

Н.О. Смульська

Асоціація генетичного поліморфізму та клінічних симптомів при інсультах дитячого віку

Київська міська дитяча клінічна лікарня №1, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.3(67):92-99; doi10.15574/SP.2015.67.92

Мета: вивчення впливу генетичного поліморфізму генів *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C), *MTRR* (A66G), *FV* (G1691A), *FII* (G20210A), *ACE* (I/D) на поширеність і характер клінічних симптомів у дітей з інсультами в гострий період та період залишкових явищ для прогнозування подальшого перебігу захворювання.

Пацієнти і методи. Проведено аналіз асоціації генетичного поліморфізму генів *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C), *MTRR* (A66G), *FV* (G1691A), *FII* (G20210A), *ACE* (I/D) з наявністю клінічних симптомів гострого періоду інсультів дитячого віку та періоду загальних явищ через один рік у пацієнтів віком від 0 до 15 років.

Результати. Розвиток важких рухових порушень в гострому періоді у загальній групі хворих з інсультами був асоційований із генотипом 1298AC за геном *MTHFR*, судомний синдром був асоційований із генотипами 677TT за геном *MTHFR* та DD за геном *ACE*, генотип 677CC та II знижували ризик появи судомного синдрому у дітей з ішемічним інсультом; при геморагічному інсульті судомний синдром гострого періоду був асоційований з генотипом 1298AC за геном *MTHFR*; через один рік після гострого розвитку інсульту у дітей загальної групи наявність важких рухових порушень була асоційована із генотипом 1298AC за геном *MTHFR*, затримка психомовленнєвого розвитку із генотипами 677TT за геном *MTHFR* та 1298AC за геном *MTHFR*.

Висновки. Визначені генетичні особливості хворих засвідчать про можливість застосування молекулярно-генетичного тестування для прогнозування перебігу захворювання.

Ключові слова: інсульт, діти, гени, судоми, рухові порушення, затримка розвитку.

Вступ

З визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, інсульт (І) — це стан, при якому швидко з'являються ознаки фокального або загального порушення мозкових функцій, що зберігаються 24 години або більше, та можуть призводити до смерті хворого.

Інсулти у дітей розподіляються на ішемічні (ІІ) та геморагічні (ІІІ), кількість ішемічних та геморагічних інсультів у дитячому віці майже однакова [13]. Інсулти дитячого віку — це гетерогенне захворювання, відомо понад 100 факторів ризику розвитку інсультів у дітей та описано можливу генетичну схильність [1,6]. Останнім часом у світовій і вітчизняній медичній літературі більше уваги приділяється питанням впливу генетичних факторів на розвиток інсультів у дитячому віці [3,7,8,12].

У гострому періоді інсультів у дітей зустрічаються різноманітні симптоми, що часом не дають можливості встановити правильний діагноз у перші години захворювання. Нами були опубліковані дані стосовно проблеми своєчасного встановлення діагнозу інсульту [2,11]. Внаслідок перенесеного інсульту у дитячому віці надалі може формуватися неврологічний дефект, що веде до інвалідації у подальшому житті, наявності проблем у навчанні та/або судом [4,5,9,10].

Наявність генетичних особливостей хворих може свідчити про можливість застосування молекулярно-генетичного тестування для прогнозування перебігу захворювання.

Метою даного дослідження стало вивчення впливу генетичного поліморфізму обстежених генів на поширеність і характер клінічних симптомів у дітей з інсультами в гострий період та період залишкових явищ через один рік для прогнозування перебігу захворювання в подальшому.

Матеріал і методи дослідження

Проводилося обстеження 105 пацієнтів (основна група) віком від 0 до 15 років, які знаходилися у МДКЛ №1 м. Києва з приводу першого або повторного гострого

порушення мозкового кровообігу за ішемічним, геморагічним типами або транзиторною ішемічною атакою протягом 2009–2013 років.

Ішемічний інсульт мали 47 (44,76±4,85%) дітей, з них 22 дівчинки (46,80±7,27%) та 25 хлопчиків (53,19±7,27%); геморагічний інсульт мали 44 (41,90±4,81%) дитини, з них 8 (18,18±5,81%) дівчаток та 36 (81,82±5,81%) хлопчиків; транзиторні ішемічні атаки мали 14 (13,33±9,08%) дітей — 8 (57,14±13,22%) дівчаток та 6 (42,85±13,22%) хлопчиків.

У групі дітей з гострим ІІ перші клінічні симптоми були розподілені наступним чином: найчастіше зустрічався такий симптом, як геміпарез — у 85,10±5,19%, ураження мускулатури обличчя — у 70,20±6,67%, атаксія — у 46,8±7,27%, порушення поведінки — у 65,95±6,91%, судоми — у 36,17±7,0%, порушення свідомості — у 38,29±7,09%, головний біль — у 17,02±5,48%, падіння з рівня свого зросту — у 43,0±4,83% випадків.

Через рік після гострого початку ІІ рухові порушення різноманітної складності спостерігалися у 70,2±6,67% дітей. У 59,57±7,15% випадків рухові порушення були виражені та пацієнтам була оформлена державна соціальна допомога у зв'язку саме з наявністю стійких рухових змін. В тій самій групі у 21,27±5,96% пацієнтів спостерігався діагноз «симптоматична епілепсія», діти постійно приймали протисудомну терапію. У 70% дітей із судомою відмічався позитивний ефект від ліків, у 30% судомою залишалися частими та резистентними до протисудомної терапії. Через 1 рік після перенесеного гострого ІІ затримка психічного та мовного розвитку була виявлена у 27,65%, у 5 дітей відмічалась легка форма затримки психомовленнєвого розвитку.

При ІІ відмічали порушення свідомості у 90,90±4,33%, нудоту, блювоту — у 68,18±7,02% випадках, кровотечу — у 29,54±6,87%, судоми — у 70,45±6,87%, геміпарез — у 29,54±6,87%, головний біль — у 13,63±5,12% дітей.

Через рік після ІІ рухові порушення були зафіксовані у 63,63±7,25% дітей, досить важкі рухові зміни були

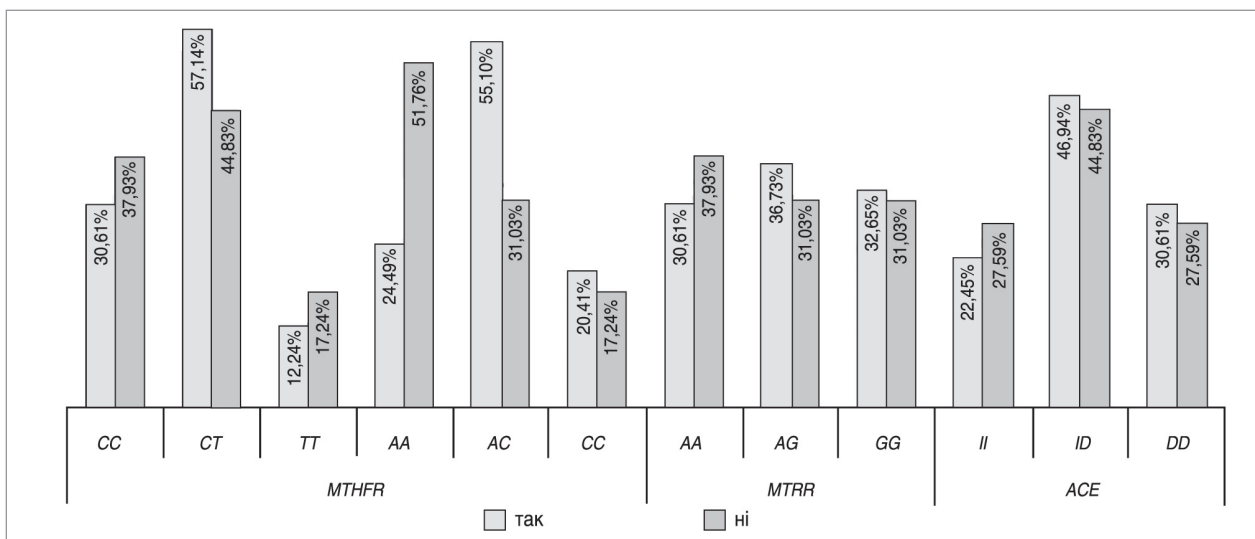


Рис.1. Розподіл поліморфних варіантів генів ACE, MTHFR, MTRR у дітей із важкими руховими порушеннями

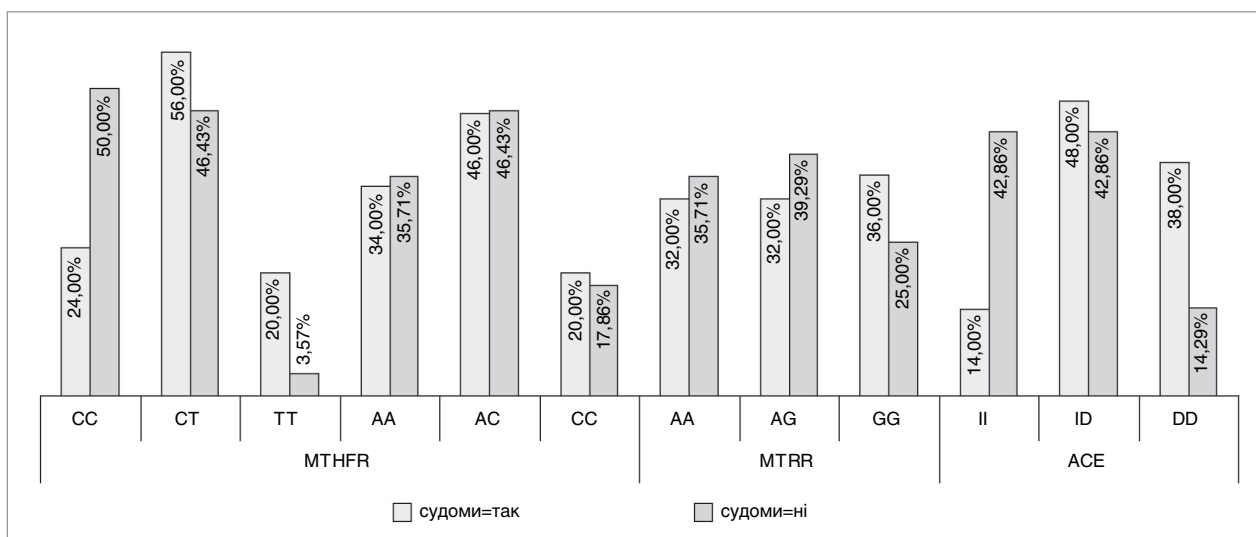


Рис. 2. Розподіл поліморфних варіантів генів ACE, MTHFR, MTRR у дітей із судомним синдромом у гострий період захворювання

у 54,54±7,50% випадків. Діагноз «Симптоматична епілепсія» мали 43,18±7,46% дітей. Важку форму симптоматичної епілепсії з частими фармакорезистентними нападами мають 63,15% дітей із судомами, у 36,84% дітей на тлі прийому протисудомної терапії судоми не спостерігалися. Затримка психічного та мовного розвитку була виявлена у 65,90% пацієнтів даної групи, з них у 8 дітей легкого характеру.

Летальні випадки серед дітей за період спостереження розподілилися наступним чином: у групі хворих з II було два летальні випадки (4,25±2,94%), у групі III померло п'ятеро дітей, що становить 11,36±4,78%.

До проведення молекулярно-генетичного дослідження було залучено 47 дітей з ураження за ішемічним типом та 31 дитину зі змінами за геморагічним типом. Проводилося молекулярно-генетичне дослідження генів MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), FV (G1691A), FII (G20210A), ACE (I/D). Статистично значущим був поліморфізм генів MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), ACE (I/D). Пацієнтам з II та III проводився аналіз наявності симптоматики у гострий період і період

залишкових явищ (через один рік) залежно від поліморфізму генів MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), ACE (I/D).

Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі проводилося дослідження асоціації поліморфних варіантів генів з клінічною картиною ранніх симптомів у дітей з інсультами.

Важкі рухові порушення було виявлено у 49 (62,82%) хворих на інсульти в гострий період. Розподіл поліморфних варіантів досліджених генів залежно від наявності важких рухових порушень наведено на рис. 1.

Достовірних відмінностей у розподілі поліморфних варіантів досліджених генів не виявлено, окрім A1298C поліморфізму гена MTHFR. 27 (55,10%) хворих з важкими руховими порушеннями мали 1298AC генотип за геном MTHFR, а у хворих без рухових порушень згаданий генотип було виявлено у 9 (31,03%) випадків. Отримані результати достовірно різнилися між собою ($\chi^2=4,25$, $p=0,039$, $OR=2,73$, $95\%CI (1,04-7,18)$). Серед хворих з важкими руховими порушеннями 1298AA генотип

Таблиця 1

Асоціації поліморфних варіантів генів ACE та MTHFR(C677T) із розвитком судомного синдрому

Генотип	Судоми (так=50)		Судоми (ні=28)		Результат статистичного аналізу			
	п	%	п	%	χ ²	OR	p	95%CI
CC (MTHFR)	12	24,00	14	50,00	4,35	0,32	0,037	0,12–0,85
TT (MTHFR)	10	20,00	1	3,57	4,25	2,73	0,039	1,04–7,18
II (ACE)	7	14,00	12	42,86	6,62	0,22	0,01	0,07–0,65
DD (ACE)	19	38,00	4	14,29	4,05	3,68	0,034	1,10–12,24

за геном *MTHFR* було виявлено у 12 (24,49%) із 49 пацієнтів, а серед хворих без рухових порушень – у 15 (51,72%) із 29 пацієнтів. Частота поширення генотипу *1298AA* була достовірно вищою у пацієнтів без рухових порушень ($\chi^2=4,83$, $p=0,028$, $OR=0,30$, $95\%CI$ (0,11–0,80)).

Судомний синдром спостерігався у 50 (64,10%) із 78 обстежених хворих в гострий період. У частоті розподілу поліморфних варіантів генів *ACE*, *MTHFR*, *MTRR* у дітей із судомним синдромом порівняно з дітьми без судомного синдрому (рис. 2) було виявлено достовірно значущі відмінності за генами *ACE* та *MTHFR* (*C677T*).

У хворих із судомним синдромом було виявлено достовірне підвищення частоти *677TT* генотипу гена *MTHFR* та *DD* генотипу гена *ACE* порівняно з хворими без судомного синдрому (табл. 1). Ризик розвитку судомного синдрому в гострий період у дітей зростає у понад 2,73 та 3,68 рази за наявності несприятливих генотипів. Частота *677CC* генотипу та *II* генотипу була достовірно підвищена у хворих без судомного синдрому, тобто для цих генотипів було визначено протективний ефект.

На наступному етапі окремо було проаналізовано розподіл поліморфних варіантів генів у хворих різних типів інсультів з наявністю таких симптомів гострого початку, як геміпарез, парез обличчя, атаксія, втрата свідомості, збудження та млявість.

Розвиток геміпарезів у дітей з II був асоційованим з *1298CC* генотипом (20,58% порівняно з 0%, $\chi^2=7,78$, $p<0,005$) за геном *MTHFR*, розвиток парезу обличчя був асоційованим з *677CT* генотипом (62,50% порівняно з 26,67%, $\chi^2=3,81$, $p<0,048$, $OR=4,58$, $95\%CI$: 1,19–17,68) за геном *MTHFR*, а *677CC* генотип (9,37% порівняно з 53,33%, $\chi^2=8,69$, $p<0,003$, $OR=0,09$, $95\%CI$: 0,02–0,43) знижував ризик розвитку парезу обличчя.

Поліморфні варіанти гена *MTHFR* були асоційовані з проявами симптомів збудження у хворих на II, за наявності *1298AC* генотипу ризик прояву симптомів збудження був достовірно підвищеним (73,33% порівняно з 34,38%, $\chi^2=4,76$, $p<0,029$, $OR=5,25$, $95\%CI$: 1,35–20,40), а за наявності *1298AA* генотипу – достовірно зниженим (6,66% порівняно з 50,00%, $\chi^2=6,54$, $p<0,011$, $OR=0,07$, $95\%CI$: 0,01–0,61). Ризик появи симптомів млявості у дітей з II, навпаки, був зниженим за наявності *1298CC* генотипу (0% порівняно з 25,00%, $\chi^2=4,52$, $p<0,033$). Достовірне зниження ризику появи проявів збудження спостерігалось у хворих з II за наявності *66GG* генотипу за геном *MTRR* (13,33% порівняно з 50,00%, $\chi^2=4,36$, $p<0,037$, $OR=0,15$, $95\%CI$: 0,03–0,79). Втрата свідомості у обстежених дітей з II була асоційована з *ID* генотипом за геном *ACE* (61,11% порівняно з 31,04%, $\chi^2=4,11$, $p<0,042$, $OR=3,49$, $95\%CI$: 1,02–11,97). Отже, поліморфні варіанти генів *ACE*, *MTHFR*, *MTRR* визначають у хворих з II ризик появи в гострий період захворювання клінічних симптомів геміпарезу, парезу, збудження або млявості та втрати свідомості.

На рис. 3 показано розподіл поліморфних варіантів генів *ACE*, *MTHFR*, *MTRR* у хворих з II з наявністю/відсутністю важких рухових порушень в гострий період. Достовірних відмінностей у розподілі поліморфних варіантів досліджуваних генів не виявлено.

У хворих з II та судомним синдромом у гострий період спостерігалися відмінності у розподілі частоти генотипів порівняно з хворими з II без судомного синдрому (рис. 4).

У таблиці 2 показано встановлені асоціації генотипів *677TT* за геном *MTHFR* та генотипу *DD* за геном *ACE* із розвитком судомного синдрому у хворих з II в гострий період. Як видно з наведених даних, ризик розвитку судом-

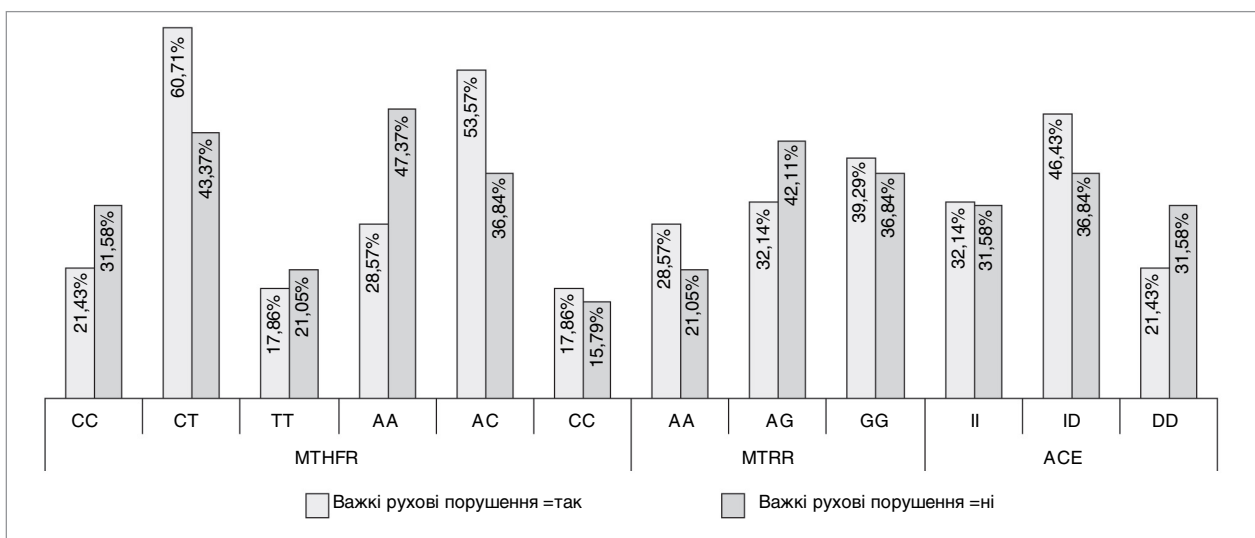


Рис. 3. Розподіл поліморфних варіантів генів *ACE*, *MTHFR*, *MTRR* у хворих з II з наявними/відсутніми важкими руховими порушеннями

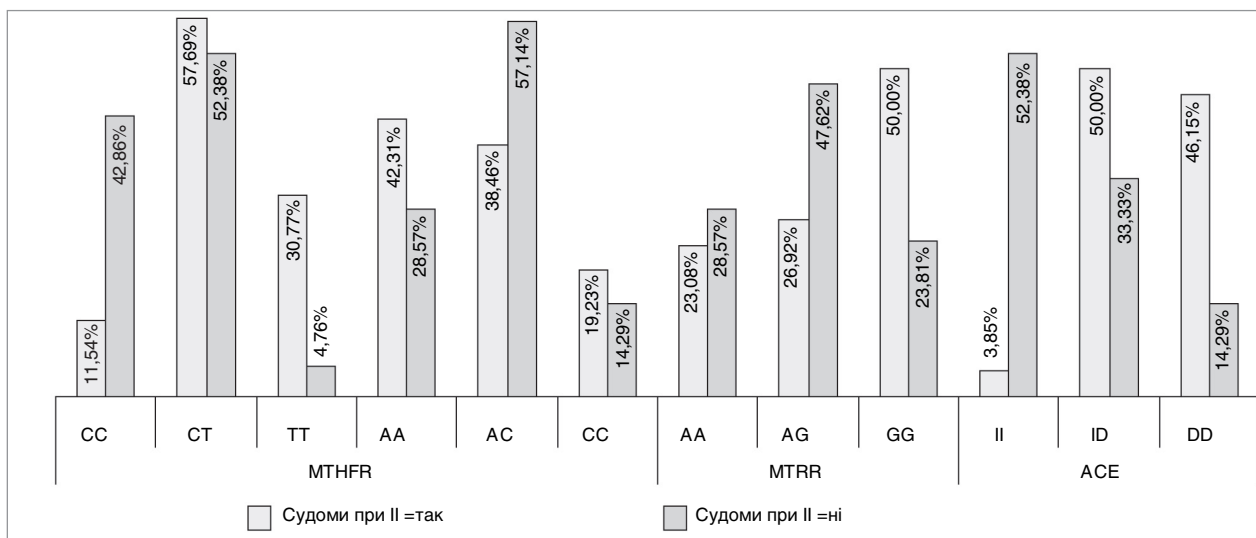


Рис. 4. Розподіл поліморфних варіантів генів ACE, MTHFR, MTRR у хворих з II та наявністю/відсутністю судомного синдрому

Таблиця 2

Асоціації поліморфних варіантів генів ACE та MTHFR(C677T) із розвитком судомного синдрому у хворих з ішемічним інсультом

Генотип	Судоми (так=26)		Судоми (ні=21)		Результат статистичного аналізу			
	n	%	n	%	χ ²	OR	p	95%CI
CC (MTHFR)	3	11,54	9	42,86	4,46	0,17	0,035	0,04–0,77
TT (MTHFR)	8	30,77	1	4,76	3,95	8,89	0,045	1,01–78,18
II (ACE)	1	3,85	11	52,38	11,95	0,04	0,001	0,01–0,32
DD (ACE)	12	46,15	3	14,29	4,06	5,14	0,044	1,21–21,82

ного синдрому зростає майже у 9 та у 5 разів. Натомість за наявності генотипу 677CC та генотипу II ризик появи судомного синдрому у хворих достовірно знижувався.

Аналогічний аналіз щодо розподілу поліморфних варіантів генів ACE, MTHFR, MTRR у хворих з ГІ встановив достовірні відмінності для двох генів фолатного обміну. У хворих з ГІ та важкими руховими порушеннями в гострий період (рис. 5) була достовірно знижена частота генотипу 1298AA за геном MTHFR порівняно з його частотою у дітей з ГІ без важких рухових порушень (4 (19,05%)

та 6 (60%), відповідно, $\chi^2=3,92$, $p=0,047$, $OR=0,16$, 95% CI (0,03–0,83)).

У хворих з ГІ та наявністю судомного синдрому (рис. 6) у гострий період була достовірно підвищена частота генотипу AC за геном MTHFR – 13 (54,17%) із 24 осіб порівняно з частотою цього генотипу у хворих без судомного синдрому в гострий період – 1 (14,29%) із 7 осіб ($\chi^2=4,01$, $p=0,045$, $OR=10,64$, 95% CI: 1,16v97,59).

Поліморфні варіанти досліджених генів визначали ризик появи у хворих з II в гострий період захворювання

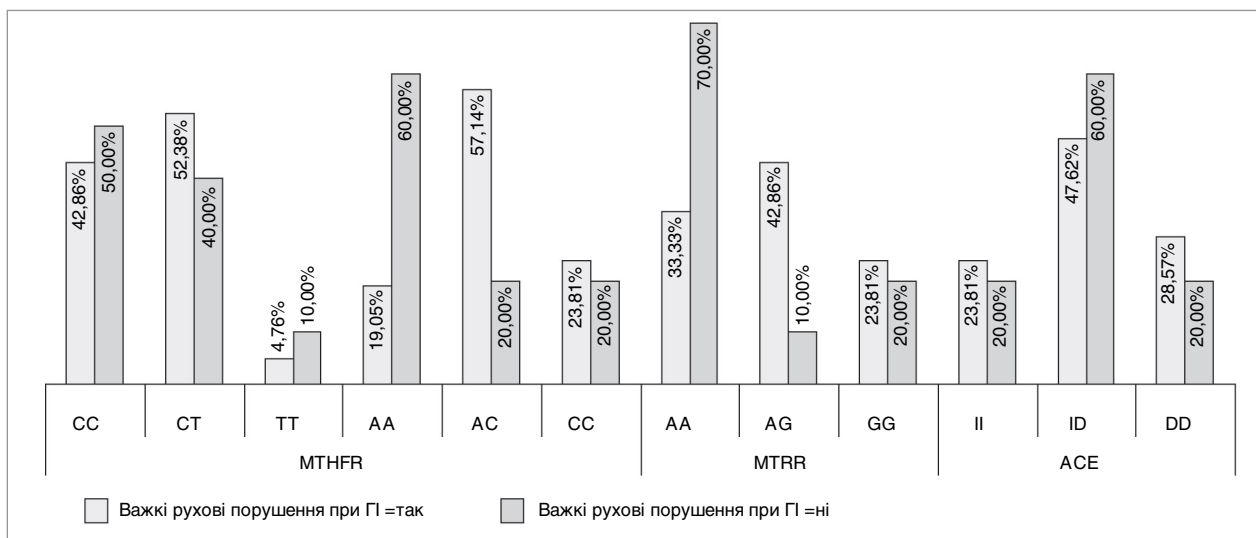


Рис. 5. Розподіл поліморфних варіантів генів ACE, MTHFR, MTRR у хворих з ГІ залежно від наявності важких рухових порушень в гострий період

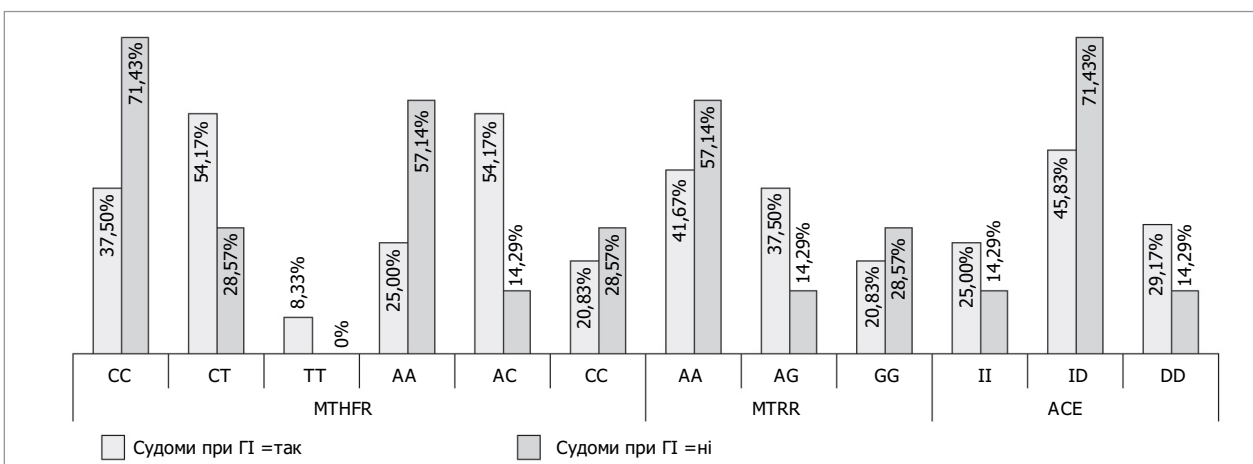


Рис. 6. Розподіл поліморфних варіантів генів ACE, MTHFR, MTRR у хворих з ГІ залежно від наявності судомного синдрому в гострий період

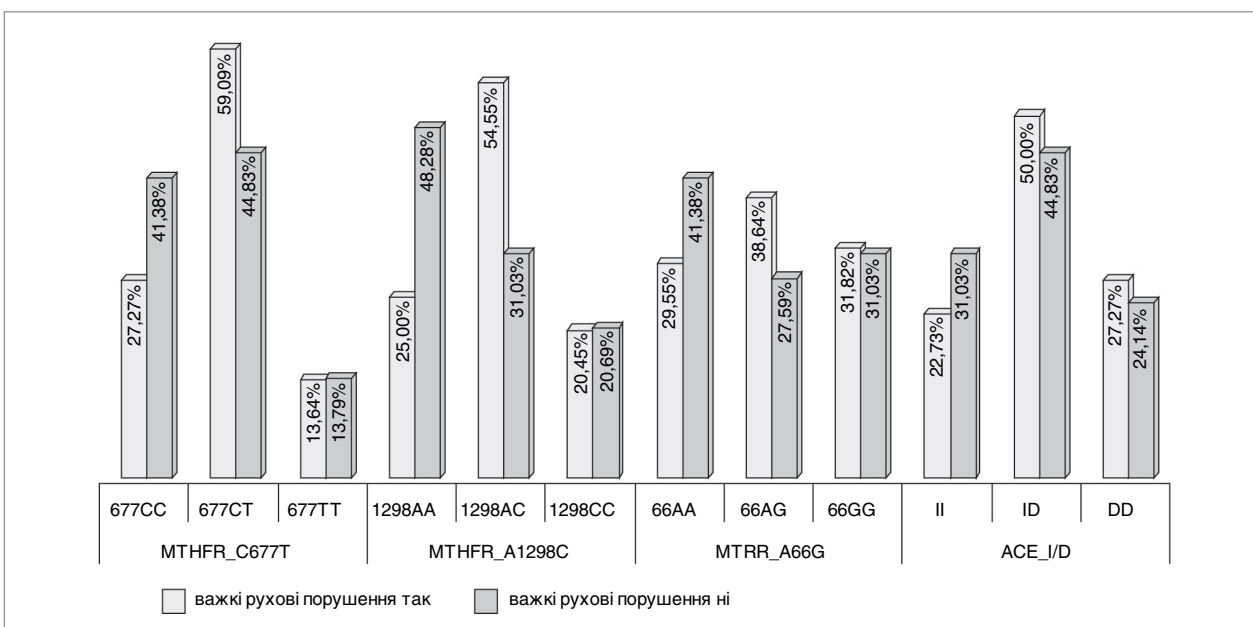


Рис. 7. Розподіл поліморфних варіантів генів MTHFR, MTRR, ACE у хворих залежно від наявності важких рухових порушень

проявів окремих клінічних симптомів. Судомний синдром гострого періоду у цих хворих був асоційованим із генотипами 677TT за геном MTHFR та DD за геном ACE, а генотипи 677CC та II знижували ризик появи судомного синдрому. Вплив цих поліморфних варіантів на розвиток судомного синдрому здебільшого був вираженим у хворих з II, а у хворих з ГІ була тенденція до взаємозв'язку з поліморфізмом C677T за геном MTHFR та встановлено асоціацію розвитку судомного синдрому в гострий період з генотипом 1298AC за геном MTHFR. Отже, у загальній групі хворих з інсультами розвиток симптоматики в гострий період, а саме важких рухових порушень, був асоційований із генотипом 1298AC за геном MTHFR та раннім дебютом захворювання. Для генотипу 1298AA було виявлено протективний ефект до розвитку важких рухових порушень. Розвиток важких рухових порушень у хворих з II в гострий період не підлягав впливу генетичного поліморфізму. У хворих з ГІ спостерігалася тенденція до взаємозв'язку між розвитком важких рухових порушень у гострий період та поліморфізмом окремих

генів фолатного обміну, а для генотипу 1298AA за геном MTHFR було визначено протективний ефект.

Наступний етап дослідження включав вивчення наявності залишкової симптоматики (важких рухових порушень, судомного синдрому, затримки психомовленнєвого розвитку) у обстежених хворих через 12 місяців від початку захворювання. Для дослідження впливу генетичних та клінічних показників на розвиток залишкової симптоматики проводили порівняльний аналіз у хворих, порівнюючи отримані дані в підгрупах залежно від наявності або відсутності клінічних ознак. Впродовж року серед дітей з інсультами, яким було проведено молекулярно-генетичне обстеження, померло п'ять хворих.

У загальній групі хворих через 12 місяців від початку захворювання важкі рухові порушення було діагностовано у 44 (60,27%) із 73 дітей з інсультами. Розподіл поліморфних варіантів генів залежно від наявності у хворих важких рухових порушень наведено на рис. 7, з якого видно, що серед хворих з важкими руховими порушеннями була підвищена частота генотипу 1298AC

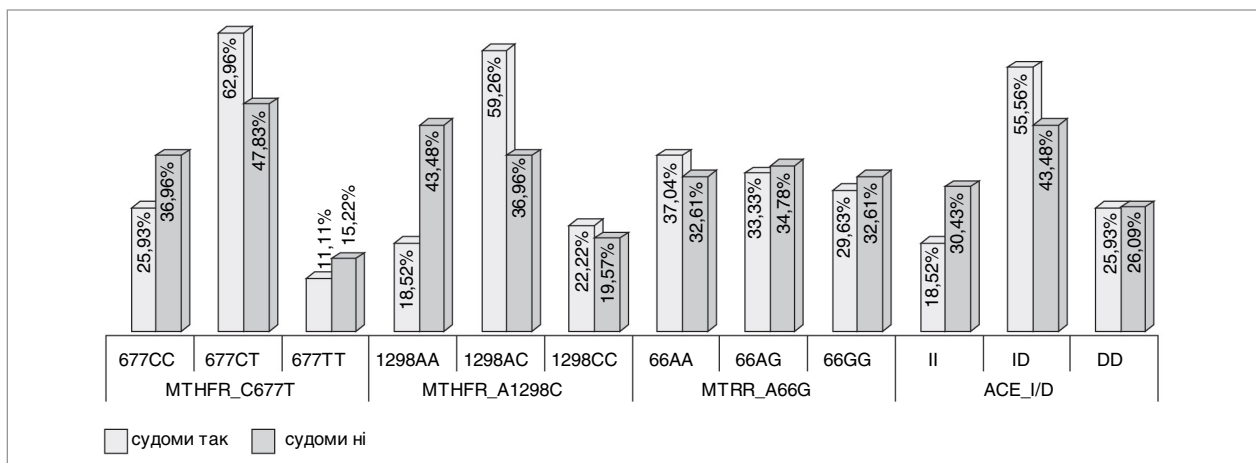


Рис. 8. Розподіл поліморфних варіантів генів *MTHFR*, *MTRR*, *ACE* у хворих залежно від наявності судомного синдрому

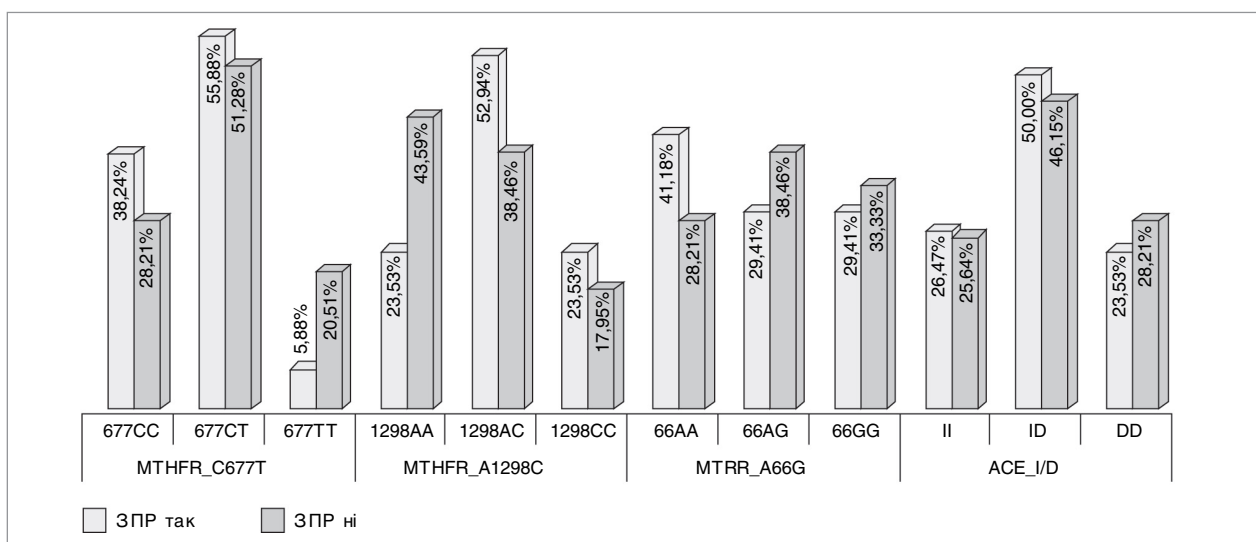


Рис. 9. Розподіл поліморфних варіантів генів *MTHFR*, *MTRR*, *ACE* у хворих залежно від наявності затримки психомовленнєвого розвитку

за геном *MTHFR*, яка становила (24 із 44), на відміну від хворих без цієї симптоматики – 31,03% (9 із 29).

Частота генотипу *1298AA* була підвищена у дітей без важких рухових порушень – 48,28% (14 із 29) порівняно з дітьми, які мали клінічні ознаки важких рухових порушень – 25% (11 із 44). При проведенні порівняльного аналізу виявлено вірогідне підвищення частоти генотипу *1298AC* за геном *MTHFR* ($\chi^2=3,90$, $p=0,048$, $OR=2,67$, $95\% CI:1,00-7,14$), а також показано протективну дію генотипу *1298AA* за геном *MTHFR* ($\chi^2=4,21$, $p=0,040$, $OR=0,36$, $95\% CI:0,13-0,97$) до розвитку вказаної залишкової симптоматики. Достовірних відмінностей у розподілі частоти генотипів за генами *MTHFR* (*C677T*), *MTRR* (*A66G*), *ACE* (*I/D*) серед обстежених дітей не виявлено. Аналогічний порівняльний аналіз було проведено для частоти генотипів у обстежених хворих залежно від наявності залишкової симптоматики у вигляді судомного синдрому (рис. 8). Судомний синдром у загальній групі дітей було діагностовано у 27 із 73 (36,99%) хворих.

При порівнянні частоти поліморфних варіантів досліджуваних генів у дітей з/без судомного синдрому (рис. 8) виявлено вірогідне підвищення частоти генотипу *1298AA* за геном *MTHFR* серед дітей, які не мали судомного син-

дрому (20 із 46 (43,48%) порівняно з 5 із 27 (18,52%), $\chi^2=4,71$, $p=0,03$, $OR=0,30$ $95\% CI:0,10-0,92$), що свідчить про протективну дію даного генотипу. Достовірних відмінностей за іншими генами не виявлено.

Клінічні ознаки затримки психомовленнєвого розвитку спостерігалася у 34 із 73 (46,58%) обстежених дітей через 12 місяців від початку захворювання. Як видно з рис. 9, у дітей із затримкою психомовленнєвого розвитку виявлено тенденцію до підвищення частоти генотипу *677TT* за геном *MTHFR* (20,51% порівняно з 5,88%), а також підвищення частоти генотипу *1298AC* за геном *MTHFR* (52,94% порівняно з 38,46%) і зниження частоти генотипу *1298AA* за геном *MTHFR* (23,53% порівняно з 43,59%), але ці відмінності не були достовірними. За поліморфними варіантами генів *MTRR*, *ACE* також не було встановлено достовірних відмінностей.

Висновки

Визначені генетичні особливості хворих засвідчили про можливість застосування молекулярно-генетичного тестування для прогнозування перебігу захворювання.

1. Розвиток важких рухових порушень в гострому періоді інсульту у загальній групі хворих був асоційований із геноти-

пом 1298AC за геном *MTHFR*; у хворих з II розвиток важких рухових порушень не підлягав впливу генетичного поліморфізму; у хворих з ГІ спостерігалася тенденція до взаємозв'язку між розвитком важких рухових порушень у гострий період та поліморфізмом окремих генів фолатного обміну.

2. Судомний синдром гострого періоду у загальної групі був асоційований із генотипами 677TT за геном *MTHFR* та DD за геном *ACE*, а генотип 677CC та II знижували ризик появи судомного синдрому у дітей з II; при ГІ судомний синдром гострого періоду був асоційований з генотипом 1298AC за геном *MTHFR*.

3. Через рік після гострого розвитку інсульту у дітей загальної групи наявність важких рухових порушень була асоційована з генотипом 1298AC за геном *MTHFR*, затримка психомовленневого розвитку — із генотипами 677TT за геном *MTHFR* та 1298AC за геном *MTHFR*.

4. Протективний ефект для генотипу 1298AA за геном *MTHFR* було визначено стосовно важких рухових порушень у дітей з інсультами загальної групи в гострий період, зокрема у дітей з ГІ, також стосовно наявності рухових порушень та судомного синдрому через один рік.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шемічні інсульти у дітей: можливі причини та провокуючі фактори / Смутьська Н. О., Горovenko Н. Г., Зозуля І. С. [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2013. — Vol. 1, № 49. — P. 66—70.
2. Смутьская Инсульты у детей: проблема своевременного диагноза / Н. Е. Смутьская // Экстренная медицина (Восточная Европа). — 2013. — № 4 (08). — С. 110—117.
3. Смутьська Н. О. 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 / Н. О. Смутьська, Н. Г. Горovenko, С. П. Кир'яченко // Укр. мед. часоп. — 2014. — № 3 (101). — С. 131—134.
4. Смутьська Н. О. Наслідки перенесеного інсульту у дитячому віці // Совр. педиатрия. — 2014. — № 3 (59). — С. 125—128.
5. Ganesan V. Outcome and rehabilitation after childhood stroke / V. Ganesan // Handb Clin. Neurol. — 2013. — Vol. 112. — P. 1079—83.
6. Ganesan V. Stroke and cerebrovascular disease in childhood / V. Ganesan, F. J. Kirkham // Mac Keith Press. — 2011. — P. 91—95.
7. 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., Luttkhoff L. K. [et al.] // Circulation. — 2010. — Vol. 121. — P. 1838—1847.
8. Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack and migraine / Herak D., Antolic M. R., Krljeza J. L. [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123. — P. 653—656.
9. Kopyta I. Post-stroke epilepsy in Polish pediatric patients / I. Kopyta, B. Sarecka-Hujar // Developmental medicine & child neurology. — 2013. — DOI: 10.1111/dmcn.12283.
10. Long-term cognitive outcomes after pediatric stroke / Kolk A., Ennok M., Laugesaar R. [et al.] // Pediatr Neurol. — 2011. — Vol. 44 (2). — P. 101—109.
11. Rafay M. F. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke / M. F. Rafay, A. M. Pontigon, J. Chaing // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 58—64.
12. Zadro R. Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke / R. Zadro, D. C. Herak // Biochemia Medica. — 2012. — Vol. 22, № 3. — P. 298—310.
13. Mallic A. The epidemiology of childhood stroke / A. Mallic, F. O'Callaghan // Eur. J. Pediatr. Neurol. — 2010. — Vol. 14 (3) — P. 197—205.

Ассоциация генетического полиморфизма и клинических симптомов при инсультах детского возраста

Н.Е. Смутьская

Киевская городская детская клиническая больница №1, Украина.

Цель: изучение влияния генетического полиморфизма генов *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C), *MTRR* (A66G), *FV* (G1691A), *FII* (G20210A), *ACE* (I/D) на распространенность и характер клинических симптомов у детей с инсультами в острый период и период остаточных явлений для прогнозирования дальнейшего течения заболевания.

Пациенты и методы. Проведен анализ ассоциации генетического полиморфизма генов *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C), *MTRR* (A66G), *FV* (G1691A), *FII* (G20210A), *ACE* (I/D) с наличием клинических симптомов острого периода инсультов детского возраста и периода остаточных явлений через один год у пациентов в возрасте от 0 до 15 лет.

Результаты. Развитие тяжелых двигательных нарушений в остром периоде в общей группе больных с инсультами было ассоциировано с генотипом 1298AC гена *MTHFR*, судорожный синдром был ассоциирован с генотипами 677TT гена *MTHFR* и DD гена *ACE*, генотип 677CC и II снижали риск развития судорожного синдрома у детей с ишемическим инсультом; при геморрагическом инсульте судорожный синдром острого периода был ассоциирован с генотипом 1298AC гена *MTHFR*; через один год после острого развития инсульта у детей общей группы наличие тяжелых двигательных нарушений было ассоциировано с генотипом 1298AC гена *MTHFR*, задержка психоречевого развития — с генотипами 677TT гена *MTHFR* и 1298AC гена *MTHFR*.

Выводы. Выявленные у больных генетические особенности свидетельствуют о возможности применения генетического тестирования для прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: инсульт, дети, гены, судороги, двигательные нарушения, задержка развития.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.3(67):92-99; doi10.15574/SP.2015.67.92

Association of genetic polymorphism and clinical symptoms during the infancy stroke

Н.Е. Смутьская

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

Objective: To study the effect of genetic polymorphism of *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C), *MTRR* (A66G), *FV* (G1691A), *FII* (G20210A), *ACE* (I / D) genes on the prevalence and nature of clinical symptoms in children with stroke in the acute period and the period of residual effects with the aim of prediction of future course of the disease.

Patients and methods. The analysis of the association of genetic polymorphism of *MTHFR (C677T)*, *MTHFR (A1298C)*, *MTRR (A66G)*, *FV (G1691A)*, *FII (G20210A)*, *ACE (I / D)* genes with the presence of clinical symptoms of acute infancy stroke and the period of residual effects in patients in the age from the birth till 15 years after one year is conducted.

Results. The development of severe motor disorders in the acute period in the general group of patients with stroke was associated with genotype *1298AC MTHFR* gene, convulsive syndrome was associated with genotypes *677TT MTHFR* gene and DD gene *ACE*, *677CC* and II genotype reduced the risk of convulsive syndrome in children with ischemic stroke; at presence of hemorrhagic stroke convulsive syndrome of acute period was associated with genotype *1298AC MTHFR* gene; One year after acute stroke development in children of the general group the presence of heavy motor disorders were associated with genotype *1298AC MTHFR* gene, delaying of mental and speech development with genotypes *677TT MTHFR* gene and *1298AC MTHFR* gene.

Conclusions. Definition of genetic features in patients indicates about the possibility of the use of genetic test for prediction of the course of the disease.

Key words: stroke, children, genes, seizures, movement disorders, developmental delay.

Сведения об авторах:

Смульская Наталья Емельяновна — врач детский невролог Киевской городской детской клинической больницы №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатирская, 30; тел. (044) 412-53-59; e-mail: smulska@ukr.net.

Статья поступила в редакцию 31.03.2015 г.

НОВОСТИ

«Чем дышит печень»: немецкие ученые изобрели новый метод диагностики

Достаточно лишь подышать на специальный прибор, чтобы понять, все ли в порядке с этим органом. Точность диагностики инновационного метода ничуть не уступает ультразвуковому способу. За время использования *Limax*-теста в рамках клинических исследований в немецких больницах смертность после операций на печени сократилась вдвое. Эксперты пророчат, что после допуска к официальному применению дыхательная диагностика и вовсе может совершить мини-революцию.

Чтобы узнать все о своей печени, отныне достаточно подышать на прибор, разработанный берлинской фирмой Numedics. Он обеспечивает весьма точные показания состояния этого органа — сопоставимые с теми, которые дает общий анализ крови и ультразвуковая диагностика. Для оперативной оценки функции печени используется воздух из легких человека.

Лежащий в основе теста принцип весьма прост. Сначала пациенту вкалывают раствор под названием *13C-Метацетин*, представляющий собой молекулу, в которой некоторые атомы углерода помечены — ядро у них тяжелее, чем у остальных атомов. В здоровых клетках печени фермент *13C-метацетина* быстро разлагается до парацетамола, а маркированный углерод при этом высвобождается. Через кровь он попадает в легкие, откуда переходит в выдыхаемый человеком воздух.

Дыхательная маска направляет воздух в измерительный прибор, который с помощью инфракрасного лазера определяет относительное количество тяжелого углерода. Получившаяся в результате картина дает возможность прочитать, насколько хорошо функционирует печень: чем больше масса тяжелого углерода в выдыхаемом воздухе, тем больше выделяется *13C-метацетина*, и, соответственно, тем лучше работает печень.

Пока этот инновационный метод, получивший название *Limax*-тест, применяется только в клинических исследованиях. В гепатологии — науке о лечении печени — он мог бы совершить своего рода революцию. «Если человеку удаляют печень, по показателям крови это будет видно только несколько дней спустя. С помощью же нового теста врачу потребуется 30 минут, чтобы

определить это», — сказал физик из Свободного Университета Берлина Карстен Гейне (Karsten Heune), один из разработчиков теста.

Исследовать, насколько исправно работает печень, особенно важно перед операциями на этом органе. «Только когда это установлено, можно дать примерный прогноз, переживет ли пациент с опухолью на печени серьезную операцию», — говорит Андреас Гайер (Andreas Geier), руководитель гепатологического отделения университетской клиники Вюрцбурга. По его мнению, в будущем развитие этого способа диагностики позволит даже спасти жизни.

Впрочем, уже сейчас первые результаты клинических исследований доказали его правоту. С тех пор, как дыхательный тест используют в знаменитой берлинской клинике Шарите (Charité?) и одиннадцати других больницах, процент смертности после операций на печени сократился более чем вдвое. «При раке печени удалению подлежит опухоль и большой объем прилегающих тканей. Прежде врачи не решались оперировать многих из-за того, что слишком велик был риск полного отказа печени. *Limax*-тест позволяет нам заранее гораздо точнее оценить функцию этого органа», — объясняет Гайер.

Новый способ диагностики можно применять практически при любом заболевании печени. Незаменимым помощником врачу он может стать и при других проблемах, ведь печень играет центральную роль в обмене веществ, и данные о ее функционировании необходимы, к примеру, для подготовки к операциям или химиотерапии. Ожидается, что уже в начале следующего года этот метод диагностики получит официальное разрешение на применение. Еще через некоторое время после этого тест включат в перечень услуг больничных касс. А до тех пор пациентам остается надеяться пройти эту диагностику в рамках клинических исследований. И шансы на это не так уж малы: в немецких университетских клиниках *Limax*-тест прошли уже больше 12,5 тысяч человек.

Текст: Арина Попова

Источник: med-expert.com.ua