

гастроентерологічно захворюваності в Україні // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3-8.

7. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. –

2002. – № 2. – С. 6-15.

8. Харченко Н.В., Родонезская Е.В. Современные взгляды на проблему алкогольной болезни // Сучасна гастроентерол. – 2004. – № 4 (18). – С. 5-12.

Якубова М.М.

ОСОБЛИВОСТІ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ FII, FV, MTHFR

Ташкентська Медична Академія, Республіканський науковий центр екстрено медично допомоги, Узбекистан

ОСОБЛИВОСТІ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ FII, FV, MTHFR – Вивчені клініко-молекулярно-генетичні аспекти ускладнених форм ішемічного інсульту у осіб узбецької національності залежно від поліморфізму генів FII, FV, MTHFR та х поєднань у 140 хворих (80 – чоловіків і 60 – жінок) в гострому періоді захворювання (при групі контролю – 54 людини без цереброваскулярної патології). Аналіз результатів показав, що найчастіше зустрічаються такі ускладнені форми ішемічного інсульту: порушення функції внутрішніх органів, зміна властивостей реології крові, рідше – нейрогуморальні, інфекційно-запальні, церебральні, нейродинамічні, рідко – нейродистрофічні ускладнення; у всіх ускладнених формах ішемічного інсульту зустрічаються мутації генів FV, FII і MTHFR, особливо часто в таких ускладнених формах, як зміна властивостей реології крові, порушення функцій внутрішніх органів; поліморфізм генів FV і FII може бути чинником ряду змін властивостей реології крові при ішемічному інсульті у осіб узбецької національності.

ОСОБЕННОСТИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ FII, FV, MTHFR – Изучены клинико-молекулярно-генетические аспекты осложненных форм ишемического инсульта у лиц узбекской национальности в зависимости от полиморфизма генов FII, FV, MTHFR и их сочетаний у 140 больных (80 – мужчин и 60 – женщин) в остром периоде заболевания (при группе контроля – 54 человека, не страдающих цереброваскулярной патологией). Анализ результатов показал, что наиболее часто встречаются следующие осложненные формы ишемического инсульта: нарушение функции внутренних органов, изменение реологических свойств крови, реже – нейрогуморальные, инфекционно-воспалительные, церебральные, нейродинамические, редко – нейродистрофические осложнения; во всех осложненных формах ишемического инсульта встречаются мутации генов FV, FII и MTHFR, особенно часто в таких осложненных формах как изменение реологических свойств крови, нарушение функции внутренних органов; полиморфизм генов FV и FII может быть фактором риска изменений реологических свойств крови при ишемическом инсульте у лиц узбекской национальности.

SOME PECULIARITIES OF COMPLICATED FORMS OF ISCHEMIC STROKE IN RELATION TO GENE POLYMORPHISM FII, FV, MTHFR – There were studied clinical, molecular and genetic aspects of complicated forms of ischemic stroke in people of Uzbek nationality in relation to gene polymorphism FII, FV, MTHFR and their combinations in 140 patients (80 males and 60 females) in the acute period of disease (control group consisted of 54 people without cerebrovascular pathology). Analysis of the results showed that the most common complicated forms of ischemic stroke include disturbance of visceral organ functions, change of blood rheological characteristics changes, and such less frequent forms as neurohumoral, infectious-inflammatory, cerebral, neurodynamic and rare forms – neurodystrophic complications; the mutation of genes FV, FII and MTHFR occur in all complicated forms of ischemic strokes, particularly frequently in such complicated forms as change of blood rheological characteristics, disturbance of visceral organ functions; polymorphism of genes FV and FII may be risk factors of blood rheological changes in ischemic stroke in people of Uzbek nationality.

Ключові слова: ішемічний інсульт, ускладнення, генетика, поліморфізм.

Ключевые слова: ишемический инсульт, осложнения, генетика, полиморфизм.

Key words: ischemic stroke, complications, genetics, polymorphism.

ВСТУП Важкий перебіг і причини смерті від інсульту залежать від ускладнень інсульту. Хоча багато відомо про етіопатогенез, клініку інсульту, досі немає єдино думки і

загальноприйнято класифікації ускладнень інсульту [1, 4, 5]. Серед чинників ризику інсульту важливу роль відіграють спадковий фактор, близнюковий чинник, генні мутації. Виділено більше 30 генів-кандидатів ішемічного інсульту [2, 3, 6, 7, 8]. З них найбільш достовірні результати показують ген протромбіну (2-й фактор згортання крові; FII), ген 5-го фактора згортання крові (Лейденська мутація; FV) і ген метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Проте поліморфізм генів FII, FV і MTHFR у хворих узбецької популяції з інсультом не вивчений.

Мета дослідження: вивчення клініко-молекулярно-генетичних аспектів ускладнених форм ішемічного інсульту у осіб узбецької національності залежно від поліморфізму генів FII, FV, MTHFR та х поєднань.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ Досліджували 140 хворих узбецької національності (80 – чоловіків і 60 – жінок) з ішемічним інсультом в гострому періоді захворювання. Групу контролю склали 54 особи узбецької національності (28 – чоловіків і 26 – жінок), відповідного віку без цереброваскулярної патології, які не перебувають в родинних зв'язках між собою. Заздалегідь всі хворі були обстежені для встановлення верифікації діагнозу ішемічний інсульт. До обстеження включено дослідження клінічного і неврологічного статусу, лабораторні дослідження (загальноклінічні і біохімічні), КТ головного мозку і УЗДГ і/або Полілексне сканування магістральних артерій голови. Матеріалом для забору ДНК була венозна кров з літково вени об'ємом 1 мл. Виділення ДНК з цільно крові здійснювали набором реагентів Diatom DNA Prep 200 (виробництво "ТОВ Лабораторія Ізоген, Росія"). Мутації генів FII, FV і MTHFR визначали методом полімеразно ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР-аналіз проводили з використанням набору реагентів для ПЛР ампліфікації ДНК (виробництво "ТОВ Центр молекулярно генетики, лабораторія ДНК-діагностики ГУ МГНЦ РАМН, Росія"). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за стандартними програмами з пакету аналізу (набору засобів аналізу даних) "Microsoft Excel-2003", використовуючи показники науково-доказової медицини.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Аналіз результатів дослідження показав, що всього мутації генів FII, FV, MTHFR виявлено у 110 (78%) хворих на ішемічний інсульт, при контролі – 11(20 %) ($\chi^2=53,79$ і $P=0,0005$) (табл.1).

За даними таблиці 1, частіше зустрічаються гетерозиготні поліморфізми C677T і A1258C гена MTHFR, ніж гомозиготні варіанти T677T і C1258C гена MTHFR й гетерозиготні генотипи FII G20210A і FV G1691A. Відносний ризик розвитку ішемічного інсульту у хворих з мутаціями підвищений при поліморфізмі генів FII і FV в 4-5 раз, при мутаціях гена MTHFR – 1,5-2,4 раза, при комбінації генотипів "FII G20210A+FV G1691A" і "C677T+A1258C" гена MTHFR, відповідно, в 2,31 і 2,44 раза.

Таблиця 1. Частота зустрічальності поліморфізмів генів FII, FV, MTHFR та їх поєднань у хворих на ішемічний інсульт узбецької національності

Показник	N	Ген FV	Ген FII	Ген MTHFR T67T	Ген MTHFR C677T	Ген MTHFR C125C	Ген MTHFR A125C	Поєднання C677T A125C	Поєднання FII+FV
N	110/140	26(19)	22(15)	16(11)	53(38)	18(13)	37(26)	19(14)	12(9)
K	11/54	2(4)	2(4)	4(7)	11(20)	4(7)	9(17)	3(5,5)	2(4)
Chi ² P=	53,79 P=0,0005	5,82* P=0,01	4,14* P=0,04	0,32 P=0,57	4,63* P=0,03	0,67 P=0,41	1,55 P=0,21	1,76 P=0,18	0,75 P=0,38
RR	14,33*	5,01*	4,24*	1,54*	1,86*	1,73*	1,6*	2,44*	2,31*
ДІ	6,22-33,73	1,25-30,4 2	1,04-25,8 7	0,52-5,36	1,05-3,57	0,5-5,95	0,81-3,38	0,73-10,2 3	0,52-14,8 4

Примітка тут і в таблицях 1, 2: N – всього хворих; K – контроль; Chi² – розподіли Пірсона (хи-квадрат); P – рівень значущості; RR – показник відносно ризику; ДІ – межі 95 % довірчого інтервалу, в дужках показаний процентний показник; * – достовірні показники і високі показники відносно ризику.

Аналіз отриманих результатів дослідження показав, що залежно від клініки, патогенезу і патоморфології, у 135 (96%) (Chi²=166,69, P=0,0005) хворих на ішемічний інсульт в гострому періоді захворювання зустрічаються такі ускладнені форми інсульту (за Ф.І. Василенко, 1990): церебральні ускладнення – 27 %; нейрогуморальні ускладнення – 41 %; ускладнення, пов'язані зі зміною властивостей реології крові – 67 %; порушення функцій внутрішніх органів – 72 %; інфекційно-запальні ускладнення – 30 %; нейродинамічні ускладнення – 20 %; нейродистрофічні ускладнення – 6 %.

Для визначення ролі поліморфізму генів FII, FV, MTHFR в розвитку ускладнених форм ішемічного інсульту в роботі вивчені різні варіанти ускладнень інсульту залежно від мутацій генів, які вивчають (табл. 2).

Найчастіше зустрічаються форми з порушенням функцій внутрішніх органів у 101 (72%) хворих (Chi²=78,4, P=0,009); ускладнення, пов'язані зі зміною властивостей реології крові – у 94 (67 %) (Chi²=67,67, P=0,0005), потім нейрогуморальні – у 58 (41 %) (Chi²=29,97, P=0,0005) та інфекційно-запальні ускладнення – у 42 (30 %) (Chi²=18,95, P=0,0005), дещо рідше зустрічаються церебральні – у 38 (27 %) (Chi²=16,54, P=0,0006), нейродинамічні – у 28 (20 %) (Chi²=11,05, P=0,002), рідко – нейродистрофічні ускладнення – у 9 (6 %) хворих (Chi²=2,12, P=0,15).

Аналіз поліморфізму генів FII при ускладнених формах ішемічного інсульту показав, що 22 (100 %) мутації спостерігається при ускладненнях, пов'язаних зі зміною властивостей крові (RR=1,25 при ДІ 1,005-1,005, Chi²=4,06; P=0,04). При мутагенному варіанті FII також найбільш високий відносний ризик розвитку цієї ускладненої форми (RR=1,25).

Мутації генів FV в 100 % випадків достовірно зустрічаються (як і ген FII) при ускладненнях, пов'язаних зі зміною властивостей реології крові (RR=1,21 при ДІ 1,005-1,005, Chi²=3,98; P=0,05). Також мутації генів FV можуть бути чинником ризику розвитку ускладнень, пов'язаних зі зміною властивостей реології крові (RR=1,21).

Поліморфізм гомозиготного варіанту генів MTHFR T67T найчастіше спостерігається при порушенні функцій внутрішніх органів – 56 % (RR=0,69 при ДІ 0,38-0,99, Chi²=3,95; P=0,047). Поліморфізм MTHFR C677T може бути чинником ризику при нейродинамічних ускладненнях ішемічного інсульту (RR=1,66).

Гетерозиготний поліморфізм генів MTHFR C677T найчастіше спостерігається при ускладненнях, пов'язаних зі зміною властивостей реології крові – 79 % (RR=0,65 при ДІ 1,05-0,93, Chi²=176,63; P=0,0005). Показники віднос-

ного ризику при цій мутації мають превентивний характер.

Гомозиготний варіант мутації генів MTHFR C1258C найчастіше спостерігається при порушенні функцій внутрішніх органів – 64 % (RR=0,93 при ДІ 0,63-1,1, Chi²=0,04; P=0,85). MTHFR C1258C може бути відносним ризиком при нейрогуморальних ускладненнях (RR=1,17).

Гетерозиготний варіант генів MTHFR A1258C найчастіше зустрічається при порушенні функцій внутрішніх органів – 82 % (RR=0,82 при ДІ 0,76-0,94, Chi²=10,37; P=0,002). MTHFR A1258C може бути відносним ризиком розвитку нейродистрофічних ускладнень при ішемічному інсульті.

Комбінації "C677T+A1258C" генів MTHFR найчастіше зустрічається при ускладненнях, пов'язаних зі зміною властивостей реології крові – 84 % (RR=1,08 при ДІ 0,76-1,26, Chi²=0,12; P=0,73). При комбінації "C677T+A1258C" генів MTHFR найбільш підвищений відносний ризик розвитку нейродинамічного ускладнення (RR=1,14).

Комбінація поліморфізмів "FII G20210A+FV G1691A" 100 % (12 випадків) спостерігається при ускладненнях, пов'язаних зі зміною властивостей реології крові (RR=1,36 при ДІ 0,94-0,94, Chi²=2,88; P=0,08). При комбінації "FII G20210A+FV G1691A" збільшується відносний ризик розвитку таких ускладнених форм ішемічного інсульту – ускладнення, пов'язані зі зміною властивостей реології крові (RR=1,36) і нейродистрофічних ускладнень (RR=1,18).

Таким чином, при всіх ускладнених формах ішемічного інсульту зустрічаються мутації генів FV, FII і MTHFR; особливо часто в таких ускладнених формах, як зміна властивостей реології крові, порушення функцій внутрішніх органів, рідше – нейрогуморальні, інфекційно-запальні, церебральні, нейродинамічні, рідко – нейродистрофічні ускладнення. Всі випадки поліморфізму генів FV і FII достовірно спостерігаються при ускладненнях, пов'язаних зі зміною властивостей реології крові. Мутаційні варіанти генів MTHFR частіше спостерігаються також в ускладненнях, пов'язаних зі зміною властивостей реології крові і при порушенні функцій внутрішніх органів, але меншою мірою, ніж мутації генів FV і FII. У решті ускладнених форм поліморфізм досліджуваних генів зустрічається рідше і не завжди достовірно. Вивчення відносного ризику розвитку ускладнених форм ішемічного інсульту показало, що мутації генів FII G20210A і генів FV G1691A достовірно є чинником ризику розвитку ускладнень, пов'язаних зі зміною властивостей реології крові. Інші поліморфізми досліджуваних генів також можуть бути чинником ризику розвитку різних ускладнених форм, але не достовірно, хоча показники відносного ризику знаходяться в межах 95 % довірчого інтервалу.

Таблиця 2. Частота зустрічальності мутацій генів FV, FII, MTHFR залежно від ускладнених форм ішемічного інсульту у осіб узбецької національності

УФІ	N	Ген FV	Ген FII	Ген MTHFR T677T	Ген MTHFR C677T	Ген MTHFR C125C	Ген MTHFR A125C	Поєднання C677T A125C	Поєднання FII+FV
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ВУ	135 (96)	26 (100)	22 (100)	16 (100)	53 (100)	18 (100)	37 (100)	19 (100)	12 (100)
ЦБ	38(27)	2(8)	3(14)	3(19)	13(24)	6(33)	7(19)	3 (16)	1(8)
Хи ² ; P=	16,54 P=0,006	5,62* P=0,0183	2,25 P=0,133	0,48 P=0,49	6,63 P=0,01	0,0005 P=1,0005	1,4 P=0,24	1,25 P=0,26	1,54 P=0,21
RR	-	0,23	0,42	0,61	0,47	1,07	0,65	0,5	0,28
ДІ	-	0,04-0,88	0,1-1,2	0,15-1,62	0,24-0,85	0,43-2,06	0,31-1,23	0,12-1,38	0,01-1,43
НГ	58(41)	9(35)	10(45)	5(31)	23(43)	10(55)	11(30)	6(32)	5(42)
Хи ² P=	29,97* P=0,005	1,64 P=0,20	0,008 P=0,93	0,82 P=0,36	6,39 P=0,01	0,15 P=0,70	6,67* P=0,01	1,17 P=0,27	0,0005 P=1,0
RR	-	0,68	0,92	0,66	0,65	1,17	0,52	0,66	0,92
ДІ	-	0,34-1,15	0,49-1,45	0,25-1,31	0,44-0,91	0,63-1,73	0,28-0,88	0,27-1,24	0,35-1,65
ЗВРК	94 (67)	26 (100)	22 (100)	7 (44)	42 (79)	10 (55)	28 (76)	16 (84)	12 (100)
Хи ² P=	67,67* P=0,0005	3,98* P=0,05	4,06* P=0,04	5,74* P=0,017	176,63* P=0,0005	2,75 P=0,097	4,59* P=0,03	0,12 P=0,7	2,88 P=0,08
RR	-	1,21*	1,25*	0,57	0,65	0,72	0,82	1,08*	1,36*
ДІ	-	1,005-1,005	1,005-1,005	0,27-0,93	1,05-0,93	0,41-1,03	0,68-0,28	0,76-1,26	0,94-0,91
ПФВО	101 (72)	17 (63)	19 (86)	9 (56)	38 (38)	14 (64)	30 (82)	13 (68)	9 (75)
Хи ² P=	78,40* P=0,0005	6,94* P=0,009	0,0005 P=1,0	3,95* P=0,047	853,75* P=0,0005	0,04 P=0,85	10,37* P=0,002	1,56 P=0,21	0,0005 P=1,0005
RR	-	0,73	1,01*	0,69	0,61	0,93	0,82	0,82	0,95
ДІ	-	0,53-0,94	0,76-1,15	0,38-0,99	1,05-0,98	0,63-1,1	0,76-0,94	0,53-1,06	0,54-1,2
ІЗ	42(3)	4(15)	7(32)	5(31)	14(26)	4(22)	9(24)	5(26)	3(25)
Хи ² P=	18,95* P=0,0005	3,45* P=0,06	0,01 P=0,92	0,0005 P=1,0	5,68* P=0,018	0,58 P=0,45	2,51 P=0,11	0,05 P=0,82	0,01 P=0,91
RR	-	0,41	0,89	0,92	0,54	0,64	0,59	0,75	0,64
ДІ	-	0,13-1,03	0,39-1,67	0,34-1,86	0,31-0,91	0,2-1,49	0,28-1,1	0,27-1,59	0,16-1,46
НД	28(20)	2(8)	3(14)	6(37,5)	8(29)	3(14)	8(22)	5(26)	2(17)
Хи ² P=	11,05* P=0,002	2,65 P=0,1	0,59 P=0,44	1,0 P=0,32	4,2* P=0,04	0,09 P=0,77	0,19 P=0,65	0,0006 P=0,99	0,003 P=0,95
RR	-	0,31	0,57	1,66*	0,46	0,72	0,79	1,14	0,76
ДІ	-	0,05-1,17	0,14-1,67	0,66-3,2	0,2-0,97	0,18-2,04	0,35-1,6	0,41-2,51	0,12-2,47
НДФ	9(6)	2(8)	-	-	2(4)	1(5,5)	4(11)	1(5)	1(8)
Хи ² P=	2,12* P=0,15	0,0005 P=1,0	-	-	1,16 P=0,28	0,0005 P=1,0	0,002 P=0,97	0,0005 P=1,0005	0,0005 P=1,0005
RR	-	0,97	-	-	0,36	0,75	1,23	0,7	1,18*
ДІ	-	0,14-4,41	-	-	0,05-1,7	0,03-5,11	0,33-4,1	0,03-4,83	0,05-7,56

Примітка: УФІ – ускладнена форма інсульту; ВУ – всього ускладнень; ЦБ – церебральні; НГ – нейрогуморальні; ЗВРК – зміна властивостей реології крові; ПФВО – порушення функцій внутрішніх органів; ІЗ – інфекційно-запальні; НД – нейродинамічні; НДФ – нейродистрофічні.

ВИСНОВКИ 1. У гострій стадії ішемічного інсульту найчастіше зустрічаються такі ускладнені форми ішемічного інсульту: порушення функцій внутрішніх органів, ускладнення, пов'язані із зміною властивостей реології крові, рідше – нейрогуморальні, інфекційно-запальні, церебральні, нейродинамічні, рідко – нейродистрофічні ускладнення.

2. У всіх пацієнтів з ускладненими формами ішемічного інсульту зустрічаються мутації генів FV, FII і MTHFR, особливо часто в таких ускладнених формах, як ускладнення, пов'язані із зміною властивостей реології крові, порушення функцій внутрішніх органів.

3. Поліморфізм генів FV і FII може бути чинником ризи-

ку розвитку ускладнень, пов'язаних із зміною властивостей реології крові при ішемічному інсульті у осіб узбецької національності.

Література

1. Виленский Б.С. Соматические осложнения инсульта: профилактика и лечение // Неврологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 4-10.
2. Генетические аспекты цереброваскулярных заболеваний (Genetics of Cerebrovascular Disorders) / James F. Meshia, Thomas G. Brott, Robert D. Brown // Mayo Clinic Proceedings. – 2005. – Vol. 80, № 1. – P. 122-132.
3. Мутации генів, що поєднуються з тромбозами, при ішемічному інсульті у больових с первичним антифосфоліпідним синдромом / Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, Н.Л. Патрушева и др. // Терапев-

тический архив. – 2005. – № 10. – С. 49.

4. Церебро-кардиальные нарушения при ишемическом инсульте / Ю.С. Мартынов, В.В. Бернадский, Н.А. Шувакина, Л.К. Белова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. Приложение ин-сульт. – 2003. – № 9. – С. 167.

5. Рахимджанов А.Р. Соматогенные осложнения мозговых инсультов // Неврология. – 1999. – № 2. – С. 12-13.

6. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls / J.P. Casas, A.D.

Hingorani, L.E. Bautista et al. // Arch Neurol. – 2004. – Vol. 61, № 11. – P. 1652-1661.

7. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey / S. Kalkanli, O. Ayyildiz, N. Tiftik et al. // Angiology. – 2006. – Vol. 57, № 2. – P. 193-196.

8. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 146, № 6. – P. 948-9457.