

Шибилова Мадина Уматгиреевна

СВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ACE), АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (AGT), ХИМАЗЫ (CMA1/B) И АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ (CYP11B2) В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПОЛУШАРНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор

Мартынов Михаил Юрьевич

Научный консультант:

Доктор биологических наук, профессор

Фаворова Ольга Олеговна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Котов Сергей Викторович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей

Доктор медицинских наук, профессор

Савин Алексей Алексеевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва.

Защита диссертации состоится 2019 г. в _____ на заседании Диссертационного совета Д 208.072.09 при Российском национальном исследовательском медицинском университете имени Н.И. Пирогова по адресу: Москва 117997, ул. Островитянова, дом 1.

Ознакомиться с диссертацией можно в библиотеке Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова по адресу: Москва 117997, ул. Островитянова, дом 1.

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Боголепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Церебральный инсульт является ведущей причиной приобретённой инвалидности и смертности среди взрослого населения [Feigin V. и соавт., 2017, Katan M, Luft A, 2018]. Основным контролируемым фактором риска развития ишемического инсульта (ИИ) является артериальная гипертензия (АГ) [Гусев Е.И. и соавт., 2001, Almgren T. и соавт., 2005]. В острый период инсульта повышение артериального давления (АД) наблюдается у 75-80% больных [Appleton JP. и соавт., 2016]. В исследованиях Weiss A. и соавт., 2016, Minhas JS. и соавт., 2019 показана связь между высоким АД в острый период инсульта и неудовлетворительным функциональным исходом. Это обуславливает важность контроля АД, которое оптимально достигается с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Суточное мониторирование АД позволяет оценить различные показатели АД [Ю.В. Котовская и соавт., 2002, Straessen J. и соавт., 2001] и оптимизировать, при необходимости, антигипертензивную терапию [Patarroyo SX, Anderson C., 2012]. В то же время, мониторирование АД в остром периоде ИИ не везде широко применяется, а результаты СМАД не полностью учитываются при проведении антигипертензивной терапии [Vemmos KN. и соавт., 2004, Maida C. и соавт., 2017].

Артериальная гипертензия относится к многофакторным заболеваниям, в развитии которых имеет значение сочетание внешних и наследственных факторов. По данным Oratil S. и соавт., 2003, Luft FC. и соавт., 2004, Brown NJ. и соавт., 2009 вклад генетических факторов в развитие АГ достигает 50% и более. В большинстве случаев генетическая предрасположенность к АГ обусловлена полиморфизмом генов ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и брадикининовой систем [Скворцова В.И. и соавт., 2004, Munshi A. и соавт., 2010, Kumar R. и соавт., 2012]. Среди генов РААС наиболее изученными при АГ, в том числе у больных ИИ, являются гены ангиотензин-превращающего фермента *ACE*, ангиотензиногена *AGT*, химазы *СМА1/В*, альдостерон-синтазы *СУР11В2* и некоторых других [Нахнтow IN. и соавт., 2010, Парфёнов М.Г. и соавт., 2009, Титов Б.В. и соавт., 2015]. По данным Rigat B. и соавт., 1990 в популяции у клинически здоровых лиц полиморфизм *D/D* [rs4646994] гена *ACE* влияет на актив-

ность АПФ в крови: у носителей генотипа *D/D* активность АПФ выше на 14–50%, чем у носителей генотипа *I/I*, а также, возможно, на уровень АД. Показана также ассоциация *D/D*-генотипа с инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка и артериальной гипертонией [Ueda S. и соавт., 1995]. В российской популяции тоже выявлена связь генотипа *D/D* с АГ, с развитием атеросклероза, а также с атеротромботическим инсультом [Скворцова В.И. и соавт., 2002]. Другим геном, участвующим в регуляции АД и развитии АГ, является ген ангиотензиногена – *AGT*. Известно более трех десятков полиморфных вариантов гена *AGT*, из которых наиболее изучен полиморфизм по аминокислотной замене *M235T* [Скворцова В.И. и соавт., 2003, Rutledge D.R. и соавт., 1994, Iwai N. и соавт., 1995]. Другие полиморфизмы, в частности *174T>M* - замена в аминокислотной последовательности треонина на метионин (*521C>T* [rs4762]), исследованы в меньшей степени. Martinez E. и соавт., 2002, Yuan J. и соавт., 2009 показали связь полиморфизма *174T>M* с эссенциальной гипертензией и повышением АД в покое, в частности у мужчин. Однако роль этого полиморфизма у лиц с АГ и ишемическим инсультом не изучена. Для гена химазы идентифицировано несколько полиморфизмов, из которых наиболее функционально значим полиморфизм *-1903A>G* [rs1800875], в результате которого повышается экспрессия химазы и риск развития АГ. В европейской популяции устойчивой ассоциации этого полиморфизма с АГ не выявлено, однако показана связь с гипертрофической кардиомиопатией [Pfeuffer A. и соавт., 1996]. В странах Юго-Восточной Азии, в частности в Китае, полиморфизм *G-1903A* был ассоциирован с развитием эссенциальной гипертензии [Wu Y. и соавт, 2013]. Значение этого полиморфизма у лиц с АГ и ишемическим инсультом не изучено. Ещё одним геном, участвующим в развитии АГ и в регуляции АД является ген альдостеронсинтазы. Описано несколько полиморфизмов этого гена, в том числе, замена цитозина на тимин в позиции *-344 CYP11B2 (-344T>C* [rs1799998]) [Pojoga L. и соавт., 1998, Davies E. и соавт., 1999]. Полиморфизм *-344T>C* влияет на предполагаемое место прикрепления стероидогенного фактора-1 и воздействует на соотношение альдостерон-ренин: *344T*-аллель гена *CYP11B2* ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активности в плазме [Lovati E. и соавт., 2001] и развитием АГ [Sookoian S. и соавт., 2007]. Brand E. и соавт., 1998 показали, что распространенность *-344T*-аллеля у лиц с АГ выше, чем у лиц без АГ. Davies E. и соавт., 1999 также отметили более частую встречаемость *-344T*-аллеля у гипертоников и показали, что его носители имели

большую экскрецию альдостерона по сравнению с *C/C*-гомозиготами. По данным Yu Y. и соавт., 2015 полиморфизм *-344T>C* встречается чаще у лиц с АГ и ишемическим инсультом, чем у лиц только с артериальной гипертензией. В европейской популяции анализ этого полиморфизма при сочетании АГ с ишемическим инсультом не проводился.

Таким образом, несмотря на значительное число исследований, и публикаций о вкладе данных генов как отдельно так и в сочетании в развитие АГ, их значение как фактора риска развития ИИ у лиц с артериальной гипертензией, а также их влияние на артериальное давление в остром периоде инсульта изучено гораздо меньше.

В соответствии с вышеуказанным, были сформулированы следующие цель и задачи исследования.

Цель исследования

Изучить особенности артериальной гипертензии и изменения артериального давления в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации и определить влияние полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), гена ангиотензиногена (*AGT*), гена химазы (*CMA1/B*) и гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) отдельно и в би- и триаллельных сочетаниях на наличие и течение артериальной гипертензии и на показатели артериального давления и на связь с развитием ишемического инсульта.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности течения ишемического инсульта полушарной локализации и связь с наличием, продолжительностью и тяжестью артериальной гипертензии и показателями артериального давления и сопоставить с группой сравнения.

2. В остром периоде ишемического инсульта на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии изучить посредством суточного мониторирования АД средние и максимальные показатели и вариабельность артериального давления у больных с ишемическим инсультом полушарной локализации и сопоставить с группой сравнения.

3. Изучить связь полиморфизмов генов *ACE*1/D*, *AGT*174T>M*, *CMA1/B*-1903A>G*, *CYP11B2*-344T>C* отдельно и предрасполагающих би- и триаллельных сочетаний с наличием артериальной гипертензии у больных ишемическим инсультом полушарной локализации и сопоставить с группой сравнения.

4. Изучить влияние полиморфизмов генов *ACE**I/D, *AGT**174T>M, *СМА1/В**-1903А>G, *СУР11В2**-344Т>С и предрасполагающих би- и триаллельных сочетаний на показатели среднего, максимального и вариабельность артериального давления по данным суточного мониторирования АД в острый период ишемического инсульта полушарной локализации и сопоставить с группой сравнения.

Научная новизна

Показано, что у больных в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации, несмотря на достижение по результатам СМАД на фоне проведения стандартизированной антигипертензивной терапии оптимальных средних значений систолического и диастолического артериального давления, наблюдаются достоверно более высокие, чем в группе сравнения, показатели максимального систолического и диастолического АД и достоверно более высокая вариабельность систолического, диастолического и среднего артериального давления.

Показана связь между тяжестью ИИ и размерами ишемических очагов с одной стороны и показателями АД с другой стороны. У больных с тяжёлым клиническим течением ишемического инсульта и обширными/крупными очагами полушарной локализации по сравнению с больными с лёгким ИИ и ишемическими очагами малых/средних размеров отмечается достоверное повышение частоты значительных подъёмов систолического и диастолического АД и его повышенной вариабельности, что необходимо учитывать при проведении антигипертензивной терапии.

Показано, что у больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются генотип М/М и аллель М гена ангиотензиногена (*AGT*) и генотип Т/Т и аллель Т гена альдостеронсинтазы (*СУР11В2*). Эффект аллеля М и генотипа М/М гена *AGT* отмечается только у мужчин.

Показано, что у больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются биаллельные сочетания *ACE**D + *AGT**M и *AGT**M + *СМА1/В**А и триаллельное сочетание *ACE**D + *AGT**M + *СМА1/В**А. Биаллельные сочетания *ACE**D + *СМА1/В**А и *СМА1/В**А + *СУР11В2**Т также чаще встречаются в основной группе по отношению к группе сравнения с различиями, приближающимися к достоверным ($p=0,055$ и $p=0,056$, соответственно).

Показано отсутствие влияния полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) и предрасполагающих би- и триаллельных сочетаний на средние и максимальные показатели и на вариабельность артериального давления у больных в остром периоде ишемическим инсультом полушарной локализации на фоне проведения стандартизированной антигипертензивной терапии, что может быть обусловлено нивелирующим эффектом проводимой антигипертензивной терапии.

Практическая значимость

Проведение суточного мониторирования артериального давления в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации позволяет выявить колебания систолического и диастолического артериального давления и изменения его вариабельности, не определяемые при обычном измерении АД, что способствует оптимизации антигипертензивной терапии.

У больных с тяжёлым клиническим течением ишемического инсульта и обширными очагами полушарной локализации отмечается повышение вероятности значительных подъёмов систолического и диастолического АД и его повышенной вариабельности, что необходимо учитывать при проведении антигипертензивной терапии.

Генотип М/М и аллель М гена ангиотензиногена (*AGT*) у мужчин и генотип Т/Т и аллель Т гена альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) у женщин и у мужчин, биаллельные сочетания *ACE**D + *AGT**М, *AGT**М + *СМА1/В**А, *ACE**D + *СМА1/В**А и *СМА1/В**А + *СУР11В2**Т и триаллельное сочетание *ACE**D + *AGT**М + *СМА1/В**А можно отнести к аллелям, предрасполагающим к повышенному риску ишемического инсульта, и включать в состав тест-систем для генотипирования.

Основные положения, выносимые на защиту

При проведении суточного мониторирования артериального давления основным отличием группы больных с острым ишемическим инсультом полушарной локализации от группы сравнения являются достоверно более высокие значения максимального систолического и диастолического АД и достоверно более высокая вариабельность систолического, диастолического и среднего артериального давления.

В остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации такие показатели артериального давления, как нестабильность среднего и максимального систоли-

ческого и диастолического АД и повышенная вариабельность систолического, диастолического и среднего артериального давления положительно коррелируют с тяжестью клинического состояния и размерами очага ишемического поражения.

У больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются генотип М/М и аллель М гена ангиотензиногена (*AGT*), генотип Т/Т и аллель Т гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*). Эффект аллеля М и генотипа М/М гена *AGT* отмечается только у мужчин. Полученные результаты позволяют рассматривать эти генетические полиморфизмы, как предрасполагающие к развитию ишемического инсульта.

У больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются биаллельные сочетания *ACE**D + *AGT**М и *AGT**М + *СМА1/В**А и триаллельное сочетание *ACE**D + *AGT**М + *СМА1/В**А. Биаллельные сочетания *ACE**D + *СМА1/В**А и *СМА1/В**А + *CYP11B2**Т также чаще встречаются в основной группе по отношению к группе сравнения с различиями, приближающимися к достоверным ($p=0,055$ и $p=0,056$, соответственно). Это позволяет рассматривать все указанные сочетания, как предрасполагающие к развитию ишемического инсульта.

В остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии не установлено влияния полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) и предрасполагающих би- и триаллельных сочетаний на средние и максимальные показатели систолического и диастолического артериального давления и на вариабельность систолического, диастолического и среднего АД, что может быть связано с нивелирующим эффектом антигипертензивных препаратов.

Степень достоверности и апробация материалов диссертации

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении достаточного объёма клинического материала и лабораторных данных и их статистической обработке. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы

аргументированы и вытекают из проведённых автором исследований.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместной конференции сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 87 от 23 октября 2018 года). Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.11 – «Нервные болезни» (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования

Результаты научного исследования внедрены в учебный процесс кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России и в лечебную практику ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертаций.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнено обследование пациентов основной группы и группы сравнения, проведено изучение неврологического статуса, интерпретация лабораторных и инструментальных исследований. Автором самостоятельно выполнен анализ результатов и частично их статистическая обработка. Часть исследований по анализу вклада генов РААС в развитие артериальной гипертензии и ишемического инсульта и статистический анализ, включая ПО APSampler, выполнена совместно с сотрудниками кафедры молекулярной биологии и медицинской биотехнологии МБФ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (заведующая кафедрой – профессор, д.б.н. О.О. Фаворова).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из вве-

дения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (содержит 97 работ отечественных авторов и 195 зарубежных публикаций). Работа иллюстрирована 55 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

В исследование включено 355 пациентов (возраст 37 - 80 лет), обследованных в неврологических отделениях ГKB № 1 на базе кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2012-2015 гг. Пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 200 пациентов с ишемическим инсультом, который был подтверждён КТ/МРТ головного мозга; вторую группу - 155 пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью без анамнестических, клинических и КТ/МРТ признаков церебрального инсульта. Демографические данные пациентов обеих групп отражены в таблице 1.

Критериями включения в основную группу были первый ишемический инсульт полушарной локализации и согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения явились повторный ишемический инсульт любой локализации, ишемический инсульт в стволе и/или в мозжечке, геморрагический инсульт, выраженные когнитивные нарушения и соматические заболевания в стадии декомпенсации.

При определении патогенетических механизмов ИИ на основании критериев TOAST [Adams HP Jr. и соавт., 1993] было установлено, что большинство пациентов имели атеротромботический инсульт - 94 (47%) человек: 59 мужчин и 35 женщин. Сорок четыре пациента (22%) перенесли кардиоэмболический инсульт: 33 мужчины и 11 женщин. У 22 пациентов (11%) наблюдался лакунарный инсульт: 15 мужчин и 7 женщин. У остальных 40 пациентов (20%): 22 мужчины и 18 женщин механизм инсульта не был установлен. Различий в структуре патогенетических механизмов инсульта между женщинами и мужчинами не выявлено.

В зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, все пациенты в основной группе и в группе сравнения были разделены на подгруппы с или без артериальной гипертензии: I а – пациенты с ишемическим инсультом + АГ (184 пациентов - 92%); I б – пациенты с ишемическим инсультом без АГ (16 пациентов – 8%); II а – пациенты с хронической сосудистой мозговой недостаточностью + АГ (103 паци-

ента - 66,5%); II b – пациенты с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) без АГ (52 пациента – 33,5%).

Методы исследования

У всех пациентов проводили сбор анамнеза, в том числе на наличие у близких родственников факторов риска инсульта и/или инсульта, общее клиническое и неврологическое исследование, лабораторные, нейровизуализационные, ультразвуковые исследования, суточное мониторирование АД и исследование полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*). Выраженность неврологических нарушений оценивали при поступлении и в динамике по Скандинавской шкале инсульта - СШИ (Scandinavian stroke scale, 1985). Скандинавская шкала инсульта была выбрана в связи с тем, что у 176 из 200 больных (88%) был инсульт в бассейне внутренней сонной артерии. По СШИ инсульт разделяли на лёгкий - сумма баллов ≥ 45 , средней тяжести - 31-44 балла и тяжёлый - ≤ 30 баллов. Такое деление коррелирует со шкалой NIHSS: ≤ 8 баллов, 9-16 баллов и ≥ 17 баллов, соответственно [Ali Kh. и соавт., 2007, Gray LJ. и соавт., 2009].

На основании результатов КТ/МРТ исследования установлено, что в обеих группах наиболее часто ишемический очаг локализовался в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА) – 176 наблюдений. У 88 пациентов (54 мужчины и 34 женщины) - в левой ВСА и у 79 пациентов (51 мужчина и 28 женщин) – в правой ВСА. Различий в локализации ишемических очагов между правым и левым полушариями головного мозга и между мужчинами и женщинами не было.

На основании нейровизуализационных исследований размеры очагов были изучены у 173 (87,4%) пациентов. Согласно классификации Wardlaw JM, Sellar R., 1994 очаги разделяли на обширные (массивные) - 71-100 см³; большие - 31-70 см³; средние - 16-30 см³ и малые – 5-15 см³. Обширные очаги выявлены у 28 пациентов, большие – у 41, средние – у 56 и малые – у 48. Отмечена достоверная корреляция между тяжестью инсульта и размерами очага - $r=0,43$, $p=0,0037$, которая была максимальной в подгруппе с обширными (≥ 71 см³) и с малыми очагами (5-15 см³): $r>0,47$, $p<0,0021$.

Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на кафедре молекулярной

биологии и медицинской биотехнологии МБФ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. При проведении генетического анализа ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови по стандартной методике (10,0 мл крови с добавлением 1,0 мл 0,5 М ЭДТА) с применением экстракции смесью фенол/хлороформ. Прямая ДНК-диагностика полиморфных сайтов осуществлялась путем амплификации и полимеразной цепной реакции (ПЦР) участков генов с последующей их обработкой эндонуклеазами и электрофорезом в агарозном геле. С помощью метода анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов или метода аллелеспецифических праймеров проводили генотипирование полиморфных участков в 4 генах: 521C>T [rs4762] в гене ангиотензиногена (*AGT*), -344T>C [rs1799998] в гене альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), -1903A>G [rs1800875] в гене химазы (*CMA1/B*) и генотипирование инсерционно-делеционного полиморфизма I/D [rs4646994] в 16 интроне гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*).

Статистический анализ

Анализ полученных показателей проводили с помощью программ SPSS 22,0, Statistica 8,0 и Epi info 7,0. Нормальность распределения определялась на основании критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от нормальности распределения непрерывные числовые данные в независимых выборках сравнивались при помощи t-теста для независимых выборок или критерия Манна-Уитни, а в парных выборках - при помощи t-теста для зависимых выборок или критерия Уилкоксона. Для оценки различий в частоте отдельных признаков и с целью определения связи между качественными переменными проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 , скорректированного по Йетсу, с расчётом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение коэффициентов корреляции проводилось в программе Statistica 8,0. Анализ отклонения наблюдаемых частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга и неравновесного сцепления генов проводили в режиме реального времени с использованием программы Haploview 4.0 (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview>). Сравнение частот аллелей, частот носительства аллелей и генотипов проводили с помощью двустороннего критерия Фишера с использованием программы GraphPad InStat в режиме реального времени (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm>). Для выявления связи между артериальной гипертензией и ишемическим инсультом с одной стороны и сочетанием n (где $n \geq 1$) аллелей с другой применяли программное обеспе-

чение APSampler (<http://apsampler.sourceforge.net/>), использующее метод Монте-Карло и Байесовскую непараметрическую статистику (Favorov A. и соавт., 2005). В APSampler также включена программа, позволяющая определять значимость ассоциаций каждого найденного основным алгоритмом сочетания аллелей с признаком по значениям точного критерия Фишера или критерия χ^2 , скорректированного по Йетсу, с расчётом ОИ и 95% ДИ. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, при условии, что 95% ДИ не пересекал 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические особенности, частота и структура

модифицируемых факторов риска в основной группе и в группе сравнения

Наиболее частым модифицируемым фактором риска ишемического инсульта в обеих группах была артериальная гипертензия, которая достоверно чаще встречалась у пациентов с ИИ (таблица 1).

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика больных основной группы и группы сравнения

Показатели	Основная группа (n=200)	Группа сравнения (n=155)
Возраст (лет)	64,1±10,8*	61,6±12,5
Пол (муж/жен), n (%)	123/77 (61,5%/38,5%)	86/69 (55,5%/44,5%)
Рост (см)	168,9±8,2	166,9±18,9
Артериальная гипертензия, n (%)	184 (92%)*	103 (66,5%)
Вес (кг)	78,9±14,03*	75,1±17,4
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7±4,2*	26,4±5,8
ИМТ>25 кг/м ² , n (%)	112 (56%)*	62 (40%)
ИБС, n (%)	108 (54%)	76 (49%)
Продолжительность ИБС, лет	8,9±5,9	8,5±7,7
Мерцательная аритмия, n (%)	79 (39,5%)*	19 (12,3%)
Мерцательная аритмия, лет	8,3±9,1*	4,1±5,1
Инфаркт миокарда, n (%)	45 (22,5%)*	14 (9%)
Сахарный диабет, n (%)	33 (16,5%)*	11 (7%)
Курение, n (%)	80 (40%)*	19 (12,3%)
Курение, лет	34,0±12,4	36,5±12,7
Употребление алкоголя, n (%)	57 (28,5%)*	12 (7,7%)
Употребление алкоголя, лет	21,1±13,1	22,2±7,3
Семейный анамнез (инсульт), n (%)	68 (34%)*	34 (22%)
Семейный анамнез (факторы риска инсульта), n (%)	136 (68%)*	60 (38,7%)

Холестерин (ммоль/л)	5,5±2,1*	5,0±2,1
Триглицериды (ммоль/л)	1,56±0,69	1,48±0,93
Глюкоза (ммоль/л)	5,9±2,7	5,7±1,3
Сочетание 3 и более факторов риска	101 (50,5%)*	53 (34,8%)

* - $p < 0,05$

Другими модифицируемыми факторами риска, достоверно чаще встречавшимися у больных с ИИ, были повышенные вес и индекс массы тела, частота и продолжительность мерцательной аритмии, сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда, уровень общего холестерина, курение и употребление алкоголя (таблица 1). Отягощённый наследственный анамнез по инсульту и отягощённая наследственность по факторам риска инсульта также достоверно чаще наблюдались в основной группе (таблица 1). Различия между группами также затрагивали частоту сочетания нескольких факторов риска у каждого больного, и в основной группе сочетание 3 и более модифицируемых факторов было отмечено чаще, чем в группе сравнения (таблица 1). При этом в основной группе наиболее часто комбинации факторов риска были составлены из артериальной гипертензии, инфаркта миокарда в анамнезе и мерцательной аритмии.

Артериальная гипертензия, показатели АД и результаты СМАД в основной группе и в группе сравнения

Анализ анамнестических данных АГ и показателей амбулаторного АД до развития ИИ в основной группе и сопоставление с группой сравнения

Таблица 2

Особенности артериальной гипертензии и артериального давления (СМАД) в основной группе и группе сравнения

Анализируемые показатели	Основная группа (n=200)	Группа сравнения (n=155)
Продолжительность АГ, лет	11,2±9,1*	9,2±8,5
Продолжительность АГ меньше/больше 10 лет n (%)	103/81* (56%)/(44%)	78/25 (75,7%)/(24,3%)
Среднее САД (анамнез до инсульта)	143±17*	135±18
Среднее ДАД (анамнез до инсульта)	88±9*	83±7
Среднее САД (в клинике, СМАД)	137±19 [#]	134±17
Среднее ДАД (в клинике, СМАД)	82±8 [#]	81±6
Максимальное САД (анамнез до инсульта)	187±25*	179±23
Максимальное ДАД (анамнез до инсульта)	104±11*	96±119
Максимальное САД (в клинике, СМАД)	201±34 ^{#,*}	183±26
Максимальное ДАД (в клинике, СМАД)	110±15 ^{#,*}	98±14
Вариабельность САД (в клинике, СМАД)	22,3±9,7*	19,5±6,9
Вариабельность ДАД (в клинике, СМАД)	18,9±9,9*	16,9±7,1

Вариабельность СредАД (в клинике, СМАД)	18,2±8,5*	16,4±6,3
---	-----------	----------

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения; # - $p < 0,05$ – основная группа до и после инсульта

Средняя продолжительность АГ по анамнестическим данным в основной группе была достоверно больше, чем в группе сравнения (таблица 2). В основной группе у 81 (44%) пациента продолжительность АГ составила более 10 лет, у 103 (56%) больных - менее 10 лет, что также достоверно отличалось от группы сравнения (таблица 2). В то же время, согласно анамнестическим данным возраст начала АГ не различался между группами: $52,9 \pm 10,2$ лет в основной группе и $52,3 \pm 11,7$ лет в группе сравнения. Это совпадает с ранее проведёнными исследованиями, в которых было показано, что основным в развитии ИИ у лиц с АГ является не возраст её начала, а её продолжительность и тяжесть, приводящие к изменениям сосудистого русла [Klungel ОН. и соавт., 2002].

Средние показатели систолического и диастолического АД до развития ИИ по анамнестическим данным в основной группе были достоверно выше, чем в группе сравнения (таблица 2). Различия также касались и максимальных показателей систолического и диастолического АД (таблица 2). Полученные данные относительно повышения АД в основной группе могли отражать как более тяжёлое течение артериальной гипертензии, так и неудовлетворительный контроль АД, что также отмечается в исследованиях и в мета-анализах [Laird RD, Studenski SS, 1999, Gaciong Z. и соавт., 2013].

Результаты СМАД в основной группе в острый период ИИ и сопоставление с группой сравнения

В остром периоде ИИ на фоне стандартизованной антигипертензивной терапии в основной группе по результатам СМАД среднее систолическое АД составило 137 ± 19 мм рт. ст., среднее диастолическое АД - 82 ± 8 мм рт. ст. (таблица 2). Эти показатели не отличались достоверно от аналогичных показателей в группе сравнения (таблица 2), в которой также проводилась стандартизованная антигипертензивная терапия. В основной группе в острый период ИИ показатели АД были достоверно ниже разовых амбулаторных измерений АД у этих же больных до развития заболевания (таблица 2). Полученные результаты указывали на адекватное снижение артериального давления на фоне антигипертензивной терапии в основной группе к 5-6 дню заболевания.

Важным фактором, отражающим состояние АД в острый период инсульта, может

быть не собственно факт повышения АД или приведения его к оптимальным показателям, а его нестабильность и повышенная вариабельность, которые не выявляются при обычном измерении артериального давления [Maida C. и соавт., 2017]. При анализе результатов СМАД были установлены достоверные различия в максимальных показателях САД и ДАД и вариабельности САД, ДАД и СредАД между основной группой и группой сравнения (таблица 2).

Тяжесть инсульта, размеры и локализация ишемических очагов и показатели АД по результатам СМАД

Ранее Skalidi SJ. и соавт., 2013 была показана положительная корреляционная связь между выраженностью перифокального отёка в остром периоде инсульта и вариабельностью АД, в то же время влияние размеров ишемических очагов и тяжести состояния на показатели АД не проводилось.

Таблица 3
Тяжесть инсульта и результаты СМАД

Показатели СМАД (мм рт. ст.)	Тяжесть инсульта	
	Лёгкий инсульт (n=70)	Инсульт средней тяжести + тяжёлый инсульт (n=103)
Среднее САД	135±17	138±19
Среднее ДАД	79±8	84±8*
Максимальное САД	195±32	211±35*
Максимальное ДАД	106±15	112±14*
Вариабельность САД	19±9	24±10*
Вариабельность ДАД	18±9	20±10
Вариабельность СредАД	17±8	19±9

* - $p < 0,05$

Таблица 4
Размеры ишемического очага и результаты СМАД

Показатели СМАД (мм рт. ст.)	Размеры ишемического очага	
	обширные $\geq 71 \text{ см}^3$ и крупные $31-70 \text{ см}^3$, n=69	средние $16-30 \text{ см}^3$ и малые $5-15 \text{ см}^3$, n=104
Среднее САД	139±20	135±18
Среднее ДАД	83±9	79±7*
Максимальное САД	209±34	194±33*
Максимальное ДАД	112±15	107±13*
Вариабельность САД	24±12	20±8*
Вариабельность ДАД	21±11	17±9*
Вариабельность СредАД	20±11	16±8*

* - $p < 0,05$

В настоящем исследовании достоверно большие изменения среднего ДАД, боль-

шие максимальные показатели САД и ДАД и большая вариабельность САД, ДАД и СредАД отмечались в группе с тяжёлым/средней тяжести инсультом и в группе с обширными/крупными очагами по сравнению с группой с лёгким инсультом и с группой с малыми/средними ишемическими очагами, соответственно (таблица 3 и 4). Таким образом, полученные результаты вместе с данными исследования Skalidi SJ. и соавт., 2013 могут отражать нарастающее с тяжестью инсульта и с размерами ишемических очагов, включая перифокальный отёк, ухудшение регуляции АД.

При сопоставлении локализации ишемического очага и показателей артериального давления корреляционной связи между этими показателями установлено не было.

Таким образом, основным отличием больных основной группы от группы сравнения, несмотря на достижение одинаковых средних значений систолического и диастолического АД по данным СМАД, является достоверно большие значения максимального повышения САД и ДАД и достоверно повышенная вариабельность систолического, диастолического и среднего АД. Кроме этого, в основной группе на показатели артериального давления влияли тяжесть инсульта и размеры очага, что можно рассматривать как нарушение механизмов регуляции АД в остром периоде ишемического инсульта. Полученные результаты относительно вариабельности артериального давления по данным СМАД в острый период ишемического инсульта и повышение вероятности колебаний АД при тяжёлом инсульте следует принимать во внимание при проведении антигипертензивной терапии.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ACE), АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (AGT), ХИМАЗЫ (CMA1/B) И АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ (CYP11B2) И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

На следующем этапе был проведён анализ полиморфных вариантов генов ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT), химазы (CMA1/B) и альдостеронсинтазы (CYP11B2) с оценкой их частот, включая предрасполагающие би- и триаллельные сочетания, в основной группе и в группе сравнения и связи с развитием артериальной гипертензии и ишемического инсульта.

Ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE)

Локализация и функция: Ген локализован на 17q23. Наиболее функционально значимо включение/удаление (I/D) последовательности из 287 нуклеотидов в 16-м интро-

не гена *ACE* [Ehlers MR, Riordan JF., 1989]. Удаление последовательности - делеция (D/D) [rs4646994] сопровождается повышением образования ангиотензина II и увеличением вероятности развития АГ [Rigat B., 1990].

При изучении полиморфизма I/D гена *ACE* в развитии ишемического инсульта у лиц с артериальной гипертензией установлено, что генотип *ACE**D/D имел тенденцию выявляться чаще, чем в группе сравнения: $\chi^2=3,2$, $p=0,07$, ОШ=1,7, 95% ДИ=0,9-2,9. Аналогичные, но достоверные различия были получены В.И. Скворцовой и соавт., 2003 при сопоставлении больных с атеротромботическим инсультом с группой без инсульта.

Ген ангиотензиногена (*AGT*)

Локализация и функция: Ген локализован на 1q42-q43. Замена цитозина на тимин в позиции 521 (521C>T) [rs4762] приводит к замене в 174 кодоне аминокислотной цепи треонина на метионин (174T>M) с увеличением активности ангиотензиногена. В исследованиях, проведенных в Испании (Martínez E, 2002) и в Китае (Yuan J, 2009), показана связь 174T>M с эссенциальной гипертензией и с повышением АД в покое, в частности, у мужчин.

В нашем исследовании носительство аллеля *AGT**M и генотипа M/M достоверно чаще наблюдалось в основной группе, чем в группе сравнения (таблица 5).

Таблица 5

Частота генотипов T/T, T/M и M/M и аллелей T и M полиморфизма гена *AGT* в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм 174 T>M гена <i>AGT</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа (n=102)	Группа сравнения (n=90)	Результаты
Генотип T/T	56 (55,5 %)	63 (70,3%)	$\chi^2=3,7$, $p=0,05$ ОШ=0,5, 95% ДИ=0,3-0,9
Генотип T/M	38 (37,6 %)	27 (30,6%)	$\chi^2=0,9$, $p=0,3$ ОШ=1,4, 95% ДИ=0,7-2,5
Генотип M/M	7 (6,9 %)	0 (0%)	Двусторонний критерий Фишера, $p=0,015$
Аллель T	150 (74,3 %)	153 (85,2%)	$\chi^2=6,1$, $p=0,01$ ОШ=0,5, 95% ДИ=0,3-0,9
Аллель M	52 (25,7 %)	27 (15,8%)	$\chi^2=6,1$, $p=0,01$ ОШ=1,96, 95% ДИ=1,14-3,40

На следующем этапе при анализе только пациентов с артериальной гипертензией также было установлено достоверное преобладание частоты аллеля *AGT**M и генотипа

М/М в основной группе по сравнению с группой сравнения (таблица 6).

Далее была проанализирована частота генотипов Т/Т, Т/М и М/М и аллелей Т и М отдельно у мужчин и у женщин, страдающих артериальной гипертензией. На этом этапе было установлено, что в основной группе у мужчин с АГ достоверно чаще, чем у аналогичных больных в группе сравнения, выявлялся аллель *AGT**М и тенденция к достоверным различиям в генотипе *AGT**М/М. В группе сравнения в свою очередь преобладал аллель Т и генотип *AGT**Т/Т (таблица 7). У женщин значимых различий не выявлено.

Таблица 6

Частота генотипов Т/Т, Т/М и М/М и аллелей Т и М полиморфизмов гена *AGT* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм 174 Т>М гена <i>AGT</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа с АГ (n=93)	Группа сравнения с АГ (n=72)	Результаты
Генотип Т/Т	51 (54,8%)	50 (69,4%)	$\chi^2=3,1$, $p=0,17$ ОШ=0,53, 95% ДИ=0,23-1,07
Генотип Т/М	35 (37,7%)	22 (30,6%)	$\chi^2=0,6$, $p=0,4$ ОШ=1,3, 95% ДИ=0,7-2,6
Генотип М/М	7 (7,5%)	0	Двусторонний критерий Фишера, $p=0,019$
Аллель Т	137 (73,7%)	122 (84,7%)	$\chi^2=5,2$, $p=0,02$ ОШ=0,5, 95% ДИ=0,3-0,9
Аллель М	49 (26,3%)	22 (15,3%)	$\chi^2=5,2$, $p=0,02$ ОШ=1,9, 95% ДИ=1,1-3,4

Таблица 7

Частота генотипов Т/Т, Т/М и М/М и аллелей Т и М полиморфизмов гена *AGT* у мужчин с АГ в основной группе и группе сравнения

Полиморфизм 174 Т>М гена <i>AGT</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа мужчины с АГ (n=45)	Группа сравнения мужчины с АГ (n= 36)	Результаты
Генотип Т/Т	17 (37,8%)	24 (66,7%)	$\chi^2=5,5$, $p=0,01$ ОШ=0,3, 95% ДИ=0,1-0,7
Генотип Т/М	23 (51,1%)	12 (33,3%)	$\chi^2=1,9$, $p=0,1$ ОШ=2,1, 95% ДИ=0,8-5,1
Генотип М/М	5 (11,1%)	0	Двусторонний критерий Фишера, $p=0,062$
Аллель Т	57 (63,3%)	60 (83,3%)	$\chi^2=7,0$, $p=0,008$ ОШ=0,3, 95% ДИ=0,1-0,7
Аллель М	33 (36,7%)	12 (16,7%)	$\chi^2=7,0$, $p=0,008$ ОШ=2,8, 95% ДИ=1,3-6,1

Таким образом, впервые в российской популяции установлено достоверное преоб-

ладание носительства аллеля *AGT**M и генотипа M/M гена *AGT* у лиц с АГ и ишемическим инсультом по сравнению с лицами с АГ без ишемического инсульта, которое было обусловлено преобладанием этого генотипа и аллеля у мужчин.

Ген химазы (*СМА1/В*)

Локализация и функция: Ген локализован на 14q11.2. Наиболее интересен полиморфизм с заменой 1903A>G [rs1800875], что повышает выработку химазы, способствует более активному превращению ангиотензина I в ангиотензин II и увеличению риска артериальной гипертензии.

В нашем исследовании достоверных различий между основной группой и группой сравнения в частоте генотипов и аллелей гена *СМА1/В* выявлено не было.

Ген альдостеронсинтазы (*СУР11В2*)

Локализация и функция: Ген локализован на 8q21. Наиболее функционально значимая замена цитозина (С) на тимин (Т) в позиции -344: -344Т>С [rs1799998] воздействует на соотношение альдостерон-ренин [Lovati E. и соавт., 2001] и посредством этого может повышать альдостерон-рениновую активность в плазме и артериальное давление [Sookoian S. и соавт., 2007]. По данным Yu Y. и соавт., 2015 этот полиморфизм может чаще встречаться у больных АГ с ишемическим инсультом по сравнению с контрольной группой.

В проведенном нами исследовании установлено, что носительство генотипа *СУР11В2**Т/Т достоверно чаще наблюдалось в основной группе по сравнению с группой сравнения (таблица 8). Кроме этого, имелись достоверные различия в частоте аллелей Т и С между сравниваемыми группами (таблица 8).

Таблица 8

Частота генотипов Т/Т, Т/С и С/С и аллелей Т и С полиморфизмов гена *СУР11В2* в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм -344Т>С гена <i>СУР11В2</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа (n=111)	Группа сравнения (n=80)	Результаты
Генотип Т/Т	44 (39,7 %)	20 (25,0 %)	$\chi^2=3,84, p=0,05$ ОШ=1,97, 95% ДИ=1,00-3,90
Генотип Т/С	48 (43,2 %)	31 (38,8 %)	$\chi^2=0,22, p=0,64$ ОШ=1,2, 95% ДИ=0,64-2,26
Генотип С/С	19 (17,1%)	29 (36,2 %)	$\chi^2=8,1, p=0,004$ ОШ=0,36, 95% ДИ=0,18-0,75
Аллель Т	136 (60,4 %)	71 (44,37 %)	$\chi^2=10,01, p=0,0016$

			<i>ОШ=1,98, 95% ДИ=1,29-3,06</i>
<i>Алель С</i>	86 (39,6%)	89 (55,63 %)	$\chi^2=10,01, p=0,0016$ <i>ОШ=0,5, 95% ДИ=0,33-0,78</i>

Включение в анализ только больных с АГ также показало достоверное увеличение частоты генотипа *CYP11B2*Т/Т* в основной группе по сравнению с контрольной группой (таблица 9). Кроме этого, в основной группе достоверно превалировала частота аллеля *CYP11B2*Т* по сравнению с группой сравнения (таблица 9).

Таблица 9

Частота генотипов Т/Т, Т/С и С/С и аллелей Т и С полиморфизмов гена *CYP11B2* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм -344Т>С гена <i>CYP11B2</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа с АГ (n=100)	Группа сравнения с АГ (n=69)	Результаты
<i>Генотип Т/Т</i>	41 (41%)	17 (24,6%)	$\chi^2=4,15, p=0,042$ <i>ОШ=2,13, 95% ДИ=1,03-4,43</i>
<i>Генотип Т/С</i>	40 (40%)	24 (34,8%)	$\chi^2=0,28, p=0,59$ <i>ОШ=1,25, 95% ДИ=0,63-2,48</i>
<i>Генотип С/С</i>	19 (19%)	28 (40,6%)	$\chi^2=8,4, p=0,003$ <i>ОШ=0,34, 95% ДИ=0,16-0,73</i>
<i>Алель Т</i>	122 (61,0%)	58 (42,0%)	$\chi^2=11,06, p=0,0009$ <i>ОШ=2,16, 95% ДИ=1,35-3,44</i>
<i>Алель С</i>	78 (39,0%)	80 (58,0%)	$\chi^2=11,06, p=0,0009$ <i>ОШ=0,46, 95% ДИ=0,29-0,74</i>

Различий в частоте генотипов Т/Т, Т/С и С/С и аллелей Т и С полиморфизмов гена *CYP11B2* между мужчинами и женщинами не было установлено.

Анализ частоты би- и триаллельных сочетаний предрасполагающих аллелей генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), хинмазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*)

На заключительном этапе был проведён анализ в би- и триаллельных сочетаний предрасполагающих аллелей. Рассматривались следующие биаллельные сочетания: *ACE*D + AGT*M*, *ACE*D + СМА1/В*А*, *ACE*D + CYP11B2*Т*, *AGT*M + СМА1/В*А*, *AGT*M + CYP11B2*Т* и *СМА1/В*А + CYP11B2*Т*; и следующие триаллельные сочетания: *ACE*D + AGT*M + СМА1/В*А*, *ACE*D + AGT*M + CYP11B2*Т*, *ACE*D + СМА1/В*А + CYP11B2*Т* и *AGT*M + СМА1/В*А + CYP11B2*Т*.

Результаты приведены в таблице 10, из которой следует, что в основной группе чаще, чем в группе сравнения выявлялись биаллельные сочетания полиморфизма D гена ангиотензин превращающего фермента (*ACE*) с аллелем М гена ангиотензиногена

(*AGT*) или с аллелем А гена химазы (*СМА1/В*), аллеля М гена ангиотензиногена (*AGT*) с аллелем А гена химазы (*СМА1/В*), аллеля А гена химазы (*СМА1/В*) с аллелем Т гена альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) и триаллельное сочетание полиморфизма D гена ангиотензин-превращающего фермента (*АСЕ*) с аллелем М гена ангиотензиногена (*AGT*) и с аллелем А гена химазы (*СМА1/В*).

Таблица 10

Результаты анализа би- и триаллельных сочетаний

Биаллельные сочетания	Результат
<i>АСЕ*D + AGT*М</i>	<i>Двусторонний критерий Фишера, p=0,015</i>
<i>АСЕ*D + СМА1/В*А</i>	$\chi^2=3,56, p=0,056, ОШ=1,91, 95\% ДИ: 0,98-3,76$
<i>AGT*М + СМА1/В*А</i>	$\chi^2=5,24, p=0,022, ОШ=2,25, 95\% ДИ: 1,11-4,59$
<i>СМА1/В*А + СУР11В2*Т</i>	$\chi^2=3,68, p=0,055, ОШ=1,94, 95\% ДИ: 0,99-3,62$
Триаллельные сочетания	Результат
<i>АСЕ*D + AGT*М + СМА1/В*А</i>	$\chi^2=6,91, p=0,008, ОШ=2,85, 95\% ДИ: 1,27-6,47$

Полиморфизмы генов ангиотензин-превращающего фермента (*АСЕ*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) и показатели АД в остром периоде ИИ на фоне стандартизованной антигипертензивной терапии

Для анализа влияния полиморфизмов генов *АСЕ*, *AGT*, *СМА1/В*, *СУР11В2* на показатели АД на фоне стандартизованной антигипертензивной терапии были проанализированы различия между основной группой и группой сравнения по следующим показателям: систолическое дневное АД ≤ 139 мм рт. ст., систолическое дневное АД > 140 мм рт. ст., диастолическое дневное АД ≤ 85 мм рт. ст., диастолическое дневное АД > 85 мм рт. ст., систолическое ночное АД ≤ 129 мм рт. ст., систолическое ночное АД > 130 мм рт. ст., диастолическое ночное АД ≤ 80 мм рт. ст. и диастолическое ночное АД > 80 мм рт. ст.

Проведённый анализ не выявил достоверных различий между основной группой и группой сравнения в частоте указанных выше полиморфизмов, их би- и триаллельных сочетаний и их связи с показателями АД. Полученные результаты могут быть объяснены нивелирующим эффектом антигипертензивной терапии на показатели артериального давления [Ji M. и соавт., 2014, Parati G., Schumacher H., 2014].

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частым фактором риска в группе больных ишемическим инсультом полушарной локализации была артериальная гипертензия, которая отмечалась в 92 % наблюдений, её частота увеличивалась с возрастом ($r=0,36$, $p=0,016$). В группе больных ишемическим инсультом полушарной локализации артериальная гипертензия достоверно чаще, чем в группе сравнения (78% и 53%, соответственно), сочеталась с другими модифицируемыми факторами риска: ИБС и инфарктом миокарда, нарушением ритма, включая мерцательную аритмию, сахарным диабетом, повышенной массой тела, курением и злоупотреблением алкоголем, а также с отягощённым наследственным анамнезом по инсульту и по факторам риска инсульта.

2. По данным СМАД в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации, несмотря на достижение на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии оптимальных значений систолического и диастолического артериального давления, наблюдаются достоверно более высокие, чем в группе сравнения, показатели максимального систолического и диастолического АД, и достоверно более высокая вариабельность систолического, диастолического и среднего артериального давления. Полученные результаты можно рассматривать как нарушение механизмов регуляции АД в остром периоде ИИ, а результаты СМАД учитывать при проведении антигипертензивной терапии.

3. В остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации имеется положительная корреляция между тяжестью клинического состояния/размерами очага ишемического поражения с одной стороны и изменением артериального давления с другой. В группе с тяжёлым клиническим течением заболевания или обширными (≥ 71 см³) / крупными (31-70 см³) очагами наблюдаются достоверно более высокие, чем у больных с лёгким течением заболевания или ишемическими очагами малых (5-15 см³) / средних (16-30 см³) размеров максимальные показатели систолического и диастолического артериального давления и повышение вариабельности систолического, диастолического и среднего артериального давления. Полученные результаты могут отражать нарастающее с утяжелением клинического течения инсульта и с большими размерами ишемических очагов ухудшение регуляции артериального давления.

4. Изучение связи полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*CM1/B*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) с развитием артериальной гипертензии показывает, что у больных ишемическим ин-

сультотом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются генотип *AGT**M/M и аллель *AGT**M, а также, генотип *CYP11B2**T/T и аллель *CYP11B2**T. Эффект аллеля *AGT**M и генотипа *AGT**M/M отмечается только у мужчин. Полученные результаты позволяют рассматривать эти генетические полиморфизмы, как предрасполагающие к развитию ишемического инсульта.

5. Изучение би- и триаллельных сочетаний предрасполагающих аллелей генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) показывает, что у больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются биаллельные сочетания *ACE**D + *AGT**M и *AGT**M + *СМА1/В**А и триаллельное сочетание *ACE**D + *AGT**M + *СМА1/В**А. Биаллельные сочетания *ACE**D + *СМА1/В**А и *СМА1/В**А + *СУР11В2**Т также чаще встречаются в основной группе по отношению к группе сравнения с различиями, приближающимися к достоверным ($p=0,055$ и $p=0,056$, соответственно). Полученные результаты позволяют рассматривать комбинации этих аллелей, как предрасполагающие к развитию ишемического инсульта.

6. В остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации на фоне антигипертензивной терапии не установлено влияния полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*), их би- и триаллельных сочетаний на средние и максимальные показатели систолического и диастолического артериального давления и на вариабельность систолического, диастолического и среднего АД. Это, возможно, связано с нивелированием эффекта указанных выше полиморфизмов назначением антигипертензивных препаратов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации показано проведение суточного мониторирования артериального давления, и его результаты следует учитывать при назначении и коррекции антигипертензивной терапии.

У больных с тяжёлым клиническим течением ишемического инсульта и обширными полушарными очагами антигипертензивная терапия должна проводиться под

контролем суточного мониторирования АД, а выбор антигипертензивного препарата должен учитывать высокую вероятность нестабильности АД и его повышенной вариабельности.

Генотип *AGT**М/М и аллель *AGT**М у мужчин и генотип *CYP11B2**Т/Т и аллель *CYP11B2**Т у женщин и у мужчин можно включать в состав тест-систем для проведения генотипирования для выявления предрасположенности к ишемическому инсульту.

Биаллельные сочетания *ACE**D + *AGT**М, *AGT**М + *СМА1/В**А, *ACE**D + *СМА1/В**А и *СМА1/В**А + *CYP11B2**Т и триаллельное сочетание *ACE**D + *AGT**М + *СМА1/В**А можно включать в состав тест-систем для проведения генотипирования для выявления предрасположенности к ишемическому инсульту.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шибилова, М.У. Особенности генетической предрасположенности к ишемическому инсульту. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии** – Москва, 2013. -№ 5.- С. 78-88.

2. Шибилова, М.У. Генетические аспекты ишемического инсульта. Роль противовоспалительных цитокинов в патогенезе ишемического инсульта. // **Кремлёвская медицина. Клинический вестник** – Москва, 2013.- № 2.- С.131-133

3. Шибилова, М.У. Генетические детерминанты формирования ишемического инсульта. // **Кремлёвская медицина. Клинический вестник** – Москва, 2013.- № 3.- С.132-134

4. Шибилова, М.У. Клинико-лабораторные аспекты в прогнозировании ишемического инсульта / Мартынов, М.Ю. // **Материалы IV ежегодной научно-практической конференции с международным участием: Тезисы докладов** – Москва, 2013.- С.86-87

5. Шибилова, М.У. Полиморфизм гена *AGT* (174 Т>М) и риск артериальной гипертензии у пациентов с ишемическим инсультом /Мартынов, М.Ю., Маховская, Т.Г. // **Материалы IX ежегодной научно-практической конференции с международным участием: Тезисы докладов** – Москва, 2018. -С.45-46