

НЕВРОЛОГІЯ

УДК 616.831.005.1-005.4-036.87-078:57.088.7

*А.О. Волосовець**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
м. Київ***ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПОВТОРНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ
З УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ**

Обстежено 150 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, віком від 45 до 84 років. Всім пацієнтам проводили генетичне тестування та виявляли характер мутації гена MTHFR C677T (CC, CT або TT варіанти). Пацієнтів було розділено на групи згідно виявлених мутацій гена MTHFR C677T та призначено профілактичного лікування. В групу CC1 було включено пацієнтів з мутацією MTHFR C677T типу CC, яким призначався додатково до основного профілактичного лікування препарат фолієвої кислоти (вітамін B9) в дозі 1 мг (оптимізована профілактика). Група CC2 мала таку саму мутацію, але отримувала лише основне профілактичне лікування (еналаприл 20 мг, аспірин 100 мг та розувастатин 20 мг). Подібним чином були розподілені групи CT1, CT2, TT1 та TT2. За умови призначення оптимізованої медикаментозної профілактики ризик інсульту серед пацієнтів з мутаціями CC і CT достовірно не різнився. Проте у випадку мутації TT дані показали як більш високий ризик повторного інсульту із-за генетично обумовленої гіпергомоцистеїнемії, так і значну різницю в частоті повторної церебральної події на тлі лікування фолієвою кислотою. Зроблено висновок, що оптимізована методика медикаментозної профілактики гострого ішемічного інсульту дозволяє ефективно запобігати виникненню повторного ішемічного інсульту залежно від генетичних особливостей пацієнта.

Ключові слова: ішемічний інсульт, профілактика, генетичне тестування.

Вступ

За даними літератури, в Україні щорічно переносять мозковий інсульт близько 110 тис. людей. Третина інсультів виникає у людей працездатного віку. Знизити смертність від інсульту можна поліпшенням надання медичної допомоги хворим і проведення профілактичних заходів, спрямованих на запобігання виникненню захворювання. Стратегія профілактики інсульту базується на використанні комплексу заходів, які включають виявлення й корекцію факторів ризику мозкового інсульту шляхом елімінації зовнішніх факторів (гіподинамії, ожиріння, куріння, зловживання алкоголем тощо) та медикаментозної корекції внутрішніх і генетичних факторів ризику (артеріальної гіпертензії, хвороб серця, цукрового діабету, гіперхолестеринемії, ризику тромбозу, патології фолатної системи та ін.) [1].

© А.О. Волосовець, 2017

Окремим питанням профілактики повторних тромбозів церебральних судин є медикаментозна профілактика гіпергомоцистеїнемії. Гомоцистеїн – це біологічно-активна речовина, що є продуктом амінокислотного розпаду в організмі людини. Гіпергомоцистеїнемія призводить до ряду фізіологічних патологій, серед яких атеросклероз, атеротромбоз та венозний тромбоз [2].

Причинами гіпергомоцистеїнемії можуть бути дефіцит вітаміну B9 в організмі, супутні захворювання, незадовільний загальний стан організму, неправильне вживання медикаментів, фактори впливу зовнішнього середовища та дефект ряду генів, відповідальних за синтез метилентетрагідрофолатредуктази, зокрема MTHFR C7661T – ферменту, необхідного для метаболізму фолієвої кислоти і перероблення гомоцистеїну в метіонін (фолатний цикл) [3].

Порушення ферментів фолатного циклу (MTHFR, CBS, MTR, MTRR) призводить до накопичення гомоцистеїну в клітинах і підвищення загального рівня гомоцистеїну в плазмі. А це, у свою чергу, призводить до тромбофілії та інших порушень [4].

Мутації гена MTHFR C7661T можуть мати наступний вигляд: CC – нативна гомозиготна форма; CT – гетерозиготна форма; TT – мутована гомозиготна форма. За результатами досліджень, саме TT-форма гена має найвищу схильність до виникнення гіпергомоцистеїнемії, а значить і до високого ризику тромбоутворення [5].

Яскравим прикладом методики профілактики мозкового ішемічного інсульту є медикаментозна схема, описана професором І.С. Зозулею зі співавт. [6]: пацієнту підбирають індивідуалізовану профілактичну медикаментозну схему антигіпертензивних, антитромботичних препаратів і статинів. Лікування починається з підбору стандартних препаратів (еналаприл 20 мг 2 рази на день, аспірин 100 мг 1 раз на день та розувастатин 20 мг 1 раз на день) з подальшим підбором дозування в індивідуальному порядку. Дана терапевтична схема має ряд переваг, дозволяючи медикаментозно коректувати артеріальний тиск, показники згортання крові та рівень холестерину. Проте її недоліком є загальний підхід без урахування генетичних особливостей пацієнта і відсутність препаратів, які б мали вплив на порушення фолатного обміну.

Таким чином, в офіційних рекомендаціях щодо профілактики ішемічного інсульту використовуються медикаментозні схеми, які не передбачають корекції порушень фолатного обміну, що знижує ефективність всієї профілактики [7].

Мета роботи – розробка з використанням генетичних критеріїв більш досконалого та ефективного способу медикаментозної профілактики повторного мозкового ішемічного інсульту.

Матеріал і методи

Нами було обстежено 150 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт (86 чоловіків і 64 жінки), віком від 45 до 84 років, середній вік – (65,2±9,7) року, на базі нейрохірургічного відділення № 2 лікарні швидкої медичної допомоги м. Києва. При обстеженні хворих застосовували клініко-неврологічні методи з використанням структурованих шкал для оцінки неврологічного статусу. Діагноз мозко-

вого інсульту та визначення локалізації інсультного осередку проводили за допомогою клінічних методів, а також методів нейровізуалізації. Всім пацієнтам проводили генетичне тестування: забір венозної крові та виявлення характеру мутації гена MTHFR C677T (CC, CT або TT варіанти). Статистичний аналіз даних проводили стандартними методами оцінки відмінностей в групах порівняння за допомогою непараметричних тестів. Зміни вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Для контролю ефективності вторинної профілактики пацієнтів було розділено на групи згідно виявлених мутацій гена MTHFR C677T та призначено профілактичного лікування. В групу CC1 (n=50) було включено пацієнтів з мутацією MTHFR C677T типу CC, яким призначався додатково до основного профілактичного лікування (еналаприл 20 мг 2 рази на день, аспірин 100 мг 1 раз на день та розувастатин 20 мг 1 раз на день) [6] препарат фолієвої кислоти (вітамін B9) в дозі 1 мг (оптимізована профілактика). Група CC2 (n=50) мала таку саму мутацію, але отримувала лише основне профілактичне лікування (еналаприл 20 мг 2 рази на день, аспірин 100 мг 1 раз на день та розувастатин 20 мг 1 раз на день). Подібним чином були розподілені групи CT1 (n=21), CT2 (n=21), TT1 (n=9) та TT2 (n=9).

Результати спостереження за пацієнтами протягом одного календарного року показали наступну картину частоти повторного ішемічного мозкового інсульту:

Група пацієнтів	Частота повторного інсульту, абс. ч. (%)
CC1 (n=50)	3 (6)
CC2 (n=50)	5 (10)
CT1 (n=21)	2 (9,5)
CT2 (n=21)	3 (14,2)
TT1 (n=9)	0 (0)
TT2 (n=9)	3 (33,3)

Наведені результати свідчать, що навіть за умови призначення оптимізованої медикаментозної профілактики ризик інсульту серед пацієнтів з мутаціями CC і CT достовірно не різнився ($p > 0,1$). Це вказує на те, що в даному випадку гіпергомоцистеїнемія не відіграє головної ролі в патогенезі повторного інсульту, тому призначення вітаміну B9 не мало значного впливу на частоту повторних цереброваскулярних катастроф. Проте у випадку мутації TT дані показали як високий ризик повторного інсульту через генетично обумовлену

гіпергомоцистеїнемію, так і значну різницю в частоті повторної церебральної події на тлі лікування фолієвою кислотою (0 та 33,3 % відповідно).

Також нами було відмічено, що рівень інвалідизації за модифікованою шкалою Rankin (мШР) серед пацієнтів обраних груп демонстрував певну диференціацію на кінець 1 року спостереження порівняно з моментом виписування хворих (таблиця).

Дослідження регресу ступеня інвалідизації за модифікованою шкалою Rankin (мШР) протягом 1 року спостереження

Група пацієнтів	Інвалідизація на момент виписування, n (%)		Інвалідизація через 1 рік, n (%)	
	мШР = 1–3 бали	мШР = 4–5 бали	мШР = 1–3 бали	мШР = 4–5 бали
CC1 (n=50)	32 (64)	18 (36)	16 (32)	34 (68)
CC2 (n=50)	29 (58)	21 (42 %)	20 (40)	30 (60)
CT1 (n=21)	15 (71,4)	6 (29,6)	4 (19,1)	17 (80,9)
CT2 (n=21)	17 (80,9)	4 (19,1)	7 (34,4)	14 (66,6)
TT1 (n=9)	5 (55,5)	4 (44,4)	0	9 (100)
TT2 (n=9)	4 (44,4)	5 (55,5)	2 (22,2)	7 (77,7)

Отримані дані показують, що оптимізація медикаментозної схеми шляхом додавання препарату фолієвої кислоти мала також позитивний вплив на відновлення функціонального стану пацієнтів. Так, різниця між пацієнтами з вираженим дефіцитом (мШР = 1–3 бали) та тими, що мали високий ступінь відновлення (мШР = 4–5 бали) в групах оптимізованої терапії, становила близько 15% на ко-

ристь останніх, що підтверджує тенденцію позитивного впливу препаратів фолієвої кислоти на відновлення пацієнтів з ішемічним інсультом. Причому через рік лікування в групі TT1 позитивна різниця досягала 23,3 % порівняно з групою TT2, що додатково вказує на залежність швидкості відновлення стану даної групи пацієнтів від компенсації генетично обумовлених порушень системи фолатного обміну.

Таким чином, оптимізована методика медикаментозної профілактики гострого ішемічного інсульту дозволяє ефективно проводити лікування та профілактику повторного ішемічного інсульту залежно від генетичних особливостей пацієнта, що підтверджує важливість генетичного тестування та картування як запоруки індивідуалізації в лікуванні та профілактиці гострого ішемічного інсульту.

Список літератури

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association // American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. 2014. V. 129 (3). 292 p.
2. Смульська Н.О., Кур'яченко С.П., Горovenko Н.Г., Зозуля І.С. Асоціація поліморфних варіантів генів MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), FV (G1691A), FII (G20210A), ACE (I/D) та їх комбінацій у ризику розвитку ішемічного інсульту в дитячому віці // *Український медичний часопис*. 2014. № 3 (101). V/VI. С. 131–134.
3. Arsene D., Gaina G., Balescu C., Ardeleanu C. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms as factors involved in ischemic stroke // *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2011. V. 52 (4). P. 1203–1207.
4. Jin P., Hou S., Ding B. et al. Association between MTHFR gene polymorphisms, smoking, and the incidence of vascular dementia // *Asia Pac. J. Public. Health*. 2013, Jul. V. 25 (4 Suppl). P. 57S–63S. doi 10.1177/1010539513492819. – ePub. 2013, Jul. 15.
5. Mohammad Soleiman Soltanpour, Zahra Soheili, Ali Shakerizadeh et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of retinal vein thrombosis // *J. Res. Med. Sci*. 2013. Jun. V. 18 (6). P. 487–491.
6. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Оноприенко О.П. Інсульти: тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогноз. К., 2010, 320 с.
7. Zhang M.J., Hu Z.C., Yin Y.W. et al. A Meta-Analysis of the Relationship between MTHFR Gene A1298C Polymorphism and the Risk of Adult Stroke // *Cerebrovasc. Dis*. 2014. № 38 (6). P. 425–432. doi : 10.1159/000369122. – ePub. 2014, Dec. 3.

А.А. Волосовец

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА

Обследовано 150 пациентов, перенесших ишемический инсульт, в возрасте от 45 до 84 лет. Всем пациентам провели генетическое тестирование и выявили характер мутации гена MTHFR C677T (CC, CT или TT варианты). Пациентов разделили на группы согласно выявленным мутациям гена MTHFR C677T и предназначенного профилактического лечения. В группу CC1 были включены пациенты с мутацией MTHFR C677T типа CC, которым назначался дополнительно к основному профилактическому лечению препарат фолиевой кислоты (витамин B9) в дозе 1 мг (оптимизированная профилактика). Группа CC2 имела такую же мутацию, но получала лишь основное профилактическое лечение (эналаприл 20 мг, аспирин 100 мг и розувастатин 20 мг). Подобным образом были распределены группы CT1 (n = 21), CT2 (n = 21), TT1 (n = 9) и TT2 (n = 9). При условии назначения оптимизированной медикаментозной профилактики риск инсульта среди пациентов с мутациями CC и CT достоверно не различался. Однако в случае мутации TT данные показали как более высокий риск повторного инсульта из-за генетически обусловленной гипергомоцистеинемии, так и значительную разницу в частоте повторного церебрального события на фоне лечения фолиевой кислотой. Сделан вывод, что оптимизированная методика медикаментозной профилактики острого ишемического инсульта позволяет эффективно избегать повторного ишемического инсульта в зависимости от генетических особенностей пациента.

Ключевые слова: ишемический инсульт, профилактика, генетическое тестирование.

А.О. Volosovets

OPTIMIZATION OF PREVENTION RECURRENT ISCHEMIC STROKE BY TAKING INTO ACCOUNT GENETIC RISK FACTORS

We have examined 150 patients who had an ischemic stroke (86 men, 64 women) 45–84 years of age. All patients were genetically tested in the form of venous blood collection and detection of the mutation pattern of the gene MTHFR C677T (CC, CT or TT variants). The patients were divided into groups according to detected MTHFR C677T gene mutations and prophylactic treatment. Patients with a MTHFR C677T type mutation were included in the CC1 group, which in addition to the main prophylactic treatment have received drugs with folic acid (vitamin B9) in a dose of 1 mg (optimized prophylaxis). The CC2 group had the same mutation, but received only the main prophylactic treatment (enalapril 20 mg, aspirin 100 mg and rosuvastatin 20 mg). Similarly, the groups CT1 (n = 21), CT2 (n = 21), TT1 (n = 9) and TT2 (n = 9) were distributed. The risk of stroke among patients with CC and CT mutations did not significantly differ in the case of optimized pharmacological prevention. However, in the case of TT mutation, the data has shown a high probability of recurrent stroke due to genetically determined hyperhomocysteinemia and a significant difference in the frequency of repeated cerebral events on the background of treatment with folic acid. Thus, an optimized method of pharmacological prevention of acute ischemic stroke allows to effectively carry out prevention of recurrent ischemic stroke, depending on the genetic features of the patient.

Keywords: ischemic stroke, prophylaxis, genetic testing.

Надійшла до редакції 17.09.17