

*Лебедева Е.Р., Сакович В.П., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К.*

## Артериальная гипертензия как фактор риска развития интракраниальных аневризм

Уральская государственная медицинская академия, МО «Новая больница», г. Екатеринбург, Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа

*Lebedeva E.R., Sakovich V.P., Khusainova R.I., Khusnutdinova E.K.*

## Arterial hypertension as a risk factor for development of intracranial aneurysms

### Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) может играть важную роль в развитии интракраниальных аневризм (ИА). Целью данного исследования было выявить клиничко-генетические особенности у пациентов с ИА и АГ в сравнении с пациентами с ИА без АГ. Материалы и методы: В исследование включены 199 пациентов с верифицированными ИА (103 – мужчины, 96 – женщины, средний возраст 43,2) и 194 пациента контроля – здоровые доноры (108 – мужчины, 86 – женщины, средний возраст – 38,4). Мы использовали специально разработанный протокол исследования, клиническое интервью, анализ родословных и истории болезни пациентов. Также было проведено исследование полиморфизма генов АРОЕ и АСЕ с использованием геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови стандартным методом ПЦР. Диагноз АГ был подтвержден кардиологом. Результаты: Частота АГ у пациентов с ИА была 57.8%. Частота множественных аневризм у пациентов с АГ была в 2 раза выше, чем без АГ (23, 5% и 10,7% соответственно,  $p=0,02$ , ОШ=0,39, 95% ДИ= 0,17-0,88). Ранние повторные аневризматические кровоизлияния (в сроки от 1 до 2 недель) происходили у пациентов с АГ значительно чаще, чем без АГ (8,8% и 1,3% соответственно,  $p=0,03$ , ОШ=0,14, 95% ДИ =0,01-1,12). Частота АГ у родственников 1 степени родства (РІСТР) была в 2 раза выше, чем у РІСТР контроля (24,9% и 11,6% соответственно,  $p<0,0001$ , ОШ=2,5, 95% ДИ=1,9-3,3). Женщины преобладали среди пациентов с ИА и АГ ( $p=0,0004$ ) и среди РІСТР с АГ ( $p<0,001$ ). Результаты генетического исследования показали наличие ассоциации аллеля  $\epsilon 2$  и генотипа  $\epsilon 2/\epsilon 3$  гена АРОЕ с наличием ИА у женщин с АГ, с семейным анамнезом АГ, а также у пациентов с семейным анамнезом АГ, ИА, инсультов и кровоизлияний. Ген АСЕ может играть роль в развитии ИА у мужчин с АГ, имеющих DD генотип. Выводы: АГ способствует развитию аневризм, особенно у лиц, имеющих семейный анамнез АГ и генотип  $\epsilon 2/\epsilon 3$  гена АРОЕ, при этом женщины имеют больший риск, чем мужчины. У мужчин – носителей DD генотипа гена АСЕ и страдающих АГ, риск развития ИА может быть также повышенным. АГ способствует развитию множественных аневризм и ранних повторных кровоизлияний.

**Ключевые слова:** интракраниальные аневризмы, артериальная гипертензия, внутричерепные кровоизлияния, ген АРОЕ, ген АСЕ

### Summary

Objective: Arterial hypertension (AH) may play an important role in IA formation. The purpose of this study was to identify some clinical and genetic features in patients with IA and AH as compared with normotensive patients with IA. Methods: The study comprised 199 patients with verified IA (103 – male, 96 – female, mean age 43.2) and 194 control subjects - healthy blood donors (108- male, 86 – female, mean age – 38.4) without IA. We used detailed protocol, clinical interviews, analysis of pedigrees and medical histories of patients. We also performed detection of the ACE and APOE genes polymorphism using genomic DNA isolated from peripheral blood leukocytes and the standard PCR method. Diagnosis of AH was confirmed by cardiologist. Results: The prevalence of AH in patients with IA was 57.8%. Patients with IA and AH are predisposed to development of multiple aneurysms which occurred them 2 times more frequent than those without AH (23. 5% and 10.7%, respectively,  $p=0.02$ , OR=0.39, 95% CI= 0.17-0.88). Besides patients with IA and AH had increased incidence of early recurrent aneurysmal haemorrhages in the period of one to two weeks compared patients without AH (8.8% and 1.3% respectively,  $p=0.03$ , OR=0.14, 95% CI=0.01-1.12). The frequency of hypertension in first degree relatives (FDR) of patients with IA was 2 times higher than in FDR of controls (24.9% and 11.6% respectively,  $p<0.0001$ , OR=2.5, 95% CI=1.9-3.3). Women were prevailed among patients with IA and AH ( $p=0.0004$ ) and among FDR with AH ( $p<0.001$ ). The results of genetic studies showed the association of allele  $\epsilon 2$  and genotype  $\epsilon 2/\epsilon 3$  with the presence of IA in women with AH, family history of AH and also in patients with family history of AH, IA, strokes and haemorrhages. ACE gene may play a role in the development of IA in men with AH who have DD genotype.

Conclusions: AH contributes to the formation of IA, especially in patients who have family history of AH and genotype  $\epsilon 2/\epsilon 3$  of APOE gene. Women have greater risk of development of IA than men. Men with AH and genotype DD of ACE gene may have increased risk of development of IA. AH increases risk of development of multiple IA and early recurrent haemorrhages.

**Key words:** intracranial aneurysms, arterial hypertension, intracranial haemorrhages, APOE gene, ACE gene

## Введение

Гемодинамические факторы имеют важное значение в развитии мешотчатых интракраниальных аневризм (ИА). Артериальная гипертензия (АГ) является лидирующим фактором риска развития аневризм и повышает риск возникновения субарахноидального кровоизлияния (САК) приблизительно в 2,5 раза [1]. По данным ретроспективного анализа частоты бессимптомных ИА у 4518 пациентов, подвергшихся МР-АГ, гипертензия была одним из главных факторов риска [2]. **Целью** настоящего исследования было определить характерные клинические и клинико-генетические особенности у больных с интракраниальными аневризмами при наличии АГ в сравнении с пациентами без АГ.

## Материалы и методы

В исследование включены 199 пациентов с интракраниальными аневризмами (из них 103 женщины и 96 – мужчины, средний возраст – 43,2 года) и 194 пациента контроля - здоровые доноры областного центра переливания крови (из них 108 – мужчины и 86 – женщины, средний возраст – 38,4 года). Аневризмы были верифицированы проведением церебральной ангиографии или МР/КТ-ангиографии. 36 человек (18,1%) имели множественные аневризмы. 190 больным было проведено хирургическое лечение, большинству выполнено клипирование шейки аневризмы. У 9 больных операции не было.

При проведении исследований генов аполипопротеина Е (APOE), гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ или ACE – angiotensin-converting enzyme), использовалась группа 166 больных с аневризмами (83 женщины, 83 мужчины, средний возраст - 43,5 года), эти пациенты входят в общую группу исследуемых больных, а также 192 практически здоровых лиц контроля, являющихся донорами, они входят в общую группу контроля.

При выявлении у больных АГ выяснялся уровень «рабочего» артериального давления (АД), максимальные цифры подъемов АД, частота кризов, регулярность гипотензивной терапии и используемые препараты. Диагноз АГ был подтвержден кардиологом.

**Математическая обработка полученных результатов.** Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica (ver. 6.0) [3, 4]. Связь между количественными показателями оценивалась с помощью линейного коэффициента корреляции ( $r$ ), достоверность которого определялась с помощью Z-преобразования с последующим вычислением Т-критерия. Для качественных показателей вычислялась частота встречаемости в виде процента. В случае наличия достоверных отличий в исследуемых выборках проводилась оценка показателя отношения шансов (ОШ), а также границ его 95% доверительного интервала (95% ДИ).

При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий  $\chi^2$  для таблиц сопряженности  $2 \times 2$ , а также критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса когда число наблюдений хотя бы в одном случае было менее 6 (<http://www.biometrika.tomsk.ru>). Кроме того, при статистической обработке результатов генетических исследований использовали пакет программ статистического анализа, оценивающего значимость сравнений при помощи метода Монте-Карло [5], а также Statistica ver. 6.0 [4].

## Результаты и обсуждение

По данным нашего исследования, АГ обнаружена у 115 из 199 больных с аневризмами (57,8%), в контроле АГ выявлена всего у 18 из 194 пациентов (9%) ( $p < 0,0001$ , ОШ – отношение шансов=13,38, 95% ДИ 7,64-23,4). Максимальная встречаемость АГ отмечена в возрасте от 41 до 50 лет, она обнаружена у 52 из 79 человек в этой возрастной группе (65,8%). Длительность существования АГ до диагностики аневризмы составила в большинстве случаев 5-10 лет (см. табл. 1). Несмотря на длительное существование АГ, только 6 человек (5,2%) получали адекватную регулярную терапию АГ, 64 из 115 больных с аневризмами (55,6%) принимали гипотензивные препараты лишь при повышении АД и 45 (39,1%) вообще их не использовали.

Мы проанализировали влияние АГ на локализацию, размеры, число аневризм, наличие САК, а также клинические особенности пациентов (см. табл. 2).

Таблица 1. Длительность артериальной гипертензии до диагностики аневризмы или субарахноидального кровоизлияния у 115 больных с аневризмами

Длительность АГ	Число пациентов	Процент от общего числа пациентов
менее 5 лет	31	26,9%
5-10 лет	36	31,3%
11-15 лет	14	12,2%
16-20 лет	12	10,43%
21-25 лет	5	4,35%
26-30 лет	6	5,22%
31-35 лет	8	6,96%
Неизвестно	3	2,61%

**Таблица 2. Клинические характеристики 199 больных с аневризмами в зависимости от наличия или отсутствия АГ**

Характеристики	Пациенты с ИА и АГ (n=115)	Пациенты с ИА без АГ (n=84)	P	ОШ	95% ДИ
Число женщин	72 (62,6%)	31(36,9%)	0,0004	0,34	0,19-0,62
Число мужчин	43 (37,4%)	53(63,1%)	0,0004	2,86	1,59-5,12
Возрастной диапазон (годы)	18-73	14-63			
Средний возраст	46,2	39,3	0,353	1,30	2,31 - 0,74
Наличие САК	102 (88,7%)	75 (89,3%)	0,894	1,06	0,43-2,61
Отсутствие САК	13 (11,3%)	9 (10,7%)	0,895	0,94	0,38-2,31
De Novo аневризмы	2 (1, 7%)	1 (1,2%)	0,754	0,68	0,06-7,63
Одиночные аневризмы	88 (76, 5%)	75 (89, 3%)	0,0219	2,5568	1,13-5,77
Множественные аневризмы	27 (23, 5%)	9 (10, 7%)	0,0216	0,3911	0,17-0,88
Число аневризм					
2	22 (19,1%)	6 (7,1%)	0,017	0,3251	0,12-0,84
3	3 (2,6%)	2 (2,4%)	0,9193	0,9105	0,15-5,57
4	0	1(1,2%)	0,2422	0	-
5	0	0	-	-	-
6	1 (0,9%)	0	-	-	-
7	1(0,9%)	0	-	-	-
<i>Всего</i>	154	97	0,024	2,19	4,36 - 1,10
<i>Локализация всех аневризм</i>					
ВСА	48 (31,1%)	31(31,9%)	0,8957	1,0372	0,60-1,79
ПМА-ПСА	50 (32, 5%)	28 (28, 8%)	0,5488	0,8440	0,48-1,46
СМА	39 (25, 3%)	25 (25, 7%)	0,9368	1,0238	0,57-1,83
Основная артерия	4 (2,6%)	4 (4,1%)	0,5033	1,6129	0,39-6,60
Позвоночная артерия	0	1(1,0%)	0,2079	-	-
Задняя мозговая артерия	2 (1,3%)	2 (2,0%)	0,6387	1,6	0,22-11,55
Задняя соединительная артерия	9 (5,8%)	5 (5,1%)	0,8169	0,8756	0,28-2,69
Задняя нижняя мозжечковая артерия	1 (0,6%)	1(1,0%)	0,7409	1,5937	0,09-25,78
Задняя верхняя мозжечковая артерия	1(0,6%)	0	0,4272	-	-
Диаметр аневризм					
< 6 мм	4 (2, 6%)	7 (7, 2%)	0,0830	2,9166	0,83-10,24
6-15 мм	121 (78, 6%)	68 (70, 1%)	0,1311	0,6394	0,35-1,14
16-25 мм	5 (3, 25%)	9 (9, 3%)	0,0437	3,0477	0,98-9,38
> 25 мм	8 (5, 1%)	5 (5, 1%)	0,9889	0,9918	0,31-3,12
Аневризматические выпячивания	16 (10, 4%)	8 (8, 2%)	0,5746	0,7752	0,31-1,88

Результаты сравнения этих показателей между пациентами с АГ и без АГ выявили связь между АГ и множественными аневризмами ( $p=0,02$ ). Лица с АГ более предрасположены иметь две аневризмы, а не одну ( $p=0,017$ ). АГ страдали 27 из 36 пациентов с множественными аневризмами (75%) и среди них оказались трое больных с тремя аневризмами и два пациента с наибольшим числом аневризм - с шестью и семью аневризмами. Девять больных имели нормальное АД (25%). Таким образом, внутри самой группы больных с множественными аневризмами данная патология в 3 раза чаще встречается у пациентов с АГ, чем без АГ. У пациентов с одиночными аневризмами АГ встречалась реже: она выявлена у 88 из 163 больных, что составило 53,9%. Это доказывает, что АГ является фактором риска для возникновения множественных аневризм.

Кроме того, выявлено, что среди пациентов с ИА АГ значительно чаще встречается у женщин, ( $p=0,0004$ ), а в контроле АГ превалирует у мужчин. Локализация аневризм и наличие САК практически не отличались между этими группами. Размеры аневризм при АГ были в большинстве случаев обычными, также как и без АГ, но крупные аневризмы встречались чаще в группе лиц с нормальным АД ( $p<0,05$ ). Некоторые аневризматические выпячивания, как показали 2 наших наблюдения, имеют тенденцию к росту у больных с АГ и превращению в истинные мешотчатые аневризмы [6].

Мы проанализировали также влияние АГ на особенности кровоизлияний при разрыве аневризмы (см. табл. 3).

Как показывают данные этой таблицы, АГ повышает частоту ранних повторных аневризматических крово-

излияний в сроки от одной до двух недель ( $p=0,03$ ). Влияния АГ на число повторных кровоизлияний, наличие ишемических осложнений при развитии кровоизлияния и на встречаемость субарахноидально-паренхиматозных кровоизлияний не установлено.

При анализе родословных больных с ИА обнаружено, что АГ занимает первое место по частоте, она выявлена у 24,9% РІСТР больных с ИА. Частота АГ у РІСТР контроля была в 2 раза ниже и составила 11,6% ( $p<0,0001$ , ОШ=2,5, 95% ДИ=1,9-3,3). Наиболее часто АГ встречалась у матерей больных с аневризмами: 109 из 187 матерей (58,3%) страдали АГ, отцы имели АГ значительно реже - 25,4%. Среди сибсов АГ чаще обнаруживалась у сестер, чем у братьев: 29,1% и 13,1% соответственно. В целом частота артериальной гипертензии была значительно выше у женщин, чем у мужчин среди РІСТР больных с ИА: 33,2% и 15,5% соответственно ( $p<0,001$ , ОШ=2,7, 95% ДИ=1,9- 3,7).

Результаты исследования гена АРОЕ показали, что женщины с ИА, страдающие АГ, достоверно отличаются от контрольной группы более высокой частотой аллеля  $\epsilon 2$  ( $\chi^2=6,29$ ,  $p=0,0121$ ) и обнаруживается тенденция к более высокой частоте генотипа  $\epsilon 2/\epsilon 3$  ( $\chi^2=3,47$ ,  $p=0,0625$ ). Если рассматривать выборки женщин с семейными случаями артериальной гипертензии (наличие АГ у кого-либо из родственников первой степени родства), различия в частоте генотипа  $\epsilon 2/\epsilon 3$  по сравнению с контрольной группой (без семейных случаев АГ) достигают статистически достоверных значений ( $\chi^2=4,58$ ,  $p=0,032$ ). У мужчин с аневризмами и артериальной гипертензией закономерностей распределения частот аллелей и генотипов исследуемого локуса гена АРОЕ схожих с женщи-

нами не обнаружено. При этом, в группе мужчин с семейными случаями артериальной гипертензии аллель  $\epsilon 4$  является протективным ( $\chi^2=8,23$ ,  $p=0,0141$ ; ОШ=0,201 (95%ДИ=0,069-0,591).

При выделении из общей выборки больных с ИА тех, кто имел АГ у обоих родителей, также были получены достоверно значимые различия в частоте аллеля  $\epsilon 2$  и генотипа  $\epsilon 2/\epsilon 3$  в сравнении с контролем без случаев АГ у обоих родителей ( $\chi^2=5,87$ ,  $p=0,025$  и  $\chi^2=9,08$ ,  $p=0,005$  соответственно). Кроме того, была обнаружена ассоциация аллеля  $\epsilon 2$  и генотипа  $\epsilon 2/\epsilon 3$  с наличием инсультов (как геморрагических, так и ишемических) у родственников первой степени родства (РІСТР) больных с аневризмами ( $\chi^2= 5,59$ ,  $p=0,025$  и  $\chi^2=7,13$ ,  $p=0,01$  соответственно). При выделении из этой выборки больных тех, у родственников которых было документальное подтверждение наличия внутричерепного кровоизлияния, была выявлена ассоциация аллеля  $\epsilon 2$  и генотипа  $\epsilon 2/\epsilon 3$  с наличием кровоизлияний у РІСТР ( $\chi^2=5,34$ ,  $p=0,025$  и  $\chi^2=5,82$ ,  $p=0,025$  соответственно). Кроме того, выявлена ассоциация аллеля  $\epsilon 2$  и генотипа  $\epsilon 2/\epsilon 3$  с семейными случаями аневризм у РІСТР ( $\chi^2=7,37$ ,  $p=0,01$  и  $\chi^2=9,88$ ,  $p=0,005$  соответственно).

Полученные результаты позволяют рассматривать аллель  $\epsilon 2$  и генотип  $\epsilon 2/\epsilon 3$  гена АРОЕ в качестве рисков для развития аневризм сосудов головного мозга у женщин с артериальной гипертензией, у женщин с АГ, имеющих семейный анамнез АГ, у пациентов при наличии АГ у обоих их родителей, у пациентов при наличии семейного анамнеза любых инсультов, а также кровоизлияний и аневризм у их родственников первой степени родства. Это позволяет предположить, что полиморфные варианты гена АРОЕ играют определенную роль в патогене-

Таблица 3. Характеристики кровоизлияний у 177 пациентов с аневризмами с АГ в анамнезе и без АГ

Характеристики	Пациенты с ИА и АГ (n=102)	Пациенты с ИА без АГ (n=75)	P	ОШ	95% ДИ
Субарахноидальные кровоизлияния	73 (71,5%)	53 (70, 6%)	0,8960	0,9570	0,49-1,84
Субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния	29 (28, 4%)	22 (29, 3%)	0,8960	1,0449	0,54-2,01
Ишемические осложнения	9 (8, 8%)	6 (8, 0%)	0,8461	0,8986	0,30-2,64
Повторные кровоизлияния	25 (24, 5%)	12 (16, 0%)	0,1706	0,5867	0,27-1,26
<i>Число кровоизлияний</i>					
2	21(20, 6%)	9 (12, 0%)	0,1342	0,5260	0,22-1,22
3	4 (3, 9%)	3 (4, 0%)	0,9789	1,0208	0,22-4,70
<i>Промежуток между первым и вторым кровоизлиянием</i>					
< 1 недели	2 (1,9%)	2 (2,6%)	0,7552	1,3699	0,18-9,95
1-2 недели	9 (8,8%)	1 (1,3%)	0,0343	0,1396	0,01-1,12
2-3 недели	1 (0,9%)	4 (5,3%)	0,0859	5,6901	0,62-51,98
3-4 недели	2 (1,9%)	2 (2,6%)	0,7552	1,3699	0,18-9,95
1 месяц	1 (0,9%)	3 (4,0%)	0,1834	4,2083	0,43-41,27
1-1,5 месяца	4 (3,9%)	0	0,0846	-	-
6 месяцев	1 (0,9%)	0	0,3910	-	-
2 года	1 (0,9%)	0	0,3910	-	-
3 года	1 (0,9%)	0	0,3910	-	-
5 лет	1 (0,9%)	0	0,3910	-	-
7 лет	1 (0,9%)	0	0,3910	-	-
11 лет	1 (0,9%)	0	0,3910	-	-



незе артериальной гипертензии у больных с артериальными аневризмами сосудов головного мозга и имеют значение в развитии сосудистой патологии головного мозга и АГ у их родственников первой степени родства.

При исследовании гена ACE, генотип \*I\*D оказался протективным (ОШ=0,47, 95%ДИ 0,208-1,072;  $\chi^2=3,86$ ,  $p=0,049$ ), тогда как генотип \*D\*D – рискованным (ОШ=2,36, 95% ДИ 0,869-6,426;  $\chi^2=3,57$ ,  $p=0,059$ ). Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к увеличению риска развития аневризм артериальных сосудов головного мозга у мужчин с гипертензией носителей генотипа \*D\*D и снижению риска у лиц носителей генотипа \*I\*I гена ACE.

Проведенные исследования свидетельствуют о существовании половых различий в генетических факторах риска развития аневризм.

Теоретически, если АГ влияет на развитие аневризм, то мы можем ожидать более высокую частоту множественных аневризм у больных с АГ в сравнении с пациентами без АГ. Результаты проведенного нами исследования подтверждают это: множественные аневризмы достоверно значительно чаще встречались у лиц с АГ, чем без АГ. Более высокая частота множественных аневризм у лиц с АГ отмечена также и другими авторами [7, 8, 9]. Объяснением этому факту может служить то, что АГ, воздействуя на все мозговые сосуды, вызывает в них сходные дегенеративные изменения и приводит к множественному поражению [10]. Кроме того, такая связь может быть детерминирована генетически. В исследовании Н. Ohkuma и соавт. (2003) показано, что в стенке аневризмы имеется угнетение локальной ренин-ангиотензиновой системы, что вызывает недостаточность сосудистого ремоделирования при повышенной гемодинамической нагрузке и способствует формированию аневризмы [11]. Такие нарушения ренин-ангиотензиновой системы могут быть наследственно обусловленными.

Большинство авторов указывают, что АГ оказывает неблагоприятное влияние на течение аневризм. В работе Н. R. Win и соавт. (1983) показано, что наличие АГ повышает риск возникновения первичного кровоизлияния и последующих повторных кровоизлияний [12]. Исследования G. Kleinpeter и соавт. (2002) показали, что пациенты с ИА при наличии АГ имеют в 7 раз выше риск возникновения САК [13]. Ohashi Y. и соавт. показали, что при наличии АГ у больных существует повышенный риск разрыва маленьких аневризм менее 10 мм, которые без АГ имеют низкий риск разрыва [14]. Наши исследования показали, что АГ не оказывает существенного влияния на развитие САК, поскольку кровоизлияния встречались практически одинаково и лиц с АГ и без АГ (88,7% и 89,3% соответственно). Однако АГ увеличивает частоту ранних повторных кровоизлияний, что диктует необходимость как можно раннего выполнения оперативного вмешательства, если позволяет состояние больных [15].

Интракраниальные аневризмы наиболее часто диагностируются в возрасте от 41 до 50 лет. В нашем исследовании такую возрастную группу составили 79 из 199 больных с аневризмами (39,7%). В этой группе наблюда-

ется максимальная встречаемость АГ. Эти факты наводят на мысль о том, что высокая частота разрывов аневризм в возрасте 41-50 лет может быть обусловлена частой встречаемостью АГ, которая оказывает потенцирующее влияние на развитие аневризм.

Учитывая частую встречаемость артериальной гипертензии у больных с ИА (60,8%) и особенно у женщин, а также то, что АГ представляет фактор риска для развития аневризм и имеется наследственная предрасположенность к АГ, мы считаем, что статистически значимые различия в частоте аллеля  $\epsilon 2$  и генотипа  $\epsilon 2/\epsilon 3$  гена APOE у женщин с ИА при наличии АГ и семейного анамнеза АГ, а также у больных, у обоих родителей которых была АГ, ИА, инсульты и кровоизлияния, являются генетически обусловленными и характерными ассоциациями у больных с аневризмами. Все это показывает, что аллель  $\epsilon 2$  и генотип  $\epsilon 2/\epsilon 3$  APOE гена являются рискованными для развития аневризм сосудов головного мозга.

Анализ распределения частот генотипов гена ACE у мужчин и женщин при наличии артериальной гипертензии показал, что у мужчин с DD генотипом и АГ существует тенденция к повышенному риску возникновения аневризм, поскольку частота \*D\*D генотипа у мужчин с ИА и АГ была в более чем в 2 раза выше, чем в контрольной группе (ОШ=2,36, 95% ДИ 0,869-6,426). Многие другие исследования также показали наличие ассоциации между DD генотипом ACE гена и гипертензией, но это не было доказано у больных с аневризмами [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Возникает вопрос, почему в нашем исследовании, несмотря на то, что гипертензия преобладала у мужчин, а не у женщин, DD генотип был ассоциирован с наличием гипертензии у мужчин с аневризмами? Согласно проведенному исследованию "Framingham heart study" (3145 человек), наблюдается ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с эссенциальной гипертензией и уровнем диастолического артериального давления у мужчин, но не у женщин [25]. Данные об ассоциации DD генотипа с гипертензией у мужчин получены также и другими авторами [26, 27]. При исследовании полиморфизма ACE с факторами риска мужского населения Израиля обнаружено, что артериальное давление выше у тех мужчин, у которых в генотипе присутствует аллель D [28]. С чем это может быть связано? Fornage M. и соавт. показали, что имеется генетическое различие в регионе ACE гена, которое значительно влияет на индивидуальные различия в уровне кровяного давления у мужчин, а не у женщин. [29]. Кроме того, в другом исследовании, проведенном в Голландии Anna Schut и соавт., показано влияние курения на развитие гипертензии у людей-носителей аллели D [30]. Риск гипертонии заметно повышался у курильщиков-носителей аллели D - как у гетерозигот (отношение шансов, ОШ, 1,4,  $p=0,05$ ), так и у гомозигот (ОШ=1,5,  $p=0,02$ ). Авторы полагают, что курение и носительство аллели D оказывают непосредственное влияние на развитие гипертонии. Вероятно, как курение, так и носительство аллели D способствуют распаду оксида азота и продукции свободных радикалов, вызывая повреждение эндотелия и нарушение вазодилатации. Также ку-

рение может увеличивать активность ACE в эндотелии за счет усиления экспрессии гена ACE. Учитывая тот факт, что 83,1% мужчин (69 из 83) в нашем исследовании были курильщиками, можно предположить что курение в сочетании с DD генотипом ACE способствовало развитию артериальной гипертензии у мужчин, а не у женщин, среди которых курильщиками было всего 21,7% женщин. Среди носителей DD генотипа мужчины-курильщики с АГ встречались в 2,2 раза чаще, чем женщины-курильщики с АГ. Это, а также, по-видимому, существующее генетическое различие в регионе ACE гена, влияющее на индивидуальные различия в уровне кровяного давления у мужчин, а не у женщин объясняет выявленную в нашем исследовании ассоциацию DD генотипа ACE гена с наличием гипертензии у мужчин с аневризмами.

## Выводы

АГ способствует развитию аневризм, особенно у лиц, имеющих семейный анамнез АГ и генотип  $\epsilon 2/\epsilon 3$  гена АРОЕ, при этом женщины имеют больший риск, чем мужчины. У мужчин – носителей DD генотипа гена ACE и страдающих АГ, риск развития ИА может быть также повышенным. АГ способствует развитию множественных аневризм и ранних повторных кровоизлияний.

### Практические рекомендации

1. Пациентам с интракраниальными аневризмами при наличии АГ необходимо как можно ранее выполнение оперативного вмешательства, если позволяет состояние больных, для предотвращения ранних повторных кровоизлияний.

2. Множественные аневризмы встречаются достоверно значительно чаще у больных при наличии АГ и у пациентов с системной дисплазией соединительной ткани. Это необходимо учитывать при проведении ангиографических исследований и динамическом наблюдении за больными.

3. Профилактика АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний необходима родственникам первой степени родства больных с интракраниальными аневризмами. В первую очередь необходимо раннее выявление и лечение артериальной гипертензии у РІСТР больных с ИА. ■

*Лебедева Е.Р.* – д.м.н., врач невролог высшей категории, кафедра СМП Уральской государственной медицинской академии, МО “Новая больница”, г. Екатеринбург; *Сакович В.П.* – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург; *Хусаинова Р.И.* – к.б.н., доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины Башкирского государственного университета, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа; *Хуснутдинова Э.К.* – д.б.н., профессор, зав. кафедрой генетики и фундаментальной медицины Башкирского государственного университета, заведующая Отделом геномики Института биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа; Автор, ответственный за переписку - Лебедева Елена Разумовна, E-mail: cosmos@k66.ru.

## Литература:

1. Feigin V.L., Rinkel G.J., Lawes C.M. et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies // *Stroke*. -2005.- Vol. 36.- P. 2773-2780.
2. Horikoshi T., Akiyama I., Yamagata Z., Nukui H. Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography - when does cerebral aneurysm develop? // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. -2002.-Vol. 42.-P. 105-112.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: Медиа Сфера, 2003
4. StatSoft, Inc. STATISTICA for Windows (Computer program manual) [electronic resource]. Tulsa, OK: StatSoft, Inc., 1999. - <http://www.statsoft.com>.
5. Sham P.C. Monte Carlo tests for associations between disease and alleles at highly polymorphic loci // *Ann. Hum. Genet.*-1995.-Vol.59.-P. 97-105.
6. Сакович В.П., Лебедева Е.Р., Спектор С.М. Формирование истинных мешотчатых аневризм из аневризматических выпячиваний стенок мозговых сосудов // *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко*. - 1999. - ч 4.-С.37-39.
7. Andrews R.I. Intracranial aneurysms. Characteristics of aneurysms in siblings // *N. Engl. J. Med.* - 1977. - Vol. 297. - P. 115.
8. Ellamushi H.E., Grieve J.P., Jager H.R. Kitchen N.D. Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms // *J. Neurosurg.* -2001.-Vol. 94.-P. 728-732.
9. Ostergaard J.R., Hog E. Incidence of multiple intracranial aneurysms: influence of arterial hypertension and gender // *J. Neurosurg.* - 1985. - Vol. 63. - P. 49-55.
10. Halkes P.H., Wermer M.J., Rinkel G.J., Buskens E. Direct costs of surgical clipping and endovascular coiling of unruptured intracranial aneurysms // *Cerebrovasc. Dis.*-2006.- Vol. 22.- P. 40-45.
11. O'Donnell C.J., Lindpaintner K., Larson M.G. et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study // *Circulation*. -1998.- Vol. 97.- P. 1766-1772.
12. Win H.R. The natural history of intracranial aneurysm // *Cerebrovascular Surgery* / Ed. Fein J.M., Flamm E.S. - New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo. - Springer - Verlag. - 1983. - Vol. III. - P. 667 - 678.
13. Kleinpeter G. Lehr S. Is hypertension a major risk factor in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? // *Wien Klin. Wochenschr.* -2002.-Vol. 114.-P. 307-314.
14. Ohashi Y., Horikoshi T., Sugita M., Yagishita T., Nukui H. Size of cerebral aneurysms and related factors in patients with subarachnoid hemorrhage // *Surg. Neurol.* -2004.-Vol. 61.-P. 239-245.
15. Lebedeva E.R., Sakovich V.P., Bakuleva E.V., Gurary N.M. Influence of arterial hypertension on the natural history of intracranial aneurysms and nonaneurysmal

- subarachnoid hemorrhages // *European Journal of Neurology*.-1998.- Vol. 5.-P. 92.
16. Takenaka K., Yamakawa H., Sakai H. et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in intracranial saccular aneurysm individuals // *Neurol. Res.*-1998.- Vol. 20.- P. 607-611.
  17. Pannu H., Kim D.H., Seaman C.R., Van Ginhoven G., Shete S., Milewicz D.M. Lack of an association between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and intracranial aneurysms in a Caucasian population in the United States // *J. Neurosurg.*- 2005.-Vol. 103.- P. 92-96.
  18. Keramatipour M., McConnell R.S., Kirkpatrick P., Tebbs S., Furlong R.A., Rubinsztein D.C. The ACE I allele is associated with increased risk for ruptured intracranial aneurysms // *J. Med. Genet.*- 2000.- Vol. 37.- P. 498-500.
  19. Slowik A., Borratynska A., Pera J. et al. II genotype of the angiotensin-converting enzyme gene increases the risk for subarachnoid hemorrhage from ruptured aneurysm // *Stroke*.-2004.-Vol. 35.- P. 1594-1597.
  20. Nakano Y., Oshima T., Hiraga H., Matsuura H., Kajiyama G., Kambe M. DD genotype of the angiotensin I-converting enzyme gene is a risk factor for early onset of essential hypertension in Japanese patients // *Lab. Clin. Med.*-1998.-Vol. 131.- P. 502-506.
  21. Barbalic M. Skaric-Juric T., Cambien F. et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension // *Am. J. Hypertens.*- 2006.-Vol. 19.-P. 837-842.
  22. Bengtsson K., Orho-Melander M., Lindblad U. et al. Polymorphism in the angiotensin converting enzyme but not in the angiotensinogen gene is associated with hypertension and type 2 diabetes: the Skaraborg Hypertension and diabetes project // *J. Hypertens.*-1999.-Vol. 17.-P. 1569-1575.
  23. Maeda Y., Ikeda U., Ebata H. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertensive individuals with parental history of stroke // *Stroke*.-1996.- Vol. 27.-P. 1521-1523.
  24. Di Pasquale P., Cannizzaro S., Paterna S. Does angiotensin-converting enzyme gene polymorphism affect blood pressure? Findings after 6 years of follow-up in healthy subjects // *Eur. J. Heart. Fail.*- 2004.-Vol. 6.-P. 11-16.
  25. O'Donnell C.J., Lindpaintner K., Larson M.G. et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study // *Circulation*.-1998.- Vol. 97.- P. 1766-1772.
  26. Stankovic A., Zivkovic M., Alavantic D. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in a Serbian population: a gender-specific association with hypertension // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*-2002.- Vol. 62.- P. 469-475.
  27. Rinkel G.J. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice // *Lancet Neurol.*-2005.-Vol. 4.- 122-128.
  28. Oren I., Brook J.G., Gershoni-Baruch R. et al. The D allele of the angiotensin-converting enzyme gene contributes towards blood LDL-cholesterol levels and the presence of hypertension // *Atherosclerosis*.-1999.-Vol. 145.- P. 267-271.
  29. Fornage M., Amos C.I., Kardia S., Sing C.F., Turner S.T., Boerwinkle E. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males // *Circulation*.-1998.- Vol. 97.- P. 1773-1779.
  30. Schut A.F., Sayed-Tabatabaei F.A., Witteman J.C. et al. Smoking-dependent effects of the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on blood pressure // *J. Hypertens.*-2004.- Vol. 22.- P. 313-319.