

В.И. Скворцова¹, Е.А. Кольцова¹, Е.И. Кимельфельд¹, С.А. Лимборская²,
П.А. Сломинский², Т.В. Тупицына²

¹Кафедра фундаментальной и клинической неврологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
²ФГБУ «Институт молекулярной генетики РАН», Москва

Анализ вклада -5T/C-полиморфизма гена GP1BA в развитие ишемического инсульта у пациентов молодого возраста

Проводилось изучение влияния -5T/C-полиморфизма гена GP1BA на риск развития ишемического инсульта (ИИ) у больных моложе 50 лет. Обследованы 92 пациента молодого возраста (73 мужчины и 19 женщин, средний возраст — 42,6±6,7 года) с атеротромботическим, лакунарным и «криптогенным» ИИ. Обследование проводили на 1–21-й день после развития ИИ. Всем больным выполняли магнитно-резонансную или компьютерную томографию головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиографию, а также лабораторные исследования (антитела к фосфолипидам, коагулограмма и агрегация тромбоцитов, гомоцистеин, клинический и биохимический анализ крови, ревматические пробы, определение -5T/C-полиморфизма гена GP1BA). Выявлено увеличение риска развития ИИ у мужчин молодого возраста с генотипами CC и CT по сравнению с контролем (здоровые; $p=0,03$; ОШ 2,7; ДИ 1,14; 6,47). У женщин данной ассоциации не обнаружено. При анализе патогенетических вариантов установлено, что у мужчин с лакунарным ИИ, имеющих генотипы CC и CT, по сравнению со здоровыми повышен риск развития инсульта ($p=0,04$, ОШ 3,5, ДИ 1,1; 10,9). При других подтипах инсульта не выявлено ассоциации с данным полиморфизмом. Отдельно проанализирована группа пациентов с ИИ, вызванным тромбозом магистральных артерий головы. В этой группе больных достоверно чаще встречались генотипы CC и CT по сравнению с контролем ($p=0,003$; ОШ 6,7 ДИ 2,0; 21,8), а также аллель C ($p=0,0008$; ОШ 5,1; ДИ 1,97; 13,3). -5T/C-полиморфизм гена GP1BA ассоциирован с развитием ИИ у мужчин молодого возраста. Аллель -5C и генотипы -5T/C и -5C/C являются факторами повышенного риска лакунарного подтипа ИИ и ИИ в результате артериального тромбоза у мужчин.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, полиморфизм гена GP1BA.

Контакты: Екатерина Игоревна Кимельфельд ekovita@mail.ru

Analysis of the contribution of -5t/c polymorphism in the GP1BA gene to the development of ischemic stroke in young patients

V.I. Skvortsova¹, E.A. Koltsova¹, E.I. Kimelfeld¹, S.A. Limborskaya², P.A. Slominsky², T.V. Tupitsyna²

¹Department of Fundamental and Clinical Neurology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health of Russia,

²Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The impact of -5T/C polymorphism in the GP1BA gene on the risk of ischemic stroke (IS) was studied in patients younger than 50 years of age. Ninety-two patients (73 men and 19 women; mean age 42.6±6.7 years) with atherothrombotic, lacunar, and cryptogenic IS were examined on days 1–21 after its development. All the patients underwent brain magnetic resonance imaging or computed tomography, brachiocephalic artery duplex scanning, echocardiography, and laboratory studies (antiphospholipid antibodies, coagulogram and platelet aggregation, homocysteine, clinical and biochemical blood analyses, rheumatic tests, determination of -5T/C polymorphism in the GP1BA gene). An increased risk for IS was found in the young males versus the controls (healthy individuals; $p = 0.03$; OR 2.7; CI 1.14; 6.47). This association was not found in the women. Analysis of pathogenetic types ascertained that the lacunar IS men with CC and CT genotypes had a higher risk for stroke than the healthy individuals ($p = 0.04$, OR 3.5, CI 1.1; 10.9). In other subtypes of stroke, there was no association with this polymorphism. A group of patients with IS caused by thrombosis of the great arteries of the brain. In this group, the patients had CC and CT genotypes significantly more frequently than the controls ($p = 0.003$; OR 6.7; CI 2.0; 21.8), as well as C allele ($p = 0.0008$; OR 5.1; CI 1.97; 13.3).

The -5T/C polymorphism in the GP1BA gene was associated with the development of IS in young males. The -5C allele and -5T/C and -5C/C genotypes are increased risk factors for lacunar and arterial thrombosis-induced IS in men.

Key words: ischemic stroke, young age, GP1BA gene polymorphism.

Contact: Ekaterina Igorevna Kimelfeld ekovita@mail.ru

Цереброваскулярные заболевания представляют собой одну из важнейших проблем клинической неврологии. По показателям смертности церебральный инсульт занимает 2-е место после ишемической болезни сердца и опережает онкологические заболевания [1].

Половина всех инсультов приходится на трудоспособный возраст и лишь около 20% выживших больных могут вернуться к прежней работе [2, 3]. Усугубляет проблему то, что этиология нарушения мозгового кровообращения у лиц более молодого возраста отличается от таковой в старшей

возрастной группе и часто при рутинном обследовании остается невыясненной, в некоторых лечебных учреждениях эта цифра составляет 35–40% [4–7].

Для улучшения диагностики, лечения и профилактики ишемического инсульта (ИИ) требуются расширение алгоритма обследования молодых пациентов и введение в повседневную практику новых методов, в том числе молекулярно-генетических.

Одной из основных причин возникновения ИИ является тромбоз церебральных артерий. Более 150 лет назад Р. Вирхов высказал предположение, что патофизиология тромбоза включает три взаимосвязанных фактора (триада Вирхова): изменения в сосудистой стенке; изменения кровотока; изменения свертываемости крови. Повышенная свертываемость крови, известная также как предтромботическое состояние, определяется как склонность к тромбозу в условиях, которые не привели бы к тромбозу у здоровых индивидов. Известны следующие тромбогенные факторы: стимуляция или повреждение сосудистой стенки, активизация тромбоцитов, активизация факторов свертывания крови, ингибирование фибринолиза, застой крови.

Гликопротеин Ib (GPIb) – тромбоцитарный белок, экспрессирующийся на поверхности клеточной мембраны. Гликопротеин Ib входит в состав гликопротеинового комплекса GPIb/IX/V, который функционирует как рецептор для фактора фон Виллебранда (ФВ). В 5'-нетранслируемой области гена *GPIBA*, кодирующего α -субъединицу гликопротеина Ib (GPIb α), обнаружен полиморфный локус – замена Т на С в положении -5 от инициаторного кодона ATG – -5T/C-полиморфизм [8]. Данная замена приводит к нарушению регуляторной последовательности (элемент Козак), что оказывает влияние на эффективность трансляции и приводит к увеличению плотности рецепторного комплекса GPIb/IX/V, обнаруживаемого на мембранах тромбоцитов [9–11].

Связывание рецепторного комплекса GPIb/IX/V с ФВ способствует адгезии тромбоцитов в субэндотелиальном пространстве при повреждении сосудистой стенки, а также инициирует различные сигнальные события в тромбоцитах, приводящие к их активизации [12–15] и запуску процессов тромбообразования [16].

Результаты исследований влияния полиморфных вариантов гена *GPIBA* на риск развития инсульта неоднозначны [17–19]. Возможно, это связано со значительными межэтническими различиями в распределении генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов генов в разных популяциях. Не проводилось изучение влияния -5T/C-полиморфизма гена *GPIBA* на риск развития ИИ у пациентов моложе 50 лет в славянской популяции.

Цель настоящего исследования – изучение влияния -5T/C-полиморфизма гена *GPIBA* на риск развития ИИ у пациентов в возрасте до 50 лет.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 92 пациента (19 женщин и 73 мужчины) в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст – 42,2±6,7 года) с ИИ, проходивших лечение в неврологических клиниках РНИМУ им Н.И. Пирогова (ГКБ №31, ГКБ №20 г. Москвы) в 2007–2009 гг.

В исследование были включены пациенты с атеротромботическим, лакунарным и «криптогенным» ИИ или транзиторными ишемическими атаками (ТИА), относящиеся к русскому этносу, после подписания ими или их ближайшими родственниками информированного согласия; исключались

из исследования пациенты неславянского происхождения, а также больные с геморрагическим, кардиоэмболическим инсультом и инсультом другой известной этиологии.

Контрольную группу составили 90 здоровых русских молодого возраста (45 мужчин и 45 женщин, средний возраст – 26,2±3,9 года), подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование проводили на 1–21-й день после развития ИИ.

Ишемический характер инсульта подтверждался результатами нейровизуализации.

Патогенетический вариант ИИ согласно критериям TOAST [20] устанавливали на основании тщательно собранного анамнеза заболевания, исследования соматического и неврологического статуса, данных клинко-инструментального исследования.

У всех пациентов проводился анализ семейного и индивидуального анамнеза с уточнением всех возможных факторов риска.

Протокол предусматривал использование следующих методов лабораторно-инструментальной диагностики:

1) липидный профиль, глюкоза крови, развернутая коагулограмма и агрегатограмма, ревматические пробы для выявления дислипидемии, сахарного диабета (СД), скрытых форм ревматического процесса (при поступлении в 1-е сутки заболевания);

2) волчаночный антикоагулянт, антитела к фосфолипидам, анализ крови на гомоцистеин;

3) компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография головного мозга (при поступлении в стационар – в 1-е сутки заболевания);

4) дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и транскраниальное дуплексное сканирование артерий основания головного мозга для выявления патологии экстра- и интракраниальных артерий в 1–2-е сутки заболевания.

5) трансторакальная эхокардиография с целью структурной оценки размеров камер сердца, изменений клапанного аппарата, сократительной способности миокарда, исключения врожденных пороков сердца и тромбов полостей сердца;

6) молекулярно-генетическое обследование. Для проведения анализа использовали препараты ДНК, полученные из 3 мл венозной крови. Выделение геномной ДНК проводили с помощью набора AxyPrep™ Blood Genomic DNA Midiprep Kit (Axygen, США) согласно рекомендациям производителя.

Полиморфные аллели гена *GPIBA* исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan. ПЦР проводили на амплификаторе StepOnePlus фирмы Applied Biosystems. Смесь для амплификации объемом 25 мкл содержала 2,5 мкл 10×ПЦР-буфера («Синтол», Россия); 2,5 мкл 25 мМ MgCl₂; 2,5 мкл 2,5 мМ раствора dNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP); 10 пМ каждого праймера (5' – GGGATGCTTCCTGGGGATGC – 3', 5' – GCAGCAGGAGCAGCAAGAGG – 3'); 4 пМ каждого зонда (ROX-TTGCCCACAGGTCCTCATGCCT-BHQ2, FAM-TTGCCCACAGGCCCTCATGCCT-BHQ1); 1,25 ед. HotTaq-полимеразы («Синтол», Россия); 0,1–0,2 мкг геномной ДНК и деионизированной воды до 25 мкл.

Амплификацию проводили по следующей программе: 50 °С – 3 мин; 95 °С – 10 мин, далее 40 циклов в режиме: 95 °С – 15 с, 68 °С – 50 с, 72 °С – 30 с; 25 °С – 2 мин.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics version 19», программного обеспечения MS Excel 2000 (Microsoft) и программы GraphPad InStat3 (<http://www.graphpad.com/>), с помощью которой определяли величину критерия χ^2 и отношение шансов (ОШ). Достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты исследования. Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту представлено на рис. 1. ИИ перенесли 90 пациентов, ТИА – 2.

В исследование включено 32 (34,8%) пациента с атеротромботическим инсультом, причем у 8 из них он сочетался с гемодинамически значимым стенозом магистральных артерий головы (МАГ), у остальных больных имелись стенозы от 40 до 70%. Особенностью стенозирующего атеросклероза у этих пациентов явилось наличие осложненных атеросклеротических бляшек на ипсилатеральной стороне.

У 25 (27,2%) больных диагностирован лакунарный патогенетический вариант инсульта. Все пациенты этой группы страдали артериальной гипертензией (АГ), которая сочеталась с СД 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе.

У 35 (38%) пациентов патогенетический вариант ИИ определить не удалось, у них были исключены все возможные причины развития сосудистого события, и их отнесли к группе «криптогенного» инсульта. У 2 из 3 этих пациентов была ТИА.

При анализе основных модулируемых факторов риска у пациентов данной группы установлены следующие особенности. У 69 (75%) пациентов выявлена АГ, причем более чем у половины из них заболевание длилось не менее 5 лет, адекватной терапии они не получали. Курили 67 (72,8%) больных, стаж курения на момент исследования составил более 10 лет. Алкоголем злоупотребляли 32 (34,8%) пациента. Нарушение углеводного обмена выявлено у 38 (41,3%) больных, из них у 15 (16,3%) – СД 2-го типа и у 23 (25%) – нарушение толерантности к глюкозе. У 31 (33,7%) пациента была повышенная масса тела, преимущественно за счет абдоминального ожирения. У 61 (66,3%) больного выявлена дислипидемия, из них у 37 (40,2%) – гиперхолестеринемия, причем на момент возникновения инсульта только 1 пациент для коррекции нарушений обмена липидов принимал статины. Сочетание абдоминального ожирения с АГ, СД (или нарушением толерантности к глюкозе), дислипидемией – так называемый метаболический синдром – выявлено у 29 (31,5%) пациентов. Самое раннее развитие метаболического синдрома наблюдалось у 1 пациентки 25 лет. У 17 (18,5%) больных отмечались тромбозы вен нижних конечностей, у 2 (2,2%) – повторные артериальные тромбозы, 3 (3,3%) пациента перенесли инфаркт миокарда.

УЗИ МАГ проведено всем 92 пациентам. Атеросклеротические изменения выявлены у 65 (70,7%) больных, стенозирующий атеросклеротический процесс – у 47 (51,1%). Малые стенозы (до 50%) наблюдались у 28 (30,4%) пациен-

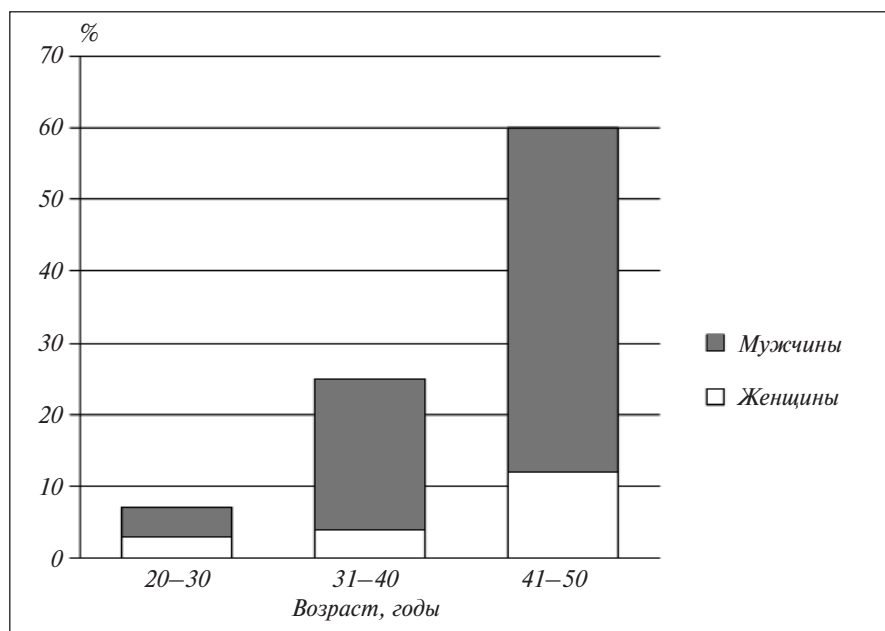


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Таблица 1. Распределение частоты генотипов и аллелей -5T/C-полиморфизма гена GP1BA в группах пациентов молодого возраста с ИИ и в контроле

Варианты генотипов и аллелей	ИИ (n=92)	Контроль (n=89)
GP1BA (TT)	57 (62)	68 (76,4)
GP1BA (TC)	31 (33,7)	21 (23,6)
GP1BA (CC)	4 (4,3)	0
GP1BA (T)	145 (78,8)	157 (88,2)
GP1BA (C)	39 (21,2)	21 (11,8)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: в скобках – показатели в процентах.

Таблица 2. Распределение частоты генотипов и аллелей -5T/C-полиморфизма гена GP1BA у мужчин молодого возраста с ИИ и в контроле

Варианты генотипов и аллелей	ИИ (n=73)	Контроль (n=44)
GP1BA (TT)	43 (58,9)	35 (79,5)
GP1BA (TC)	27 (37)	9 (20,5)
GP1BA (CC)	3 (4,1)	0
GP1BA (T)	113 (77,4)	79 (89,8)
GP1BA (C)	33 (22,6)	9 (10,2)

Таблица 3. Распределение частоты генотипов и аллелей -5T/C-полиморфизма гена GP1BA у женщин молодого возраста с ИИ и в контроле

Варианты генотипов и аллелей	ИИ (n=19)	Контроль (n=45)
GP1BA (TT)	14 (73,7)	33 (73,3)
GP1BA (TC)	4 (21,1)	12 (26,7)
GP1BA (CC)	1 (5,3)	0
GP1BA (T)	32 (84,2)	78 (86,7)
GP1BA (C)	6 (15,8)	12 (13,3)

тов, средние (50–69%) – у 10 (10,9%), большие (70–99%) – у 5 (5,4%), окклюзия – у 4 (4,4%). Осложненные атеросклеротические бляшки определялись у 31 (33,7%) пациента.

Тромбоз МАГ обнаружен у 22 (23,9%) больных, у 8 (7,6%) из них – окклюдующий тромбоз, а у 14 (15,2%) – сочетание

тромбоза и атеросклероза. Среди этих больных 14 (15,2%) имели атеротромботический вариант ИИ, у 8 больных причина тромбоза брахиоцефальных артерий осталась неизвестной.

У 27 (29,3%) пациентов выявлены сосудистые аномалии (гипоплазия позвоночной артерии, передняя трифуркация, задняя трифуркация, деформации сонных артерий, гипертоническая макроангиопатия).

Семейный анамнез изучен у 89 пациентов. Выясняли наличие у родственников сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца – ИБС, инфаркт миокарда, АГ) и цереброваскулярных заболеваний (ИИ). У 37 (41,6%) больных выявлена наследственная отягощенность по инсульту, причем у 15 – по отцовской линии, у 21 – по материнской и у 1 – по обеим родительским линиям. Наследственная отягощенность по инфаркту миокарда имела у 29 (32,6%) пациентов (у 10 – по материнской линии, у 18 – по отцовской, у 1 – по обеим родительским линиям). У 47 (52,8%) больных отмечена наследственная предрасположенность к АГ, у 6 – по обеим линиям, у 19 – по отцовской, у 22 – по материнской. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии выявлена у 54 (60,7%) пациентов.

Полиморфизм гена GP1BA определен у 92 пациентов с ИИ и у 89 здоровых (контроль). Результаты генотипирования -5T/C-полиморфизма гена GP1BA представлены в табл. 1.

В связи с низкой численностью гомозигот по редкому аллелю С гена GP1BA пациенты с генотипами CC и CT были объединены в одну группу.

Показано статистически достоверное различие в распределении частоты генотипов у больных и в контрольной группе. В основной группе достоверно чаще встречается аллель С (p=0,02; ОШ 2,0; ДИ 1,1; 3,6) и содержащие его генотипы СТ и CC. Учитывая эти данные, можно сделать вывод о том, что наблюдается повышение риска развития ИИ у молодых пациентов с генотипами CC и CT (p=0,038; ОШ 2,0; ДИ 1,04; 3,79).

Частота генотипов и аллелей проанализирована в зависимости от пола пациентов. У мужчин выявлено статистически достоверное различие в распределении частоты генотипов (табл. 2).

Отмечено увеличение риска развития ИИ у мужчин молодого возраста с генотипами CC и CT (p=0,03; ОШ=2,7; ДИ 1,14; 6,47). Также имелось статистически достоверное повышение частоты аллеля С у мужчин молодого возраста с ИИ по сравнению с контролем (p=0,02; ОШ=2,6; ДИ 1,2; 5,7).

Достоверных различий в частоте аллелей и генотипов у женщин с ИИ и в контроле не получено (p>0,1; табл. 3).

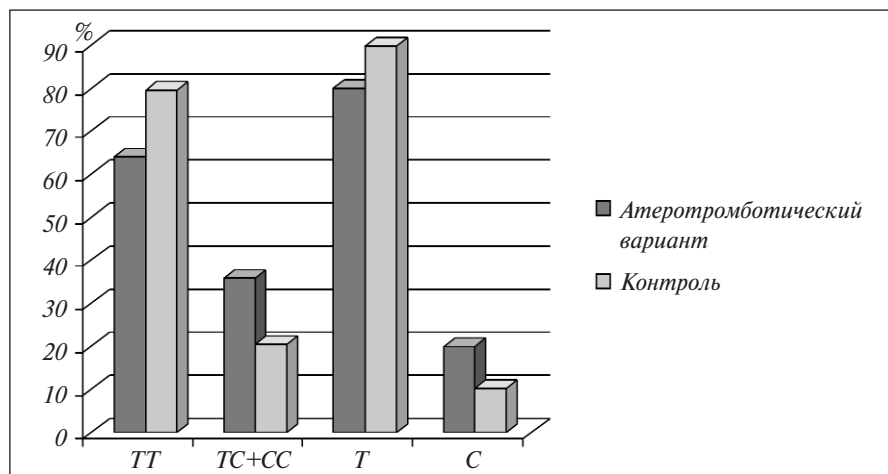


Рис. 2. Сравнение частоты генотипов и аллелей гена GP1BA у мужчин с атеротромботическим вариантом ИИ и здоровых (контроль)

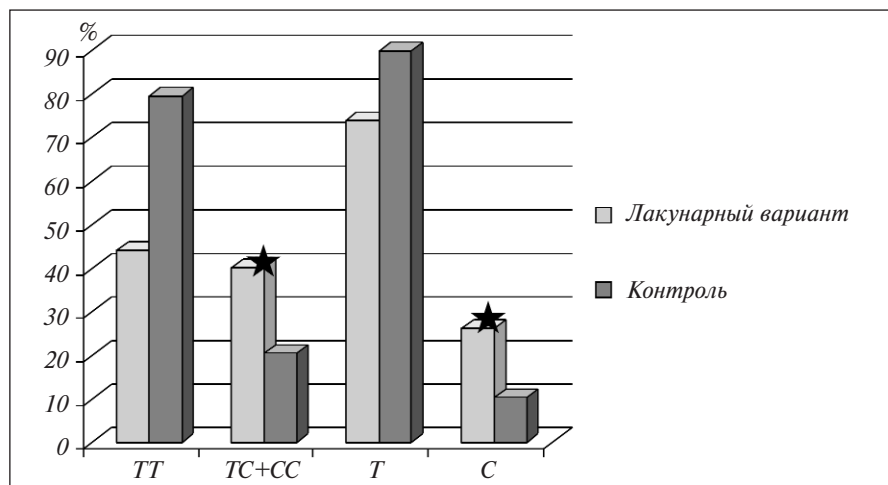


Рис. 3. Сравнение частоты генотипов и аллелей гена GP1BA у мужчин с лакунарным вариантом ИИ и здоровых (контроль)

Таким образом, генотипы -5Т/С и -5С/С ассоциированы с развитием ИИ у мужчин моложе 50 лет. Аллель С является фактором повышенного риска развития ИИ у мужчин молодого возраста. Однако у женщин этот аллель и содержащие его генотипы не являются фактором риска ИИ.

Учитывая установленную связь генотипов -5Т/С и -5С/С по -5Т/С-полиморфизму гена *GP1BA* с риском развития ИИ в мужской популяции, на следующем этапе определяли наличие возможной ассоциации гена *GP1BA* с тем или иным патогенетическим вариантом у мужчин.

При атеротромботическом варианте инсульта у мужчин ТТ-генотип выявлен в 16 (64%) случаях, ТС-генотип – в 8 (32%), СС-генотип – в 1 (4%). Т-аллель встречается у 40 (80%) мужчин молодого возраста, С-аллель – у 10 (20%). При сравнении мужчин с атеротромботическим вариантом ИИ и здоровых (контроль) статистически достоверных различий в распределении генотипов и аллелей не получено ($p=0,17$ и $p=0,13$ соответственно; рис. 2).

В группе мужчин с лакунарным патогенетическим вариантом ИИ ТТ-генотип встречался у 11 (44%), ТС-генотип – у 9 (36%), СС-генотип – у 1 (4%). При сравнении больных с контролем (здоровые) наблюдалось статистически достоверное различие в распределении частоты генотипов ($p=0,04$). Риск развития инсульта у лиц с генотипами СС и СТ повышен (ОШ 3,5; ДИ 1,1; 10,9; рис.3)

Т-аллель встречался у 31 (73,8%) пациента молодого возраста, С-аллель – у 11 (26,2%). При анализе частоты аллелей при данном патогенетическом варианте ИИ по сравнению с контролем также получено достоверное увеличение встречаемости С-аллеля в группе молодых больных ($p=0,03$, ОШ 3,1, ДИ 1,2; 8,3; см. рис. 3).

При анализе «криптогенного» инсульта ТТ-вариант встречался у 16 (59,3%) пациентов, ТС-вариант – у 10 (37%), СС-вариант – у 1 (3,7%); Т-аллель – у 42 (77,8%), С-аллель – у 12 (22,2%). У больных этой группы отмечалась тенденция к увеличению частоты аллеля С (для аллелей $p=0,08$, ОШ 2,5; ДИ 0,98; 6,4; для генотипов $p=0,10$; ОШ 2,7; ДИ 0,9).

Замена Т на С в положении -5 от инициаторного кодона АТГ приводит к нарушению регуляторной последовательности и влияет на эффективность трансляции. Наличие цитозина в данной позиции приводит к значительному увеличению экспрессии гена *GP1BA* и, соответственно, к увеличению плотности рецепторного комплекса GPIIb/IX/V, обнаруживаемого на мембранах тромбоцитов [10], что может способствовать развитию тромбообразования.

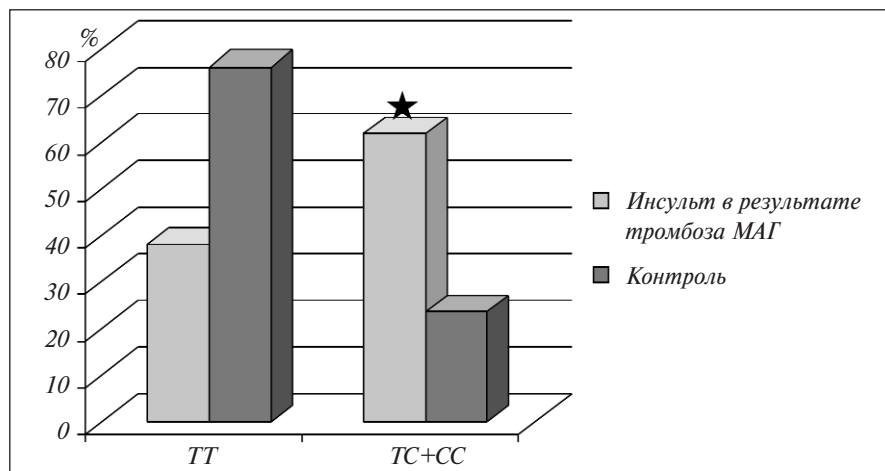


Рис. 4. Сравнение частоты генотипов и аллелей гена *GP1BA* у пациентов с инсультом в результате тромбоза МАГ и в контроле (здоровые)

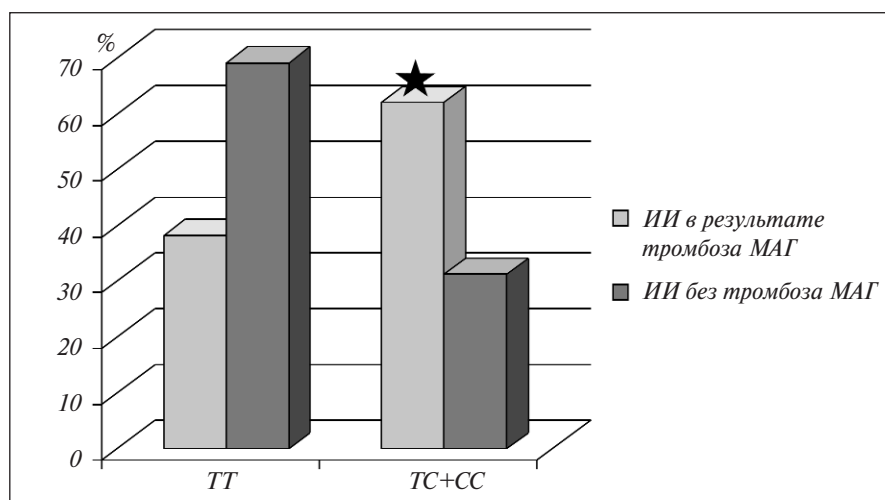


Рис. 5. Сравнение пациентов с тромбозом МАГ и без такового

В связи с этим отдельно проанализирована группа пациентов с ИИ, вызванным тромбозом МАГ (каротидных или позвоночных). В эту группу вошло 19 мужчин (12 – с атеротромботическим инсультом и 7 – с «криптогенным»). Получено следующее распределение частоты генотипов: ТТ-генотип встречается у 7 (36,8%) пациентов, ТС-генотип – у 10 (52,6%), СС-генотип – у 2 (10,5%); Т-аллель – у 24 (63,2%), С-аллель – у 16 (36,8%). В связи с редкостью генотипа СС в дальнейшем анализе генотипы СС и СТ объединены в одну группу.

Показано, что у больных достоверно чаще встречаются генотипы СС и СТ по сравнению с контролем ($p=0,003$; ОШ 6,7; ДИ 2,0; 21,8), а также аллель С ($p=0,0008$; ОШ 5,1; ДИ 1,97; 13,3; рис. 4)

На следующем этапе сравнили пациентов с тромбозом МАГ и без таковых. У пациентов с инсультом без тромбоза МАГ получено следующее распределение частоты генотипов: ТТ-генотип имелся у 36 (66,7%), ТС-генотип – у 17 (31,5%), СС-генотип – у 1 (1,9%); Т-аллель – у 89 (82,4%), С-аллель – у 19 (17,6%). Результаты сравнения пациентов с тромбозами и без тромбозов представлены на рис. 5.

В данном случае также наблюдалось статистически достоверное различие в частоте генотипов и аллелей у молодых пациентов с ИИ и тромбозом МАГ и инсультом без тромбоза. Достоверно чаще у пациентов с тромбозом каротидных и позвоночных артерий встречались генотипы СС и СТ ($p=0,03$; ОШ 3,4; ДИ 1,2; 10,2) и аллель С ($p=0,02$; ОШ 2,7; ДИ 1,2; 6,2).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что носительство аллеля С и генотипов СС и СТ указывает на риск развития тромбоза мозговых артерий и как следствие — на риск ИИ.

Данные анализа ассоциации между -5Т/С-полиморфизмом гена *GP1BA* и ИИ указывают на то, что этот поли-

морфизм ассоциирован с развитием ИИ у мужчин молодого возраста. Фактором повышенного риска развития ИИ является аллель -5С и содержащие его генотипы -5Т/С и -5С/С. У таких пациентов аллель -5С и генотипы -5Т/С и -5С/С также являются фактором повышенного риска лакунарного подтипа ИИ и ИИ в результате артериального тромбоза.

Таким образом, использование молекулярно-генетической диагностики полиморфного локуса -5Т/С гена *GP1BA* у молодых мужчин способствует определению причин инсульта и установлению его риска при наличии отягченного семейного анамнеза и, таким образом, позволяет повысить эффективность первичной и вторичной профилактики этого грозного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M. et al. Stroke. Lancet 2008;371(9624):1612–23.
2. Верещагин Н.В. Патология вертебробазилярной системы и нарушение мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980;310.
3. Asplund K. European White Book on Stroke. Springer, 1998.
4. Деев А.С., Захарушкина И.В. Церебральные инсульты в молодом возрасте. Журн неврол и психиатр 2000;1:14–7.
5. Putaala J., Metso A.J., Metso T.M. et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke the Helsinki young stroke registry. Stroke 2009;40(4):1195–203.
6. Kristensen B., Malm J., Carlberg B. et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. Stroke 1997;28(9):1702–9.
7. Rasura M., Spalloni A., Ferrari M. et al. A case series of young stroke in Rome. Eur J Neurol 2006;13(2):146–52.
8. Kaski S., Kekomaki R., Partanen J. Systemic screening for genetic polymorphism in human platelet glycoprotein Ib-alpha. Immunogenetics 1996;44:170–6.
9. Afshar-Kharghan V., Khoshnevis-Asl M., Hopkins P. et al. Polymorphism of the platelet glycoprotein (GP)Ib alpha Kozak sequence determines the surface level of the GPIb-IX-V complex and risk for early myocardial infarction. Blood 1998;92:A2887.
10. Afshar-Kharghan V., Li C.Q., Khoshnevis-Asl M. et al. Kozak sequence polymorphism of the glycoprotein (GP) Ibalpha gene is a major determinant of the plasma membrane levels of the platelet GP Ib-IX-V complex. Blood 1999;94(1):186–91.
11. Croft S.A., Hampton K.K., Daly M.E. et al. Kozak sequence polymorphism in the platelet GPIbalpha gene is not associated with risk of myocardial infarction. Blood 2000;95:2183–4.
12. Charakida M., Tousoulis D., Stefanadis C. et al. The Role of Platelet Glycoprotein Ib and Iib Polymorphism in Coronary Artery Disease. Hellenic J Cardiol 2003;44:43–8.
13. Handa M., Titani K., Holland L.Z. et al. The von Willebrand factor-binding domain of platelet membrane glycoprotein Ib. Characterization by monoclonal antibodies and partial amino acid sequence analysis of proteolytic fragments. J Biol Chem 1986;261:12579–85.
14. Kandzari D.E., Goldschmidt-Clermont P.J. Platelet polymorphisms and ischemic heart disease: moving beyond traditional risk factors. J Am Coll Cardiol 2001;38:1028–32.
15. Lefkowitz J., Plow E.F., Topol E.J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. N Engl Med 1995;332:1553–9.
16. Lane D.A., Grant P.J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. Blood 2000;95:1517–32.
17. Baker R.I., Eikelboom J., Lofthouse E. et al. Platelet glycoprotein Ibalpha Kozak polymorphism is associated with an increased risk of ischemic stroke. Blood 2001;98(1):36–40.
18. Frank M.B., Reiner A.P., Schwartz S.M. et al. The Kozak sequence polymorphism of platelet glycoprotein Ibalpha and risk of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke in young women. Blood 2001;97(4):875–9.
19. Esen F.I., Hancer V.C. Glycoprotein Ibalpha Kozak polymorphism in ischemic stroke. Neurol Res 2012;34(1):68–71.
20. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24(1):35–41.

Д.Н. Дунин, Е.Г. Менделевич

Кафедра неврологии и реабилитации Казанского государственного медицинского университета

Расстройства координаторных функций и их оценка у больных с мальформацией Киари 1-го типа

С целью исследования спектра координаторных расстройств при мальформации Киари 1-го типа (МК1) проведены клиническое обследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) у 73 пациентов (52 женщины и 21 мужчина в возрасте от 17 лет до 71 года) с этим страданием. Использованы специальные пробы на выявление мозжечковых и вестибулярных расстройств. Головокружение отмечено у 76,7% пациентов с МК1. Применение специальных проб выявило нарушение координации у большинства (93,1%) пациентов. Самым распространенным (52% пациентов) объективным симптомом патологии координаторной сферы была асинергия Бабинского. Полученные данные подтверждают высокую частоту координаторных нарушений при МК1, а также информативность наряду с рутинной оценкой неврологического статуса дополнительных методов исследования мозжечковых и вестибулярных функций.

Ключевые слова: мальформация Киари 1-го типа, вестибулярные расстройства, мозжечковые нарушения.

Контакты: Елена Геннадьевна Менделевич emendel@mail.ru