

ВОССТАНОВЛЕНИЕ УРОВНЕЙ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Ш.Р.Газиева

Ташкентский государственный медицинский университет

Введение. Инсульт, в силу особенностей своего развития, занимает особое место среди других заболеваний. Анализ 29 исследований выявил, что его распространенность превышает 2%, при этом в большинстве исследований показатель варьируется в диапазоне от 1% до 3%. Эти данные отражают общую распространенность инсульта в исследуемых популяциях [1].

Лечение ишемического инсульта (ИИ) проводится в соответствии с современными российскими и международными стандартами. Терапия включает в себя комплекс мер, направленных на:

- Коррекцию водно-электролитного баланса.
- Поддержание адекватной оксигенации крови.
- Контроль уровня глюкозы в крови.
- Профилактику гипертермии и судорог.
- Снижение внутричерепного давления.

В дополнение к этому, рекомендуется нейροпротективная и антиоксидантная терапия, назначение антикоагулянтов и антиагрегантов, а также обеспечение адекватного нутритивного статуса.

Особый интерес представляет антикоагулянт нового поколения –ривароксабан. Этот препарат является высокоселективным прямым ингибитором фактора Ха, характеризуется высокой биодоступностью при пероральном приеме и демонстрирует сопоставимую с варфарином эффективность в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Накоплен опыт применения новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) в качестве альтернативы антагонистам витамина К (АВК) для длительной профилактики инсульта и при других состояниях, связанных с повышенным риском тромбообразования [2-5].

В контексте профилактики и лечения инсульта, особенно ишемического, важно учитывать не только острую фазу, но и долгосрочную перспективу. Применение ривароксабана 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 работы: 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 в дозе 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 $62,8 \pm 0,91$ лет. Среди них 67,1% были мужчинами (средний возраст $61,4 \pm 1,42$ года) и 32,9% – женщинами (средний возраст $61,1 \pm 1,55$ лет). При поступлении все пациенты проходили стандартное клиничко-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 ривароксабана 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 и их обсуждение: Проведенный 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 $0,592 \pm 0,12$ ед. и $0,583 \pm 0,11$ ед. соответственно, в то время как в основной А группе данный показатель был достоверно выше — $0,912 \pm 0,14$ ед. По завершении трёхмесячной терапии наблюдалось увеличение значений в группах: до $0,788 \pm 0,18$ ед. у пациентов В группы, $0,612 \pm 0,10$ ед. у пациентов С группы и до $0,998 \pm 0,17$ 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).

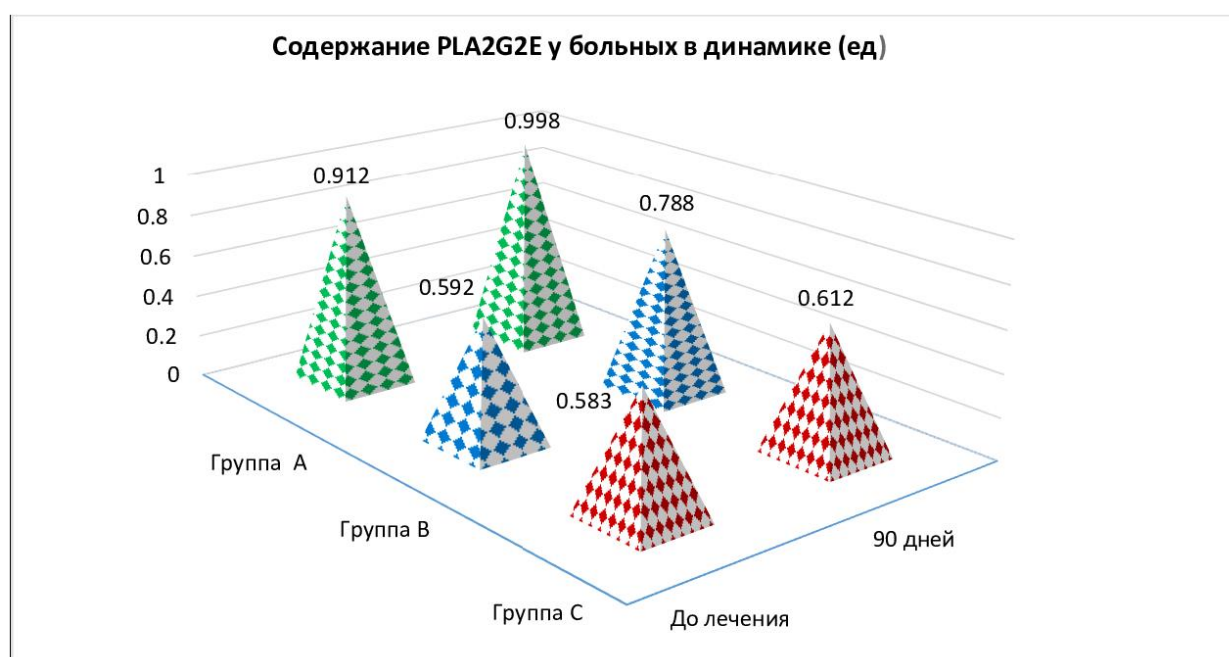


Рисунок 1.

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

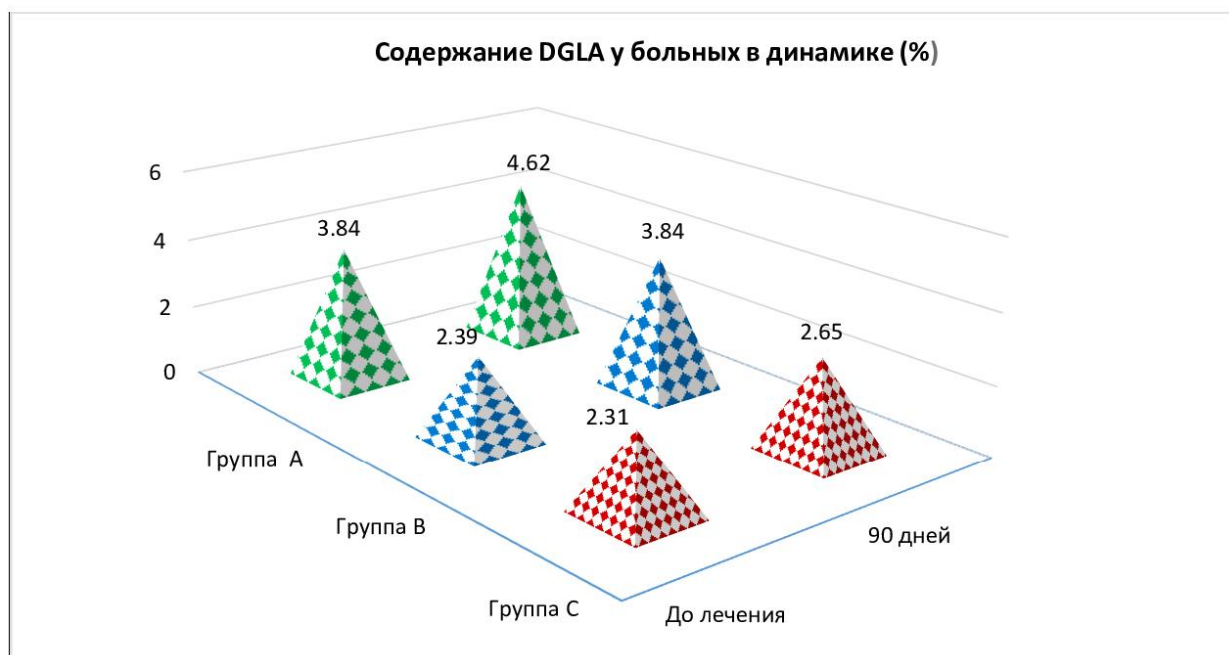


Рисунок 2.

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

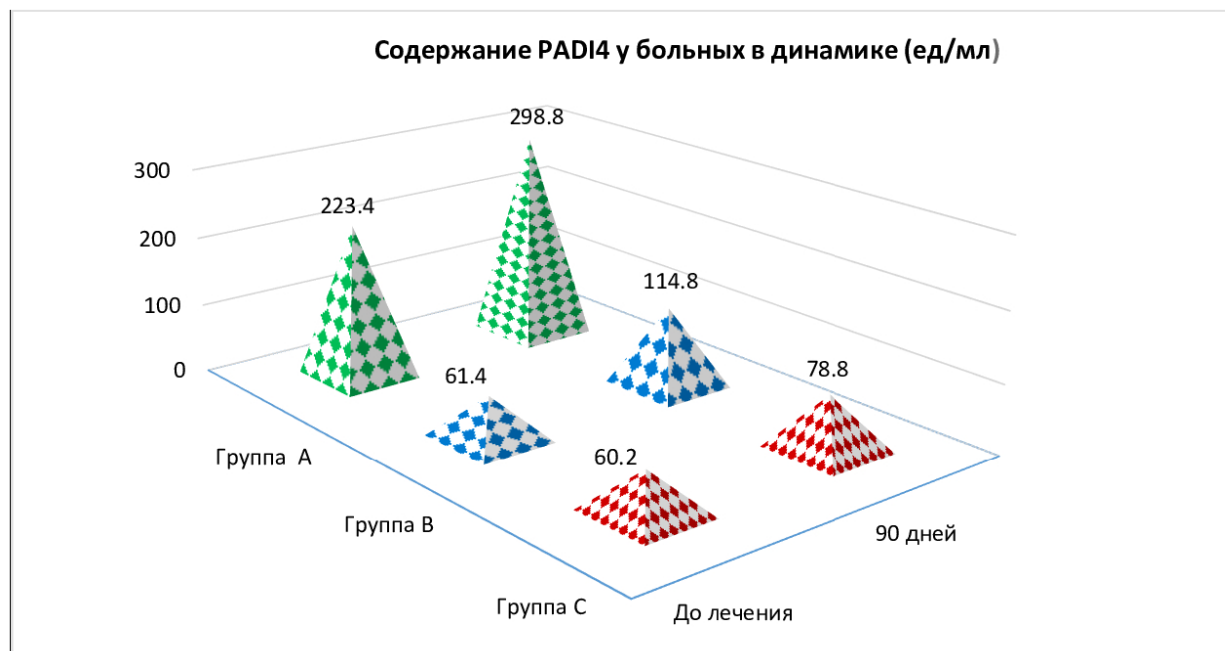


Рисунок 3.

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 выражено 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.

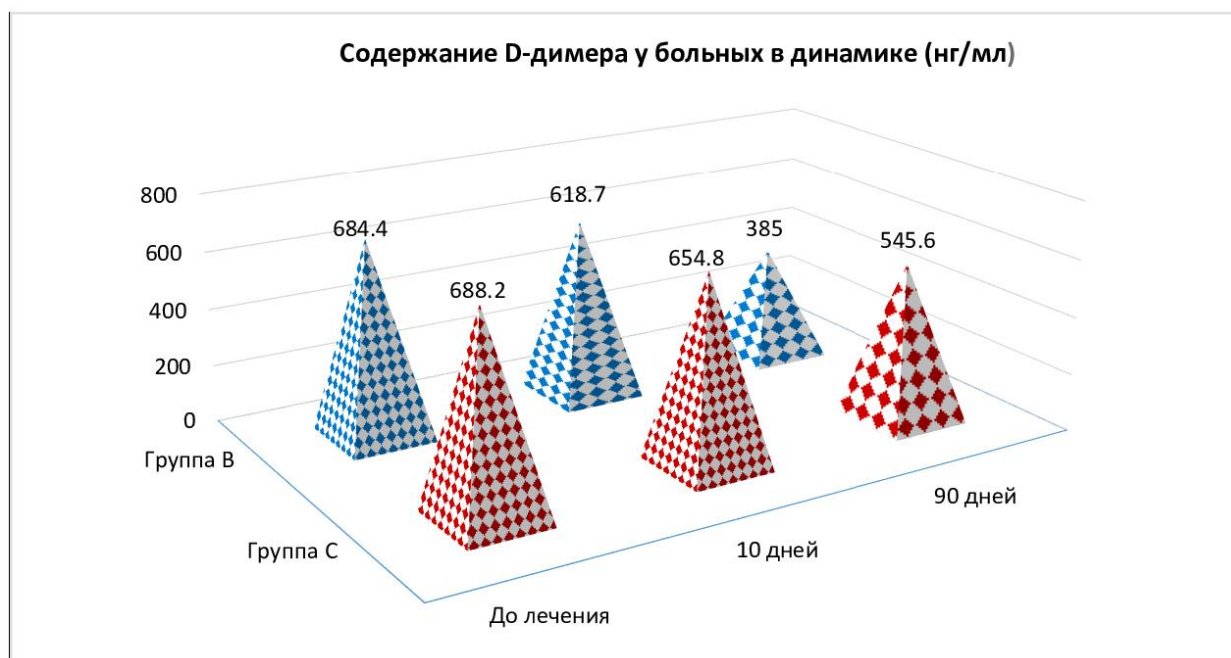


Рисунок 4.

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 $2\,650\,312 \pm 11\,844$ копий, что отражает снижение активности молекулярных механизмов регенерации и репарации. В то же время в основной (А) группе уровень miR-21 был достоверно выше — $5\,254\,657 \pm 19\,544$ 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 не принципиально увеличился до $2\,967\,822 \pm 13\,756$ копий, тогда как в А группе наблюдалось стабильное поддержание высоких уровней — $5\,538\,354 \pm 19\,988$ 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 выражено 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.

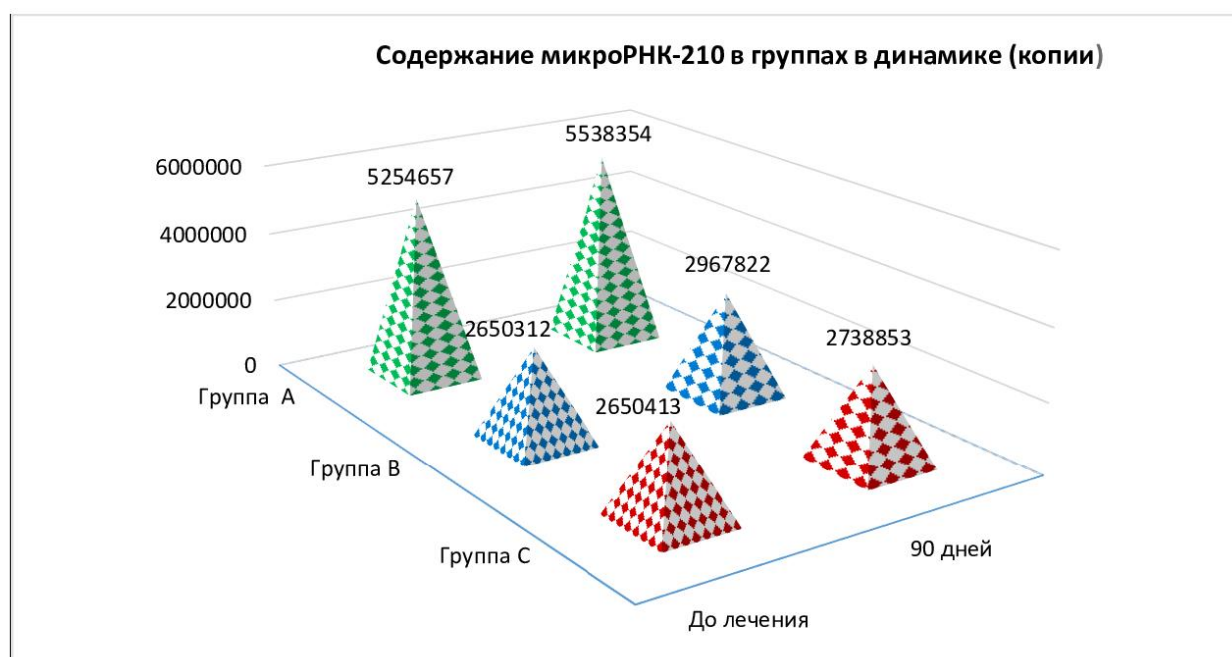


Рисунок 5.

Результаты исследования чувствительности и информативности выбранных маркеров показали, что применение препарата ривароксабана 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.

Заключение: 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.

Список использованной литературы

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:S22-8. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60199-1. PMID: 25312125

ВОССТАНОВЛЕНИЕ УРОВНЕЙ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Газијева Ш.Р.

У пациентов с ишемическим инсультом и низким уровнем биомаркеров PLA2G2A, DGLA, PADI4 наблюдается более тяжелое течение заболевания, проявляющееся нарастанием неврологического дефицита и требующее более длительного лечения. Исследования показали, что включение в комплексную реабилитацию таких пациентов ноотропного препарата оксирацетам и препарата, содержащего GLA, а также антикоагулянта ривароксабана в дополнение к стандартной терапии способствует более быстрому восстановлению по сравнению с пациентами, получавшими только стандартное лечение.

Ключевые слова: ишемический инсульт, PLA2G2E, DGLA и PADI4, D-димер, miR-210.

ISHEMIK INSULTDA BIOMARKERLAR DARAJASINI TIKLANISHI

Gaziyeva Sh. R.

PLA2G2A, DGLA va PADI4 biomarkerlari past bo'lgan ishemik insultli bemorlarda nevrologik etishmovchilikning kuchayishi bilan namoyon bo'lgan va uzoqroq davolanishni talab qiladigan kasallikning og'irroq kechishi kuzatiladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, bunday bemorlarni kompleks reabilitatsiyaga nootropik oksiratsetam preparati va GLA o'z ichiga olgan mahsulot, shuningdek, standart terapiyadan tashqari antikoagulyant rivaroksaban qo'shilishi faqat standart davolangan bemorlarga nisbatan ularni tezroq tiklanishiga yordam beradi.

Kalit so'zlar: ishemik insult, PLA2G2A, DGLA va PADI4, D-dimer, miR-210.

RESTORATION OF BIOMARKER LEVELS IN ISCHEMIC STROKE

Gaziyeva Sh.R.

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 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.

Автор статьи:

Газијева Шахида Рустамовна

PhD, ассистент кафедры неврологии и медицинской психологии ТМА

E-mail: rustamovna89@mail.ru

+998 99-828-59-99