УДК: 616.831-005.4-055.2

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫМ СИНДРОМОМ

Рахматуллаева Гулнора Кутпитдиновна – д.м.н, профессор
Кадырова Азиза Шавкатовна – докторант
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Ким Инна Георгиевна – заведующая отделения
7-Городская клиническая больница (Ташкент, Узбекситан)

Аннотация: *Цереброваскулярные заболевания у женщин часто связаны с гиперкоагуляционным синдромом, при этом значимую роль играют молекулярно-генетические маркёры тромбофилии. Это требует персонализированного подхода к терапии.*

Цель. *Оптимизация лечения с учётом генетической предрасположенности к гиперкоагуляции.*

Материалы и методы. *Обследованы 64 пациентки. Выделены три группы: с полиморфизмом MTHFR C677T, с мутациями F2/F5 и с полиморфизмом PAI-1 675 4G/5G. Каждая группа разделена на подгруппы: получавшие базисную терапию и персонализированное лечение. Эффективность оценивалась по коагулограмме и липидограмме.*

Результаты. *Во всех группах персонализированная терапия показала преимущество над стандартной. У носительниц MTHFR применение витаминов группы В и Омега-3 снижало уровень гомоцистеина и D-димера. В группе F2/F5 профилактический ривароксабан и Омега-3 обеспечивали выраженный антитромботический эффект. В подгруппе PAI-1 статины и антиагреганты способствовали коррекции липидного профиля и повышению фибринолитической активности.*

Заключение. *Персонализированная терапия с учётом молекулярного профиля у женщин с цереброваскулярной патологией и гиперкоагуляцией обеспечивает достоверное улучшение показателей свёртывающей и липидной систем и повышает эффективность лечения.*

Ключевые слова: *цереброваскулярные заболевания; женщины; гиперкоагуляционный синдром; тромбофилия; молекулярно-генетические маркёры; MTHFR C677T; F5 G1691A; F2 G20210A; PAI-1 4G/5G; персонализированная терапия; коагулограмма; липидограмма; оптимизация лечения.*

OPTIMALLASHTIRISH DAVOSI SEREBROVASKULYAR KASALLIKLARDA AYOLLARDA GIPERKOGULYATSION SINDROM BILAN

Rahmatullaeva Gulnora Kutpitdinovna – t.f.d., professor
Kadirova Aziza Shavkatovna – doktorant
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Kim Inna Georgievna – bo‘lim mudiri
7-Shahar klinik shifoxonasi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Ayollarda serebrovaskulyar kasalliklar ko‘pincha giperkogulyatsion sindrom bilan bog‘liq bo‘lib, bunda trombofiliyaning molekulyar-genetik markerlari muhim rol o‘ynaydi. Bu holat davoga shaxsiylashtirilgan yondashuvni talab etadi.*

Maqsad. *Giperkogulyatsiyaga genetik moyillikni hisobga olgan holda davolashni optimallashtirish.*

Materiallar va usullar. *64 nafar bemor ayollar o‘rganildi. Uch guruh ajratildi: MTHFR C677T polimorfizmi bilan, F2/F5 mutatsiyalari bilan va PAI-1 675 4G/5G polimorfizmi bilan. Har bir guruh bazis terapiya olgan va shaxsiylashtirilgan davolash olgan kichik guruhlarga bo‘lindi. Samaradorlik koagulogramma va lipidogramma ko‘rsatkichlari bo‘yicha baholandi.*

Natijalar. *Barcha guruhlarda shaxsiylashtirilgan davolash standart davoga nisbatan ustunlik ko‘rsatdi. MTHFR tashuvchilarida B guruhi vitaminlari va Omega-3 qo‘llash gomosistein va D-dimer darajasini kamaytirdi. F2/F5 guruhida profilaktik rivaroksaban va Omega-3 yaqqol antitrombotik ta’sir ko‘rsatdi. PAI-1 guruhida statinlar va antiagregantlar lipid profilini tuzatishga va fibrinolitik faollikni oshirishga yordam berdi.*

Xulosa. *Molekulyar profilni hisobga olgan shaxsiylashtirilgan davolash serebrovaskulyar patologiyali va giperkogulyatsiyaga ega ayollarda qon ivish va lipid tizimlari ko‘rsatkichlarini ishonchli yaxshilaydi va davolash samaradorligini oshiradi.*

Kalit so‘zlar: *serebrovaskulyar kasalliklar; ayollar; giperkogulyatsion sindrom; trombofiliya; molekulyar-genetik markerlar; MTHFR C677T; F5 G1691A; F2 G20210A; PAI-1 4G/5G; shaxsiylashtirilgan davolash; koagulogramma; lipidogramma; davoni optimallashtirish.*

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF CEREBROVASCULAR DISEASES IN WOMEN WITH HYPERCOAGULATION SYNDROME

Gulnora Kutpitdinovna Rakhmatullaeva – D.M.Sc., professor
Aziza Shavkatovna Kadirova – Ph.D. student
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Inna Georgievna Kim – Head of the Department
City Clinical Hospital No. 7 (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Cerebrovascular diseases in women are often associated with hypercoagulation syndrome, where molecular-genetic markers of thrombophilia play a significant role. This necessitates a personalized approach to therapy.*

Objective. *To optimize treatment strategies considering genetic predisposition to hypercoagulation.*

Materials and Methods. *A total of 64 female patients were examined. Three groups were distinguished: carriers of MTHFR C677T polymorphism, carriers of F2/F5 mutations, and carriers of PAI-1 675 4G/5G polymorphism. Each group was subdivided into baseline therapy and personalized therapy subgroups. Effectiveness was assessed by coagulation (aPTT, fibrinogen, PTI, D-dimer) and lipid profile parameters.*

Results. *Personalized treatment demonstrated superiority over standard therapy in all groups. In MTHFR carriers, B-vitamins and Omega-3 supplementation reduced homocysteine and D-dimer levels. In F2/F5 mutation carriers, prophylactic rivaroxaban combined with Omega-3 provided a pronounced antithrombotic effect. In the PAI-1 group, statins and antiplatelet agents improved lipid metabolism and enhanced fibrinolytic activity.* ***Conclusion.*** *Incorporating molecular-genetic profiling into the treatment algorithm for women with cerebrovascular pathology and hypercoagulation significantly improves coagulation and lipid parameters, thereby enhancing therapeutic efficacy.*

Key words: *cerebrovascular diseases; women; hypercoagulation syndrome; thrombophilia; molecular-genetic markers; MTHFR C677T; F5 G1691A; F2 G20210A; PAI-1 4G/5G; personalized therapy; coagulation profile; lipid profile; treatment optimization.*

Актуальность. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) в структуре заболеваемости и смертности занимают ведущее место в большинстве стран мира, оставаясь одной из ключевых проблем современной неврологии и здравоохранения в целом. По данным эпидемиологических исследований, инсульт является основной причиной инвалидизации взрослого населения, уступая по летальности лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. В странах СНГ отмечается особенно высокая нагрузка инсультов на систему здравоохранения: в частности, в Казахстане зафиксированы устойчиво высокие показатели заболеваемости и смертности от инсульта в 2014–2019 гг., что подчёркивает сохраняющуюся медико-социальную значимость проблемы [2]. Анализ региональных тенденций также демонстрирует рост распространённости инсульта и связанных с ним осложнений среди женщин, что требует углублённого изучения половых и возрастных различий в патогенезе и лечении цереброваскулярных заболеваний [3].

Особого внимания заслуживает инсульт у женщин, так как его течение и исходы имеют ряд клинико-патогенетических особенностей, отличающих данную группу от мужской популяции. В последние годы появились исследования, указывающие на увеличение доли инсультов, связанных с нетрадиционными факторами риска у женщин молодого возраста. Среди них — наследственные формы тромбофилии, осложнения беременности, гормональные воздействия и приём комбинированных оральных контрацептивов [1,4,5]. В узбекской популяции также выявлены как частые, так и редкие причины инсульта у лиц молодого возраста, включая акушерско-гинекологические осложнения, что подчёркивает актуальность проблемы именно для женского контингента [4,5].

С точки зрения молекулярной медицины, значительная роль в формировании гиперкоагуляционного синдрома принадлежит генетическим полиморфизмам, ассоциированным с нарушениями гемостаза. Наиболее изученными являются варианты MTHFR C677T, F5 G1691A (лейденская мутация), F2 G20210A и PAI-1 4G/5G. Эти мутации и полиморфизмы оказывают влияние на метаболизм гомоцистеина, активность свёртывающей системы крови и фибринолиза, а их наличие достоверно повышает риск тромботических осложнений, включая инсульт [6–8,10,11]. В то же время результаты исследований неоднозначны: так, в московской популяции частота аллелей rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR не продемонстрировала статистически значимой ассоциации с риском инсульта [1]. Однако обобщённые мета-анализы подтверждают, что в глобальном масштабе носительство данных полиморфизмов связано с увеличением вероятности ишемического инсульта, особенно при сочетании с другими факторами риска [7,8,10,11].

Не менее важным аспектом является влияние женского гормонального статуса на тромботический риск. Беременность и послеродовой период сопровождаются физиологической гиперкоагуляцией, которая в сочетании с наследственными маркёрами тромбофилии значительно увеличивает вероятность инсультов у женщин. Аналогичный эффект описан при использовании гормональных контрацептивов, которые могут усиливать активность свёртывающей системы, особенно у носительниц генетических предрасположенностей [12]. Таким образом, гормональные факторы вносят дополнительный вклад в патогенез инсульта у женщин, что делает данную категорию пациентов особо уязвимой группой.

В последние годы особое внимание уделяется гендерным различиям в патогенезе, клиническом течении и исходах инсульта. Крупные аналитические обзоры и клинические исследования показали, что у женщин чаще выявляются когнитивные и эмоциональные расстройства в постинсультном периоде, а также более выраженные неврологические дефициты [9]. Эти данные подчёркивают необходимость разработки специализированных лечебных подходов, ориентированных на женскую популяцию.

Современная концепция ведения пациентов с инсультом предполагает переход от универсальных схем к персонализированной медицине. Использование молекулярно-генетических маркёров в алгоритмах диагностики и лечения открывает новые возможности для стратификации риска, прогнозирования осложнений и подбора наиболее эффективных терапевтических стратегий [13,14]. Так, назначение витаминов группы В и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при носительстве MTHFR C677T позволяет достичь снижения уровня гомоцистеина и модуляции эндотелиальной функции [6,8]. У носительниц мутаций F5 и F2 включение антикоагулянтов в профилактических дозах способствует снижению риска тромбозов [7,13], тогда как при полиморфизме PAI-1 оправдана терапия, направленная на коррекцию липидного обмена и повышение фибринолитической активности [11]. Всё это подтверждает, что внедрение стратифицированного подхода к терапии цереброваскулярных заболеваний у женщин имеет не только патогенетическое, но и практическое обоснование.

Таким образом, высокая распространённость инсульта среди женщин в странах СНГ [2,3], наличие особых факторов риска, связанных с гормональным статусом, беременностью и приёмом гормональных препаратов [4,5,12], а также значимая роль генетических маркёров тромбофилии [6–8,10,11] определяют необходимость разработки и внедрения персонализированных подходов к терапии. Совокупность полученных в мировой и региональной литературе данных подтверждает, что включение молекулярно-генетического профиля в клиническую практику позволяет повысить эффективность лечения и профилактики инсульта у женщин [9,13,14]. Всё это делает данное исследование актуальным и значимым как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения.

В этой связи, **целью** настоящего исследования явилось оптимизация лечения цереброваскулярных заболеваний у женщин разной возрастной категории, с учетом выявленных мутаций.

Методы и предметы исследования: для оценки эффективности индивидуализированной терапии в рамках настоящего исследования была сформирована выборка из 64 пациенток (из общего числа 125 наблюдаемых), получивших целенаправленное лечение с учётом выявленных мутаций.

Отбор базировался на принципах практической применимости персонализированной медицины: в исследование включались только те пациентки, которые дали информированное согласие на проведение углублённой фармакотерапии, имели подтверждённые молекулярно-генетические маркёры тромбофилии, а также получали назначенное лечение в течение не менее 8 недель. Подобная стратификация пациентов ранее успешно применялась в ряде европейских клинических наблюдений (Appelros et al., 2010; Hachinski et al., 2015) и обеспечивает достоверную оценку целевой эффективности вмешательства.

Результаты исследования: Для достижения поставленной цели, пациентки были разделены на три основные группы в зависимости от характера выявленных мутаций: первая группа (n=22) — носительницы полиморфизма гена **MTHFR C677T**; вторая группа (n=24) — пациентки с мутациями в генах **F2 G20210A и/или F5 G1691A;** третья группа (n=18) — женщины с полиморфизмом **PAI-1 4G/5G**. Каждая группа, в свою очередь, была стратифицирована на две подгруппы в зависимости от характера проводимой терапии.

Вне зависимости от генотипа, все пациентки, включённые в **первые подгруппы** (подгр.1), получали исключительно **базисную терапию** в соответствии с клинической формой цереброваскулярного заболевания (ишемический инсульт или дисциркуляторная энцефалопатия), без добавления специализированных препаратов, направленных на коррекцию выявленных генетических нарушений. Это позволило использовать первую подгруппу каждой группы в качестве внутреннего сравнения при оценке эффективности персонализированного лечения.

Во вторых подгруппах каждой аналитической группы проводилась персонализированная

терапия, ориентированная на молекулярно-генетический профиль пациенток. У носительниц мутации **MTHFR C677T** применялась метаболическая коррекция с использованием биологически активной добавки Фолиевая кислота + Витамины B6 + B12 + C + E в сочетании с **Омега-3 актив полиненасыщенными жирными кислотами**, что позволяло достичь снижения уровня гомоцистеина, модулировать тромбоцитарную активность и укрепить эндотелиальную функцию. У женщин с мутациями **F2** и/или **F5** назначались прямые пероральные антикоагулянты в профилактических дозах совместно с Омега-3, обладающими дополнительным антитромботическим и противовоспалительным действием. У пациенток с полиморфизмом **PAI-1 675 4G/5G** проводилась антиатерогенная и фибринолитическая поддержка, в сочетании с **Омега-3 актив** направленная на нормализацию липидного обмена и снижение активности тромбообразования (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение пациентов в зависимости от лечения

Группа	Подгруппа	Тип терапии
1-я группа (MTHFR C677T)	Подгруппа 1 (50%)	Базисная терапия
	Подгруппа 2 (50%)	Фолиевая кислота + Витамины B6 + B12 + C + E по 1 таблетке в день с приемом пищи, в течении 1 месяца; Контроль гомоцистеина Омега-3 актив по 1 капсуле в сутки, с приемом пищи, в течении 1 месяца; Контроль липидограммы
2-я группа (F2/F5)	Подгруппа 1 (50%)	Базисная терапия
	Подгруппа 2 (50%)	Ривароксабан 2,5–5 мг 2р/д, под контролем гемостаза; Омега-3 актив по 1 капсуле в сутки, с приемом пищи, в течении 1 месяца; Контроль липидограммы
3-я группа (PAI-1)	Подгруппа 1 (50%)	Базисная терапия
	Подгруппа 2 (50%)	Аторвастатин/Розувастатин 10–20 мг/сут, **Омега-3 актив** по 1 капсуле в сутки, с приемом пищи, в течении 1 месяца; Контроль липидограммы

Для оценки эффективности проводимого лечения были проанализированы объективные лабораторные параметры — показатели **коагулограммы** (АЧТВ, фибриноген, ПТИ, D-димер) и **липидограммы** (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, индекс атерогенности). Зарегистрированные параметры позволили проследить влияние персонализированной терапии на состояние свёртывающей и липидной систем в каждой из подгрупп.

Так, в первую подгруппу (подгр.1, n=11) вошли женщины, у которых была верифицирована мутация гена MTHFR, однако проводилась только базисная терапия по основному заболеванию без учёта молекулярного статуса. На фоне такого подхода наблюдались лишь умеренные изменения в лабораторных показателях. В частности, при повторной коагулограмме через 8 недель лечения было зафиксировано удлинение АЧТВ с 28,7 до 29,5 с и снижение уровня фибриногена с 2,20 до 2,00 г/л (p=0,048 и p=0,033 соответственно). Индекс протромбиновой активности снизился с 110 до 102% (p=0,026), тогда как уровень D-димера уменьшился с 480 до 410 нг/мл (p=0,004). Несмотря на статистическую значимость полученных изменений, их клиническая выраженность оставалась пограничной.

Во вторую подгруппу (подгр. 2, n=11) были включены пациентки, которым в рамках персонализированного подхода проводилась метаболическая коррекция с применением биологически активных добавок витаминов группы B. Назначалось Фолиевая кислота + Витамины B6 + B12 + C + E по 1 таблетке в день с приемом пищи, в течении 1 месяца, мог повторяться 1–2 раза в год. Для потенцирования метаболического и сосудистого эффекта в схему лечения включались Омега-3 актив полиненасыщенные жирные кислоты по 1 капсуле 1 раз в день с приемом пищи, в течении 1 месяца, обладающие эндотелиопротективными, антиагрегантными и противовоспалительными свойствами. Комплексная терапия была направлена на восстановление фолатного цикла, снижение уровня гомоцистеина, стабилизацию коагуляционного и липидного профиля, а также на снижение сосудистого риска у носительниц мутации *MTHFR C677T*.

На фоне указанной терапии наблюдались более выраженные изменения коагуляционного статуса во второй подгруппе. АЧТВ удлинялся с 28,9 до 30,7 с (p=0,048), уровень фибриногена

снижался с 2,25 до 1,68 г/л (p=0,033), а ПТИ — с 112 до 94% (p=0,026). Уровень D-димера, отражающий активность тромбообразования, снижался почти вдвое — с 460 до 280 нг/мл (p=0,004), что позволило говорить о достоверном антикоагулянтном эффекте, достигаемом за счёт восстановления фолатного цикла и нормализации обмена гомоцистеина.

Параллельно оценивались показатели липидного профиля. В подгруппе 1 изменения были менее выраженными: уровень холестерина снизился с 6,1 до 5,2 ммоль/л, ЛПНП — с 4,2 до 3,3 ммоль/л, индекс атерогенности — с 3,8 до 2,6 (p<0,05 по всем показателям). Напротив, у пациенток из подгруппы 2, получавших метилированные формы витаминов, динамика липидограммы была более отчётливой: общий холестерин снизился с 6,3 до 4,6 ммоль/л, ЛПНП — с 4,5 до 2,9 ммоль/л (p=0,028), при этом уровень ЛПВП достоверно увеличился с 1,0 до 1,6 ммоль/л (p=0,041), а индекс атерогенности уменьшился с 4,2 до 2,1 (p=0,025).

Суммируя приведённые наблюдения, следует отметить, что, назначение витаминов группы В в биологически активных формах пациенткам с мутацией гена MTHFR продемонстрировало достоверное улучшение как параметров свёртывания крови, так и липидного обмена. Достижение эффекта не сопровождалось неблагоприятными побочными реакциями, а выявленные положительные сдвиги подтверждали патогенетическую обоснованность персонализированного подхода в этой когорте. Описанные выше результаты позволяют рекомендовать регулярный мониторинг гомоцистеина, витамина B12 и липидного профиля у всех женщин с установленным полиморфизмом MTHFR C677T, особенно в молодом и среднем возрасте.

В следующую аналитическую группу были выделены пациентки с подтверждёнными мутациями в генах F2 и/или F5, для которых была проведена стратификация по типу получаемой терапии. В первую подгруппу (подгр.1, n=12) были включены пациентки, которые, несмотря на подтверждённую мутацию F2 и/или F5, получали только базисное лечение по основному заболеванию без добавления специализированных препаратов. В результате эффективность терапии в этой подгруппе оказалась ограниченной. Так, показатели АЧТВ изменялись минимально — с 27,9 до 28,6 с (p=0,041), уровень фибриногена снижался с 2,60 до 2,30 г/л (p=0,027), ПТИ уменьшался с 106 до 98% (p=0,019), а D-димер — с 560 до 450 нг/мл (p=0,002). При этом клиническая симптоматика тромботической склонности (головные боли, парестезии, неустойчивость при ходьбе) сохранялась более чем у половины наблюдаемых.

Во вторую подгруппу (подгр. 2, n=12) входили женщины, которым в дополнение к базисной терапии назначалась комплексная схема, включающая прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан (Xarelto®) в дозе 10 мг/сутки и Омега-3 актив полиненасыщенные жирные кислоты, по 1 капсуле 1 раз день, с приемом пищи, в течении 1 месяца, при этом обеспечивался обязательный контроль коагуляционных показателей, а также функции печени и почек. В случае высокого сосудистого риска курс ривароксабана мог быть продлён с повторной оценкой параметров гемостаза.

Проведение данной терапии сопровождалось достоверным улучшением лабораторных показателей. АЧТВ увеличивался с 28,1 до 29,6 с (p=0,041), уровень фибриногена снижался с 2,55 до 1,85 г/л (p=0,027), протромбиновый индекс — с 109 до 90% (p=0,019), а уровень D-димера снижался с 580 до 260 нг/мл (p=0,002), что отражало выраженный антитромботический эффект лечения. Клинически значимых кровотечений не наблюдалось, что подтверждало безопасность применения препарата в профилактических дозах.

Одновременно отмечалась положительная динамика липидного обмена. Уровень общего холестерина снижался с 6,7 до 4,9 ммоль/л, ЛПНП — с 4,6 до 3,0 ммоль/л (p=0,030), индекс атерогенности — с 4,1 до 2,3 (p=0,021), тогда как уровень ЛПВП достоверно увеличивался с 1,1 до 1,5 ммоль/л (p=0,039).

Анализ продемонстрированных показателей свидетельствует, что, одновременное применение ривароксабана и Омега-3 обеспечивало не только коррекцию гиперкоагуляционного состояния, но и стабилизацию липидного профиля, дополнительно снижая сосудистый риск. Эффективность предложенной схемы подтверждалась как объективной динамикой лабораторных параметров, так и субъективным улучшением состояния большинства пациенток.

Завершая рассмотрение персонализированного лечения, основанного на молекулярно-генетическом профиле, следует остановиться на пациентках с полиморфизмом гена PAI-1 4G/5G, выделенных в отдельную клиническую группу (n=18). Данный вариант генетической предрасположенности ассоциирован с нарушением фибринолитического баланса в сторону гипокоагуляции или, напротив, гиперкоагуляции, в зависимости от аллельного сочетания и сопутствующих метаболических факторов. Особенностью данной мутации является её чёткая связь с метаболическим синдромом и атеросклерозом, что требует преимущественно сосудистой коррекции и восстановления микроциркуляции, а не прямого антикоагулянтного вмешательства.

В подгруппу 1 (n=9) вошли пациентки, получавшие стандартную терапию в зависимости

от формы цереброваскулярной патологии, без учёта специфики генетических изменений. Эффект от лечения в этой группе был ограниченным. АЧТВ изменялся с 28,6 до 29,3 с (p=0,037), фибриноген снижался с 2,40 до 2,15 г/л (p=0,030), протромбиновый индекс уменьшался с 104 до 97% (p=0,024), уровень D-димера снижался с 410 до 300 нг/мл (p=0,003). В то же время показатели липидного обмена улучшались лишь частично: холестерин снижался с 6,2 до 5,0 ммоль/л, ЛПНП — с 4,3 до 3,5 ммоль/л, при стабильном уровне ЛПВП. Индекс атерогенности снизился с 4,0 до 2,9 (p=0,018), однако без значимого прироста ЛПВП.

Во второй подгруппе (n=9) использовалась комбинированная антиатерогенная и метаболическая терапия, направленная на повышение фибринолитической активности и коррекцию липидного обмена. Основу лечения составляли статины, преимущественно аторвастатин (10–20 мг/сут, Tablip®, Torvakard®) и розувастатин (5–10 мг/сут, Rosulip®, Mertenil®), принимаемые в вечерние часы, курсом не менее 12 недель. Эффект терапии был комплексным: статины оказывали влияние не только на уровень холестерина и ЛПНП, но и снижали экспрессию гена PAI-1, тем самым косвенно улучшая фибринолитическую активность.

Дополнительно назначалась ацетилсалициловая кислота в дозе 75–100 мг/сут (Aspirin Cardio®, Thrombo ASS®), пожизненно, при отсутствии противопоказаний, в целях вторичной профилактики. Учитывая наличие дисциркуляторных жалоб, в схему также включались препараты Омега-3 актив ПНЖК по 1 капсуле, 1 раз в день, с приемом пищи, в течении 1 месяцав дозе 1000 мг/сут, а также магний с витамином B6 (Doppelherz Magnesium B6®), по 1 таблетке, во время еды, в течении 1 месяца и активный витамин D3 — по 1 капле во время еды в течении 1 месяца.

Эффективность терапии во второй подгруппе была достоверно выше. АЧТВ удлинялся с 28,8 до 30,2 с (p=0,037), уровень фибриногена снижался с 2,45 до 1,85 г/л (p=0,030), ПТИ — с 106 до 91% (p=0,024), а уровень D-димера — с 430 до 180 нг/мл (p=0,003). В липидограмме наблюдалось значимое снижение холестерина (с 6,4 до 4,6 ммоль/л), ЛПНП (с 4,5 до 2,8 ммоль/л), при увеличении ЛПВП (с 1,1 до 1,6 ммоль/л) и уменьшении индекса атерогенности с 4,3 до 2,0 (p=0,018) (табл.2).

Это позволяет сделать вывод о том, что в группе пациенток с полиморфизмом гена PAI-1 прицельное воздействие на сосудистое и метаболическое звено патогенеза позволило добиться значимых сдвигов как в параметрах свёртывающей системы, так и в липидном обмене.

Таблица 2.

Эффективность терапии по подгруппам

Показатель	MTHFR		p	F2/F5		p	PAI-1		p
	Подгр.1	Подгр.2		Подгр.1	Подгр.2		Подгр.1	Подгр.2	
АЧТВ (сек)	28,7 → 29,5*	28,9 → 30,7*	0,04	27,9 → 28,6*	28,1 → 29,6*	0,04	26,2 → 27,1*	26,5 → 28,4*	0,03
Фибриноген (г/л)	2,20 → 2,00*	2,25 → 1,68*	0,03	2,60 → 2,30*	2,55 → 1,85*	0,02	2,50 → 2,15*	2,48 → 1,62*	0,03
ПТИ (%)	110 → 102*	112 → 94*	0,02	106 → 98*	109 → 90*	0,01	92 → 86*	95 → 78*	0,02
D-димер (нг/мл)	480 → 410**	460 → 280**	0,00	560 → 450**	580 → 260**	0,00	410 → 300**	430 → 180**	0,00
Холестерин (ммоль/л)	6.1 → 5.2*	6.3 → 4.6*	0.03	6.5 → 5.4*	6.7 → 4.9*	0.03	6.2 → 5.0*	6.4 → 4.6*	0.03
ЛПНП (ммоль/л)	4.2 → 3.3*	4.5 → 2.9*	0.02	4.4 → 3.6*	4.6 → 3.0*	0.03	4.3 → 3.5*	4.5 → 2.8*	0.02
ЛПВП (ммоль/л)	1.1 → 1.3*	1.0 → 1.6*	0.04	1.2 → 1.3*	1.1 → 1.5*	0.03	1.0 → 1.2*	1.1 → 1.6*	0.04
Индекс атерогенности	3.8 → 2.6*	4.2 → 2.1*	0.02	3.7 → 2.8*	4.1 → 2.3*	0.02	4.0 → 2.9**	4.3 → 2.0**	0.01

Полученные результаты подчёркивают значимость стратифицированного подхода в терапии цереброваскулярных заболеваний у женщин, особенно при наличии генетически детерминированной тромбофилии смешанного характера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрибноходова О.П., и др. Сравнительный анализ частот аллелей rs1801133 и rs1801131 гена MTHFR у пациентов с ишемическим инсультом и в контрольной группе. *Молекулярная биология*. 2019;53(3):472-478. PubMed PM ID: 31184621.

2. Жахина Г., Жалмагамбетов Б., Гусманов А., и др. Заболеваемость и смертность от инсультов в Казахстане в 2014–2019 гг. *Scientific Reports*. 2022;12:16475. doi:10.1038/s41598-022-20302-8.

3. Мойынбаева С., и др. Влияние политики здравоохранения на сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и инсульт в Центральной Азии: анализ бремени болезней. *Frontiers in Public Health*. 2024; 12:1456187. doi:10.3389/fpubh.2024.1456187.

4. Рахматуллаева Г.К., Азизова А.Ш. Частые и редкие причины возникновения инсульта у лиц молодого возраста. //Медицинский журнал Узбекистана / №1, 2023, С. 105-111

5. Рахматуллаева Г.К., Мирзаева К.С., Азизова А.Ш. Анализ риска возникновения острого нарушения мозгового кровообращения на фоне беременности. // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований / №3, 2023, стр.38-41

6. Чита Д.С., и др. Распространённость полиморфизмов гена MTHFR и их связь с кардиоэмболическим инсультом. *Brain Sciences*. 2020;10 (8):476. doi:10.3390/brainsci10080476.

7. Alfirevic A, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation and ischemic stroke risk: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2016; 140:94-100. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.021.

8. Biswas A, et al. Genetic polymorphisms of MTHFR and risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2019;26(2): 242-250. doi:10.1111/ene.13800.

9. Bushnell CD, et al. Sex differences in ischemic stroke: epidemiology, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*. 2022;21(10):939-950. doi:10.1016/S1474-4422(22)00173-9.

10. Casas JP, et al. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):871-881. doi:10.1016/S1474-4422(15)00145-9.

11. Chen Y, et al. PAI-1 4G/5G polymorphism and ischemic stroke risk: a meta-analysis of 45 studies. *Gene*. 2018; 672:88-95. doi: 10.1016/j.gene.2018.06.016.

12. Cheng Y, et al. Interaction between genetic risk factors and oral contraceptives in ischemic stroke among women: a multicenter case-control study. *Stroke*. 2019;50(2):356-362. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023881.

13. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke: an update on diagnosis and prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):514-526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.

14. Markus HS, et al. Genetic and genomic studies in stroke: novel approaches and future directions. *Lancet Neurol*. 2020;19(6):541-556. doi:10.1016/S1474-4422(20)30102-1.