



© CC BY Коллектив авторов, 2026
УДК 616-005.8-02 : [616.133.33-005.8 + 616.831]
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2026-33-1-94-107>

Ю. М. Кирьянов^{1,2*}, В. Д. Назаров¹, Е. Ю. Васильева³, М. В. Колегова³,
О. В. Сироткина^{3,4}, С. В. Лапин¹, Н. А. Тотолян¹, Н. В. Шулешова¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

⁴ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»
188300, Ленинградская область, г. Гатчина, микрорайон Орлова роща, д. 1

ИНСУЛЬТЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ АРТЕРИОПАТИЕЙ С ПОДКОРКОВЫМИ ИНФАРКТАМИ И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Поступила в редакцию 03.10.2025 г.; принята к печати 04.03.2026 г.

Резюме

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) выделена из группы заболеваний с поражением мелких церебральных сосудов, и основной ее особенностью считается развитие инсульта в отсутствие общеизвестных сердечно-сосудистых факторов риска инсульта. Тем не менее, у пациентов с ЦАДАСИЛ такие факторы риска могут встречаться как коморбидные состояния. Исследован 71 пациент с генетически подтвержденным диагнозом ЦАДАСИЛ, 31 из них выполнено клиническое, лабораторное, молекулярно-генетическое, инструментальное и нейровизуализационное обследование и у 60 исследованы варианты полиморфизмов в тромбофилических генах для определения их возможной значимости в развитии церебральных сосудистых событий. Исследование генов тромбофилии также выполнено в группах сравнения, включивших 45 пациентов с лакунарными или малыми инсультами и/или церебральной микроангиопатией и в референтной группе, которую составили 309 человек, направленных в лабораторию генетических исследований для обследования на тромбофилии. Результаты исследования продемонстрировали наличие у пациентов с ЦАДАСИЛ сопутствующих факторов риска инсульта: артериальной гипертензии (61,3 %), дислипидемии (64,5 %), ожирения (22,6 %), сахарного диабета (12,9 %), курения (35,5 %). Другие коморбидные состояния включали сердечно-сосудистые нарушения, включая расстройства сердечной проводимости (81,8 %), признаки дисплазии соединительной ткани (церебральных сосудов) (50,0 %), мигрень (74,2 %); аутоиммунный тиреодит (22,6 %). Анализ вариантов полиморфизмов в протромботических генах не выявил значимых различий в группах обследованных ($p > 0,05$). У 78,3 % пациентов с ЦАДАСИЛ выявлено одновременное наличие 2 – 4 патологических аллелей, а также более часто встречался патологический вариант 103 G>T в гене активированного фактора свертывания XIII F13A ($p < 0,05$), кодирующего фибриназу, по сравнению с референтной группой, что требует дальнейшего изучения в качестве дополнительных немодифицируемых факторов риска инсульта у пациентов с ЦАДАСИЛ.

Ключевые слова: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, факторы риска инсульта, гены тромбофилии

Для цитирования: Кирьянов Ю. М., Назаров В. Д., Васильева Е. Ю., Колегова М. В., Сироткина О. В., Лапин С. В., Тотолян Н. А., Шулешова Н. В. Инсульты и факторы риска инсульта у пациентов с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией. *Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2026; 33(1):94 – 107. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2026-33-1-94-107>.

* Автор для связи: Юрий Михайлович Кирьянов, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: dontwritehere@gmail.com.

Yuriy M. Kyrianov^{1, 2*}, Vladimir D. Nazarov¹, Elena. Yu. Vasilyeva³, Marina V. Kolegova³, Olga V. Sirotkina^{3, 4}, Sergei V. Lapin¹, Natalya A. Totolyan¹, Natalia V. Shuleshova¹

¹ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

² Military Medical Academy

6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

³ Almazov National Medical Research Centre

2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

⁴ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute»

1, Orlova Roshcha Microdistrict, Gatchina, Leningrad Oblast, Russia, 188300

STROKES AND STROKE RISK FACTORS IN CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY (CADASIL) PATIENTS

Received 03.10.2025; accepted 14.01.2026

Summary

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is pointed out from the group of small vessel diseases and its main feature is considered to be the development of stroke in the absence of well-known cardiovascular stroke risk factors. Nevertheless, such comorbid factors can be present in CADASIL patients. 71 genetically confirmed CADASIL patients were observed, in 31 of whom, a complex investigation including clinical, laboratory, molecular genetic, instrumental and neurovisualization data was performed, and 60 were tested for the presence of variants of polymorphisms in thrombophilic genes to detect their possible significance in development of a cerebral vascular accident. Thrombophilic gene's testing was also performed in comparison groups including 45 patients with lacunar or small strokes and/or cerebral microangiopathy, and 309 persons who underwent laboratory genetic testing to exclude thrombophilia of a reference group. The results showed presence in CADASIL patients such coexisting stroke risk factors as arterial hypertension in 61.3 %, dyslipidemia in 64.5 %, obesity in 22.6 %, diabetes mellitus in 12.9 %, and smoking in 35.5 %. Other comorbidities included cardiovascular dysfunction presented mainly by cardiac conductive disability in 81.8 %, the signs of connective tissue dysplasia in 50.0 %, migraine in 74.2 %, and autoimmune thyroiditis in 22.6 %. In 78.3% of CADASIL patients, the simultaneous presence of 2-4 pathological alleles was revealed, and the pathological variant 103 G>T in the activated coagulation factor XIII (F13A) ($p<0.05$) encoding fibrinase was more common compared to the the reference group, which requires further studies as additional non modifiable stroke risk factors in CADASIL patients.

Keywords: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, stroke risk factors, thrombophilia genes

For citation: Kyrianov Yu. M., Nazarov V. D., Vasilyeva E.Yu., Kolegova M. V., Sirotkina O. V., Lapin S. V., Totolyan N. A., Shuleshova N. V. Strokes and stroke risk factors in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2026;33(1):94 – 107. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2026-33-1-94-107>.

* **Corresponding author:** Yuriy M. Kyrianov, Military Medical Academy, 6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044. E-mail: dontwritethere@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) является наиболее распространенной формой наследственного заболевания, приводящего к инсульту, и вызывается мутациями гена *NOTCH3* на 19-й хромосоме [1, 2]. К настоящему времени описано более 280 патогенных мутаций в этом гене. Заболевание считается редким, его распространенность составляет 1,3 – 4,1 на 100 000 населения. Согласно недавним исследованиям, частота патогенных вариантов в гене *NOTCH3* в общей популяции намного превышает частоту случаев манифестного заболевания [3]. Наиболее распространенные клинические проявления болезни – мигреноподобные головные боли, транзиторные ишемические атаки и инсульты, которые обычно развиваются в возрасте от 40 до 50 лет, хотя МРТ способна выявить ряд характерных признаков за несколько лет до клинических проявлений [4, 5].

Заболевание выделено в 1990-е гг. первоначально как группа предположительно наследственно

обусловленных инсультов без традиционных факторов риска [3, 6, 7], и впоследствии была установлена его генетическая природа [8].

ЦАДАСИЛ составляет 2 % случаев лакунарных инфарктов, чаще с лейкоэнцефалопатией, у пациентов моложе 65 лет и 11 % аналогичных случаев у пациентов моложе 50 лет [9].

Для этого заболевания характерно изолированное манифестное поражение сосудов головного мозга. Важную роль в проявлении ЦАДАСИЛ могут играть сопутствующие приобретенные заболевания и факторы внешней среды. Вероятность более раннего клинического дебюта ЦАДАСИЛ и более быстрого прогрессирования связана с наличием у пациентов факторов риска инфаркта миокарда и инсульта [10, 11 – 13]. В круг дифференциальной диагностики ЦАДАСИЛ в первую очередь входит рассеянный склероз, т. к. нередко имеются черты сходства клинической и нейровизуализационной картины при этих заболеваниях [14].

До настоящего времени продолжается поиск биомаркеров – предикторов ИИ, среди которых

рассматриваются как биохимические параметры сыворотки крови (например, уровень глюкозы, липидный спектр), так и генетические варианты, которые могут быть ассоциированы с риском ИИ или типом ОНМК [15].

Еще в 1970-х гг. прошлого века было показано, что основным биохимическим нарушением при инсультах является повышение свертываемости крови [16], а известное Фрамингеймское исследование в 1990-х гг. показало повышение риска ИИ у лиц с отягощенной наследственностью [17].

ЦАДАСИЛ относится к редким моногенным заболеваниям, развивающимся вследствие мутации гена *Notch 3*, кодирующего трансмембранный рецептор гладкомышечных клеток сосудов [18]. Описана клинико-генетическая гетерогенность ЦАДАСИЛ. В частности, J. Park et al. (2025) при исследовании 2–24 экзонов гена *NOTCH3* показали, что развитие ишемического инсульта (ИИ) при ЦАДАСИЛ ассоциировано чаще с мутацией в 3 экзоне *NOTCH3*, и в значительно меньшей степени и в более позднем возрасте — с мутацией в 11 экзоне этого гена [19].

Исследования, посвященные наследственным тромбофилиям и «генам предрасположенности» к тромбоемболическим осложнениям, указывают на вероятность их участия в качестве факторов риска сосудистых событий, включая церебральные. Однако на результаты этих работ влияют возрастная диапозон обследованных, сопутствующая патология и наличие дополнительных факторов риска. В целом чаще всего ассоциированными с ИИ оказываются генетические варианты фактора V свертывания крови, протромбина и отдельных тромбоцитарных рецепторов [20–27].

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование включены 425 человек: 71 пациент с достоверным диагнозом ЦАДАСИЛ, подтвержденным молекулярно-генетическим исследованием на наличие мутации в гене *NOTCH3*; 45 пациентов с микроангиопатией и/или инсультами разного возраста, у которых мутация в гене *NOTCH3* не была обнаружена, а также 309 человек, направленных для исследования мутаций в тромбофилических генах.

Обследуемые данного исследования были разделены на 3 группы.

Основную группу 1 составили пациенты с ЦАДАСИЛ, подтвержденным наличием мутации в гене *NOTCH3* ($n = 71$, из них у 31 проведено клинико-инструментальное исследование и у 60 — исследование полиморфизмов в протромботических генах). Группой сравнения 2 стали пациенты в возрасте от 18 до 85 лет (средний возраст 49,0 лет) с ишемическими лакунарными или малым инсультом и/или микроангиопатией ($n = 45$), у которых была исключена мутация в гене *NOTCH3* и которым проведено клинико-инструментальное исследование,

и у 25 из них исследованы полиморфизмы в протромботических генах. Еще одной группой сравнения 3 по протромботическим генам стала референтная группа обследованных ($n = 309$).

Критерий невключения в группу 1: отсутствие мутации в гене *NOTCH3*, несмотря на наличие лакунарного инсульта(ов) или изменений белого вещества головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Критерии включения в группу 2: наличие ишемических лакунарных или малого инсультов и/или микроангиопатии, отсутствие мутации в гене *NOTCH3*.

Критерии невключения: крупные территориальные ишемические или геморрагические инсульты, отсутствие микроангиопатии по данным МРТ головного мозга.

Референтную группу 3 составили лабораторные данные лиц, направленных на исследование мутаций в протромботических генах для исключения тромбофилии.

Клинико-неврологическое (неврологический осмотр, офтальмоскопия, нейропсихологическое тестирование, включая MMSE, MOCA для диагностики деменции, госпитальную шкалу тревоги и депрессии Гамильтон у отдельных пациентов), лабораторное (общее), инструментальное (электрокардиография (ЭКГ), ЭХО-кардиография (ЭХО-КГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных и церебральных артерий), нейровизуализационное (МРТ головного мозга, магнитно-резонансная ангиография (МРА) и магнитно-резонансная венография — МРВ) обследование проведено 31 пациенту 1 группы и 45 пациентам 2 группы. Варианты полиморфизмов в тромбофилических генах исследованы у 60 пациентов 1-й группы, 25 пациентов 2-й группы и у 309 обследованных референтной группы 3.

В группе 1 пациентов с ЦАДАСИЛ, ($n = 71$) соотношение мужчин и женщин составило М:Ж = 1:1,7, возраст от 17 до 63 лет (средний возраст 42,6 года). В группе 2 ($n = 45$) было 28 женщин и 17 мужчин, М:Ж = 1:1,6, средний возраст 49,0 лет. Референтная группа 3 ($n = 309$) была сопоставима по полу и возрасту: соотношение М:Ж = 1:2,3, возраст пациентов от 18 до 81 года, средний возраст составил 46,4 года.

Для подтверждения ЦАДАСИЛ было проведено молекулярно-генетическое исследование на мутации в гене *NOTCH3*. ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови с помощью QIAamp® DNA MiniKit согласно стандартному протоколу.

Исследование генетических вариантов F2 G20210A (протромбин, коагуляционный фактор II); F5 G1691A (коагуляционный фактор V, FVLeiden); F7 G10976A (фактор свертывания VII); F13A G103T (коагуляционный фактор XIII); FGB G-455A (фибриногена β -субъединица, коагуляционный фактор I); ITGA2 C807T (гликопротеин Ia, тромбоцитарный рецептор коллагена); ITGB3 T1565C (гликопроте-

Таблица 1

Вовлеченные сосудистые бассейны у пациентов с ЦАДАСИЛ, перенесших подкорковый ишемический инсульт (n=26)

Table 1

Implicated vascular pools in CADASIL patients who suffered a subcortical ischemic stroke (n=26)

Вовлеченный бассейн кровоснабжения	N = (%)
Правый каротидный бассейн	1 (3,8 %)
Правая средняя мозговая артерия	5 (19,2 %)
Вертебрально-базилярный бассейн	1 (3,8 %)
Вертебрально-базилярный, правая и левая средние мозговые артерии (все бассейны)	8 (30,8 %)
Правая и левая средние мозговые артерии	3 (11,5 %)
Левая средняя мозговая артерия	6 (23,0 %)
Левая передняя мозговая артерия	1 (3,8 %)
Вертебрально-базилярный бассейн и правая средняя мозговая артерия	1 (3,8 %)
Итого	26 (100 %)

ин Ша, тромбоцитарный рецептор фибриногена); SERPINE1 5G-6754G (ингибитор активатора плазминогена типа I, PAI-1) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью набора реагентов «Генетика гемостаза» («ДНК-Технология», Россия) на детектирующем амплификаторе ДТлайт («ДНК-Технология», Россия) по температурным протоколам согласно инструкции к набору.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета R 4.5. Анализ качественных данных (сравнение групп по генотипам и аллелям) проводился с использованием Точного критерия Фишера для числа групп >2 , с дальнейшим попарным сравнением с поправкой Sidak. Данные представлены в виде количества субъектов в категории и процентной доли – N (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе 1 проанализирована клиническая картина у 31 пациента из 71 с подтвержденным генетическим анализом диагнозом ЦАДАСИЛ и сопоставлена с данными по количеству полиморфизмов в генах системы гемостаза (ГСГ) и количеству мутаций в генах метионин-гомоцистеинового обмена (ГМГЦО). В этой подгруппе было 11 мужчин и 20 женщин, М:Ж = 1:2,0 в возрасте от 20 до 63 лет. Средний возраст пациентов на момент осмотра составил 43,2 года. Подкорковые ишемические инсульты развились у 26 пациентов, у 5 человек инсультов/транзиторных ишемических атак (ТИА) на момент получения медицинских сведений не было. Это были 26 «пробандов» и 5 родственников из 4 семей. У 19 из 26 (73,0 %) сосудистый эпизод развился в возрасте до 45 лет; у 14 из 26 (53,8 %) – начало с головных болей; у 3 из 26 (11,5 %) – начало с когнитивных нарушений. Следует отметить, что у 12 из 26 (46,2 %) – в связи с клинико-луче-

вой семиотикой исключали диагноз рассеянного склероза (РС), часть из них наблюдалось по поводу демиелинизирующего заболевания, а трое (11,5 %) из них даже получали терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС): интерферон (ИФН) бета 1а, глатирамера ацетат и митоксантрон.

Острый сосудистый эпизод (ТИА и/или подкорковый инсульт по типу ишемии) перенесли 26 пациентов с ЦАДАСИЛ из 31. Первый сосудистый эпизод развивался в возрасте 23–56 лет, средний возраст при развитии первого инсульта и/или ТИА был 42,0 года. Однако следует отметить, что у пациентов как с ранним, так и с поздним развитием инсульта/ТИА клинически, на МРТ головного мозга часто обнаруживались кистозные ишемические изменения неизвестной давности, свидетельствовавшие о перенесенных асимптомных сосудистых эпизодах, которые нигде не были зафиксированы. Единичными (по одному (по 3,8 %) наблюдались инсульты в правом каротидном бассейне, вертебрально-базилярном бассейне (ВББ), ВББ и правой средней мозговой артерии (СМА) и в левой передней мозговой артерии (ПМА). У 3 (11,5 %) пациентов инсульты развились как в правой, так и левой СМА. У 5 (19,2 %) пациентов – только в правой СМА (ПСМА). У 6 (23,0 %) больных инсульт/ТИА развился в бассейне левой СМА (ЛСМА). Наибольшее число пациентов, 8 (30,8 %) имели признаки поражения всех 3 сосудистых бассейнов головного мозга (табл. 1).

Не получено данных о патологических аллелях в генах системы гемостаза (ГСГ) у 8 из 31 пациента. Наличие мутаций в генах метионин-гомоцистеинового обмена (ГМГЦО) проведено 4 пациентам с ЦАДАСИЛ, у 3 из них были выявлены мутации. Среди оставшихся 23 пациентов один вариант полиморфизмов в ГСГ определялся у 3 (4,3 %); в двух вариантах полиморфизмов ГСГ – у 4 (17,4 %), из

Возраст развития первого ОНМК и/или ТИА у пациентов с ЦАДАСИЛ и количество полиморфизмов в генах системы гемостаза (N=в ГСГ) + количество мутаций в генах метионин-гомоцистеинового обмена (N=в ГМГЦО)

Table 2

The age of development of the first CVA and/or TIA in CADASIL patients and the number of polymorphisms in the hemostasis system genes (N= in HSG) + the number of mutations in the homocysteine methionine metabolism genes (N=in HCMMG)

Пол	Возраст на момент обследования	Возраст развития ОНМК/ТИА	Мутация в гене NOTCH3	Экзон, в котором произошла мутация	Бассейн кровоснабжения, в котором произошла ишемический инсульт	N = в ГСГ + N = в ГМГЦО	Варианты полиморфизмов, гомозиготы
М	33	25	p.R332C(rs137852641)	6	ПКБ	3	FGB: G>A, ITGA2: C>T, PAI-1: 4G/4G
М	33	33	133 R>R/C	4	ПСМА	3	F13: G>T, ITGB3: T>C, PAI-1: 5G>4G
Ж	53	41	p.207	4	ВББ	3	F7: G>A, ITGA2: C>T, PAI-1: 5G>4G
Ж	29	Нет	p.R207C (rs775267348)	4	Нет	2	F7: G>A, ITGA2: C>T
М	51	50, НД	p.R169C (rs28933696)	4	ЛЗМА, ПСМА, ЛСМА, ВББ	3+2	F13: G>T, FGB: G>A, PAI-1: 4G/4G, MTHFR – метилентетрагидрофолат редуктаза, мутация 1298: C/C; MTRR – метионин-синтаза-редуктаза, мутация 66 A>G
Ж	31	29	141 R>R/C	4	ПСМА	4	ITGA2: C>T, F7: G>A, FGB: G>A, PAI-1: 5G>4G
М	38	Нет	185 C>C/R	4	нет	2+2	FGB: G>A, PAI-1: 4G/4G; MTHFR – метилентетрагидрофолат редуктаза, мутация 1298 A/A, MTRR – метионин-синтаза-редуктаза, мутация 66 A>G
М	40	36	185 C>C/R	4	ВББ, ПСМА, ЛСМА	Нет данных	Нет данных
Ж	42	39	p.R207C (rs775267348)	4	ЛСМА	3	F13: G>T, FGB: G>A, ITGB3: T>C
М	44	29	169 R>R/C	4	ВББ, ПСМА, ЛСМА	1	F13: G>T
М	46	38	R 90C	3	ЛСМА, ПСМА, ВББ	Нет данных	Нет данных
Ж	20	нет	p.R169C (rs28933696)	4	нет	2	F7: G>A, ITGA2: C>T
Ж	38	27 + НД	153 R>R/C [p.Arg153Cys гетерозигота]	4	ПСМА, ЛСМА	1	ITGA2: C>T
Ж	47	43	70 G> G/C	3	ПСМА	1+0	PAI-1: 4G/4G; не обнаружено: MTHFR – метилентетрагидрофолат редуктаза, мутация 1298 A>C, MTHFR – метилентетрагидрофолат редуктаза, мутация 677 C>T
Ж	57	48	70 G> G/C	3	ЛСМА	2	F7: G>A, FGB: G>A
Ж	38	38?	p.R141C (rs1174625611)	4	ЛСМА	4	F13: G>T, FGB: G>A, ITGA2: C>T, PAI-1: 4G/4G
М	36	29?	p.R182C	4	ПКБ, АКБ, ВББ	3	F13: G>T, ITGA2: C>T, PAI-1: 5G>4G
Ж	48	48? НД	p.C222Y (rs1555729452)	4	ПСМА	4	F13: G>T, FGB: G>A, ITGA2: T/T, PAI-1: 5G>4G

Окончание табл. 2
End of table 2

Пол	Возраст на момент обследования	Возраст развития ОНМК/ТИА	Мутация в гене NOTCH3	Экзон, в котором произошла мутация	Бассейн кровоснабжения, в котором произошел ишемический инсульт	N = в ГСГ + N = в ГМГЦО	Варианты полиморфизмов, гомозиготы
Ж	62	56	p.R133C (rs137852642)	4	ЛСМА, ПСМА, ВББ	Нет данных	Нет данных
Ж	33	32	p.R133C	4	ТИА в ЛСМА	Нет данных	Нет данных
Ж	39	25	R141C, Y189C; мутация в гене NOTCH3 неизвестной значимости D547H (гетерозигота)	11	ЛПМА (клинически)	5 + 2	F13: G>T, F2: A/A, F5: A/A, F7: G>A, PAI-1: 4G/4G; MTHFR – метилентетрагидрофолат редуктаза, мутация 1298 A>C; MTR B12-зависимая метионин-синтаза, мутация 2756 A>G; MTRR – метионин-синтаза-редуктаза, мутация 66 G/G
Ж	54	49, 53	c.R153C (rs797045014)	4	В 49 ТИА, в 53 ОНМК в ПКБ, ЛСМА	3	F13: G>T, FGB: A/A, PAI-1: 4G/4G
Ж	58	52	p.C185R	4	ВББ, ПСМА, ЛСМА	4	F13: G>T, FGB: G>A, ITGB3: T>C, PAI-1: 5G>4G
Ж	46	35	p.R169C	4	ВББ, ПСМА	3	F13: G>T, FGB: G>A, ITGA2: C>T
Ж	48	48	169R>R/C	4	ЛСМА	4	FGB: A/A, ITGA2: C>T, ITGB3: C/C, PAI-1: 5G>4G
Ж	58	52	c.548G>T (p.Cys183Phe)	4	ЛСМА, ПСМА, ВББ	3	F7: G>A, FGB: G>A, PAI-1: 5G>4G
Ж	28	нет	p.R 169C (rs 28933696)	4	Нет	Нет данных	Нет данных
Ж	58	55	p.R182C	4	ЛКБ, ПКБ, ВББ	Нет данных	Нет данных
М	61	60	c.397C>T (p.Arg 133Cys, rs137852642)	4	ПСМА	Нет данных	Нет данных
М	36	23	c.665G>A (p.Cys222Tyr)	4	ЛСМА, ПСМА	Нет данных	Нет данных
М	37	нет	c.341-2A>G	Интронная мутация	Нет	3 + 1	ITGA2: C>T, FGB: G>A; PAI-1: 5G>4G; MTHFR – метилентетрагидрофолат редуктаза, мутация 1298 C/C

Примечание: ВББ – вертебрально-базиллярный бассейн; КБ – каротидный бассейн; ПКБ – каротидный бассейн; ЛСМА – левая мозговая артерия; ЛЗМА – левая задняя мозговая артерия; ЛЗМА – левая задняя мозговая артерия; СМА – средняя мозговая артерия; ПСМА – правая СМА; ЛСМА – левая СМА; ЛПМА – левая передняя мозговая артерия.

Таблица 3

Факторы риска развития инсульта у пациентов группы 1 – пациенты с ЦАДАСИЛ (n=31) и группы 2 – пациенты с множественными лакунарными или малым инсультами и/или микроангиопатией (n=45)

Table 3

Stroke risk factors in patients of group 1 – CADASIL patients (n=31) and group 2 – patients with multiple lacunar or minor strokes and/or microangiopathy (n=45)

Фактор риска	Группа 1 с ЦАДАСИЛ (n = 31)	Группа 2 с ишемическими лакунарными инсультами и/или микроангиопатией (n = 45)	Точный критерий Фишера
	Количество абс. (%)	Количество абс. (%)	P
Курение	11/31 (35,5 %)	3/45 (6,7 %)	0,002
Гипертоническая болезнь	19/31 (61,3 %)	35/45 (77,8 %)	0,132
Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий, ИБС, АКС	4/20 (20,0 %)	22/45 (48,9 %)	0,032
Извитости обеих ВСА, ПА. Койлинг левой ВСА. Ангиодистония. Разомкнутый Виллизиев крут, гипоплазия ПА, венозных синусов (по ДС БЦА, МРА)	9/18 (50,0 %)	14/31 (45,2 %)	0,775
Дислипидемия и гиперхолестеринемия	20/31 (64,5 %)	35/45 (77,8 %)	0,297
Ожирение и метаболический синдром, апноэ во сне	7/31 (22,6 %)	9/45 (20,0 %)	0,541
Сахарный диабет, инсулинорезистентность	4/31 (12,9 %)	8/45 (17,8 %)	0,751
Патология сердечно-сосудистой системы, в том числе гипотония, синкопы, аритмия, ХСН	18/22 (81,8 %)	28/45 (62,2 %)	0,161
Мигрень	23/31 (74,2 %)	13/45 (28,9 %)	0,00015
Ангиопатия сетчатки глаз (преимущественно гипертоническая)	13/16 (81,3 %)	14/15 (93,3 %)	0,600
Патология щитовидной железы, АИТ, ДУЗ, гиперпаратиреоз	7/31 (22,6 %)	9/45 (20,0 %)	0,783
Гипергомоцистеинемия	5/7 (71,4 %)	7/31 (22,6 %)	0,022
Тревога	23/31 (74,2 %)	9/30 (30,0 %)	0,001
Депрессия	4/31 (12,9 %)	1/45 (2,2 %)	0,152
Деменция. Легкие мнестические нарушения, снижение памяти. УКР	6/31 (19,4 %)	13/45 (28,9 %)	0,425
Изменения на ЭКГ и ЭХО-КГ	19/24 (79,2 %)	25/30 (83,3 %)	0,736
Болезнь Верльгофа	1/31 (3,2 %)	0/45 (0,0 %)	0,408
Васкулиты	0/31 (0,0 %)	3/45 (6,7 %)	0,266
Тромбофилии	1/31 (3,2 %)	4/45 (8,9 %)	0,643

Примечание: АИТ – аутоиммунный тиреодит; АКС – атеросклеротический кардиосклероз; ВСА – внутренняя сонная артерия; ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий; ДУЗ – диффузноузловой зуб; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МРА – магнитно-резонансная ангиография; ПА – позвоночная артерия; УКР – умеренное когнитивное расстройство; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭХО-КГ – ЭХО-кардиограмма.

них у 1 пациента еще обнаружены 2 мутации в ГМГЦО; по три варианта полиморфизмов в ГСГ имели 10 (43,5%) больных, из них у 2 также присутствовало 3 мутации в ГМГЦО в гомозиготном состоянии; по 4 варианта полиморфизмов в ГСГ обнаружено у 5 (21,7%) человек и 5 вариантов полиморфизмов в ГСГ выявлено у 1 (4,3%) пациентки, у нее также имелось 3 мутации в ГМГЦО. Таким образом, наиболее частой была ассоциация из 2, 3 и 4 вариантов полиморфизмов тромбофилических генов. В гомозиготном состоянии выявлены мутации у 10 (43,5%) пациентов. Наиболее часто мутация локализовалась в 4-м экзоне (у 25, 80,6%) (табл. 2).

При анализе факторов риска развития инсульта у пациентов с ЦАДАСИЛ, обследованных клинически (группа 1), и пациентов с множественными лакунарными или малыми инсультами и/или микроангиопатией (группа 2) (табл. 3) было выявлено, что наиболее значимыми факторами риска в обеих группах являлись гипертоническая болезнь; дислипидемия и гиперхолестеринемия; патология сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальная гипотония, ишемическая болезнь сердца (ИБС), аритмия, хроническая сердечная недостаточность; гипергомоцистеинемия. Наиболее выраженные изменения были у пациентов

Таблица 4

Протромботические факторы риска инсульта у пациентов группы 1 – пациенты с ЦАДАСИЛ (n=60); группы 2 – пациенты с множественными лакунарными или малым инсультами и/или микроангиопатией (n=25); и референтной группы 3 (n=309)

Table 4

Prothrombotic stroke risk factors in patients of group 1 – CADASIL patients (n=60); group 2 – patients with multiple lacunar or minor strokes and/or microangiopathy (n=25); and reference group 3 (n=309)

Варианты полиморфизмов	Группа 1 ЦАДАСИЛ (n = 60)	Группа 2 с лакунарными инсультами и микроангиопатией (n = 25)	Референтная группа 3 (n = 309)	Точный критерий Фишера
	Кол-во абс. (%) [из них n (%) в гомозиготном состоянии]	Кол-во абс. (%) [из них n (%) в гомозиготном состоянии]	Количество абс. (%) [из них n (%) в гомозиготном состоянии]	P = (парные сравнения с поправкой Sidak)
10976 G>A в гене F7, кодирующем проконвертин	12 (20,0 %) [0]	4 (16,0 %) [0]	61 (19,7 %) [0]	P = 0,943
20210 G>A в гене F2, кодирующий протромбин	3 (5,0 %) [1 (33,3 %)]	2 (8,0 %) [0]	9 (2,9 %) [0]	P = 0,1942
– 675 5G>4G в гене PAI-1, кодирующем серпин	42 (70,0 %) [18 (41,9 %)]	14 (56,0 %) [8 (57,1 %)]	258 (83,5 %) [100 (38,8 %)]	P = 0,0009 (P ₂₋₃ = 0,007)
103 G>T в гене F13 A1, кодирующем фибриназу	34 (56,7 %) [1 (2,9 %)]	10 (40,0 %) [1 (10,0 %)]	146 (47,2 %) [32 (21,9 %)]	P = 0,2953
807 C>T в гене ITGA2, кодирующем интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену)	33 (55,0 %) [10 (29,4 %)]	12 (48,0 %) [2 (16,7 %)]	204 (66,0 %) [52 (25,5 %)]	P = 0,0687
1565 T>C в гене ITGB3, кодирующем интегрин (тромбоцитарный рецептор к фибриногену)	17 (28,3 %) [1 (5,9 %)]	5 (20,0 %) [0]	78 (25,2 %) [5 (6,4 %)]	P = 0,7297
1691 G>A в гене F5, кодирующем проакцелерин (мутация Лейдена)	1 (1,6 %) [1 (100,0 %)]	2 (8,0 %) [0]	25 (8,1 %) [1 (4,0 %)]	P = 0,1739
– 455 G>A в гене FGB, кодирующем фибриноген	31 (51,7 %) [3 (10,0 %)]	9 (36,0 %) [0]	131 (42,4 %) [21 (16,0 %)]	P = 0,3184
MTNFR – метилентетрагидрофолат редуктаза, мутация 677 C>T	1/5 (20,0 %)			
MTNFR – метилентетрагидрофолат редуктаза, мутация 1298 A>C	1/5 (20,0 %)			

группы 2, которые были старше 45 лет. При анализе пациентов с ЦАДАСИЛ и пациентов молодого возраста с множественными лакунарными или малым инсультами и/или микроангиопатией (до 45 лет) из группы 2 было выявлено преобладание изменений сосудов неатеросклеротической природы (извитости, петлеобразование и гипоплазии сосудов), при этом у молодых пациентов с лакунарными инсультами и/или микроангиопатией наиболее значимыми были изменения клапанного аппарата и сердечных перегородок. У пациентов с ЦАДАСИЛ часто встречались нарушения сердечной проводимости, артериальная гипотония, признаки дисплазии соединительной ткани (извитости обеих внутренних сонных артерий (ВСА), позвоночной артерии (ПА); койлинг ВСА; ангиодистония; разомкнутый артериальный круг большого мозга; гипоплазия ПА, гипоплазия венозных синусов). Тревога была значимо более выражена в группе пациентов с ЦАДАСИЛ и у лиц молодого возраста из группы 2. Васкулиты не были диагностированы у пациентов с ЦАДАСИЛ, однако в этой группе выявлена пациентка с болезнью Верльгофа. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) (на малой выборке

пациентов) преобладали у больных с ЦАДАСИЛ. Деменция наиболее часто обнаруживалась у пациентов 2-й группы старше 45 лет и достаточно часто у пациентов с ЦАДАСИЛ (табл. 3).

Были исследованы варианты полиморфизмов в тромбофилических генах у 85 пациентов двух исследуемых групп: 60 пациентов с ЦАДАСИЛ (группа 1), 25 пациентов с явлениями церебральной микроангиопатии на МРТ головного мозга и/или перенесших один или несколько лакунарных или малых ишемических инсультов (группа 2), а также у 309 лиц с подозрением на наличие тромбофилии (референтная группа 3) (всего 394 человека). Наиболее значимое отличие наблюдалось по варианту полиморфизма – 675 5G>4G в гене PAI-1, кодирующем серпин, с преобладанием в референтной группе 3 по сравнению со 2-й группой (табл. 4).

Обнаружилось, что наиболее часто во всех исследуемых группах встречалась ассоциация вариантов полиморфизмов в нескольких протромботических генах, чаще всего, в двух, трех или четырех (табл. 5). Так, при ЦАДАСИЛ (группа 1) ассоциация в 2, 3 и 4 генах была выявлена у 80,0 % пациентов,

Таблица 5

Количество выявленных вариантов полиморфизмов у одного пациента из группы 1 – пациенты с ЦАДАСИЛ (n=60); группы 2 – пациенты с ишемическим инсультом и/или микроангиопатией (n=25); референтной группы 3 (n=309)

Table 5

The number of identified polymorphism variants in one patient from group 1 – CADASIL patients (n=60); group 2 – patients with ischemic stroke and/or microangiopathy (n=25); reference group 3 (n=309)

Количество выявленных вариантов полиморфизмов у одного больного	Группа 1 ЦАДАСИЛ (n = 60)	Группа 2 Пациенты с лакунарными инсультами и микроангиопатией (n = 25)	Референтная группа 3, N = 309	Всего, N = 394	Fisher Exact test
	Кол-во абс. (%)	Кол-во абс. (%)	Кол-во абс. (%)	Кол-во абс. (%)	(Sidak-adjusted)
0	1 (1,7 %)	1 (4 %)	5 (1,6 %)	7 (1,8 %)	P = 0,4259
1	6 (10,0 %)	7 (28 %)	34 (11,0 %)	47 (11,9 %)	P = 0,0587
2	12 (20,0 %)	4 (16 %)	78 (25,2 %)	94 (23,8 %)	P = 0,4922
3	25 (41,7 %)	7 (28 %)	88 (28,5 %)	120 (30,4 %)	P = 0,1275
4	11 (18,3 %)	5 (20 %)	66 (21,4 %)	82 (20,8 %)	P = 0,9454
5	5 (8,3 %)	1 (4 %)	34 (11,0 %)	40 (10,1 %)	P = 0,5757
6	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	4 (1,3 %)	5 (1,3 %)	P = 0,7054
Итого	60 (100,0 %)	25 (100,0 %)	309 (100,0 %)		
2, 3 или 4	48 (80,0 %)	16 (64,0 %)	232 (75,1 %)	296 (75,0 %)	
Всего хотя бы один полиморфизм в гомозиготном состоянии у одного пациента [из них по 2 гомозиготы у одного больного + 3 гомозиготы у одного больного]	26 (43,3 %) [7 (11,7 %) + 1 (1,7 %)]	10 (40,0 %) [0]	211 (68,3 %) [37 (12,0 %) + 6 (1,9 %)]	247 (62,5 %)	P = 0,0001 (P ₁₋₂ = 0,989 P ₁₋₃ = 0,001 P ₂₋₃ = 0,016)

в группе 2 (n = 25) – у 64,0 %, в референтной группе 3 – у 75,1 % исследованных. А во всех исследуемых группах ассоциация 2, 3 и 4 вариантов полиморфизмов у одного больного выявлена в 296 (75,1 %) случаях (табл. 5).

При сравнении группы пациентов групп 1, 2 и 3 не было выявлено статистически значимой разницы в частоте выявления вариантов полиморфизмов ни в одном из исследуемых генов. Только в гене F13 было выявлено статистически значимое различие между группой пациентов с ЦАДАСИЛ, где полиморфизм встречался чаще, и референтной группой (p < 0,0001) (табл. 6, рисунок).

Несмотря на то, что не было отмечено статистически значимой разницы в частоте выявления отдельных вариантов полиморфизмов ни в одном из исследуемых генов (p > 0,05) изолированно (кроме гена F13), отмечено значительное число пациентов и обследуемых, у которых выявлена ассоциация с двумя, тремя и четырьмя вариантами полиморфизмов, иногда в гомозиготном состоянии. У обследованных всех групп были единичные случаи выявления по 5 и 6 вариантов полиморфизмов у одного больного. Например, в группе пациентов с ЦАДАСИЛ (n = 60) у 80,0 % выявлено по 2–4 варианта полиморфизмов, из них в 43,3 % – в гомозиготном состоянии хотя бы один вариант полиморфизма; у пациентов с инсультами и микроангиопатией (n = 25) – у 64,0 %, из них у 40,0 % – в гомозиготном

состоянии хотя бы один вариант полиморфизма и в референтной группе (n = 309) – у 74,8 %, из них у 68,3 % – в гомозиготном состоянии хотя бы один вариант полиморфизма.

Несмотря на имеющиеся данные литературы об отсутствии явных сердечно-сосудистых факторов риска инсульта у пациентов с ЦАДАСИЛ [28, 29, 30], наше исследование показало значимый вклад как модифицируемых, так и немодифицируемых факторов риска инсульта у данной категории пациентов. Получены данные, свидетельствующие о наличии при ЦАДАСИЛ таких модифицируемых факторов риска, как артериальная гипертензия (61,3 %), дислипидемия (64,5 %), сердечно-сосудистые нарушения, в том числе в виде расстройств сердечной проводимости (81,8 %), ожирение (22,6 %), сахарный диабет (12,9), мигрень (74,2 %); аутоиммунный тиреоидит (22,6 %); курение (35,5 %). Это согласуется с данными одних авторов [10] и не согласуется с данными других [29]. Так, например, P. Adib-Samii, G. Brice, R. J. Martin и H. S. Markus, обследовав 200 симптомных пациентов с ЦАДАСИЛ из 126 семей в 2010 г., показали, что наиболее ярким проявлением была мигрень, которая встречалась у 75 % пациентов (по нашим данным, 74,2 %); более половины перенесли инсульт в возрасте в среднем 46 лет (в нашем исследовании средний возраст развития первого сосудистого эпизода составил 42 года). Артериальная гипертензия (отношение

Таблица 6

Частота вариантов полиморфизмов протромботических генов у пациентов с ЦАДАСИЛ (группа 1), пациентов с лакунарными или малым ишемическим инсультом и/ или микроангиопатией (группа 2) и референтной группой 3

Table 6

Frequency of polymorphisms of prothrombotic genes in CADACIL patients (group 1), patients with lacunar or minor ischemic stroke and/or microangiopathy (group 2) and reference group 3

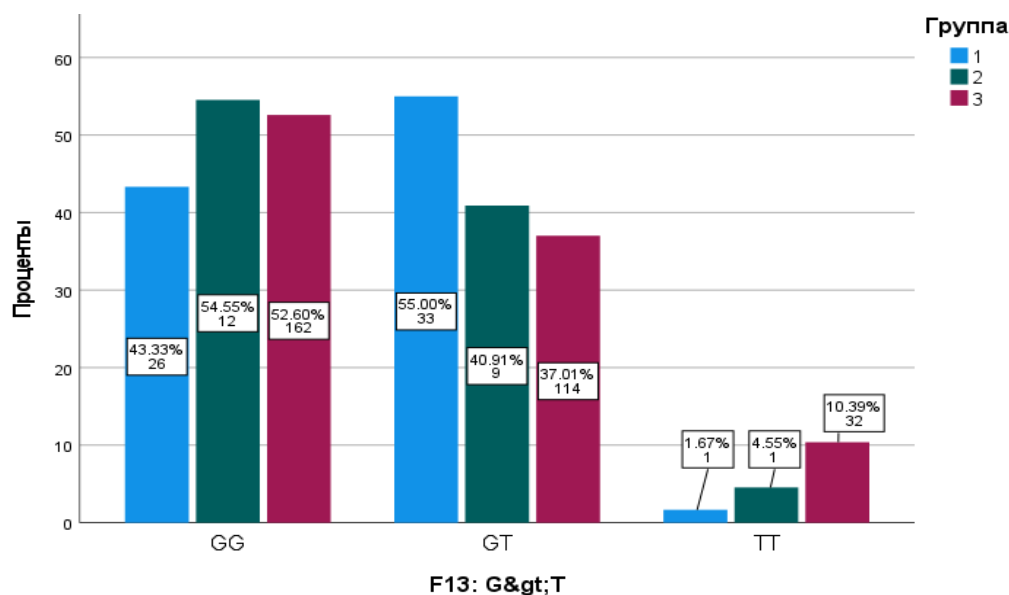
			Группа			Всего	Точный Критерий. Фишера P= (Sidak-adjusted)	
			1 – ЦАДАСИЛ (n=60)	2 – пациенты с ишемическим инсультом и микроангиопати- ей (n=25)	3 – референт- ная группа (n=309)			Все
F13: G>T	GG	N	26	12	162	200	P=0,039 P ¹⁻³ =0,009 P ²⁻³ =0,130 P ¹⁻² =0,315	
		%	43,3 %	54,5 %	52,6 %	51,3 %		
	GT	N	33	9	114	156		
		%	55,0 %	40,9 %	37,0 %	40,0 %		
	TT	N	1	1	32	34		
		%	1,7 %	4,5 %	10,4 %	8,7 %		
Всего		N	60	22	308	390		
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %		
F2: G>A	AA	N	1	0	0	1		0,144
		%	1,7 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %		
	GA	N	2	2	9	13		
		%	3,3 %	7,1 %	2,9 %	3,3 %		
	GG	N	57	26	300	383		
		%	95,0 %	92,9 %	97,1 %	96,5 %		
Всего		N	60	28	309	397		
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %		
F5: G>A	AA	N	1	0	1	2	0,516	
		%	1,7 %	0,0 %	0,3 %	0,5 %		
	GA	N	0	2	24	26		
		%	0,0 %	7,4 %	7,8 %	6,6 %		
	GG	N	59	25	284	368		
		%	98,3 %	92,6 %	91,9 %	92,9 %		
Всего		N	60	27	309	396		
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %		
F7: G>A	GA	N	14	4	61	79		0,810
		%	23,3 %	18,2 %	19,7 %	20,2 %		
	GG	N	46	18	248	312		
		%	76,7 %	81,8 %	80,3 %	79,8 %		
Всего		N	60	22	309	391		
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %		
FGB: G>A	AA	N	3	0	21	24	0,516	
		%	5,0 %	0,0 %	6,8 %	6,1 %		
	GA	N	27	10	110	147		
		%	45,0 %	45,5 %	35,6 %	37,6 %		
	GG	N	30	12	178	220		
		%	50,0 %	54,5 %	57,6 %	56,3 %		
Всего		N	60	22	309	391		
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %		
ITGA2: C>T	CC	N	25	8	104	137		0,614
		%	42,4 %	36,4 %	33,7 %	35,1 %		
	CT	N	24	12	153	189		
		%	40,7 %	54,5 %	49,5 %	48,5 %		
	TT	N	10	2	52	64		
		%	16,9 %	9,1 %	16,8 %	16,4 %		
Всего		N	59	22	309	390		
		%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %		

Окончание табл. 6

End of table 6

			Группа			Всего	Точный Критерий. Фишера P=(Sidak-adjusted)
			1 – ЦАДАСИЛ (n=60)	2 – пациенты с ишемическим инсультом и микроангиопатией (n=25)	3 – референтная группа (n=309)		
ITGB3: T>C	СС	N	1	0	5	6	0,851
		%	1,7 %	0,0 %	1,6 %	1,5 %	
	ТС	N	16	4	73	93	
		%	27,6 %	18,2 %	23,6 %	23,9 %	
	ТТ	N	41	18	231	290	
		%	70,7 %	81,8 %	74,8 %	74,6 %	
Всего	N	58	22	309	389		
	%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %		
PAI-1: 5G>4G	44	N	18	8	100	126	0,131

Примечание: для гена F13: G>T патологическими аллелями являются: GT (гетерозигота), ТТ (гомозигота); для гена F2: G>A патологическими аллелями являются: GA (гетерозигота); AA (гомозигота); для гена F5: G>A патологическими аллелями являются: GA (гетерозигота); AA (гомозигота); для гена F7: G>A патологическими аллелями являются: GA (гетерозигота); AA (гомозигота); для гена FGB: G>A патологическими аллелями являются: GA (гетерозигота); AA (гомозигота); для гена ITGA2: C>T патологическими аллелями являются: СТ (гетерозигота); ТТ (гомозигота); для гена ITGB3: T>C патологическими аллелями являются: ТС или СТ (гетерозигота), СС (гомозигота); для гена PAI-1: 5G>4G патологическими аллелями являются: 54 (гетерозигота), 44 (гомозигота).



Частота вариантов полиморфизмов в гене F13 G>T в группе 1 – пациенты с ЦАДАСИЛ, в группе 2 – группа пациентов с ишемическими инсультами и микроангиопатией, в группе 3 – референтная группа обследуемых, Для гена F13: G>T патологическими аллелями являются: GT (гетерозигота), ТТ (гомозигота)

Frequency of polymorphisms in the F13 G>T gene in group 1 – CADACIL patients, in group 2 – group of patients with ischemic strokes and microangiopathy, in group 3 – the reference group of the examined patients. For the F13:G>T gene, the pathological alleles are: GT (heterozygote), TT (homozygote)

шансов (ОШ) = 2,57, P=0,007) и курение (ОШ = 1,07, P=0,001) ассоциировались с повышенным риском инсульта, а развитие инсульта в анамнезе являлось значительным фактором риска как деменции, так и инвалидности, что согласуется с нашими данными. Мутации были сгруппированы в 4 экзоне гена NOTCH3, которые составили >71,4 % семейных мутаций (по нашим данным, 80,6 %). Авторы выяви-

ли 4 ранее не описанных мутаций (Т697С, С1279Т, G1370С, и С1774Т), но связи генотипа и фенотипа ими обнаружено не было [10]. По данным E. Tournier-Lasserre, M. T. Iba-Zizen, N. Romero et al. (1991), которые обследовали 45 человек из одной семьи, у 9 между 4-й и 6-й декадами жизни возникли инсультподобные эпизоды, включая ТИА, у которых при нейровизуализации были выявлены глубоко

расположенные инфаркты малого размера и распространенное поражение белого вещества мозга. Другими симптомами была мигрень (у 3), деменция (у 2), эпилепсия (у 1) и потеря слуха (у 1). У 8 других членов семьи без клинических проявлений обнаружены только признаки лейкоэнцефалопатии при нейровизуализации. Никаких изменений не выявили у 28 других членов семьи. А проведенные исследования не обнаружили никакой известной причины церебральной ишемии [29]. M. Baudrimont, F. Dubas, A. Joutel et al. (1993) при описании патологоанатомической картины умершей после 4-го инсульта (первый случился в 40 лет) 59-летней пациентки с ЦАДАСИЛ отмечают, что обнаруженное поражение мелких артерий этиологически неясно и отличается от атеросклеротической и амилоидной артериопатии, но похоже на некоторые описанные случаи наследственной мультиинфарктной деменции [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ вариантов полиморфизмов в протромботических генах не выявил значимых различий между группами обследованных лиц, пациентов с лакунарными или малым ишемическим инсультом и микроангиопатией и пациентов с ЦАДАСИЛ. Однако, как у пациентов с ЦАДАСИЛ, так и в других группах обследованных выявлена частая ассоциация 2, 3 или 4 патологических аллелей у одного пациента: при ЦАДАСИЛ ассоциация в 2, 3 или 4 генах выявлена у 80,0 % пациентов, в группе пациентов с лакунарными или малым ишемическим инсультом и микроангиопатией – у 64,0 %, в референтной группе – у 75,1 % исследованных, а у больных с ЦАДАСИЛ обнаружена относительно большая частота встречаемости F13A G103T ($p < 0,05$) (коагуляционного фактора XIII) по сравнению с обследуемыми на тромбофилию. Это может служить существенными дополнительными немодифицируемыми факторами риска развития инсульта в целом и у пациентов с ЦАДАСИЛ в частности,

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов,

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of

animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information,

Вклад авторов

Кириянов Ю. М. – 45 %, Назаров В. Д. – 15 %, Васильева Е. Ю. – 5 %, Колегова М. В. – 5 %, Сироткина О. В. – 15 %, Лапин С. В. – 5 %, Тотолян Н. А. – 5 %, Шулешова Н. В. – 5 %.

Authors contribution

Kyrianov Yu. M. – 45 %, Nazarov V. D. – 15 %, Vasilyeva E. Yu. – 5 %, Kolegova M. V. – 5 %, Sirotkina O. V. – 15 %, Lapin S. V. – 5 %, Totolyan N. A. – 5 %, Shuleshova N. V. – 5 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Joutel A., Corpechot C., Ducros A. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia // *Nature*. – 1996. – Vol. 383. – P. 707–710. <https://doi.org/10.1038/383707a0>.
2. Савченко М. С. CADASIL-синдром. URL: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/genetic/CADASIL> (accessed: 20.12.2023).
3. Yamamoto Y., Liao Y.-C., Lee Y.-C. et al. Update on the Epidemiology, Pathogenesis, and Biomarkers of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy // *J Clin Neurol*. – 2023. – Vol. 19, № 1. – P. 12–27. <https://doi.org/10.3988/jcn.2023.19.1.12>.
4. Chabriat H., Vahedi K., Iba-Zizen M. T. et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346, № 8980. – P. 934–9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91557-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91557-5). PMID 7564728. S2CID 44289660.
5. James W. D., Berger T. G. et al. *Andrews' Diseases of the Skin: clinical Dermatology*. Saunders Elsevier. – 2006. – 545 p. ISBN 978-0-7216-2921-6.
6. CADASIL History. URL: www.cadasilfoundation.org (accessed: 03.03.2018).
7. Chabriat H., Joutel A., Vahedi K. et al. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) // *Journal des Maladies Vasculaires*. – 1996. – Vol. 21, № 5. – P. 277–82. PMID 9026542.
8. The Brain Prize 2019: French neuroscientists honoured for outstanding research into small vessel strokes in the brain // FENS.org. URL: https://lundbeckfonden.com/files/media/document/PM_TBP19_EN.pdf (accessed: 15.05.2021).
9. Chabriat H., Joutel A., Dichgans M. et al. CADASIL // *Lancet Neurology*. – 2009. – Vol. 8, № 7. – P. 643–53.
10. Adib-Samii P., Brice G., Martin R. J., Markus H. S. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, № 4. – P. 630–4.
11. Collongues N., Derache N., Blanc F. Inflammatory-like presentation of CADASIL: a diagnostic challenge // *BMC Neurol*. – 2012. – Vol. 12. – P. 78. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-78>.
12. Singhal S., Bevan S., Barrick T. et al. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype // *Brain*. – 2004. – Vol. 127, № 9. – P. 2031–8.
13. Vyshka G., Kruja J. Clinical variability of the cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy phenotype in two siblings of a large family showing the same mutation // *Int. Med. Case. Rep. J.* – 2013. – Vol. 6. – P. 59–63.
14. Berkovich R., Sokolov A. Y., Totolyan N. A. et al. Cross-prevalence of multiple sclerosis and stroke evaluated on cohorts of four independent speciality medical centers //

Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2024. – Vol. 90. – P. 105772. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105772>.

15. *Simpkins A. N., Janowski M., Oz H. S. et al.* Biomarker Application for Precision Medicine in Stroke // *Transl Stroke Res.* – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 615–627. <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00762-3>.

16. *Давиденкова Е. Ф., Колосова Н. Н., Муравьева З. М.* Наследственные факторы в развитии церебральных инсультов. – Л., Медицина, 1976. – 152 с.

17. *Kiely D. K., Wolf P. A., Cupples L. A. et al.* Familial aggregation of stroke. The Framingham Study // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24, № 9. – P. 1366–71. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.9.1366>.

18. *Hassan A., Markus H. S.* Genetics and ischemic stroke // *Brain.* – 2000. – Vol. 123. – P. 1784–1812. <https://doi.org/10.1093/brain/123.9.1784>.

19. *Park J., Song J., Chang J. Y. et al.* Genetic and imaging features of CADASIL patients with acute ischemic stroke // *Scientific Reports.* – 2025. – Vol. 15. – Art. 17113. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00220-1>.

20. *Сироткина О. В., Улитина А. С., Пчелина С. Н. и др.* Лейденская мутация фактора V свертывания крови: частота при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и место в современных клинических рекомендациях // *Геномная медицина в пренатальной диагностике, генетическом паспорте и в геномной терапии.* Сб. науч. трудов. – 2020. – С. 116–121.

21. *Wei L. K., Griffiths L. R., Kooi C. W., Irene L.* Meta-Analysis of Factor V, Factor VII, Factor XII, and Factor XIII-A Gene Polymorphisms and Ischemic Stroke // *Medicina.* – 2019. – Vol. 55, № 4. – P. 101. <https://doi.org/10.3390/medicina55040101>.

22. *Maino A., Rosendaal F. R., Algra A. et al.* Hypercoagulability Is a Stronger Risk Factor for Ischaemic Stroke than for Myocardial Infarction: A Systematic Review // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. e0133523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133523>.

23. *Dulicek P., Ivanova E., Kostal M. et al.* Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females with Oral Contraceptives Use // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 797–802. <https://doi.org/10.1177/1076029617727857>.

24. *Chiasakul T., De Jesus E., Tong J. et al.* Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, № 19. – P. e012877. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012877>.

25. *Poudel S., Zeb M., Kondapaneni V. et al.* Association of G20210A Prothrombin Gene Mutation and Cerebral Ischemic Stroke in Young Patients // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. e11984. <https://doi.org/10.7759/cureus.11984>.

26. *Berkman S. A., Song S. S.* Ischemic Stroke in the Young // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2021. – Vol. 27. – Art. 10760296211002274. <https://doi.org/10.1177/10760296211002274>.

27. *Tsaltya-Mladenov M., Levkova M., Andonova S.* Factor V Leiden, Factor II, Protein C, Protein S, and Antithrombin and Ischemic Strokes in Young Adults: A Meta-Analysis // *Genes (Basel).* – 2022. – Vol. 13, № 11. – P. 2081. <https://doi.org/10.3390/genes13112081>.

28. *Boussier M. G., Tournier-Lasserre E., Aylward R. et al.* Recurrent strokes in a family with diffuse white-matter abnormalities: a new mitochondrial cytopathy? // *J Neurol.* – 1988. – Vol. 235, Suppl 1. – P. S4–5.

29. *Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M. T., Romero N. et al.* Autosomal dominant syndrome with stroke-like episodes and leukoencephalopathy // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22. – P. 1297–302.

30. *Baudrimont M., Dubas F., Joutel A. et al.* Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic strokes: a clinico-pathological study // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24. – P. 122–5.

REFERENCES

1. Joutel A., Corpechot C., Ducros A. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia // *Nature.* 1996;383:707–710. <https://doi.org/10.1038/383707a0>.

2. Savchenko M. S. CADASIL syndrome. URL: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/genetic/CADASIL> (accessed: 20.12.2023). (In Russ.).

3. Yamamoto Y., Liao Y.-C., Lee Y.-C. et al. Update on the Epidemiology, Pathogenesis, and Biomarkers of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy // *J Clin Neurol.* 2023;19(1):12–27. <https://doi.org/10.3988/jcn.2023.19.1.12>.

4. Chabriat H., Vahedi K., Iba-Zizen M. T. et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // *Lancet.* 1995;346(8980):934–9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91557-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91557-5). PMID 7564728. S2CID 44289660.

5. James W. D., Berger T. G. et al. *Andrews' Diseases of the Skin: clinical Dermatology.* Saunders Elsevier. 2006. 545 p. ISBN 978-0-7216-2921-6.

6. CADASIL History. URL: www.cadasilfoundation.org (accessed: 03.03.2018).

7. Chabriat H., Joutel A., Vahedi K. et al. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) // *Journal des Maladies Vasculaires.* 1996;21(5):277–82. PMID 9026542.

8. The Brain Prize 2019: French neuroscientists honoured for outstanding research into small vessel strokes in the brain // *FENS.org.* URL: https://lundbeckfonden.com/files/media/document/PM_TBP19_EN.pdf (accessed: 15.05.2021).

9. Chabriat H., Joutel A., Dichgans M. et al. CADASIL // *Lancet Neurology.* 2009;8(7):643–53.

10. Adib-Samii P., Brice G., Martin R. J., Markus H. S. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals // *Stroke.* 2010;41(4):630–4.

11. Collongues N., Derache N., Blanc F. Inflammatory-like presentation of CADASIL: a diagnostic challenge // *BMC Neurol.* 2012;12:78. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-78>.

12. Singhal S., Bevan S., Barrick T. et al. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype // *Brain.* 2004;127(9):2031–8.

13. Vyshka G., Kruja J. Clinical variability of the cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy phenotype in two siblings of a large family showing the same mutation // *Int. Med. Case. Rep. J.* 2013;6:59–63.

14. Berkovich R., Sokolov A. Y., Totolyan N. A. et al. Cross-prevalence of multiple sclerosis and stroke evaluated on cohorts of four independent speciality medical centers // *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2024;90:105772. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105772>.

15. *Simpkins A. N., Janowski M., Oz H. S. et al.* Biomarker Application for Precision Medicine in Stroke // *Transl Stroke Res.* 2020;11(4):615–627. <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00762-3>.

16. *Давиденкова Е. Ф., Колосова Н. Н., Муравьева З. М.* Hereditary factors in the development of cerebral strokes. L., Medicine, 1976. 152 p. (In Russ.).

17. *Kiely D. K., Wolf P. A., Cupples L. A. et al.* Familial aggregation of stroke. The Framingham Study // *Stroke.* 1993;24(9):1366–71. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.9.1366>.

18. *Hassan A., Markus H. S.* Genetics and ischemic stroke // *Brain.* 2000;123:1784–1812. <https://doi.org/10.1093/brain/123.9.1784>.

19. Park J., Song J., Chang J. Y. et al. Genetic and imaging features of CADASIL patients with acute ischemic stroke // *Scientific Reports*. 2025;15:17113. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00220-1>.
20. Sirotkina O. V., Ulitina A. S., Pchelina S. N. et al. Leiden mutation of blood coagulation factor V: frequency in various cardiovascular diseases and place in modern clinical guidelines // *Genomic medicine in prenatal diagnosis, genetic passport and gene therapy. Collection of Scientific Papers, 2020*, pp. 116–121. (In Russ.).
21. Wei L. K., Griffiths L. R., Kooi C. W., Irene L. Meta-Analysis of Factor V, Factor VII, Factor XII, and Factor XIII-A Gene Polymorphisms and Ischemic Stroke // *Medicina*. 2019;55(4):101. <https://doi.org/10.3390/medicina55040101>.
22. Maino A., Rosendaal F. R., Algra A. et al. Hypercoagulability Is a Stronger Risk Factor for Ischaemic Stroke than for Myocardial Infarction: A Systematic Review // *PLoS One*. 2015;10(8):e0133523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133523>.
23. Dulicek P., Ivanova E., Kostal M. et al. Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females with Oral Contraceptives Use // *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(5):797–802. <https://doi.org/10.1177/1076029617727857>.
24. Chiasakul T., De Jesus E., Tong J. et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19):e012877. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012877>.
25. Poudel S., Zeb M., Kondapaneni V. et al. Association of G20210A Prothrombin Gene Mutation and Cerebral Ischemic Stroke in Young Patients // *Cureus*. 2020;12(12):e11984. <https://doi.org/10.7759/cureus.11984>.
26. Berkman S. A., Song S. S. Ischemic Stroke in the Young // *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211002274. <https://doi.org/10.1177/10760296211002274>.
27. Tsalta-Mladenov M., Levkova M., Andonova S. Factor V Leiden, Factor II, Protein C, Protein S, and Antithrombin and Ischemic Strokes in Young Adults: A Meta-Analysis // *Genes (Basel)*. 2022;13(11):2081. <https://doi.org/10.3390/genes13112081>.
28. Bousser M. G., Tournier-Lasserre E., Aylward R. et al. Recurrent strokes in a family with diffuse white-matter abnormalities: a new mitochondrial cytopathy? // *J Neurol*. 1988;235(suppl 1):S4–5.
29. Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M. T., Romero N. et al. Autosomal dominant syndrome with stroke-like episodes and leukoencephalopathy // *Stroke*. 1991;22:1297–302.
30. Baudrimont M., Dubas F., Joutel A. et al. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic strokes: a clinico-pathological study // *Stroke*. 1993;24:122–5.

Информация об авторах

Кириянов Юрий Михайлович, аспирант кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач — невролог и нейрореаниматолог, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5601-5899; **Назаров Владимир Дмитриевич**, кандидат медицинских наук, зав. лабораторией молекулярной диагностики НМЦ Минздрава России по молекулярной медицине, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9354-8790, SPIN: 5072-7229; **Васильева Елена Юрьевна**, кандидат медицинских наук, зав. ЦКДЛ, доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2115-8873; **Колегова Марина Владимировна**, врач клинической лабораторной диагностики ЦКДЛ, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия); **Сироткина Ольга Васильевна**, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (Ленинградская область, г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0003-3594-1647; **Лапин Сергей Владимирович**, кандидат медицинских наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4998-3699; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Шулешова Наталья Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1880-3122.

Information about authors

Kyrianov Yuriy M., Postgraduate Student of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Neurologist and Neurointensivist, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5601-5899; **Nazarov Vladimir D.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Diagnostics of the SMC of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9354-8790, SPIN: 5072-7229; **Vasilyeva Elena Yu.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, Associate Professor of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2115-8873; **Kolegova Marina V.**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia); **Sirotkina Olga V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Laboratory of Human Molecular Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» (Leningrad Region, Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0003-3594-1647; **Lapin Sergei V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4998-3699; **Totolyan Natalia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Shuleshova Natalya V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1880-3122.