

УДК 616.8-08

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ КАК РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ У ДЕТЕЙ

© **Жданова Лариса Владимировна**

кандидат медицинских наук, доцент,
Бурятский государственный университет
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
E-mail: l.zhdanova@mail.ru

© **Патрушев Лев Иванович**

доктор биологических наук, заведующий лабораторией генома человека,
Институт биоорганической химии
им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН
Россия, 117997 г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
E-mail: press@ibch.ru

© **Бимбаев Аюр Бато-Жаргалович**

кандидат медицинских наук, директор Бурятского филиала
Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Россия, 660042 г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 2а
E-mail: bfme@mail.ru

В статье рассматриваются причины развития ишемических инсультов у детей. Целью исследования явилось изучение наследственных тромбофилий как фактора риска ишемического инсульта в детском возрасте. Исследовали 37 детей (19 девочек и 18 мальчиков), перенесших ишемический инсульт, и их родителей. Средний возраст первого церебрального тромбоза составил $10,5 \pm 5,6$ лет. Связь инсульта с инфекциями выявлена у 5 пациентов, с метаболическими нарушениями — у 7, с врожденными аномалиями сосудов головного мозга — у 3, с пороками сердца — у 2, с эпилепсией — у 1. Анализ факторов риска показал, что наследственные тромбофилии увеличивают риск развития ишемического инсульта в 8 раз.

Ключевые слова: тромбоз; наследственные тромбофилии; ишемический инсульт; дети; мутация, гены.

Ишемический инсульт у детей является мультифакторным расстройством. Более 100 факторов риска могут привести к развитию этого опасного заболевания, наиболее часто встречаемые из них — пороки сердца, гемолитические анемии, заболевания соединительной ткани, инфекции, травмы. В настоящее время наследственные тромбофилии также рассматриваются как состояния, повышающие риск ишемического инсульта у детей в 2–7 раз больше в сравнении с популяцией [1]. На сегодня в основном упоминаются 4 точковые мутации в кандидатных генах, ответственные за повышенное тромбообразование: мутации фактора V Лейден, G20210A гена протромбина, полиморфизмы C677T в гене метилентетрагидрофолат редуктазе (МТГФР) и 4G/5G в гене ингибитора плазминогена-1 (ИАП-1).

Целью данного исследования явилось изучение носительства генов, ответственных за повышенное тромбообразование у детей, перенесших ишемиче-

ский инсульт, и их родителей, и оценить вклад полиморфизмов кандидатных генов тромбофилий в развитие ишемических инсультов (ИИ) в детском возрасте.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 37 детей, перенесших ИИ, из них 19 девочек и 18 мальчиков. Средний возраст на момент исследования составил $11,1 \pm 5,3$ лет. По национальному признаку: русские — 22, буряты — 10, иные — 5.

Было изучено генеалогическое древо пациентов, проведены иммуноферментный анализ на наличие антител к фосфолипидам (аФЛ), коагуляционно-независимые тесты на циркуляцию волчаночного антикоагулянта (ВА), исследование системы гемостаза. Для определения топике очага проводилась МРТ головного мозга. Генетическое обследование выполнялось с помощью полимеразной цепной реакцией на определение следующих полиморфизмов: фактора V Лейден, G20210A гена протромбина, C677T МТГФР, 4G/5G гена ИАП-1.

Результаты. Средний возраст на момент первого острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу составил $10,5 \pm 5,6$ лет. Ассоциация инсульта с инфекциями выявлена у 5 пациентов, с метаболическими нарушениями (АГ, ожирение, дислипидемия) — у 7, с врожденными аномалиями сосудов головного мозга — у 3%, с пороками сердца — у 2, с эпилепсией — у 1 и 17 (48,6%) детей не имели предшествующего фактора риска развития ИИ. Наиболее часто встречаемая локализация церебрального тромбоза — средняя мозговая артерия справа.

Как одну из причин развития ИИ рассматривали циркуляцию аФЛ класса IgG, при этом выявлено, что 16 (43,2%) детей имели положительные их титры, причем у 2 пациентов имело место сочетание различных видов аФЛ (табл. 1).

Таблица 1

Типы аФЛ у детей с ИИ

Типы аФЛ	n(%)
анти-β2 гликопротеин-1 (а-β2 ГП-1)	10 (27%)
антитела к кардиолипину (аКЛ)	4 (11%)
ВА	6 (16%)
сочетание аФЛ	2 (5%)

Изучение генеалогического древа показало, что 30 (81%) детей имели отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям: I линии родства — 21 (57%), II линии родства — 20 (54%). При этом у 5 родителей и у 11 представителей II линии родства в анамнезе были тромботические случаи (табл. 2).

Таблица 2

Тромботические ситуации у родственников детей с ИИ

Диагноз	Отцовская линия			Материнская линия			Итого
	Отец	Дедушка	Бабушка	Мать	Дедушка	Бабушка	
Инфаркт миокарда	1	5	0	0	1	0	7
Ишемический инсульт	4	2	2	0	0	1	9
ИТОГО	5	7	2	0	1	1	16

Как видно из таблицы 2, высокая степень отягощенности по тромбозам прослеживается по отцовской линии.

Генетическое обследование детей показало, что 32 (86,5%) обследуемых имели различные виды полиморфизмов генов тромбофилий, а 15 (40,5%) — их сочетания (табл. 3).

Таблица 3

Варианты полиморфизмов кандидатных генов тромбофилий у детей с ИИ

Вид полиморфизма	Гетерозиготный вариант	Гомозиготный вариант	Итого
4G/5G ИАП-1	14	11	25 (67,6%)
C677T МТГФР	13	8	21 (56,7%)
Фактор V Лейден	2	0	2 (5,4%)
Фактор II G20210A	1	0	1 (2,7%)

Подобные обследования у родителей этих детей показали, что полиморфизмы генов ИАП-1 и МТГФР одинаково часто определялись как у матерей, так и у отцов (табл. 4).

Таблица 4

Варианты полиморфизмов кандидатных генов тромбофилий у родителей

Вид полиморфизма	Отец	Мать
4G/5G ИАП-1	17	16
Гетерозиготный вариант	6	5
Гомозиготный вариант	11	11
C677T МТГФР	22	18
Гетерозиготный	4	9
Гомозиготный	18	9
Фактор V Лейден гетерозиготный вариант	1	0

При этом отмечено, что носительство различных полиморфизмов генов тромбофилий в анамнезе у родителей не ассоциировалось с наличием каких-либо сосудистых заболеваний, но все отцы, перенесшие тромботические случаи, имели гомозиготные варианты C677T МТГФР. Сравнительный анализ показал, что сердечно-сосудистые заболевания чаще встречались у родствен-

ников II линии в семьях отцов-носителей генов тромбофилий 14 ver 1 (χ^2 3,39 $p=0,03$).

Обследована 31 пара родственников I линии родства на полиморфизм C677T МТГФР. В 21 семье носителем C677T МТГФР был один родитель, в 10 семьях — оба родителя. Частота наследуемости детьми полиморфизма C677T МТГФР составила 11 (52,3%) в семье с одним родителем-носителем и 9 (90%) в семье, где оба родителя-носителя (χ^2 4,19 $p=0,04$). У 24 родителей встречались гомозиготные варианты данной генной мутации, 16 их детей унаследовали этот полиморфизм. В семьях, где у 13 родителей обнаружены гетерозиготные варианты, 4 детей также имели мутантный ген C677T МТГФР. Таким образом, нами не было отмечено статистической разницы наследуемости полиморфизма C677T МТГФР детьми между семьями с гомозиготными родителями и с гетерозиготными родителями.

Обследовано 23 семьи на полиморфизм 4G/5G ИАП-1. 7 детей унаследовали этот полиморфизм в 8 семьях, где оба родителя имели данный мутантный ген. Все дети из 15 семей с одним родителем-носителем имели данный полиморфизм. Отмечено, что частота наследуемости полиморфизма 4G/5G составила 95,7% (22 ребенка), лишь 1 ребенок не имел этой мутации, родители которого были гетерозиготными.

Мы провели сравнительный анализ факторов риска развития ИИ у детей (табл. 5).

Таблица 5

Отношение рисков развития ИИ у детей

Фактор риска	Количество n (%)	Сравниваемые группы	OR
Мутации	7 (18,9)	Мутации ver ТФ	8,4 (χ^2 5,05 $p=0,02$)
Традиционный фактор (ТФ)	1 (2,7)	—	—
аФЛ	2 (5,4)	Мутации ver аФЛ	χ^2 3,16 $p=0,07$
Мутации+аФЛ	8 (21,6)	Мутации+аФЛ ver аФЛ	4,83 (χ^2 4,16 $p=0,04$)
Мутации+ТФ	12 (32,4)	Мутации+ТФ ver ТФ	17,28 (χ^2 11,29 $p<0,001$)

Как видно из таблицы 5, наличие полиморфизма генов тромбофилий сопровождается повышенным риском развития ИИ в детском возрасте и увеличивает его в 8 раз по сравнению с традиционными факторами.

Таким образом, на сегодня неоспоримым является то, что в развитие ИИ в детском возрасте большую роль играют тромботические состояния, такие как циркуляция аФЛ и наследственные тромбофилии, которые увеличивают риск церебрального тромбоза самостоятельно или в сочетании с иными рисками.

Наше видение на профилактику ИИ у детей как серьезного заболевания, ведущего к смертности или инвалидизации, основывается на генетическом исследовании детей в семьях с ранними тромботическими случаями. При об-

нарушении кандидатных генов профилактика должна осуществляться путем оптимизации питания, вакцинации против возможных инфекций и формирования здорового образа жизни. Мы не исключаем, что наличие эпизода ИИ у детей-носителей мутантных генов, ответственных за повышенное тромбообразование, для профилактики повторных случаев потребует в дальнейшем длительной антикоагулянтной терапии.

HEREDITARY THROMBOPHILIA AS A RISK FOR THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN

Larisa V. Zhdanova

Cand. Sci. (Medicine), Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia
E-mail: l.zhdanova@mail.ru

Lev I. Patruchev

Dr. Sci. (Biol.), Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS
16/10 Miklukho Maklaya St., Moscow 117997, Russia
E-mail: press@ibch.ru

Aur B.-Zh. Bimbaev

Cand. Sci. (Medicine), Buryat Branch of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, RAMS
2a Stroiteley Prospect, Ulan-Ude 660042, Russia
E-mail: bfme@mail.ru

The article deals with the causes of pediatric ischemic strokes. Hereditary thrombophilia was considered as one of the predisposing risk factors for ischemic stroke in childhood. We had included 37 children (19 girls and 18 boys) who underwent ischemic stroke and their parents in the study. The mean age of the first cerebral thrombosis was 10.5 ± 5.6 years. The stroke was connected with infections in 5 cases, with metabolic disorders — in 7, with congenital anomalies of cerebral vessels — in 3, with heart defects — in 2, and with epilepsy — in 1. Antibodies to phospholipids were detected in 16 / 43.2% children. 5 parents and 11 second-degree relatives had thromboses in the anamnesis. 4G / 5G plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) was found in 25 children (14 heterozygotes, 11 homozygotes), methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T — in 21 (13 heterozygotes, 8 homozygotes), factor V 1691 G-A (factor V Leiden, heterozygote) was presented in 2 patients, 20210 G-A (factor II, heterozygote) — in 1. The percentage of inheritance of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T was 52.3% from one parent and 90% — from two parents. The percentage 4G / 5G PAI-1 inheritance was 95.7%. The analysis of risk factors had shown that hereditary thrombophilia increased a risk for the development of ischemic stroke by 8 times.

Keywords: thrombosis; hereditary thrombophilia; ischemic stroke; children.