УДК: 616.831-005.1:577.1:615.07

БИОМАРКЕРНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Газиева Шахида Рустамовна – ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *У пациентов с ишемическим инсультом и низким уровнем биомаркеров PLA2G2A, DGLA, PADI4 наблюдается более тяжелое течение заболевания, проявляющееся усугублением неврологических нарушений и требующее более длительного лечения. Исследования показали, что включение в комплексную реабилитацию таких пациентов ноотропного препарата оксирацетама и препарата, содержащего GLA, а также антикоагулянта ривароксабана (Voxaban®) в дополнение к стандартной терапии способствует более быстрому выздоровлению по сравнению с пациентами, получавшими только стандартное лечение.*

Ключевые слова: *ишемический инсульт, PLA2G2A, DGLA и PADI4, D-димер, miR-210.*

ИШЕМИК ИНСУЛЬТНИНГ ШАХСИЙ ТЕРАПИЯСИГА БИОМАРКЕРГА АСОСЛАНГАН ЁНДАШУВ

Газиева Шохида Рустамовна – ассистент
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *PLA2G2A, DGLA ва PADI4 биомаркерлари паст бўлган ишемик инсультли беморларда неврологик етишмовчиликнинг кучайиши билан намоён бўлган ва узоқроқ даволанишни талаб қиладиган касалликнинг оғирроқ кечиши кузатилади. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, бундай беморларни комплекс реабилитацияга ноотропик оксирацетам препарати ва GLA ўз ичига олган маҳсулот, шунингдек, standart терапиядан ташқари антикоагулянт ривароксабан қўшилиши фақат стандарт даволанган беморларга нисбатан уларни тезроқ тикланишига ёрдам беради.*

Калит сўзлар*: ишемик инсульт, PLA2G2A, DGLA ва PADI4, D-димер, miR -210.*

A BIOMARKER-BASED APPROACH TO PERSONALIZED THERAPY FOR ISCHEMIC STROKE

Gazieva Shahida Rustamovna– assistant
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation. *Patients with ischemic stroke and low levels of PLA2G2A, DGLA, PADI4 biomarkers have a more severe course of the disease, manifested by an aggravation of neurological deficits and requiring longer treatment. Studies have shown that the inclusion in the complex rehabilitation of such patients of the nootropic drug oxiracetam and a product containing GLA, as well as the anticoagulant rivaroxaban (Voxaban®) in addition to standard therapy, contributes to a faster recovery compared with patients who received only standard treatment.*

Key words: *ischemic stroke, PLA2G2A, DGLA and PADI4, D-dimer, miR-210.*

Введение.

Ишемический инсульт (ИИ) занимает особое место среди сосудистых заболеваний головного мозга, что обусловлено как его высоким уровнем инвалидизации, так и значительной летальностью. Согласно анализу 29 эпидемиологических исследований, средняя распространённость инсульта превышает 2%, при этом в большинстве случаев данный показатель варьируется в пределах от 1% до 3%, что отражает устойчивую частоту встречаемости инсульта в популяциях, подверженных сосудистому риску [1].

Современные подходы к лечению ишемического инсульта основаны на клинических рекомендациях Минздрава и международных гайдлайнах (AHA/ASA, ESO). Терапия включает комплекс патогенетически обоснованных мероприятий, направленных на стабилизацию системных и церебральных параметров. К числу ключевых направлений относятся:

- восстановление и поддержание водно-электролитного баланса;
- обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции;
- контроль уровня гликемии;
- профилактика гипертермии и судорожного синдрома;
- снижение внутричерепного давления при его повышении.

Дополнительно, в рамках многокомпонентной терапии ИИ, применяются нейропротективные средства, антиоксидантная терапия, антикоагулянты и антиагреганты, а также осуществляется коррекция нутритивного статуса, что особенно важно в условиях постинсультного катаболизма.

В контексте профилактики и лечения инсульта, особенно ишемического, важно учитывать не только острую фазу, но и долгосрочную перспективу. Применение в качестве альтернативы варфарину или АВК открывает новые возможности для пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии. Удобство перорального приема и предсказуемая фармакокинетика препарата могут способствовать повышению приверженности пациентов к лечению и, как следствие, снижению риска повторных инсультов и других тромбоэмболических осложнений.

Однако, при назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента, включая наличие сопутствующих заболеваний, оценку риска кровотечений и потенциальные лекарственные взаимодействия. Тщательный мониторинг состояния пациента и регулярная оценка эффективности и безопасности терапии являются ключевыми для достижения оптимальных результатов.

Для оптимизации стратегий профилактики и лечения инсульта необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение долгосрочной эффективности и безопасности Ривароксабана и других НОАК в различных группах пациентов с риском инсульта. Важно также исследовать влияние этих препаратов на когнитивные функции и качество жизни пациентов, перенесших инсульт.

Цель исследования.

Исследование направлено на определение эффективности применения Ривароксабана в рамках реабилитационной программы для пациентов с острым ишемическим инсультом. Эффективность оценивается с помощью нейровизуализационных и биохимических методов, что позволит определить целесообразность включения Ривароксабана в реабилитационный процесс.

Материалы и методы.

Объектом настоящего исследования стали две клинические когорты пациентов (n = 176), госпитализированных с диагнозом острый ишемический инсульт.

Для обеспечения однородности выборки отбирались пациенты с атеротромботическим подтипом инсульта,

как наиболее часто встречающимся. Пациенты были разделены на три группы:

— **Группа А (n=98):** Пациенты с повышенными концентрациями сигнальных биомаркеров: дигомо-γ-линоленовой кислоты (DGLA), фосфолипазы А2 группы IIE (PLA2G2E) и пептидиларгинин-дейминазы 4 (PADI4), получавшие только базисную терапию.

— **Группа В (n=40):** Пациенты, у которых уровни указанных маркеров были низкими, получавшие наряду с базисной терапией антикоагулянт (Ривароксабан 20 мг) и оксирацетам. Кроме того, для увеличения уровня DGLA, как первого звена триады, пациентам этой группы назначалась пищевая добавка – масло Бораго (огуречника) [6].

— **Группа С (n=38):** Пациенты, у которых уровни указанных маркеров были низкими, получавшие, как и группа А, только базисную терапию.

Средний возраст пациентов в группах составил 62,8 ± 0,91 лет. Среди них 67,1% были мужчинами (средний возраст 61,4 ± 1,42 года) и 32,9% – женщинами (средний возраст 61,1 ± 1,55 лет). При поступлении все пациенты проходили стандартное клинико-неврологическое обследование. Оценивались степень и характер когнитивных нарушений, динамика их развития, а также проводился детальный анализ соматического и неврологического статусов. Диагностика проводилась в соответствии с МКБ-10.

Схема лечения: Группа В на фоне стандартной терапии пациенты получали Ривароксабан в таблетках по 20 мг один раз в день. Для повышения уровня DGLA пациентам назначалось масло огуречника в дозе 150 мг (10 капель) три раза в день во время еды перорально в течение 3 месяцев. Выбор дозы основывался на данных предыдущих исследований, показавших эффективность применения масла огуречника для повышения уровня DGLA в сыворотке крови при дерматитах [6]. Доза была скорректирована с учетом возможного частичного разложения масла в желудке.

Оксирацетам назначался по следующей схеме: внутривенно капельно в виде инъекционного раствора в дозе 4-6 г в сутки в течение 21 дня, с последующим переходом на пероральный прием капсул по 2 капсулы 2-3 раза в день. Общая продолжительность терапии в группах (А, В и С) составила 3 месяца.

Оценка выраженности недостаточности черепно-мозговой иннервации, двигательной сферы, мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, наличия патологических знаков, расстройств координации и чувствительности, а также нарушений высших мозговых функций проводилась с определением уровня триады биомаркеров (PLA2G2E, DGLA и PADI4) и микроРНК-210 (miR-210). Триадой эти биомаркеры получили название из-за их тесной корреляционной взаимосвязи в функциональных показателях.

Эффективность Воксабана® контролировалась путем мониторинга уровня D-димера в крови. Повышение уровня D-димера, согласно литературным данным, может являться фактором риска повторного инсульта и, следовательно, его показатели отражают эффективность применяемой антикоагулянтной терапии.

Результаты исследования.

Проведённый биохимический анализ содержания ключевых маркеров воспалительно-метаболической триады — PLA2G2E (фосфолипазы А2 группы IIE), DGLA (дигомо-гамма-линоленовой жирной кислоты) и PADI4 (пептидиларгинин-дезиминазы) — в сыворотке крови пациентов, перенёсших ишемический инсульт (ИИ), продемонстрировал достоверные различия между группами с различным функциональным статусом.

До начала реабилитационных мероприятий содержание PLA2G2E у пациентов В и С группах составляло 0,592 ± 0,12 ед. и 0,583 ± 0,11 ед соответственно, в то время как в основной А

группе данный показатель был достоверно выше — 0,912 ± 0,14 ед. По завершении трёхмесячной терапии наблюдалось увеличение значений в группах: до 0,788 ± 0,18 ед. у пациентов В группы, 0,612 ± 0,10 ед. у пациентов С группы и до 0,998 ± 0,17 ед. у пациентов А группы, что свидетельствует о большей метаболической активности и сохранности воспалительного ответа в последней. Это может отражать более активную работу нейронов, иммунных клеток и процессов регенерации (рис.1).

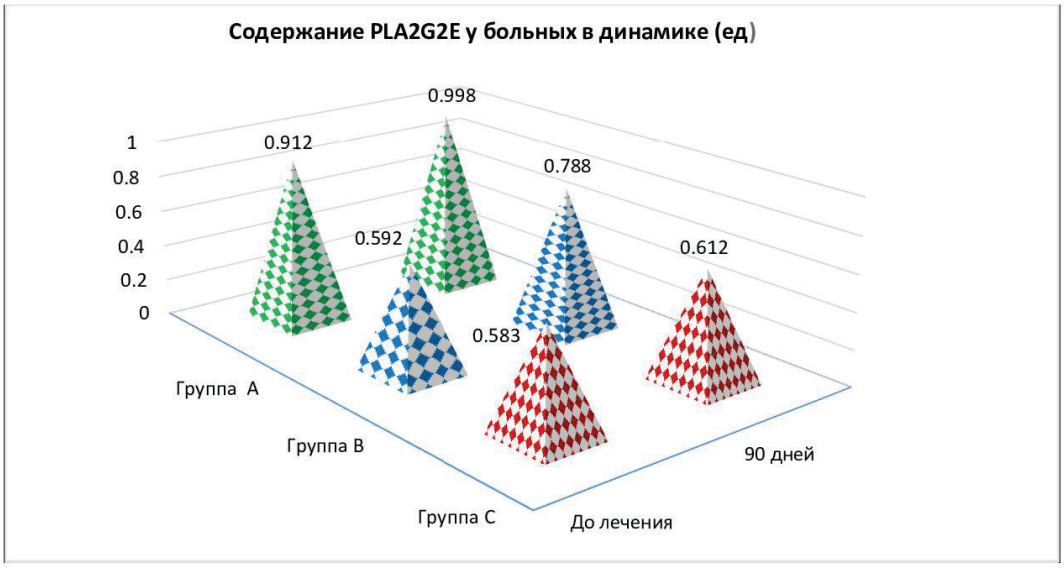


Рисунок 1.

Аналогично, уровни DGLA до лечения в группе В и С находились на уровне 2,39 ± 0,44% и 2,31 ± 0,41% соответственно, тогда как в А группе — 3,84 ± 0,61%. После трёх месяцев терапии уровень DGLA повысился до 3,84 ± 0,52% в группе В и до 2,65 ± 0,46% в группе С и достиг 4,62 ± 0,85% в группе А, указывая на выраженную активацию липидного метаболизма в условиях более высокой исходной экспрессии PLA2G2E (рис.2).

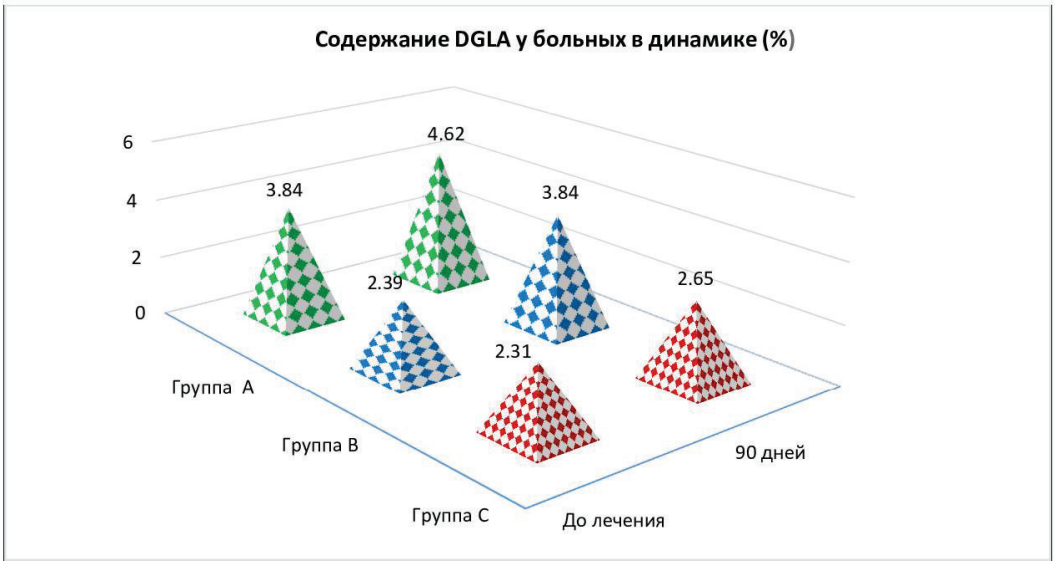


Рисунок 2.

Уровень PADI4 до лечения в группе В и С составил 61,4 ± 2,33 ед/мл и 60,2 ± 2,21 ед/мл соответственно, что значительно ниже, чем в А группе — 223,4 ± 8,62 ед/мл. По завершении курса реабилитации значения PADI4 в группе В увеличились до 114,8 ± 5,62 ед/мл и в группе С до 78,8 ± 3,12 ед/мл, а в А группе — до 298,8 ± 10,8 ед/мл, демонстрируя значимую активацию эпигенетических механизмов, ответственных за клеточную адаптацию и воспалительную регуляцию (рис.3).

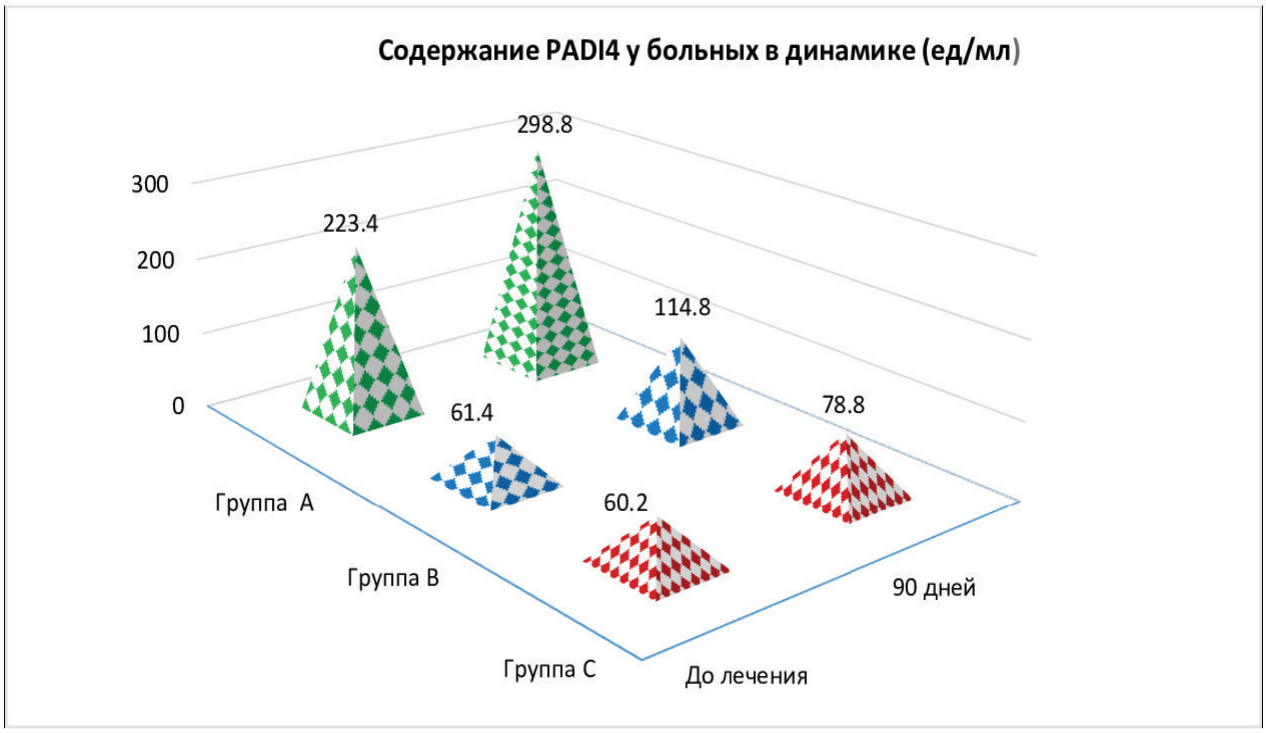


Рисунок 3.

Полученные данные подтверждают, что регенераторный потенциал и степень восстановительных процессов после ишемического инсульта зависят от исходного уровня активности метаболической триады PLA2G2E–DGLA–PADI4. Более высокий уровень этих биомаркеров в А группе пациентов способствует лучшей адаптации нейрональной среды, активации репаративных процессов, снижению системного воспалительного фона и, как следствие, улучшению клинико-функциональных исходов. Это подчёркивает значимость оценки данной триады как прогностического критерия эффективности реабилитации и возможной мишени терапии в постинсультном периоде.

Если содержание D-димера в группах В и С до лечения составило 684.4 – 688,2 нг/мл, то в динамике через 10 дней лечения и через 3 месяца достоверно снизился, но в разной степени, и более выраженно в группе В, получавших комбинированную терапию (рис.4).

Эти данные подтверждают не только нормализацию гемостаза, но и высокую эффективность проведённой терапии в плане вторичной профилактики тромботических событий, включая повторный инсульт.

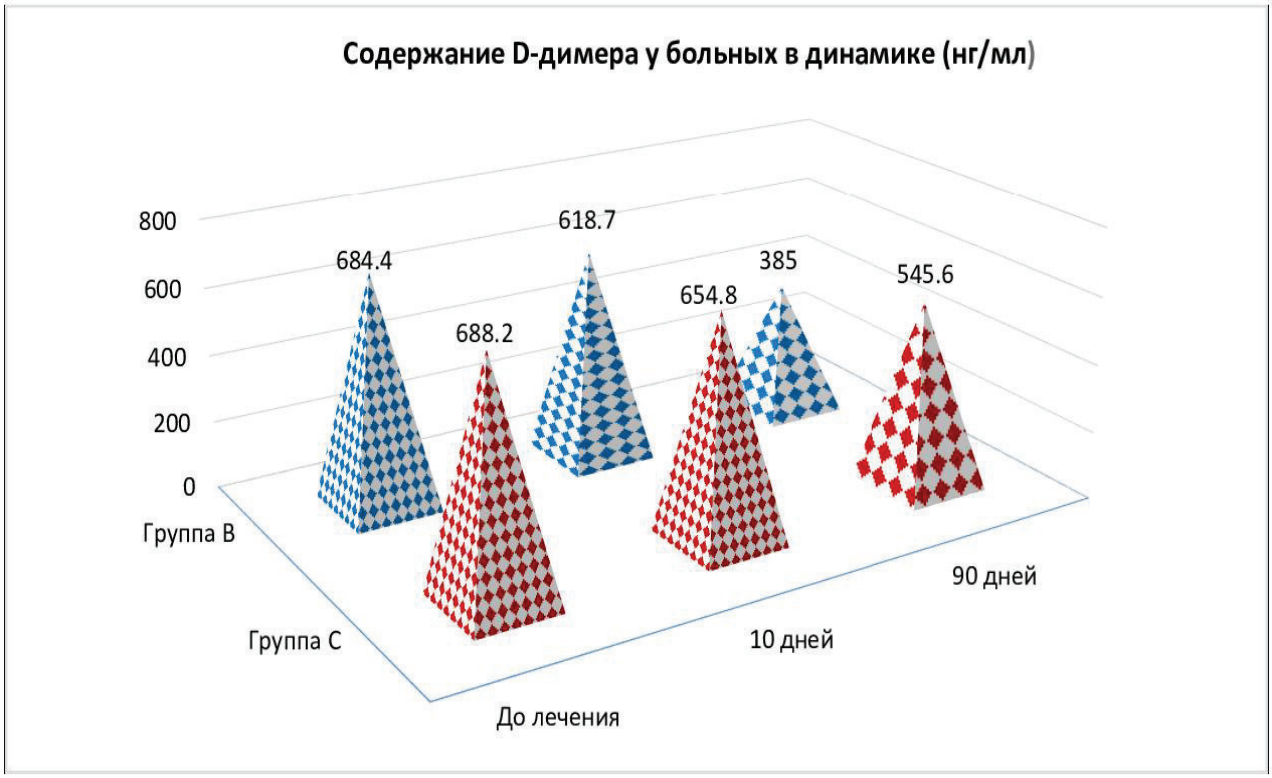


Рисунок 4.

Проведенный анализ чётко демонстрирует, что в группе В антикоагуляторный ответ оказался достаточным, а некоторая доля пациентов с сохраняющимися повышенными значениями D-димера указывает на нормальную реакцию группы на использование антикоагулянта. Эти данные согласуются с литературными сведениями о том, что понижение уровня D-димера является надёжным биомаркером снижения риска повторного инсульта, особенно в случае неадекватного фибринолитического контроля.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что комплексный подход к терапии в группе В способствует эффективному восстановлению гемостатического баланса и снижению тромботических рисков.

Анализ средних уровней микроРНК-210 (miR-210) — одного из ключевых регуляторов клеточной адаптации, нейровоспаления и ангиогенеза — показал выраженные различия между исследуемыми группами как до начала, так и после завершения курса реабилитации.

До лечения у пациентов группы В содержание miR-210 составило 2 650 312 ± 11 844 копий, что отражает снижение активности молекулярных механизмов регенерации и репарации. В то же время в основной (А) группе уровень miR-21 был достоверно выше — 5 254 657 ± 19 544 копий, что может свидетельствовать о более выраженной активации защитных и адаптационных процессов на фоне повышенной метаболической активности.

После 90-дневного курса стандартной терапии уровень miR-21 у пациентов группы В непринципиально увеличился до 2 967 822 ± 13 756 копий, тогда как в А группе наблюдалось стабильное поддержание высоких уровней — 5 538 354 ± 19 988 копий, что указывает на устойчивую экспрессию данного регулятора в условиях более благоприятного нейробиологического фона. У пациентов группы С увеличение отмечено незначительное (рис.5).

Полученные данные подтверждают, что пациенты с более высоким исходным уровнем триады биомаркеров (PLA2G2E, DGLA, PADI4) демонстрируют выраженно большую экспрессию miR-210, как до, так и после лечения, что может быть связано с более активными механизмами нейровосстановления и противовоспалительной регуляции. В то время как у пациентов с низким уровнем триады, активность miR-210 оставалась на ограниченном уровне даже после реабилитации, что, вероятно, ограничивает потенциал нейропластичности и способствует замедленному восстановлению.

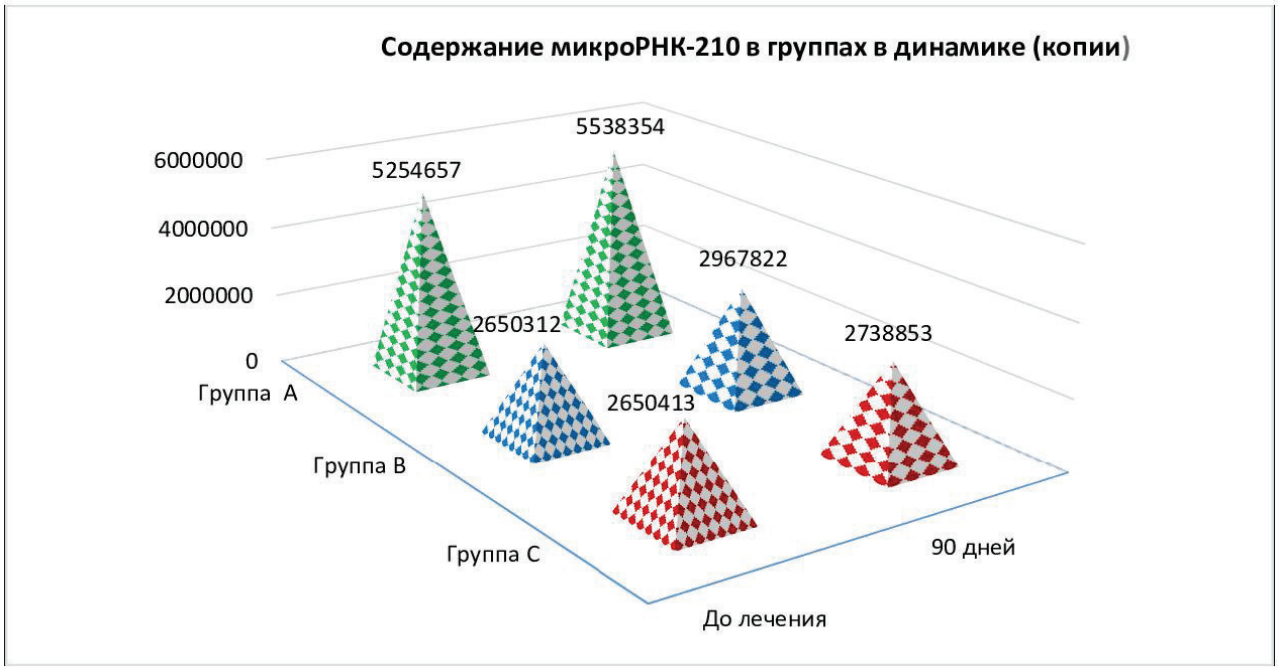


Рисунок 5.

Результаты исследования чувствительности и информативности выбранных маркеров показали, что применение препарата Ривароксабан в сочетании с ноотропом оксирацетамом и пищевой добавкой GLA способствует ускорению процессов нейропластичности и сокращению периода реабилитации.

Анализ динамики неврологических показателей у пациентов, получавших дополнительную терапию в дополнение к стандартной, выявил положительное влияние коррекции реабилитационных процедур на восстановление функциональной активности трофических систем головного мозга, а также на трофику и регенерацию холинергических нейронов центральной нервной системы.

Вывод.

Комплексный подход к лечению пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) и низкими показателями триады биомаркеров (PLA2G2E, DGLA и PADI4) и микроРНК-210 (miR-210), включающий в стандартную терапию препарат Ривароксабан, оксирацетам и GLA, продемонстрировал эффективность в сокращении сроков восстановления изученных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambauer, J. Z., Billiard, B. M.... & American Heart Association Stroke Council. (2019). 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for

healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 50(3), e344-e418.

2. Загородний Н.Н,,Закирова А.Р., Скипенко Т.О. и др. Опыт применения ривароксабана для профилактики венозных тромбозов и эмболий при артроскопической пластике передней крестообразной связки. Ж: Эффективная фармакотерапия, №10, 2014, с.12-14.

3. Кательницкий И.И., Зорькин А.А., Дрожжин Е.В. и др. Возможности и собственный опыт применения ривароксабана в комплексном лечении больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей. РМЖ. 2018;6(II):85-88.

4. Федосеенко А.В., Зенин С.А., Кононенко О.В., Пятаева О.В., Воскобойников Ю.Е. Опыт применения ривароксабана у пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа: эффективность, безопасность, комплаентность. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(3):44-55. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-3-44-55

5. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L., et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation // Eur. heart J. – 2014. Sep. 2. [Epub ahead of print].

6. Asadi-Samani M, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of Borago officinalis: a review. Asian Pac J Trop Med. 2014 Sep; 7S1:S22-Sep; 7S1:S221016/S1995-7645(14)60199-1. PMID: 25312125