6
Шкала комы Глазго	10,41±0,30	9,5±0,8	9,8±0,7
Шкала Рэнкина	3,64±0,20	3,76±0,30	3,4±0,2

вались у больных с генотипом ID как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте. У 60,1 % больных носителей генотипа DD дебют ишемического инсульта осуществляется на фоне высоких цифр САД (≥ 180 мм рт. ст.), в то время как у лиц с генотипом II такая величина САД выявлена в 5,5 раза реже (10 %; $p < 0,001$). В отношении ДАД в этом периоде заболевания выявлена тенденция, не достигающая характера закономерности и проявляющаяся тем, что у носителей гомозигот DD высокое ДАД (≥ 110 мм рт. ст.) встречалось в 2,7 раза чаще, чем у носителей гомозигот II – соответственно у 26,8 и 10,0 % ($p > 0,05$). Тяжесть ишемического инсульта при поступлении статистически значимо не различалась в зависимости от варианта генотипа, но у больных с геморрагическим инсультом тяжесть состояния была статистически значимо меньше, чем у больных с генотипом II. Но влияние полиморфизма гена АПФ на тяжесть состояния больного при поступлении в приёмное отделение проявлялось. При этом очень тяжелое состояние (≥ 21 балла по шкале NIHSS) встречалось только у носителей аллеля D: у 8,9 % носителей гомозигот DD, у 4,2 % носителей гетерозигот ($p > 0,05$). Шкала Рэнкина оказалась менее чувствительной по сравнению со

шкалой NIHSS, в связи с чем отмечена лишь тенденция ($p > 0,05$) к более тяжёлому состоянию у носителей гомозигот DD по сравнению с альтернативной группой. Указанные различия в чувствительности шкал связаны с размахом баллов; по шкале NIHSS этот размах составляет от 3 до 22 баллов, а по шкале Рэнкина – от 2 до 5 баллов.

При выписке больного из стационара выявлена тенденция ($p > 0,05$) к более высоким значениям шкалы NIHSS у носителей делеционного аллеля D. При этом летальный исход ишемического инсульта отмечен только среди носителей генотипа DD (5,4 %) и не выявлялся как среди гетерозигот, так и гомозигот II (0 %). Однако эти различия носили лишь характер тенденции ($p > 0,05$).

Определение степени влияния полиморфизма гена АПФ фактора клинических особенностей ишемического инсульта с помощью значений ϕ -критерия показало, что наибольшая отмечена в отношении САД в дебюте заболевания ($\phi = 3,65$; $p < 0,001$ – первый ранг), ДАД – в приёмном отделении ($\phi = 2,80$; $p < 0,01$ – второй ранг) и САД – также в приёмном отделении ($\phi = 2,49$; $p < 0,05$ – третий ранг).

Анализ размеров и локализации инфаркта мозга у больных ишемическим инсультом по-

зволити виявити його особливості в залежності від поліморфного варіанта гена АПФ. Достовірні різниці між групами з альтернативною гомозиготністю виявлені в відношенні таких ознак, як кількість долей, уражених нелакунарним інфарктом ($p < 0,01$), максимальний розмір нелакунарного інфаркта ($p < 0,01$), наявність гострого лакунарного інфаркта в підкоркових ядрах ($p < 0,05$) і кількість немов'язних лакунарних інфарктів (табл. 3). При цьому у хворих з генотипом DD частіше відзначалися більші розміри (2–3 долей) ураження нелакунарним інфарктом, яке виявлялося у 38,2 % хворих і не зустрічалося у осіб з генотипом II (0 %; $p < 0,01$). І навпаки, менший об'єм ураже-

ння (1 доля) достовірно частіше визначався серед носіїв генотипу II (відповідно у 100 і 61,8 %; $p < 0,01$).

Для хворих з генотипом DD також були характерні більші розміри нелакунарного інфаркта. Так, максимальний із розмірів (≥ 53 мм) інфаркта відзначено майже у 1/3 хворих (30,6 %) з генотипом DD, а серед носіїв II генотипу хворих з такими розмірами інфаркта не було (0 %; $p < 0,01$). У гетерозигот частіше таких великих інфарктів зайняло проміжне місце (30,6 %; $p > 0,05$). Локалізація гострого лакунарного інфаркта в підкоркових ядрах виявилася специфічним ознакою для носіїв генотипу DD, так як визначалася у 40 % таких хворих і не

Таблиця 3. Характеристика розмірів і локалізації ішемічного інсульту (ІІІ) в залежності від генотипу гена АПФ, абс. ч. (%)

Показатель	II	ID	DD	p	p ₁
Локалізація ІІІ					
праве полушаріє	3 (42,8)	8 (44,4)	24 (75,0)	$>0,05$	$<0,05$
ліве полушаріє	4 (57,2)	10 (55,6)	8 (25,0)	$>0,05$	$<0,05$
Тип інфаркта					
нелакунарний	4 (60)	15 (62,5)	36 (64,3)	$>0,05$	$>0,05$
лакунарний	6 (40)	9 (37,5)	20 (35,7)	$>0,05$	$>0,05$
Кількість долей, уражених нелакунарним інфарктом					
1	6 (100)	7 (63,6)	21 (61,8)	$<0,01$	$>0,05$
2–3	0 (0)	4 (36,4)	18 (28,2)	$<0,01$	$>0,05$
Нелакунарний інфаркт в мозочку	1 (20)	4 (16,7)	2 (3,6)	$>0,05$	$>0,05$
Нелакунарний інфаркт в стволі мозку	1 (20)	0 (0)	1 (2,8)	$>0,05$	$>0,05$
Гострий лакунарний інфаркт в білому речовині полушарій	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	$>0,05$	$>0,05$
Гострий лакунарний інфаркт в підкоркових ядрах	0 (0)	5 (55,6)	8 (40)	$<0,05$	$>0,05$
Гострий лакунарний інфаркт в таламусі	1 (25)	3 (33,3)	2 (10)	$>0,05$	$>0,05$
Гострий лакунарний інфаркт в ніжці мозку	1 (25)	0 (0)	1 (5)	$>0,05$	$>0,05$
Гострий лакунарний інфаркт в варолевому мосту	2 (50)	1 (11,1)	9 (45)	$>0,05$	$>0,05$
Лейкоареоз	2 (50)	2 (22,2)	6 (30)	$>0,05$	$>0,05$
Немов'язні лакунарні інфаркти	4 (40)	15 (62,5)	30 (53,4)	$>0,05$	$>0,05$
Єдиничні немов'язні лакунарні інфаркти	2 (50)	5 (20,8)	5 (8,9)	$<0,05$	$>0,05$
Множественні немов'язні лакунарні інфаркти	2 (50)	15 (79,2)	25 (91,1)	$<0,05$	$>0,05$

Примітка. p – по відношенню до II; p₁ – по відношенню до DD.

встречалась среди гомозигот больных с генотипом II (0 %; $p < 0,05$). Относительно специфичным признаком для гомозигот DD явилось наличие множественных немых лакунарных инфарктов, которое имело место у 91,1 % из них, а среди больных с генотипом II такие инфаркты выявлялись почти в два раза реже (у 50 %; $p < 0,05$).

Кроме того, выявлена тенденция, определяющая большую долю больных (75 %) с правосторонней локализацией ишемического инсульта среди гомозигот DD в сравнении с гомозиготами II (47,8 %; $p > 0,05$). Однако эти различия не имеют достоверной значимости.

Следовательно, у больных ишемическим инсультом выявляется прямая достоверная связь между наличием у больного DD генотипа гена АПФ и числом долей, поражённых нелакунарным инфарктом, максимальным из размеров нелакунарного инфаркта, локализацией лакунарного инфаркта в подкорковых ядрах и числом немых лакунарных инфарктов.

Среди больных с геморрагическим исультом также преобладающим по частоте был монозиготный вариант генотипа DD. Локализация и объём гематомы в зависимости от полиморфизма гена АПФ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Локализация и объём гематомы у больных с геморрагическим инсультом в зависимости от полиморфизма гена АПФ

Показатель	Вариант полиморфизма гена АПФ		
	II (n=5)	ID (n=14)	DD (n=22)
Локализация гематомы, абс. ч. (%)			
в больших полушариях	4 (9,8)	11 (26,8)	17 (41,5)
в мозжечке	1 (2,4)	3 (7,3)	2 (4,9)
в стволе	0	0	3 (7,3)
Объём гематомы, мм ³			
минимальный	4800	4704	120
максимальный	49950	96250	86625
средний	24950	39306	15801

Таким образом, максимальный и средний объём гематомы превалировали у больных с гетерозиготным генотипом ID, что ассоциировалось с максимальными цифрами САД и ДАД в дебюте геморрагического исульта и

наибольшей выраженностью неврологического дефицита по шкале NIHSS.

Выводы

1. У больных острым инсультом установлено достоверное доминирование генотипа DD в сравнении с генотипом II и ID, что делает указанный генотип фактором риска по развитию инсульта у больных АГ. Делеционная аллель (D), особенно в монозиготном её варианте (DD), является не только фактором риска возникновения ишемического инсульта, но и его повторения.

2. У больных ишемическим инсультом с генотипом DD достоверно чаще, чем у лиц с генотипом II, определяются высокое САД (≥ 180 мм рт. ст.) и ДАД (≥ 110 мм рт. ст.) в дебюте инсульта и в приёмном отделении, тяжёлое состояние больного при поступлении (≥ 21 балла по шкале NIHSS).

3. Специфичным признаком для носителей генотипа DD является локализация острого лакунарного инфаркта в подкорковых ганглиях (у 40 % больных) и не встречалась среди гомозигот больных с генотипом II. Относительно специфичным признаком для гомозигот DD явилось наличие множественных немых лакунарных инфарктов (у 91,1 %).

4. У больных с геморрагическим инсультом наибольшие тяжесть неврологического дефицита, цифры САД и ДАД в дебюте и объём гематомы ассоциируются с гетерозиготным генотипом ID гена АПФ.

Список литературы

1. 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.
2. Nui T. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease / T. Nui, X. Chen, X. Xu // Drugs. – 2002. – Vol. 62. – P. 977–993.
3. Associations between hypertension and genes in the renin-angiotensin system / X. Zhu, Y. P. Chang, D. Yan [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 14, № 4. – P. 657–664.
4. ACE polymorphism / F. A. Sayed-Tabatabaei, B. A. Oostra, A. Isaacs [et al.] // Circulation Research. – 2006. – Vol. 98. – P. 1123–1133.
5. Влияние генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы на развитие артериальной гипертензии / Г. А. Савинецкая, Ф. Ф. Голубева, Т. В. Погода, Э. В. Генерозов // Клин. медицина. – 2008. – № 8. – С. 13–17.
6. 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.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 3. – С. 47–51.
7. Белова А. Н. Нейрореабилитация : руководство для врачей / А. Н. Белова. – М. : Антидор, 2003. – 735 с.
8. 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.
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.

С.Л. Костюковський

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РІЗНИХ ТИПІВ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА

Вивчено частоту поліморфних варіантів гена ангіотензинперетворюючого ферменту у 131 хворого на гострий ішемічний та геморагічний інсульт. Установлено достовірне домінування генотипу ДД в порівнянні з генотипом ІІ та ІД. Наявність Д алеля, особливо в монозигот з генотипом ДД при ішемічному інсульті та гетерозигот ІД при геморагічному інсульті, асоціюється з більшою вираженістю неврологічного дефіциту, більш високими цифрами артеріального тиску в дебюті інсульту та більшим об'ємом інсультного осередку.

Ключові слова: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, генотип АПФ.

S.L. Kostikovskiy

PECULIARITIES OF THE COURSE OF VARIOUS TYPES OF BRAIN STROKE DEPENDING ON POLYMORPHISM OF GENE

The frequency of polymorphic variants of angiotensin-converting enzyme gene was investigated in 131 patients with acute ischemic or hemorrhagic stroke. Significant domination of DD genotype when compared with II and ID genotype was revealed. The presence of D allele, especially in monozigotes with DD genotype in patients with ischemic stroke and heterozygotes ID in patients with hemorrhagic stroke, is associated with more pronounced neurological deficiency, higher indices of arterial pressure at stroke debut, and greater volume of stroke focus.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, genotype angiotensin-converting enzyme.

Поступила 28.05.12