

УДК 616.831-005.1/.4-053.2/.6-036.4-071.1-056.7:575.191

СМУЛЬСКАЯ Н.Е.

Киевская городская детская клиническая больница № 1

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТОВ У ДЕТЕЙ

Резюме. Цель работы — провести комплексный клинико-анамнестический и генетический анализ (наличие полиморфизма генов MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), ACE (I/D), FII (G20210A), FV (G1691A)) для изучения оценки их влияния на развитие инсультов в детском возрасте. В результате проведенного исследования выявлено, что наилучшие достоверные прогностические модели риска развития различных типов инсультов у детей включали гестационный возраст ребенка при рождении и наличие полиморфизма обследуемых генов. Лучшей прогностической моделью риска развития ишемического инсульта (ИИ) у детей была трехкомпонентная модель, которая включала гестационный возраст, пребывание в реанимации в неонатальном периоде и полиморфизм C677T гена MTHFR, прогностическая ценность — 82,78 %. Лучшей достоверной прогностической моделью риска развития геморрагического инсульта (ГИ) у детей была также трехкомпонентная с прогностической ценностью 74,23 %, которая, помимо гестационного возраста, включала A66G полиморфизм гена MTRR и I/D полиморфизм гена ACE; на риск развития инсультов в возрастной группе 0–28 дней влияет полиморфизм генов ACE, MTHFR (C677T), MTRR, в подгруппе 29 дней — 1 год — полиморфизм MTHFR (C677T), в возрастной группе старше 6 лет — достоверное влияние генотипа GG гена MTRR ($p < 0,05$); наиболее ранний дебют ИИ и ГИ отмечался у детей с DD генотипом гена ACE ($p < 0,001$), а также GG гена MTRR ($p < 0,05$). У детей с инсультами при сравнении с контрольной группой в семьях чаще отмечались случаи инсультов различных типов.

Ключевые слова: дети, инсульт, факторы риска, гены.

Введение

Инсульт — это состояние, характеризующееся быстрым появлением признаков фокального или общего нарушения мозговых функций, которые сохраняются 24 часа или дольше и могут привести к смерти больного (Всемирная организация здравоохранения, 1995).

В последнее время все больше обследований и публикаций обращено к вопросам инсультов, которые возникают в детском возрасте [1]. До недавнего времени считалось, что возникновение инсульта у ребенка практически невозможно. Ученые и врачи во всем мире участвуют в проведении масштабных исследований, которые могли бы помочь в понимании причин, приводящих к возникновению инсульта у детей, для возможного их предотвращения и развития повторных случаев у конкретного ребенка. Данные подобных исследований уже были опубликованы [2, 3]. Также необходимо отметить, что появляется все

больше работ, в которых уделяется большое внимание генетическому компоненту в развитии инсультов в детском возрасте. Более ранние работы были посвящены исследованию полиморфизма генов MTHFR (C677T), FII (G20210A), FV (G1691A) [4–9]. Однако появляются работы, указывающие на дополнительное влияние полиморфизма генов MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), в связи с участием данных генов в фолатном цикле, а также гена ACE (I/D), наличие полиморфизма которого увеличивает склонность к инсультам за счет сосудисто-

Адрес для переписки с автором:
Смульская Наталья Емельяновна
04209, г. Киев, ул. Богатырская, 30
Киевская городская детская клиническая больница № 1
E-mail: smulska@ukr.net

© Смульская Н.Е., 2015
© «Международный неврологический журнал», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

го компонента [10, 11]. Продолжаются генетические исследования, которые затрагивают и отдельные популяции [12, 13]. Вопрос изучения перинатальных и анамнестических факторов, которые могут приводить к развитию инсультов, по литературным данным, больше освещен в отношении инсультов перинатального периода [14–16], и практически не встречается анализ влияния данных факторов на развитие инсультов в постнатальном периоде.

Ранее в Украине не проводился комплексный анализ клинических и анамнестических факторов в комбинации с наличием у конкретного ребенка полиморфизма генов, которые могли бы влиять на развитие острого инсульта в детском возрасте.

Цель: провести комплексный клинико-анамнестический и генетический анализ (наличие полиморфизма генов MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), ACE (I/D), FII (G20210A), FV (G1691A)) для оценки их влияния на развитие инсультов в детском возрасте.

Материалы и методы

Принимая во внимание тот факт, что инсульт в детском возрасте — это мультифакторное заболевание, нами был проведен анализ комбинаций клинико-анамнестических и генетических факторов, которые могут быть причиной развития инсультов у детей.

В исследование вошли 122 ребенка в возрасте от 0 до 14 лет. Все дети были разделены на основную и контрольную группы. Дети основной и контрольной групп находились на обследовании и лечении в ГДКБ № 1 г. Киева в период с 01.01.2009 по 01.12.2013 г.

Основная группа включала в себя 78 детей с острым нарушением мозгового кровообращения, из них 47 детей — с ишемическим инсультом (ИИ) и 31 ребенок — с геморрагическим инсультом (ГИ). В контрольную группу были включены 44 ребенка, которые на момент обследования не имели каких-либо изменений в неврологическом статусе.

Исследование было разделено на несколько этапов.

На первом этапе был проведен анализ клинико-анамнестической и статистической модели, которая включала в себя изучение следующих показателей:

- акушерский анамнез у матери (наличие аборт, выкидышей, мертворожденных);
- протекание беременности (угроза прерывания, норма, болезни матери; артериальное давление, наличие анемии; гестоз 1-й и 2-й половины беременности, прием фолиевой кислоты и/или витаминов для беременных);
- роды (самостоятельные, кесарево сечение, вакуум-экстракция);
- неделя гестации при рождении (38–42 нед., 36–37 нед., 35 нед. и меньше);
- вес при рождении (больше 3000 г, 2500–2990 г, меньше 2500 г);

- рост при рождении (больше 50 см, 45–49 см, меньше 45 см);
- оценка по шкале Апгар при рождении (больше 8 баллов, 7–8 баллов, 6 баллов и ниже);
- наличие реанимации в раннем неонатальном периоде;
- наличие в семье случаев инсультов различного генеза.

При проведении анализа полученных данных было выявлено, что наличие в анамнезе осложненных родов, в том числе реанимационных мероприятий в раннем неонатальном периоде, рождение детей с низкой оценкой по шкале Апгар (6 баллов и ниже), весом при рождении ребенка меньше 2500 г и ростом меньше 49 см, чаще наблюдалось в основной группе по сравнению с группой контроля.

Следующий этап исследования включал проведение молекулярно-генетического обследования с изучением полиморфизма генов MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), ACE (I/D), FII (G20210A), FV (G1691A). Частота распространенности полиморфных вариантов генов в основной группе и группе контроля представлена на рис. 1.

В результате проведенных нами обследований и подсчета возможного влияния полиморфизма указанных генов (рис. 1) было выявлено, что мутация в генах FII (G20210A) и FV (G1691A) не оказывает достоверного влияния на развитие инсультов у детей украинской популяции. В своих дальнейших исследованиях мы рассматривали только полиморфизм генов MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), ACE (I/D). Отмечается выраженное повышение частоты генотипа СТ гена MTHFR_C677T ($\chi^2 = 9,10$; $p < 0,003$; OR = 3,77; 95% CI 1,64–8,67), генотипа АС гена MTHFR_A1298C ($\chi^2 = 5,61$; $p < 0,018$; OR = 2,91; 95% CI 1,27–6,71), генотипа АG гена MTRR_A66G ($\chi^2 = 4,01$; $p < 0,045$; OR = 2,80; 95% CI 1,10–7,11), генотипов ID ($\chi^2 = 6,92$; $p < 0,009$; OR = 3,33; 95% CI 1,41–7,86) и DD гена ACE ($\chi^2 = 9,26$; $p < 0,002$; OR = 8,78; 95% CI 1,96–39,35) в сравнении с группой контроля. Таким образом, наличие указанных генотипов практически в 3 раза увеличивает риск развития инсульта у детей, а при наличии DD генотипа гена ACE риск развития инсульта увеличивался практически в 9 раз.

Далее нами проводился комплексный анализ полученных данных с помощью метода MDR и метода линейной регрессии.

Результаты и их обсуждение

На основании проведенных ранее исследований в группе детей с различными инсультами были выявлены наиболее весомые факторы риска в отношении развития заболевания у детей. Этими факторами были: полиморфизм генов MTHFR и ACE, наличие реанимационной помощи в неонатальном периоде, гестационный возраст ребенка при рождении. На рис. 2 представлено графиче-

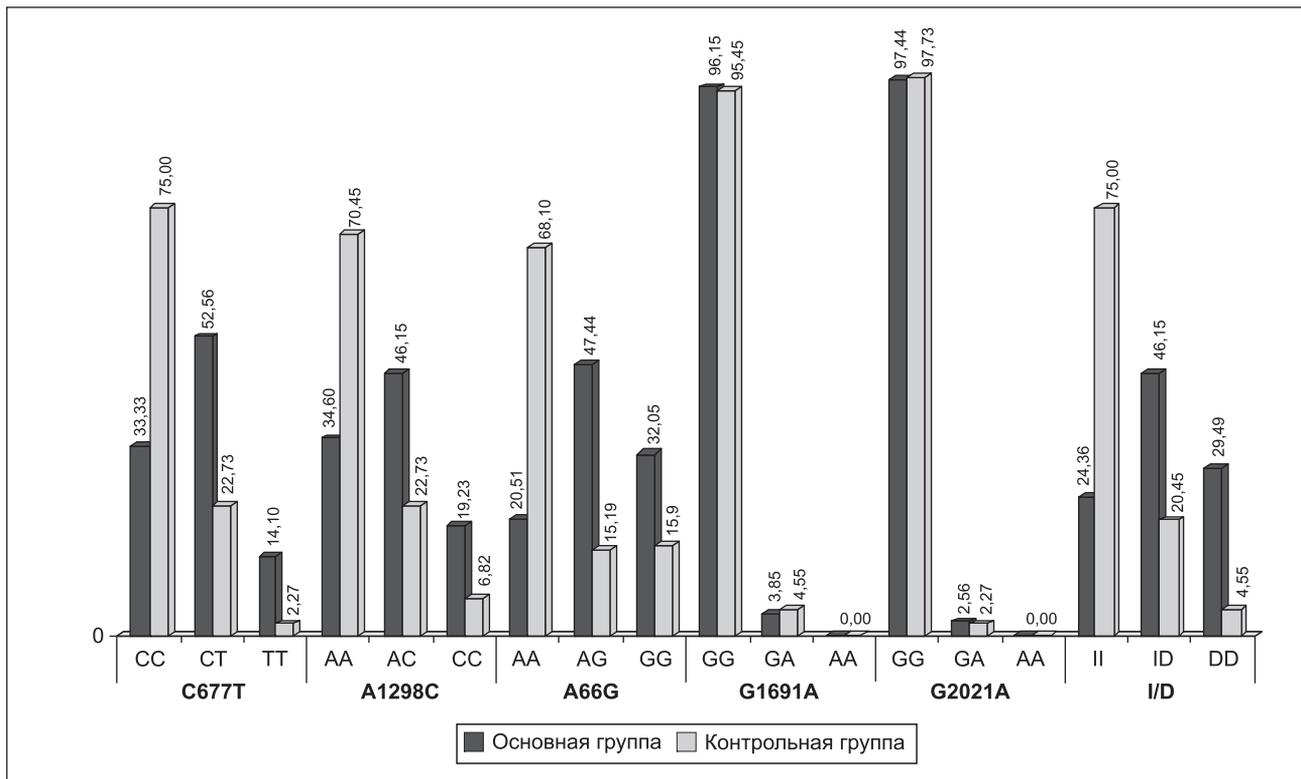


Рисунок 1. Частотная характеристика распределения полиморфных вариантов генов у детей, перенесших инсульт, и детей контрольной группы (%)

ческое изображение результатов анализа межгенного и межфакторного взаимодействия в развитии инсультов различного генеза у детей.

Как видно на рис. 2, большая часть показателей энтропии была высокой, наибольшим был показатель энтропии гена ACE, который составил 41,35 %, и показатель наличия реанимационной помощи в неонатальном периоде у ребенка, который составляет 38,56 %.

Для выявления прогностической характеристики было проведено исследование влияния независимого эффекта на развитие заболевания. Исходя из данной задачи, на следующем этапе с использованием метода MDR нами были выявлены две статистически значимые прогностические модели: трех- и четырехкомпонентные. Эти данные представлены в табл. 1.

Анализируя данные табл. 1, выявлено, что четырехкомпонентная модель имела меньшую точность и значение в сравнении с трехкомпонентной. Анализ совокупного взаимодействия показал, что наибольшее значение и точность имела модель, которая включала в себя комбинацию *гестационный возраст/неонатальный период/ACE_I/D*. Таким образом, общий риск развития инсультов у детей определялся гестационным возрастом при рождении, заболеваемостью в неонатальном периоде и полиморфизмом гена ACE.

Далее мы проводили обследование ассоциации перечисленных полиморфных вариантов генов с име-

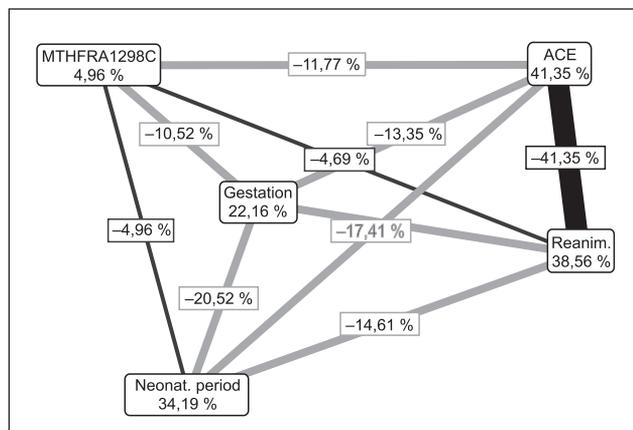


Рисунок 2. Графическое изображение результатов анализа межгенного и межфакторного взаимодействия в развитии инсультов различного генеза у детей

ющимися клинико-анамнестическими параметрами у детей с различными типами инсультов.

Данные, полученные при обследовании детей с ИИ, представлены на рис. 3.

Как видно на рис. 3, наиболее значимые показатели энтропии установлены для двух достоверных прогностических факторов — реанимационной помощи в неонатальном периоде (28,29 %) и гестационного возраста при рождении (22,16 %). Выявлено, что клинико-анамнестические данные могут иметь

Таблица 1. Модели межгенного и межфакторного взаимодействия в развитии инсультов у детей

Число показателей в модели	Комбинация показателей в прогностической модели	Отображение модели	Точность модели, %
1	Реанимация	10/10	82,69
2	Реанимация/неонатальный период	10/10	83,51
3*	Гестационный возраст/неонатальный период/ACE_I/D	10/10	91,96
4*	Гестационный возраст/неонатальный период/MTHFR_A1298C	10/10	91,67

Примечание: * – выявлена лучшая модель ($p \leq 0,001$) среди n-генных моделей.

Таблица 2. Модели межгенного и межфакторного взаимодействия в развитии ИИ у детей

Число показателей в модели	Комбинация показателей в прогностической модели	Отображение модели	Точность модели, %
1	Реанимация	10/10	79,72
2	Гестационный возраст/реанимация	10/10	76,28
3*	Гестационный возраст/реанимация/MTHFR_C677T	10/10	82,78
4	Гестационный возраст/реанимация/MTHFR_C677T/ACE_I/D	9/10	75,64

Примечание: * – выявлена лучшая модель ($p \leq 0,001$) среди n-генных моделей.

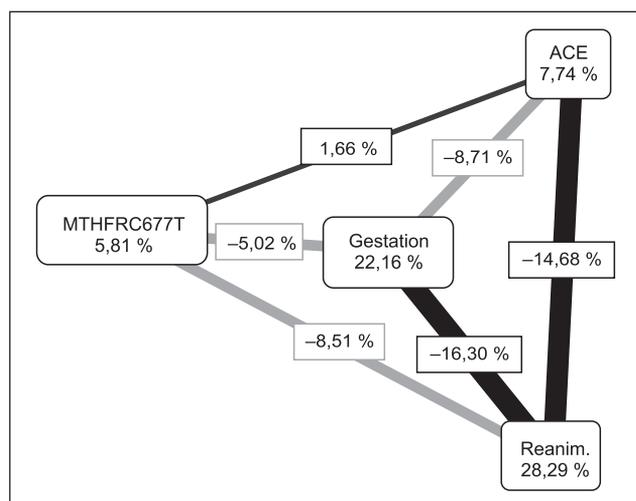


Рисунок 3. Графическое изображение результатов анализа межгенного и межфакторного взаимодействия в развитии ишемических инсультов у детей

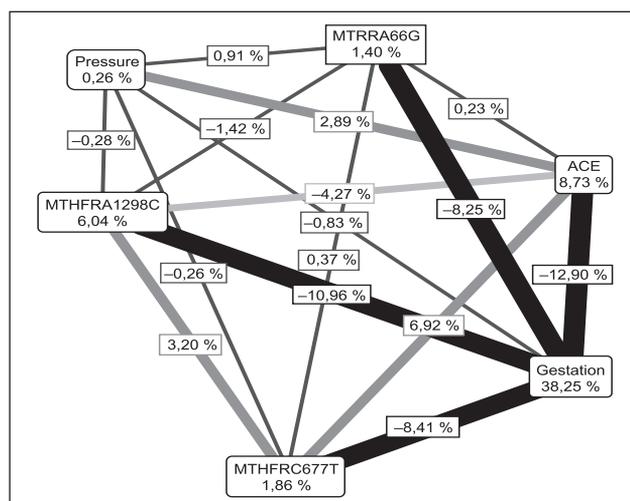


Рисунок 4. Графическое изображение результатов анализа межгенного и межфакторного взаимодействия в развитии геморрагических инсультов у детей

более значимое влияние на риск развития инсульта у детей по сравнению с генетическими факторами.

Для построения прогностической модели нами использованы признанные прогностически значимые показатели, которые представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, лучшей прогностической моделью была трехкомпонентная: *гестационный возраст/реанимация/MTHFR_C677T*. Эта модель показала 100% отображение и 82,78% достоверность.

Прогностические показатели, полученные нами для определения риска развития ГИ, отличались от таковых при ИИ. На рис. 4 подано графическое изображение

результатов анализа межгенного и межфакторного взаимодействия у детей с ГИ.

Анализируя рис. 4, видно, что ведущими факторами риска развития ГИ у детей были: гестационный возраст ребенка при рождении (38,25%), полиморфизм генов ACE_I/D (8,73%), MTHFR_A1298C (6,04%), MTHFR_C677T (1,86%), MTRR_A66G (1,40%). Для всех обследуемых генов, кроме MTRR, был установлен синергический эффект на риск развития заболевания. Гестационный возраст имел независимый эффект на развитие заболевания в данной группе пациентов — показатель энтропии наивысший. Другие проанализированные анамнестические факторы не имели влияния на развитие ГИ у детей.

Таблица 3. Модели межгенного и межфакторного взаимодействия в развитии ГИ у детей

Число показателей в модели	Комбинация показателей в прогностической модели	Отображение модели	Точность модели, %
1	Гестационный возраст	10/10	79,80
2	Гестационный возраст/давление у матери	7/10	68,12
3*	Гестационный возраст/MTRR_A66G/ACE_I/D	10/10	74,23
4*	Гестационный возраст/MTRR_A66G/MTHFR_A1298C/ACE_I/D	9/10	74,20

Примечание: * — выявлена лучшая модель ($p \leq 0,001$) среди n-генных моделей.

Таблица 4. Результаты обследования ассоциации полиморфных вариантов генов с дебютом инсульта у детей

Генотипы	Дебют заболевания, месяцы ($M \pm m$)	Результаты сравнительного анализа
CC (MTHFR_C677T) ¹	68,43 ± 12,28	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
CT (MTHFR_C677T) ²	59,75 ± 16,90	
TT (MTHFR_C677T) ³	48,56 ± 14,50	
AA (MTHFR_A1298C) ¹	58,28 ± 14,53	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
AC (MTHFR_A1298C) ²	51,50 ± 10,00	
CC (MTHFR_A1298C) ³	41,25 ± 15,50	
AA (MTRR_A66G) ¹	89,50 ± 14,61	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
AG (MTRR_A66G) ²	51,56 ± 11,16	
GG (MTRR_A66G) ³	29,67 ± 6,82	
II (ACE_I/D) ¹	89,37 ± 14,23	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ID (ACE_I/D) ²	49,50 ± 10,14	
DD (ACE_I/D) ³	18,36 ± 6,13	

Детям с ГИ также было проведено построение прогностической модели с использованием значимых показателей (табл. 3).

Анализ табл. 3 указывает на то, что полученные модели, которые включали в себя несколько показателей, отличались меньшим отображением в сравнении с моделью, которая предусматривала анализ одного показателя, а именно — гестационного возраста. После проведения пермутационного теста было выявлено, что статистически значимыми были трех- и четырехкомпонентные модели, которые включали, кроме анализа гестационного возраста, также полиморфизм генов MTHFR, MTRR, ACE. Как видно из табл. 3, наиболее четкое отображение и достоверность была у трехкомпонентной модели, которая включала комбинацию следующих показателей: гестационный возраст/MTRR_A66G/ACE_I/D — 74,23 %.

На следующем этапе исследования мы провели изучение ассоциации между наличием генетического полиморфизма обследуемых генов у детей с инсультами и их возрастом. Средний возраст детей с инсультами в нашем обследовании составил $44,01 \pm 7,01$ месяца. В табл. 4 представлены данные о результатах изучения ассоциации полиморфных вариантов генов с дебютом инсульта.

Как видно из табл. 4, для всех носителей неблагоприятных полиморфных вариантов генов, выявленных нами, был характерен ранний дебют заболевания. Достоверные отличия были выявлены для полиморфизма генов MTRR и ACE. При наличии 66AA генотипа гена MTRR дебют заболевания был достоверно более поздним, чем при наличии 66AG и 66GG генотипов. Наиболее ранний дебют заболевания ($18,36 \pm 6,13$ месяца) в общей группе был обусловлен DD генотипом гена ACE. Дебют заболевания у детей с 677TT и 1298CC генотипами гена MTHFR происходил в более поздний срок по сравнению с неблагоприятными вариантами генов MTRR и ACE.

На рис. 5 схематично изображен дебют (по вертикали в месяцах) отдельно для ИИ и ГИ в зависимости от полиморфных вариантов обследуемых генов.

Анализируя данные рис. 5, выявлено, что при ИИ ранний дебют достоверно зависел от DD генотипа гена ACE ($15,33 \pm 4,51$ месяца) и генотипа GG по гену MTRR ($28,50 \pm 4,82$ месяца). Более поздний дебют был при наличии полиморфных вариантов гена MTHFR — 1298CC ($49,25 \pm 13,11$ месяца) и 677TT ($55,26 \pm 25,50$). При ГИ достоверное влияние на возраст ребенка имели полиморфные варианты генов MTRR и ACE. При генотипе DD гена ACE дебют заболевания был в $21,05 \pm 10,12$

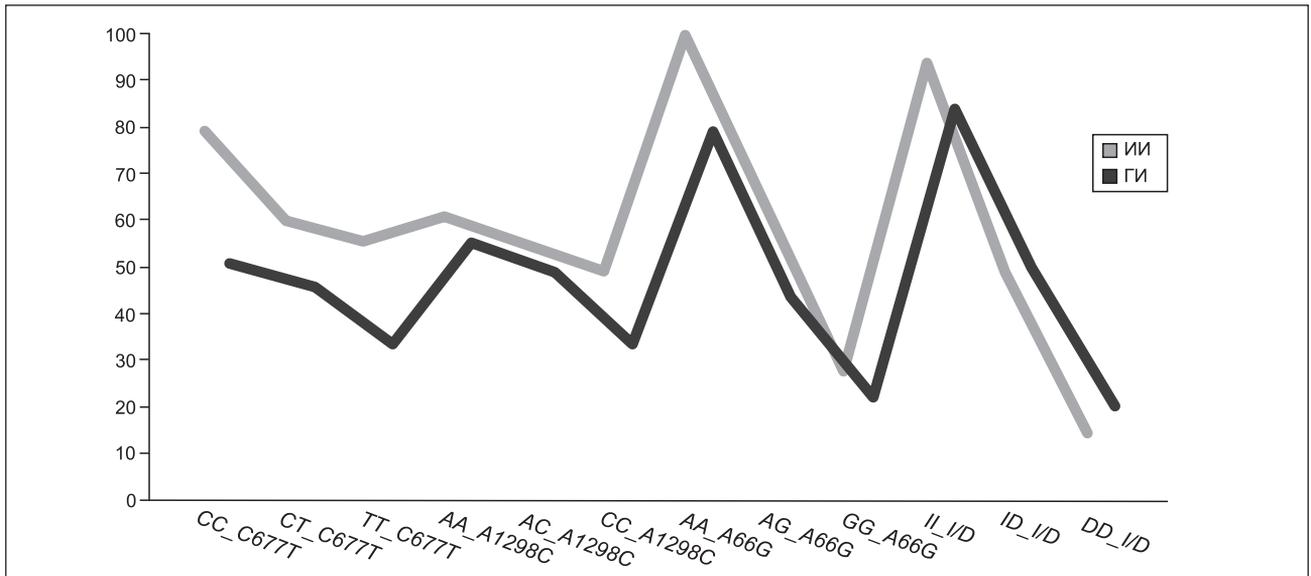


Рисунок 5. Возраст детей на момент дебюта ишемического и геморрагического инсульта в зависимости от полиморфных вариантов обследуемых генов

месяца, также рано дебютировали ГИ при наличии генотипа GG гена MTRR — $21,89 \pm 9,97$ месяца. Не зарегистрировано достоверных различий между дебютом ГИ и полиморфизмом гена MTHFR.

Далее нами было проанализировано наличие полиморфных вариантов генов у 78 пациентов с инсультами и распространение выявленных прогностических факторов в различных возрастных группах. Дети в группах были распределены следующим образом: 14 (17,95 %) из 78 детей имели дебют заболевания в возрасте от 0 до 28 дней, 28 детей (35,89 %) находились в возрастной группе 29 дней — 1 год, группы от 1 года и 1 день до 6 лет и от 6 до 14 лет были равные — по 18 детей (23,08 %) в каждой. На рис. 6 представлено распределение генотипов по генам MTHFR, MTRR и ACE в различных возрастных группах.

Как видно на рис. 6, в возрастной группе 0–28 дней отмечалось повышение частоты генотипа ID до 71,43 %, что имело достоверное отличие от группы 1 год 1 день до 6 лет — 33,33 % ($\chi^2 = 4,05$; $p = 0,048$; OR = 5,00; 95% CI 1,10–22,82). Полученные данные указывали на то, что полиморфизм гена ACE влияет на развитие инсульта в неонатальном периоде. В группе 0–28 дней также была повышена частота генотипа GG гена MTRR — до 42,86 %. Наиболее распространенная частота данного генотипа была в возрастной группе старше 6 лет — до 50,0 %. Данная распространенность была достоверно выше в сравнении с группой детей 29 дней — 1 год — 21,43 % ($\chi^2 = 4,07$; $p = 0,04$; OR = 3,67; 95% CI 1,01–13,34) и более высокой в сравнении с детьми возрастной группы 1 год 1 день — 6 лет — 22,22 %. У детей возрастной группы 0–28 дней была достоверно повышена частота генотипа TT гена MTHFR — 42,86 % в сравнении с детьми возрастной группы 29 дней — 1 год — 3,57 % ($\chi^2 = 8,56$; $p = 0,03$; OR = 23,14; 95% CI 2,38–24,99) и детьми группы 1 год 1

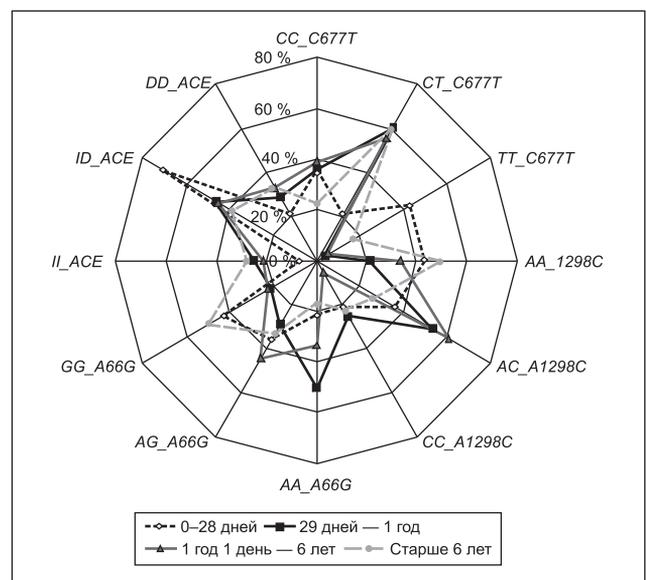


Рисунок 6. Графическое распределение полиморфных вариантов генов MTHFR, MTRR и ACE в различных возрастных группах

день — 6 лет — 5,56 % ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,036$; OR = 12,75; 95% CI 1,31–84,36). Дети возрастных групп 29 дней — 1 год и старше 6 лет имели достоверно повышенную частоту генотипа CT по гену MTHFR в сравнении с возрастной подгруппой 0–28 дней — соответственно 60,71 % ($\chi^2 = 4,31$; $p = 0,028$; OR = 5,67; 95% CI 1,28–25,02), 61,11 % ($\chi^2 = 3,97$; $p = 0,04$; OR = 5,76; 95% CI 1,18–28,25) в сравнении с 21,43 %. Достоверных отличий в распространении генотипов полиморфных вариантов A1298C гена MTHFR в различных возрастных группах выявлено не было. Таким образом, на риск развития инсультов в возрастной группе 0–28 дней влияет полиморфизм генов ACE, MTHFR (C677T), MTRR, в подгруппе 29 дней —

1 год — полиморфизм MTHFR (C677T), в возрастной группе старше 6 лет — достоверное влияние генотипа GG гена MTRR.

Изучение анамнестических данных также включает в себя проведение анализа распространенности заболеваний в семьях. Для изучения наследственной склонности к возникновению инсультов проводилось изучение и анализ семейных случаев отдельно в группах детей с ишемическими и геморрагическими инсультами и с группой контроля.

Отягощенный семейный анамнез имели 28 детей ($59,57 \pm 7,15\%$) из 47 детей с ИИ, а у 19 ($40,43 \pm 7,15\%$) детей не отмечались случаи инсультов в семьях. В группе контроля семейный анамнез был отягощен у 5 ($11,36 \pm 4,78\%$) детей. При таких данных значение семейной агрегации составило: $59,57/11,36 = 5,24$. Подсчет коэффициентов семейной агрегации выявил, что вероятность развития инсульта у детей из группы с ИИ в 5,24 раза выше, чем в группе контроля.

Только у 5 ($16,13 \pm 6,60\%$) из 31 ребенка с ГИ были семейные случаи заболевания инсультами. В контрольной группе в 4 семьях встречались случаи инсультов ($9,09\%$). Значение семейной агрегации составило: $16,13/9,09 = 1,8$. При подсчете коэффициента семейной агрегации было выявлено, что вероятность развития инсульта в группе детей с ГИ практически в 2 раза выше, чем в группе контроля.

Официальных данных относительно распространенности инсультов среди детской популяции в Украине ранее не было опубликовано. Для подсчета значения семейной агрегации с целью определения вероятности распространения инсультов в популяции существует необходимость в создании единого по всей территории Украины реестра детей, перенесших инсульт.

Выводы

1. Доказано, что лучшей прогностической моделью риска развития ИИ у детей была трехкомпонентная модель, которая включала гестационный возраст, пребывание в реанимации в неонатальном периоде и полиморфизм C677T гена MTHFR, прогностическая ценность представленной модели составляла $82,78\%$.

2. Показано, что лучшей достоверной прогностической моделью риска развития ГИ у детей была также трехкомпонентная с прогностической ценностью $74,23\%$, которая, помимо гестационного возраста, включала A66G полиморфизм гена MTRR и I/D полиморфизм гена ACE.

3. На риск развития инсультов в возрастной группе 0–28 дней влияет полиморфизм генов ACE, MTHFR (C677T), MTRR, в подгруппе 29 дней — 1 год — полиморфизм MTHFR (C677T), в возрастной группе старше 6 лет — достоверное влияние генотипа GG гена MTRR ($p < 0,05$). Наиболее ранний дебют ИИ и ГИ отмечался у детей с DD генотипом гена ACE ($p < 0,001$) и GG гена MTRR ($p < 0,05$).

4. Вероятность развития ИИ и ГИ достоверно повышается при наличии семейных случаев заболевания, что указывает на необходимость создания в Украине реестра детей, перенесших инсульт, и проведения дальнейших исследований с целью разработки индивидуальных профилактических мероприятий

Список литературы

1. Евтушенко С.К., Перепечаенко Ю.М. Этиологические факторы и их взаимосвязь с видами ишемического инсульта у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2003. — № 8. — С. 30–36.
2. Евтушенко С.К. Инсульты у детей // Современная педиатрия. — 2010. — № 3. — С. 175–182.
3. Львова О.А. Наследственные нарушения как ведущий этиологический фактор нарушения мозгового кровообращения у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — № 9. — С. 13–18.
4. Смульська Н.О., Горovenko Н.Г., Кур'яченко С.П. Асоціація поліморфних варіантів генів MTHFR (C677T), MTHFR(A1298C), MTRR(A66G), FV(G1691A), FII(G20210A), ACE (I/D) та їх комбінацій з ризиком розвитку ішемічного інсульту в дитячому віці // Український медичний часопис. — 2014. — № 3(101). — С. 131–134.
5. Шнайдер Н.А. Детский инсульт // Практическая ангиология. — 2007. — № 3. — С. 46–54.
6. Zadro R. Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke / R. Zadro, D. Herak // Biochemia Medica. — 2012. — Vol. 22, № 3. — P. 298–310.
7. Duran R. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke / R. Duran, B. Biner, M. Demir // Clin. Appl. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 11. — P. 83–88.
8. Panigrahi L. Role of MTHFR C677T polymorphism in ischemic stroke / L. Panigrahi, T. Chatterjee, A. Biswas // Neurology India. — 2006. — Vol. 54, Issue 1. — P. 48–52.
9. Djordjevic V. Genetic risk factors for arterial ischemic stroke in children: a possible MTHFR and eNOS gene–gene interplay? / Djordjevic V., Stankovic M., Brankovic-Sreckovic V., Rakicevic L. [et al.] // J. Child Neurol. — 2009. — Vol. 24. — P. 823–827.
10. Yamada Y. Genetic Risk for Ischemic and Hemorrhagic Stroke // Y. Yamada, N. Metoki, H. Yoshida [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2006. — Vol. 26. — P. 1920–1925.
11. Smulska N. Genetic predispose in the development of ischemic stroke in childhood // Journal of pediatric neurology. — 2014. — Vol. 18. — P. 820.
12. Sarecka-Hujar B. The TT genotype of methylenetetrahydrofolate reductase 677C > T polymorphism increases the susceptibility to pediatric ischemic stroke: meta-analysis of the 822 cases and 1,552 controls / B. Sarecka-Hujar, I. Kopyta, K. Pienczk-Reclawawicz // Mol. Biol. Rep. — 2012. — Vol. 39, № 8. — P. 7957–7963.
13. Kopyta I.A. Polymorphisms of genes encoding coagulation factors II, V, VII, and XIII in relation to pediatric ischemic stroke: family-based and case-control study / I.A. Kopyta, E. Emich-Widera, A. Balcerzyk, P. Niemiec // Neurologist. — 2012. — Vol. 18(5). — P. 282–286.
14. Mallic A. The epidemiology of childhood stroke / A. Mallic, F. O'Callaghan // Eur. J. Pediatr. Neurol. — 2010. — Vol. 14, № 3. — P. 197–205.

15. Kenet G. *Impact of thrombophilia on arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in children: a systematic review & meta-analysis of observational studies* / Kenet G., Herak D.C., Lutkhoff L.K., Albisetti M. [et al.] // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 1838-1847.

16. Harbert M.J. *Perinatal Risk Factors and Later Social, Thought and Attention Problems after Perinatal Stroke* / Harbert M.J., Jett M., Appelbaum M. // *Stroke Research and Treatment*. — 2012. — Doi: 10.1155/2012/914546.

Получено 26.12.14 ■

Смульська Н.О.

Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1

СУКУПНА ОЦІНКА ВПЛИВУ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ І ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА РИЗИК РОЗВИТКУ ІНСУЛЬТІВ У ДІТЕЙ

Резюме. Мета роботи — провести комплексний клініко-анамнестичний і генетичний аналіз (наявність поліморфізму генів MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), ACE (I/D), FII (G20210A), FV (G1691A)) для вивчення оцінки їх впливу на розвиток інсультів у дитячому віці. В результаті проведеного дослідження виявлено, що найкращі вірогідні прогностичні моделі ризику розвитку різних типів інсультів у дітей включали гестаційний вік дитини при народженні і наявність поліморфізму обстежуваних генів. Кращою прогностичною моделлю ризику розвитку ішемічного інсульту (ІІ) у дітей була трикомпонентна модель, що включала гестаційний вік, перебування в реанімації в неонатальному періоді та поліморфізм C677T гена MTHFR, прогностична цінність — 82,78 %. Кращою вірогідною прогностичною моделлю ризику розвитку геморагічного інсульту (ГІ) у дітей була також трикомпонентна з прогностичною цінністю 74,23 %, що, крім гестаційного віку, включала A66G поліморфізм гена MTRR і I/D поліморфізм гена ACE; на ризик розвитку інсультів у віковій групі 0–28 днів впливає поліморфізм генів ACE, MTHFR (C677T), MTRR, у підгрупі 29 днів — 1 рік — поліморфізм MTHFR (C677T), у віковій групі старше 6 років — вірогідний вплив генотипу GG гена MTRR ($p < 0,05$); найбільш ранній дебют ІІ і ГІ відзначався у дітей із DD генотипом гена ACE ($p < 0,001$), а також GG гена MTRR ($p < 0,05$). У дітей з інсультами при порівнянні з контрольною групою в сім'ях частіше відзначалися випадки інсультів різних типів.

Ключові слова: діти, інсульт, фактори ризику, гени.

Smulskaiia N.Ye.

City Children's Clinical Hospital № 1, Kyiv, Ukraine

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE IMPACT OF CLINICAL-ANAMNESTIC AND GENETIC FACTORS ON THE RISK OF STROKES IN CHILDREN

Summary. The objective of the study — to carry out a comprehensive clinical-anamnestic and genetic analysis (polymorphism of genes MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), ACE (I/D), FII (G20210A), FV (G1691A)) in order to evaluate their impact on the development of stroke in childhood. The study found that the best reliable predictive models for the risk of different types of stroke in children include the gestational age at birth and the presence of gene polymorphism. The best predictive model for the risk of ischemic stroke (IS) in children was a three-component model that included gestational age, stay in intensive care in the neonatal period and the C677T polymorphism of the gene MTHFR, predictive value — 82.78 %. The best reliable predictive model for the risk of hemorrhagic stroke (HS) in children was also a three-component one with predictive value 74.23 %, which, in addition to gestational age, included A66G polymorphism of gene MTRR and the I/D polymorphism of ACE gene; the risk of stroke in the age group 0–28 days is being affected by polymorphism of genes ACE, MTHFR (C677T), MTRR, in a subgroup of 29 days — 1 year — polymorphism MTHFR (C677T), in the age group older than 6 years — a significant effect of genotype GG of gene MTRR ($p < 0.05$); the earliest debut of IS and HS was observed in children with DD genotype of ACE gene ($p < 0.001$), as well as GG of gene MTRR ($p < 0.05$). In children with stroke, when compared with the control group, different types of stroke were more common in families.

Key words: children, stroke, risk factors, genes.