

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА

Татьяна Юрьевна

**МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА
РАЗВИТИЯ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В
РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ**

14.01.11 – нервные болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саранск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Камчатнов Павел Рудольфович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Савин Алексей Алексеевич

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор

Баранцевич Евгений Робертович

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, заведующий кафедрой

Ведущая организация

федеральное государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в ___ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 при ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность исследования

Нарушения мозгового кровообращения сохраняют лидирующие позиции в структуре заболеваемости населения развитых стран мира и, во-многом, формируют современный тип смертности населения (Lozano R. et al., 2010; Murrey C.J. et al., 2010; WHO, 2015). Ишемический инсульт составляет до 83% всех типов нарушений мозгового кровообращения (Скворцова В.И., Евзельман М.А., 2006; Feigin F.V., 2007). Социальную значимость патологии придает и тот факт, что нелетальные сосудистые катастрофы головного мозга приводят, как правило, к стойкой нетрудоспособности, резкому снижению качества жизни и обуславливают значительные безвозвратные потери для экономики государств и, в том числе, Российской Федерации (Скворцова В.И. и соавт., 2004; Murray C.J. et al., 2010).

Широкий спектр усилий, который прикладывает общество на преодоление сложившейся драматической ситуации в области сосудистых катастроф, охватывает вопросы организации этапной специализированной медицинской помощи и оптимизации ресурсов для достижения максимального медицинского, социального и экономического эффекта; разработки мер профилактики и лечения, в том числе с привлечением достижений интервенционной медицины; исследование патогенетических основ формирования и закономерностей течения патологического процесса, определения ведущих детерминант, воздействие на которые смогло бы коренным образом пересмотреть вопросы таргетного воздействия на природу заболевания.

По современным представлениям, базирующимся главным образом на экспериментальных и эпидемиологических исследованиях, сосудистые заболевания центральной нервной системы имеют четкую генетическую предрасположенность (Jerard-Dunne P. et al., 2003; Bevan S., 2012). Проведенные многочисленные исследования генома, исследования с различными ассоциациями генов-кандидатов доказали, что ключевая роль в повышении риска развития ИИ принадлежит нарушениям липидного обмена, воспалению, расстройствам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, регуляции синтеза оксида азота, системы гемостаза и фибринолиза и заболеваний сердца. Независимыми факторами риска, кроме того, являются пол, возраст, низкий вес при рождении, а также расовая и национальная принадлежность (Dichgans M., 2005; Adibhatla R.M., Hatcher J., 2008).

Однако, оценка чувствительности и специфичности полиморфизма тех или иных генов в формировании ишемического инсульта существенно затруднена целым рядом обстоятельств, среди которых вариабельность подходов к генетическим исследованиям, полигенность самого заболевания с наличием множества фенотипических вариантов.

Проблема этнической составляющей в предрасположенности к формированию различных заболеваний, в том числе и сосудистых, широко обсуждается в научной периодике в последние годы. В частности, были проведены многочисленные исследования национальных особенностей формирования и течения нарушения мозгового кровообращения у представителей европейской, африканской, кавказской, американской рас (Gorelik P.B., 1998; Wu Q. et al., 2017). В нашей стране исследованы национальные особенности носительства полиморфизма генов-предикторов ишемического нарушения мозгового кровообращения у коренных жителей Алтая, некоторых финно-угорских народов, жителей Северного Кавказа (Сухова Д.Л. и соавт., 2006).

Упомянутые обстоятельства обусловили актуальность изучения некоторых клинико-лабораторных и генетических факторов, ассоциированных с нарушением мозгового кровообращения у представителей одного из коренных мордовских народов – эрзя.

Степень разработанности проблемы

Республика Мордовия является субъектом федерации с компактным проживанием трех этнических групп из семьи финно-угорских народов: эрзя, мокша и шокша, - в традиционной российской этнографии объединяемых общим этническим понятием мордва. В выборочных исследованиях, объектом которых являлось коренное население Республики Мордовия, изучены национальные особенности некоторых сосудистых заболеваний (Кузовенкова О.Н., 2011).

Так, в частности, в работе О.Н. Кузовенковой при исследовании модифицируемых факторов риска и генетической предрасположенности артериальной гипертензии было установлено, что для населения региона характерным является наибольший вклад таких факторов, как избыточная масса тела, повышенное потребление соли и воды, на фоне носительства неблагоприятного генотипа DD генов ACE и AT2R1. В работе Т.А. Усановой (2017) показаны национально-

обусловленные различия ответа на реабилитационные воздействия после перенесенного ИИ. Поскольку сосудистые заболевания развиваются в рамках единого клинико-патофизиологического континуума (Сергеева С.П., Савин А.А. и др., 2018; Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р., 2018) представляется целесообразным проведение исследований этнообусловленного генетического и клинического полиморфизма и при различных формах цереброваскулярной болезни.

Цель работы: на основе комплексного исследования особенностей факторов риска, клинического и генетического полиморфизма ишемического инсульта среди представителей коренного этноса Республики Мордовия обосновать стратегию профилактики и диагностики заболевания в регионе.

Задачи исследования

1. Провести исследование частоты встречаемости модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, генеалогических особенностей ишемического нарушения мозгового кровообращения с выделением групп риска развития заболевания.

2. Сравнительное изучение клинического полиморфизма ишемического нарушения мозгового кровообращения в группах пациентов – представителей мордвы эрзя и русской нации.

3. Осуществить анализ взаимосвязи между национальной принадлежностью пациентов с ишемическим инсультом и особенностями лабораторно-инструментальных результатов исследования.

4. Исследование частоты носительства полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (GPIIa) у представителей мордвы-эрзя с ишемическим инсультом.

5. Изучить частоту носительства полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) у представителей мордвы-эрзя с ишемическим инсультом.

6. Разработать стратегию профилактики развития ишемического нарушения мозгового кровообращения среди представителей коренного этноса, проживающих на территории Республики Мордовия, с учетом установленных клинических и генетических особенностей.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное сравнительное клинико-генетическое исследова-

дование клинического и генетического полиморфизма (по носительству ключевых генов – предикторов) ишемического нарушения мозгового кровообращения среди представителей одного из коренных этносов Республики Мордовия – мордвы-эрзя.

При сравнительном анализе особенностей модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития заболевания среди мордвы-эрзя и русских, проживающих в регионе, установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития ИИ в обеих группах являются наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца; малоподвижный образ жизни, нарушение ритма “сон - бодрствование”, отсутствие постоянного профилактического лечения. При этом значимые отличия получены в области вклада избыточной массы тела и курения у представителей эрзянской национальности в общую вероятность формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения. Также установлено, что среди здоровых мужчин-эрзя преобладает сочетание 3 и более факторов риска развития заболевания, тогда как в мужской популяции русских чаще встречается лишь один фактор.

При проведении генеалогического исследования нами подтверждена значимость АГ как наиболее значимой патологии, способствующей манифестации инфаркта мозга как у мужчин, так и у женщин независимо от этнической принадлежности пациентов, обоснована существенная роль наследственности в этиологии мозговых ишемий – при проведении генеалогического анализа показано важное значение генетической компоненты, а также полигенного наследования в развитии инфаркта мозга.

Установлены ключевые проявления клинического полиморфизма ИИ. Нами показано, что как среди русских пациентов, так и среди представителей мордовского этноса в структуре моторных расстройств преобладают гемипарезы, при этом координаторные расстройства достоверно чаще формируются у женщин в обеих клинических группах, но при этом у женщин-эрзя нарушения координации возникают чаще, чем у русских женщин. При изучении частоты формирования речевых нарушений среди пациентов в исследуемых группах показано преобладание их развития у русских у мужчин, тогда как среди пациентов, принадлежащих к мордвы-эрзя, – у женщин, причем, при сопоставлении вероятности изменений речевой функции у

женщин – представительниц русской и мордовской этнических групп, у женщин эрзя они формируются чаще. Также установлена сравнительно низкая частота поражения ЧМН у мужчин и женщин эрзянской этнической группы.

При анализе результатов лабораторно-инструментальных методов исследования впервые показано преобладание поражения вертебро-базиллярного бассейна у женщин, представительниц этноса эрзя, половые и этнические различия кровотока по брахоцефальным сосудам. При анализе половых и национальных различий нарушения липидного гомеостаза установлено, что в группе больных эрзя с инфарктом мозга дислипидемии у женщин определялись достоверно чаще, чем у мужчин, при этом у женщин этой национальности она проявлялась преимущественно гиперхолестеринемией и повышением уровня ЛПОНП. Для представителей мордовского этноса характерен более низкий уровень триглицеридов.

Проведенный анализ национальных особенностей носительства мутантных аллелей, а также гомо- и гетерозиготных генотипов полиморфизма *leu33pro* мутации гена *GP3a* и *glu298asp* мутации гена *eNOS*, их содержащих, позволил установить следующие особенности: в популяции здоровых эрзя накопление мутантных аллелей *C* гена тромбоцитарного рецептора фибриногена наблюдается с меньшей частотой, чем у здоровых русских, однако у мордвы эрзя преобладает накопление мутантного аллеля в гетерозиготных генотипах. Среди лиц, страдающих нарушением мозгового кровообращения, вероятность выявления аллеля *C* гена *GP3a* у мордвы-эрзя существенно выше, чем у русских, как выше и вероятность потенциально неблагоприятного гетерозиготного носительства генотипа *C/T*. При анализе полиморфизма гена эндотелиальной *NO*-синтазы установлено преобладание накопления мутантного аллеля *T* у русских, страдающих ишемическим инсультом, тогда как гетерозиготное носительство генотипа *G/T*, имеющего неблагоприятное прогностическое значение, преобладает у мордвы-эрзя.

Научно-практическая значимость работы

На основании проведенного исследования сформулированы положения региональной стратегии профилактики ишемического нарушения мозгового кровообращения с учетом национально обусловленных клинических и генетических характеристик заболевания.

Полученные результаты существенно дополнили современные представления

об этнических и региональных закономерностях возникновения, развития и течения цереброваскулярной болезни и ишемического нарушения мозгового кровообращения, в частности.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование по виду и форме представляло открытое, проспективное рандомизированное клиническое исследование. Методологические подходы, положенные в основу его реализации, включали клинико-лабораторные методы исследования пациентов с ишемическим нарушением мозгового кровообращения в соответствии с отраслевыми стандартами, регламентированными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №928н от 15.11.2012 г., а также ряд дополнительных исследований, в том числе здоровых добровольцев. В частности, было проведено: изучение клинико-anamnestических данных пациентов; выявление частоты встречаемости модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития сосудистых поражений ЦНС; проведение объективного осмотра лиц с нарушением мозгового кровообращения и оценка неврологического статуса; определение состояния кровотока по магистральным сосудам головы и шеи; исследование биохимических и количественных гематологических параметров периферической крови; определение локализации и объема поражения ткани головного мозга при проведении компьютерной томографии; клинико-генеалогическое и генетическое исследование полиморфизма генов GPIIa и eNOS. Исследование проводилось по принципу случай - контроль.

Связь диссертации с основными научными темами университета

Представленная диссертационная работа выполнялась в рамках второго Приоритетного направления развития федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (ПНР-2) «Фундаментальные и прикладные исследования в области финно-угроведения» в направлении мероприятия «Исследования проблем здоровья финно-угорских народов».

Основные положения диссертационного исследования широко внедрены на региональном уровне: в частности, в организационно-методическую работу Министерства здравоохранения Республики Мордовия, клиническую и организационно-

методическую работу Регионального сосудистого центра при ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4», в лечебную работу ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская клиническая больница».

Результаты диссертационного исследования используются в научно-исследовательской работе научных семинаров и учебном процессе кафедр нервных болезней и психиатрии с курсами медицинской генетики и нейрохирургии; генетики; амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения, анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва».

Положения, выносимые на защиту

1. Представителям этнической группы мордва-эрзя из большой национальной группы финно-угорских народов, присущ уникальный континуум ишемического нарушения мозгового кровообращения, обусловленный генетическим полиморфизмом основных генов-предикторов сосудистых заболеваний головного мозга и проявляющийся клиническим и параклиническим полиморфизмом, а также особенностями прогностического значения модифицируемых и немодифицируемых факторов риска.

2. Наибольшая вероятность формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения, установленная на основе отношения шансов, у представителей эрзянской этнической группы доказана при наличии следующих факторов (в порядке убывания): наличие немодифицируемых факторов риска (сердечно-сосудистые заболевания), носительство гетерозиготного генотипа С/Т гена тромбоцитарного фибриногенового рецептора, носительство гетерозиготного генотипа Т/Г гена эндотелиальной NO-синтазы, наличие модифицируемых факторов риска (курение, отсутствие постоянного профилактического лечения, нарушение режима дня и избыточная масса тела). С вероятностной точки зрения большое значение для представителей этноса эрзя имеют дислипидемия и клинический полиморфизм.

3. В основу современной стратегии профилактики и ранней диагностики ишемического нарушения мозгового кровообращения в Республике Мордовия должна быть положена профилактическая модель, учитывающая особенности стратификации коренного населения по факторам риска, клинический и генетический полиморфизм заболевания.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов и сформулированных выводов определяется: 1) корректностью построения исследования и разработанного дизайна; 2) определением репрезентативных выборок при расчете численности основных групп и групп сравнения; 3) неукоснительным следованием требованиям нормативных актов, а также критериям включения и исключения из исследования; 4) использованием в работе традиционных методик клинического исследования; 5) использованием результатов, полученных на сертифицированном, исправном и повременном оборудовании с применением расходных материалов известных фирм-производителей; 6) применением адекватных поставленным задачам методов статистической обработки и анализа результатов исследования.

Апробация результатов работы проведена на совместном на расширенном заседании кафедр нервных болезней и психиатрии Медицинского института и генетики факультета биологии и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», протокол №1 от 14.01.2019 г.

Результаты исследований докладывались на Научно-практических и образовательных семинарах «Современные аспекты молекулярно-генетической диагностики и фармакологической коррекции при цереброваскулярных заболеваниях» (Саранск, 2011), «Хроническая сердечная недостаточность» (Саранск, 2011), «Перспективы интеграции актуальных неврологических заболеваний» (Саранск, 2012), «Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации неврологических заболеваний» (Саранск, 2012), «От нейропротекции к нейропластичности» (Саранск, 2016), «Сложные вопросы профилактического применения ацетилсалициловой кислоты» (Саранск, 2016); на Национальных конгрессах «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2009, 2011, 2015); Республиканских междисциплинарных конференциях «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Саранск, 2013, 2014, 2015, 2016); Республиканских научно-практических конференциях «Актуальные вопросы детской и взрослой неврологии» (Саранск, 2016, 2017); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и соматоневрологии» (Пенза, 2016); Международных научно-практических конфе-

ренциях «Перспективы развития современной медицины» (Воронеж, 2016) и «Основные проблемы в медицине» (Волгоград, 2017) и Межрегиональной научно-практической конференции «Нейродегенеративные и наследственные заболевания нервной системы: диагностика, терапия, реабилитация» (Воронеж, 2017); Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2010, 2013).

Личный вклад автора

Автором лично проведена разработка основной идеи и гипотезы диссертационной работы, осуществлен детальный обзор и анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн работы, обоснованы критерии включения и исключения из него, оформлены протокол исследования и индивидуальные карты участника исследования. Лично автором выполнен отбор пациентов с ИИ и здоровых добровольцев, осмотр и оценка объективного статуса участников исследования. При деятельном участии автора выполнены фрагменты клинико-лабораторного этапа исследования. Автор лично проводил генеалогическое обследование пациентов, а также проведение молекулярно-генетического этапа работы. Автором лично проведена обработка результатов, сформулированы выводы. При активном участии автора подготовлены публикации по результатам работы. Лично автор подготовил рукопись диссертации и автореферата.

Публикации

По результатам диссертации опубликованы 18 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 1 статья опубликована в журнале, индексируемом международной системой цитирования Web of Science.

Объём и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав, в которых изложены результаты собственных исследований, заключения, изложения перспектив дальнейшего развития темы, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована двадцатью пятью рисунками и двадцатью девятью таблицами. Библиографический список содержит 186 работ, из которых 77 работы отечественных и 109 – иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало две фазы. Первая фаза – ретроспективная. Методом сплошного наблюдения был проведен ретроспективный анализ 500 историй болезни пациентов – жителей Республики Мордовия – с ишемическим нарушением мозгового кровообращения, госпитализированных по поводу заболевания в ГБУЗ РМ «Республиканский сосудистый центр» и Первичный сосудистый центр ГБУЗ РМ «Комсомольская межрайонная больница» за период времени с 2012 по 2014 годы. В рамках данной фазы была дана медико-социальная характеристика пациентов в зависимости от их национальной принадлежности, проанализированы анамнестические особенности, наличие модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития сосудистых катастроф.

Во второй фазе работы было проведено открытое, проспективное рандомизированное клиническое исследование. Основную группу составили 65 пациентов, принадлежащих к этносу мордва-эрзя с ишемическим инсультом (ИИ). 60 русских пациентов, впервые госпитализированных в медицинскую организацию по поводу ишемического НМК, составили группу сравнения. Были сформированы 2 контрольные группы: 61 пациент русской национальности и 63 человека – мордва-эрзя, у которых в процессе обследования признаков острой сосудистой патологии головного мозга обнаружено не было.

Критериями наличия ИИ было обнаружение симптомного инфаркта головного мозга по результатам компьютерной томографии (КТ), выполненной при поступлении в стационар или при необходимости – на 3-5 сутки. Патогенетический вариант инсульта определялся в соответствии с критериями TOAST с учетом клинической картины, результатов КТ и ультразвуковых методов исследования брахиоцефальных сосудов и сердца. В исследование включались больные с атеротромботическим подтипом ИИ.

Реализация мероприятий исследования во второй фазе включала клинко-лабораторное исследование пациентов с ИИ в соответствии с приказом №928н Минздрава России от 15.11.2012 г., а также ряд дополнительных исследований. В частности, было проведено: 1) *изучение клинко-анамнестических данных пациентов*; частоты встречаемости факторов риска развития ИИ с помощью специально

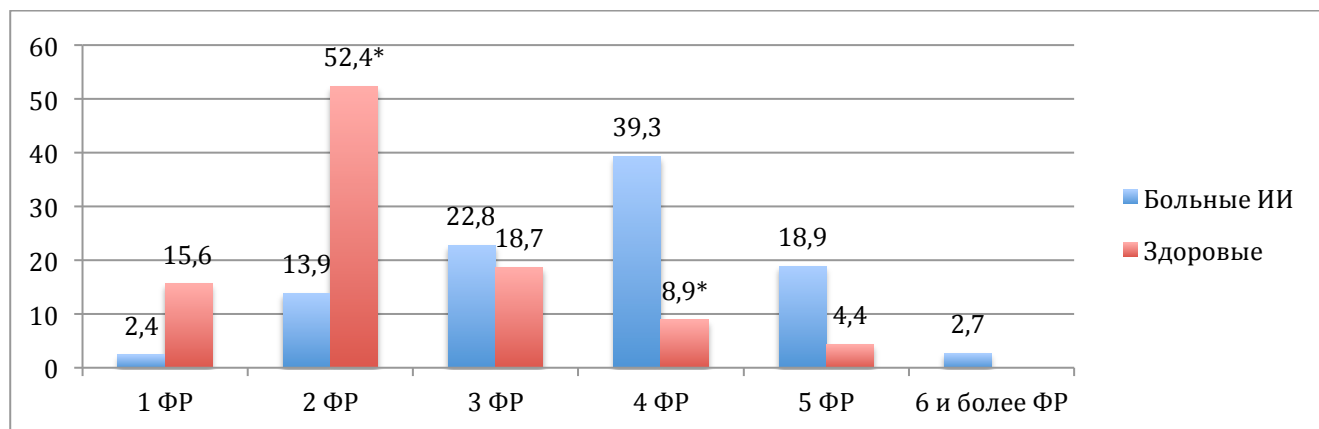
разработанных анкет; 2) *проведение объективного осмотра лиц с нарушением мозгового кровообращения и оценка неврологического статуса* при помощи шкалы NIHSS; 3) *атеросклероз брахиоцефальных и периферических артерий диагностировали с помощью ультразвукового дуплексного исследования*. Всем пациентам на 1-2-е сутки развития ИИ проводили дуплексное УЗИ брахиоцефальных артерий и сердца на аппарате экспертного класса General Electric Vivid 7 Pro (США). Для установления степени стеноза, проходимости сосудов, локализации сосудистого поражения применяли сканирование позвоночных, общих, внутренних и наружных сонных артерий, а также интра- и экстракраниальных отделов церебральных артерий; 4) *биохимическое исследование крови* проводили при помощи автоматического биохимического анализатора "Изера" (Медикал корпорейшн, США) и гематологического анализатора "Дреф - 3" того же производителя. У всех пациентов определяли уровень глюкозы крови, показатели гемостаза и липидного спектра (общий холестерин крови (ОХ), триглицериды (ТГ), ЛПВП, ЛПНП – β-липопротеиды), рассчитывали индекс атерогенности; 5) *определение локализации и объема поражения ткани головного мозга при проведении компьютерной томографии* на аппарате Optima CT 660 64-срезы, (производство "General Electric" США) по программе Sequence, толщина выделяемого слоя и шаг стола: 10 мм – для поверхностных отделов супратенториально, 5 мм – для более базальных отделов, для задней черепной ямки – 3 мм. Параметры томографии 130 кВ, 240 mAs, время сканирования 3 секунды. Матрица изображения 512 x 512; 6) *клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов GPIIa и Glu298Asp*. У всех пациентов проведено изучение семейного анамнеза по ССЗ. Молекулярно-генетический раздел исследования проводился на базе лаборатории Научно-технического центра «ДНК-диагностики и геномных исследований» ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». Методом ДНК-гибридизации и амплификации оценивали частоту встречаемости полиморфизма leu33pro мутации гена GPIIa и glu298asp мутации гена eNOS в основных и контрольных группах.

На заключительном этапе диссертационного проекта была проведена математическая и статистическая обработка результатов исследования методами вариационной статистики с использованием лицензионного пакета программ по статистике SPSS и BioStat.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нашего исследования мы изучили связь между отдельными факторами риска, а также генеалогическими особенностями в популяции мордвы-эрзя и развитием ИИ. Нами были проанализированы частоты выявляемости АГ, ХСН, ИБС, курения, малоподвижного образа жизни, нарушения ритма “сон-бодрствование”, отсутствия постоянного профилактического лечения, частых стрессов, избыточной массы тела. Определяли такие факторы риска, как: нарушения сердечного ритма в анамнезе, инсульты в анамнезе, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, злоупотребление алкоголем, СД, ИМ в анамнезе.

В ходе анализа выявлены достоверные различия (критерий «Хи-квадрат», $p \leq 0,05$) между группами мужчин и женщин по таким показателям, как курение и злоупотребление алкоголем, независимо от этнической принадлежности. Кроме того, в группе больных эрзя у мужчин достоверно чаще (критерий «Хи-квадрат», $p \leq 0,05$), чем у женщин, в анамнезе определяются перенесенные инсульты. Среди пациентов с ИИ основной группы и группы сравнения не было ни одного пациента, у которого бы отсутствовали факторы риска вообще. Наиболее типичной ситуацией являлось выявление множественного риска (рис. 1).



Примечание: * - различия при сравнении с группой «Больные ИИ» статистически достоверно при $p < 0,05$ (критерий «Хи-квадрат»)

Рисунок 1 – Частота выявления сочетаний факторов риска у пациентов с ишемическим инсультом и здоровых лиц (в % от общего объема группы)

Наличие одного фактора риска развития ИИ установили лишь у 2,4% лиц. Наиболее типичной для пациентов указанной группы является сочетание 3, 4 или 5 факторов риска одновременно. Следует подчеркнуть, что здоровые лица также не лишены факторов риска формирования сосудистой катастрофы, однако вероятность

выявления комбинаций нескольких факторов одновременно смещена в сторону сочетания 1-2 факторов риска. Статистически значимые различия по частоте сочетания факторов риска между здоровыми людьми обеих национальностей и лицами с нарушением мозгового кровообращения установлены в группах 2 ФР и 4 ФР.

Мы также проанализировали частоту сочетания факторов риска развития ИИ в зависимости от национальности (таблица 1). У русских пациентов достоверно чаще выявляется 1 фактор риска, тогда как сочетание 2 факторов риска более характерно для представителей эрзянской национальной группы. Что же касается вариативности комбинаций факторов при сравнении групп здоровых и больных обследованных лиц, нами выявлены значимые различия между здоровыми и больными русскими (1 фактор риска чаще встречается у здоровых), тогда как сочетание 3 факторов риска более свойственны представителям эрзя с ИИ, чем здоровым лицам той же национальности.

С использованием метода множественной регрессии мы проанализировали силу связи между развитием ИИ и наиболее значимыми факторами риска, определенными у представителей мордвы-эрзя и русских пациентов (рис. 2).

Таблица 1 – Частота сочетаний факторов риска (ФР) ишемического инсульта в зависимости от национальной принадлежности исследуемых лиц (в % от общего объема группы)

Национальность	1 ФР	2 ФР	3 ФР	4 ФР	5 ФР	6 и >ФР
Пациенты с ишемическим инсультом						
Эрзя	4,2	39,3	46,1	6,3	2,2	1,7
Русские	6,4	35,2	47,2	9,5	1,7	0
Здоровые лица						
Эрзя	18,7	58,7	17,3 ^А	5,3	0	0
Русские	31,2 ^{А*}	37,3*	20,6	10,9	0	0

Примечание: * - различия при сравнении с лицами эрзянской национальности статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий «Хи-квадрат»); ^А - различия при сравнении с пациентами с ишемическим инсультом статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий «Хи-квадрат»)

Сравнительная оценка роли факторов риска в формировании ИИ показала, что среди лиц русской национальности наибольшая роль принадлежит наличию ССЗ ($B=0,284$, $p=0,002$); нарушению ритма “сон-бодрствование” ($B=0,267$, $p=0,016$), малоподвижному образу жизни ($B=0,215$, $P=0,024$) и отсутствию постоянного профилактического лечения ($B=0,193$, $P=0,038$). Курение ($B=0,178$, $P=0,047$) и

частые стрессы ($B=0,185$, $P=0,042$) замыкали лидирующую группу факторов риска. В эрзянской этнической группе наибольший вклад в формирование ИИ вносят: с наибольшей силой связи – наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы ($B=0,291$, $p=0,001$), малоподвижный образ жизни ($B=0,264$, $p=0,003$), нарушение ритма “сон-бодрствование” ($B=0,237$, $p=0,012$). На втором месте условно можно расположить отсутствие постоянного профилактического лечения ($B=0,208$, $p=0,021$), избыточную массу тела ($B=0,184$, $p=0,033$) и курение ($B=0,165$, $p=0,049$) (рис. 2).

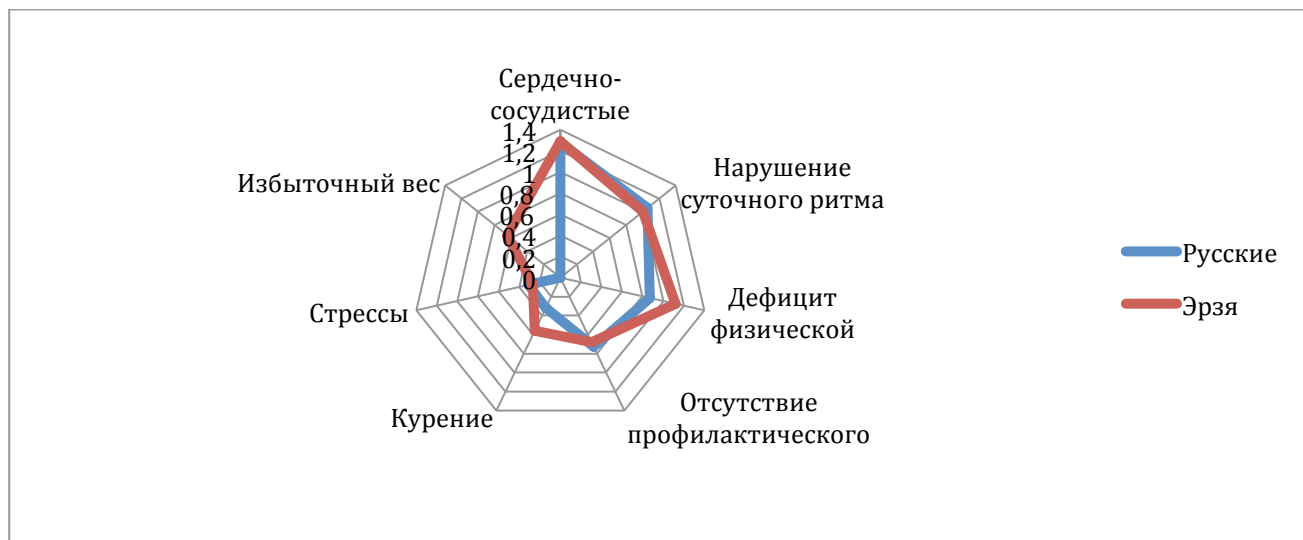


Рисунок 2 – Сравнение значимости (по силе влияния) отдельных факторов риска на развитие ишемического инсульта в зависимости от национальной принадлежности

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска развития ИИ в обеих группах являются наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы: ГБ, ХСН, ИБС; малоподвижный образ жизни, нарушение ритма “сон - бодрствование”, отсутствие профилактического лечения. При этом значимые отличия получены в области вклада избыточной массы тела и курения у представителей эрзя в общую вероятность формирования ИИ.

При проведении генеалогического раздела исследования нами подтверждена значимость АГ как наиболее важной патологии, способствующей манифестации ИИ как у мужчин, так и у женщин независимо от этнической принадлежности пациентов, обоснована существенная роль наследственности в этиологии мозговых ишемий – при проведении генеалогического анализа показано важное значение генетической компоненты в развитии ИИ, а также полигенное наследование и важность продолжения молекулярно-генетических исследований в популяции.

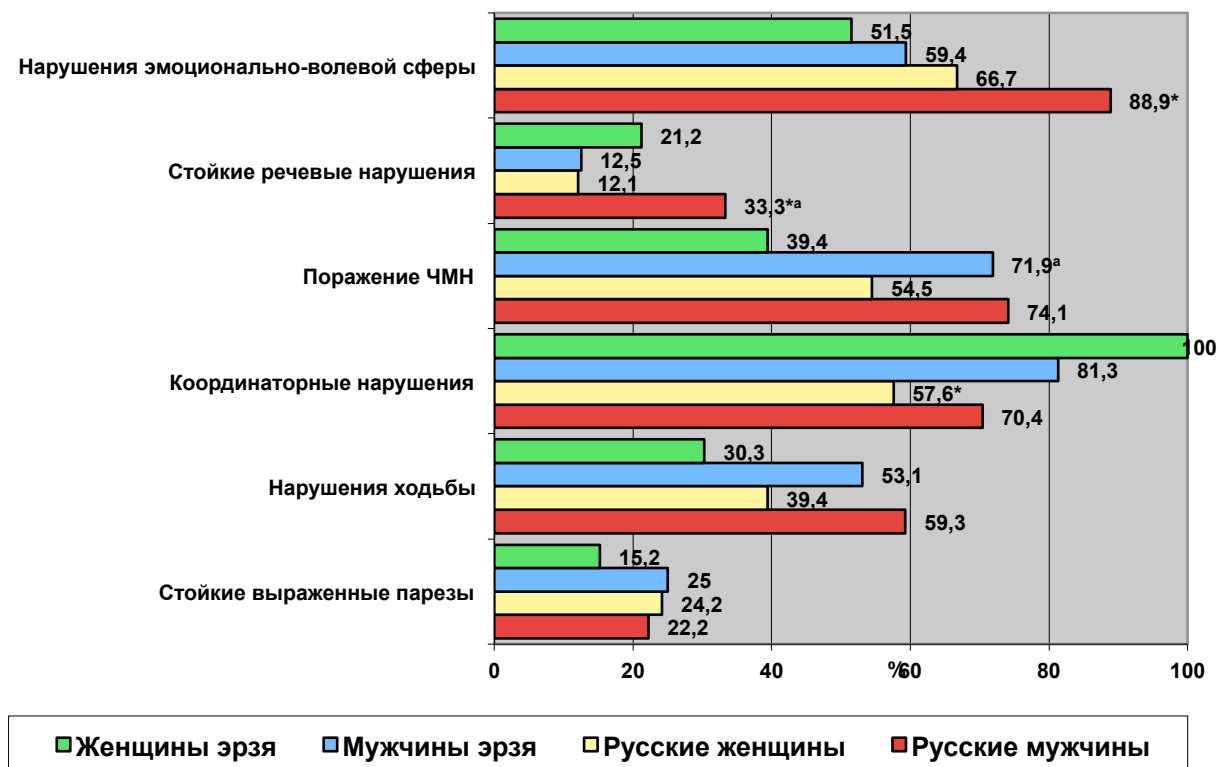
На следующем этапе нашего исследования провели анализ полиморфизма клинических проявлений ИИ (рис. 3), а также результатов дополнительных методов исследования в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Нами не установлено половых или национальных особенностей дебюта заболевания в регионе. При анализе частоты возникновения и глубины двигательных нарушений также не было получено доказательств наличия национальных особенностей их возникновения, как не было отмечено разницы в вероятности формирования анизорефлексии. При этом обращает на себя внимание тот факт, что как среди русских пациентов, так и среди представителей мордовского этноса в структуре моторных расстройств преобладают гемипарезы. При исследовании нарушений координации у пациентов с ИИ мы установили, что они достоверно чаще формируются у женщин в обеих клинических группах, но при этом у женщин-эрзя нарушения координации возникают чаще, чем у русских женщин.

Важнейшим клиническим проявлением ИИ является поражение ЧМН, определяющих клиническую картину, тяжесть течения заболевания, реабилитационный потенциал пациентов. Несмотря на то, что вероятность поражения ЧМН не имела межгрупповых различий, мы установили тенденцию к снижению частоты их поражения у представителей мордовского этноса. Нами получены интересные результаты при изучении частоты формирования речевых нарушений среди пациентов в исследуемых группах: у русских речевые нарушения чаще формируются у мужчин, тогда как у мордвы-эрзя – у женщин, причем, при сопоставлении вероятности изменений речевой функции у женщин – представительниц русской и мордовской этнических групп, у женщин-эрзя они формируются чаще.

При анализе результатов использования лабораторных и инструментальных методов исследования установлены как половые, так и этнические различия. Последние, главным образом, проявляются в преобладании поражения вертебро-базиллярного бассейна у женщин эрзя.

При анализе половых и национальных различий нарушения липидного гомеостаза мы установили, что в группе больных эрзя с ИИ дислипидемии у женщин определялись достоверно чаще, чем у мужчин, также у женщин чаще встречалась гиперхолестеринемия и повышение уровня ЛПОНП. В группе русских пациентов с ИИ у женщин достоверно чаще, чем у мужчин индекс атерогенности превышал

норму. Повышение уровня триглицеридов крови чаще встречалось у русских больных, чем у больных эрзя.



Примечания: * - различия при сравнении с группой русских пациентов достоверны при $p < 0,05$; ^a – различия, при сравнении с группой женщин достоверны при $p < 0,05$ (критерий «хи-квадрат»)

Рисунок 3 – Нарушение различных функций у при оценке неврологического статуса пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от национальной и половой принадлежности

Тромбоцитарные рецепторы фибриногена играют ключевую интегрирующую роль в процессе первичного гемостаза, поскольку регулируют агрегацию тромбоцитов и формирование стабильного тромба в результате повреждения сосудистой стенки. Важнейшим геном-предиктором, определяющим высокий риск формирования ИИ, является ген фермента эндотелиальной NO-синтазы. На завершающем этапе нашей работы оценили частоту встречаемости полиморфизма leu33pro мутации гена GPIIa и glu298asp мутации гена eNOS в популяции мордвы-эрзя с ИИ в сравнительном исследовании со здоровыми представителями указанной этнической группы, а также русскими пациентами (таблица 2).

Проведенный анализ национальных особенностей носительства мутантных аллелей, а также гомо- и гетерозиготных генотипов, позволил установить следующие особенности: во-первых, в популяции здоровых эрзя накопление мутантных

аллелей С гена GP3A наблюдается с меньшей частотой, чем у здоровых русских, однако при отсутствии различий в частоте гомозиготного носительства как мутантного, так и нормального аллелей, у эрзя преобладает накопление мутантного аллеля в гетерозиготных генотипах.

Таблица 2 – Частота носительства мутантного аллеля генов GP3A и eNOS в генотипах обследованных русских и мордвы-эрзя с нарушением мозгового кровообращения

Аллели и генотипы	Эрзя с ИИ (n=65)	Русские с ИИ (n=58)	p при сравнении частот
GP 3 a			
Аллели, n (%)			
T	61 (93,9%)	55 (94,8%)	
C	44 (67,7%)	16 (27,6%)*	$p = 0,0001$
Генотипы, n (%)			
T/T	21 (32,3%)	42 (72,4%)*	$p = 0,0001$
T/C	40 (61,5%)	13 (22,4%)*	$p = 0,0001$
C/C	4 (6,2%)	3 (5,2%)	
eNOS			
Аллели, n (%)			
G	56 (86,2%)	54 (93,1%)	
T	31 (47,7%)	41 (69%)	$p = 0,0238$
Генотипы, n (%)			
G/G	34 (52,3%)	19 (32,2%)	$p = 0,0238$
G/T	22 (33,85%)	36 (59,3%)	$p = 0,0069$
T/T	9 (13,85%)	5 (8,5%)	

Примечание: * - различия при межгрупповом сравнении достоверны (критерий «Хи-квадрат»)

Среди лиц с ИИ, вероятность выявления аллеля С гена GP3A у мордвы эрзя существенно выше, чем у русских, как выше и вероятность потенциально неблагоприятного гетерозиготного носительства генотипа С/Т.

При анализе полиморфизма гена NO-синтазы на фоне отсутствия национальных особенностей носительства патологических аллелей у здоровых лиц, мы установили преобладание накопления мутантного аллеля Т у русских с ИИ, тогда как гетерозиготное носительство генотипа G/Т, имеющего неблагоприятное прогностическое значение, преобладает у мордвы-эрзя.

Для сравнительного изучения вклада основных изученных нами факторов в

формирование ИИ в том числе и в связи с национальной принадлежностью пациентов, использовали метод расчета соотношения шансов (рис. 4).

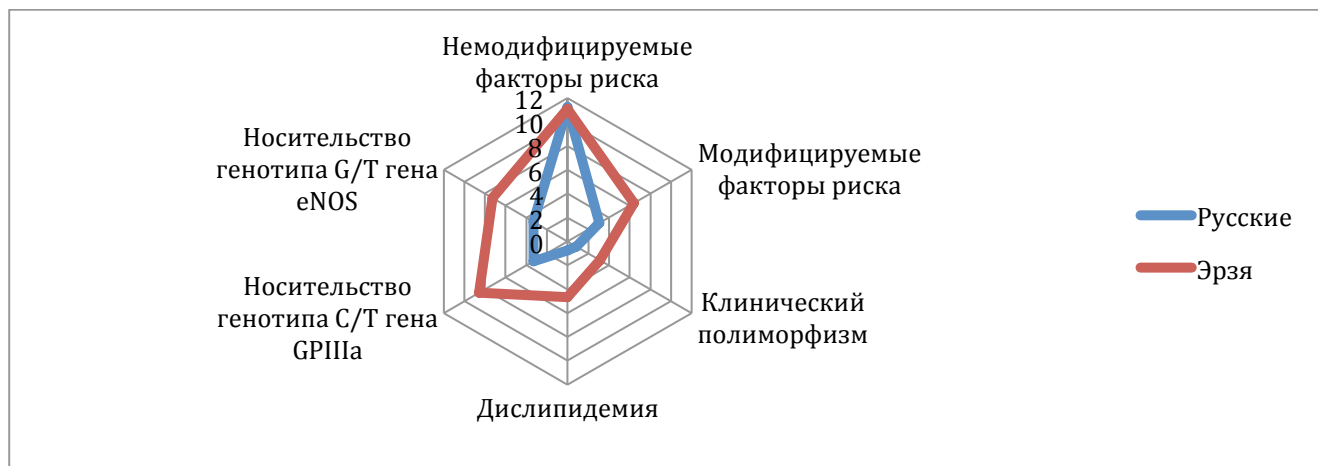


Рисунок 4 – Анализ шансов развития ишемического нарушения мозгового кровообращения у жителей Республики Мордовия в зависимости от их национальной принадлежности

Наибольшая вероятность формирования ИИ у представителей эрзя доказана при наличии следующих факторов (в порядке убывания): наличие немодифицируемых факторов риска (ССЗ), носительство гетерозиготного генотипа С/Т гена GPlIa, носительство гетерозиготного генотипа Т/Г гена eNOS, наличие модифицируемых факторов риска (курение, отсутствие постоянного профилактического лечения, нарушение режима дня и избыточная масса тела). С вероятностной точки зрения для представителей эрзя имеют значение дислипидемия и клинический полиморфизм. С данной точки зрения, вклад отдельных групп факторов в общий риск развития ИИ у русских выглядит иначе и определяется, помимо наличия ССЗ, модифицируемыми факторами риска и гетерозиготным носительством гена GPlIa.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что представителям мордва-эрзя присущ уникальный континуум ИИ, обусловленный генетическим полиморфизмом основных генов-предикторов сосудистых заболеваний головного мозга и проявляющийся клиническим и параклиническим полиморфизмом, а также особенностями прогностического значения модифицируемых и немодифицируемых факторов риска.

ВЫВОДЫ

1. В сравнительном анализе факторов риска развития ИИ среди мордвы-эрзя и русских, проживающих в Республике Мордовия значимые отличия получены в области вклада избыточной массы тела и курения у представителей эрзянской

национальности в общую вероятность формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения. Также установлено, что среди здоровых мужчин-эрзя преобладает сочетание 3 и более факторов риска развития заболевания, тогда как в мужской популяции русских чаще встречается лишь один фактор риска.

2. При проведении генеалогического исследования подтверждена роль АГ как наиболее значимой патологии, способствующей манифестации инфаркта мозга как у мужчин, так и у женщин независимо от этнической принадлежности пациентов в регионе, обоснована существенная роль полигенного наследования в развитии инфаркта мозга.

3. Как среди русских пациентов, так и среди представителей мордовского этноса в структуре моторных расстройств преобладают гемипарезы; координаторные расстройства достоверно чаще формируются у женщин в обеих клинических группах с преобладанием их развития у женщин-эрзя. Речевые нарушения формируются чаще у русских мужчин, тогда как среди коренных жителей – у эрзянских женщин. По сравнению с русскими пациентами установлена достоверно низкая частота поражения ЧМН у мужчин и женщин эрзянской этнической группы.

4. В структуре локализации патологического процесса показано преобладание поражения вертебро-базиллярного бассейна у женщин эрзя. У пациентов эрзя с ИИ дислипидемии у женщин определялись достоверно чаще, чем у мужчин, при этом у женщин этой национальности нарушение липидного обмена проявлялось преимущественно гиперхолестеринемией и повышением уровня ЛПОНП. Для представителей мордовского этноса характерен более низкий уровень триглицеридов.

5. В популяции здоровых эрзя накопление мутантных аллелей С гена тромбозитарного рецептора фибриногена наблюдается с меньшей частотой, чем у здоровых русских, однако у мордвы эрзя преобладает накопление мутантного аллеля в гетерозиготных генотипах. У лиц с ИИ вероятность выявления аллеля С гена GPIIb у мордвы-эрзя выше, чем у русских, как выше и вероятность потенциально неблагоприятного гетерозиготного носительства генотипа С/Т.

6. При анализе полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы установлено преобладание накопления мутантного аллеля Т у русских, страдающих ИИ, тогда как гетерозиготное носительство генотипа G/Т, имеющего неблагоприятное прогностическое значение, преобладает у мордвы-эрзя.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработка региональной программы профилактики ИИ должна основываться на преобладании отдельных факторов риска и / или их сочетаний в каждой национальной группе, проживающей на территории Республики Мордовия, с учетом возрастных и гендерных факторов.

2. Учитывая высокую распространенность сочетания нескольких факторов риска в популяции мордвы-эрзя необходимо разработать и внедрить республиканскую программу управления факторами риска, объединяющую органы управления здравоохранением, медицинские, образовательные, спортивно-оздоровительные организации, в том числе центры здоровья.

3. С целью эффективной профилактики и своевременной диагностики повторных ИИ необходимо сформировать национальный регистр пациентов с нарушением мозгового кровообращения.

4. Данные о распространенности и сочетании факторов риска развития ИИ позволят разработать профилактические траектории и тем самым позволят реализовать на уровне региона персонализированный подход к пациентам с учетом индивидуального риска заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузнецова, Т.Ю. Факторы риска развития ишемического инсульта / Т.Ю. Кузнецова, А.В. Перепелов, Н.В. Дорогов // Медицинские проблемы жизнедеятельности организма в норме, патологии и эксперименте: материалы XXXVII научной конференции «Огаревские чтения» Медицинского института Мордовского госуниверситета. Вып. 9. – Саранск: Референт, 2008. – С. 123-125.

2. Кузнецова, Т.Ю. Некоторые аспекты ишемических инсультов и перспективы их решения / Т.Ю. Кузнецова, А.В. Перепелов, В.А. Кузнецова // Международный журнал по иммунореабилитации. – 2009. – Т. 11, №1. – С. 74-75.

3. Кузнецова, Т.Ю. Определение молекулярно-генетических маркеров ишемических инсультов – одно из важнейших направлений доклинической профилактики / Т.Ю. Кузнецова, В.А. Трофимов, А.В. Перепелов // Медицинские проблемы жизнедеятельности организма в норме, патологии и эксперименте: материалы XXXVIII научной конференции «Огаревские чтения» Медицинского института Мордовского госуниверситета. Вып. 11. – Саранск: Референт, 2009. – С. 35-36.

4. Кузнецова, Т.Ю. Клинико-генетические аспекты ишемического инсульта / Т.Ю. Куз-

- нецова, А.А. Фирсов, А.В. Перепелов, В.А. Кузнецова // Человек и лекарство: сборник материалов XVII Российского национального конгресса. – Москва, 2010. – С. 656.
5. Кузнецова, Т.Ю. Исследование полиморфизма гена GРIШа в совокупности с модифицируемыми факторами риска развития ишемического инсульта (по материалам Мордовского Регионального Сосудистого Центра) / Т.Ю. Кузнецова, А.А. Фирсов, В.А. Кузнецова // Мат. научно-практической конференции. – Пенза, 2012. – С. 111-115.
6. Кузнецова, Т.Ю. Изучение липидного спектра у больных ишемическим инсультом в различных этнических группах Республики Мордовия / Т.Ю. Кузнецова, В.А. Трофимов, А.А. Фирсов // Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации неврологических заболеваний: материалы региональной научно-практической конференции. – Саранск, 2012. – С.
7. Фирсов, А.А. Динамика когнитивных нарушений при их коррекции препаратом Проноран у больных дисциркуляторной энцефалопатией / А.А. Фирсов, Т.А. Усанова, Т.Ю. Кузнецова // Человек и лекарство: сборник материалов XX Российского национального конгресса. – Москва: Изд-во ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2013. – С. 163.
8. Кузнецова, Т.Ю. Анализ склонности к гиперкоагуляции больных с ишемическим инсультом в различных этнических группах Республики Мордовия. Изменения степени зависимости от посторонней помощи больных с ишемическим инсультом / Т.Ю. Кузнецова, Д.А. Амелькин, В.А. Кузнецова // Nexus Medicus: материалы международного курса. – Ульяновск, 2013. – С. 170.
9. Кузнецова, Т.Ю. Роль генетической предрасположенности в инсульте / Т.Ю. Кузнецова, А.А. Фирсов // **Медицинский альманах**. – 2013. – Т. 25, №1. – С. 109-112.
10. Кузнецова, Т.Ю. Генетические особенности ишемического инсульта в различных этнических группах, проживающих на территории Республики Мордовия / Т.Ю. Кузнецова // **Фундаментальные исследования**. – 2014. – №7. – С. 980-982.
11. Кузнецова, Т.Ю. Особенности ишемического инсульта у представителей одной из этнических групп, проживающих на территории Республики Мордовия / Т.Ю. Кузнецова // **Медицинский альманах**. – 2014. – Т. 33, №3. – С. 42-45.
12. Кузнецова, Т.Ю. Особенности нарушений липидного обмена у больных ишемическим инсультом, проживающих на территории Республики Мордовия / Т.Ю. Кузнецова, А.А. Фирсов, Д.А. Амелькин // Актуальные вопросы и перспективы развития медицины: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Омск, 2014. – С. 81-83.
13. Кузнецова, Т.Ю. Особенности нарушений процессов свертывания крови у больных инфарктом мозга, проживающих на территории Республики Мордовия / Т.Ю. Кузнецова, В.А. Кузнецова // Теоретические и прикладные аспекты современной науки: сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции под общ. ред. М.Г.

Петровой. – Белгород: ИП «Белгород» НИУ «БелГУ», 2014. – С. 222-225.

14. Кузнецова, Т.Ю. Патологические изменения брахиоцефальных артерий у жителей г. Саранска с инфарктом мозга / Т.Ю. Кузнецова, В.А. Кузнецова // Проблемы медицины в современных условиях: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Казань, 2015. – С. 62-64.

15. Кузнецова, Т.Ю. Исследование первичной профилактики, проводимой на догоспитальном этапе у пациентов с ишемическим инсультом, проживающих в городе Саранске (по данным неврологического отделения ГБУЗ РМ МРКБ) / Т.Ю. Кузнецова, В.А. Кузнецова, С.В. Кирюхина // Перспективы развития современной медицины: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Воронеж, 2016. – С. 90-92.

16. Кузнецова, Т.Ю. Дифференциальная диагностика острых нарушений мозгового кровообращения и паралича Тодда (описание клинического случая) / Т.Ю. Кузнецова, В.А. Кузнецова // Основные проблемы в современной медицине: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Волгоград, 2017. – С. 27-28.

17. Кузнецова, Т.Ю. Роль полиморфизма генов GRPA и eNOS в патогенезе ишемического инсульта популяции народа эрзя, проживающей на территории Республики Мордовия / Т.Ю. Кузнецова, В.А. Трофимов, П.Р. Камчатнов // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2018. – № 12. – Вып. 2. – С. 32-26.

18. Кузнецова, Т.Ю. Дифференциальная диагностика транзиторной ишемической атаки в вертебробазиллярном бассейне с осложнениями сахарного диабета 2 типа (описание клинических случаев) / Т.Ю. Кузнецова, В.А. Кузнецова // Актуальные вопросы и перспективы развития медицины: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Омск, 2018. – С. 32-34.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧМН – черепно-мозговые нервы