

DOI: 10.34921/amj.2022.4.019

Saidazizova Ş.X.

ÖZBƏK POPULYASIYASINDAN OLAN UŞAQLARDA İNSULTUN KLİNİK VƏ GENETİK XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Tibb işçilərinin Peşə Kamilliyinin İnkişafı Mərkəzi, Daşkənd, Özbəkistan

Xülasə. Məqalədə insultun müxtəlif tipləri olan uşaqlarda aparılmış klinik və genetik tədqiqatın nəticələri təqdim edilmişdir. Tədqiqata cəlb edilən 200 uşaqdan 103 nəfəri (yaşı 0-dan 18-ə qədər olan 72 oğlan və 31 qız) insultun müxtəlif tiplərini keçirənlər olmuş, kontrol qrupunu isə 97 nəfər şərti sağlam uşaq (68 oğlan, 29 qız) təşkil etmişdir. Beyin qan dövranının kəskin pozulması olan 103 xəstə uşaq diaqnozun tipindən asılı olaraq 3 qrupa bölünmüşdür: isemik insult (İİ) – 48 uşaq, hemorragik insult (Hİ) – 36 uşaq və hemorragik transformasiya (HT) – 19 uşaq.

Tədqiqatdan alınan nəticələr göstərmişdir ki, xəstəlik keçirmiş uşaqlarda PAI-1 (4G(-675)5G/4G FII 20210G/A və FV 1691 G/A genlərinin polimorfizmində statistik əhəmiyyətli fərq yoxdur. Lakin 4G allelinin və 4G/5G geninin PAI-1 genotipinin, həmçinin VEGF (g634 C) geninin g allelinin toplanmasına meyl müşahidə edilmişdir. MTHFR geninin polimorfizminə gəldikdə isə, alınmış nəticələr bu genin T allelinin daşıyıcılığı ilə uşaq yaşlarında insultra məruzqalma arasında aydın ifadəli əlaqə müşahidə edilir.

Açar sözlər: isemik insult, hemorragik insult, hemorraqiya transformasiya edən isemik insult, genetik polimorfizm

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, генетический полиморфизм

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, hemorrhagic transformation of ischemic stroke, genetic polymorphisms

Саидазизова Ш.Х.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

*Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан*

В статье приведены результаты клинического и генетического исследования детей с различным типом инсульта. В исследование включены 200 детей. В основную группу вошли 103 пациента (72 – мальчика и 31 – девочка) в возрасте 0-18 лет. Контрольную группу составили 97 условно здоровых детей (68 – мальчиков и 29 – девочек) аналогичного возраста, без неврологических или тромбоэмболических заболеваний в анамнезе. В соответствии с диагнозом 103 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения разделены на 3 подгруппы: ишемический инсульт – 48 детей, геморрагический инсульт – 36 детей и геморрагическая трансформация – 19 пациентов.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимой связи между полиморфизмом генов PAI-1 675 5G/4G, FII 20210 G/A и FV 1691 G/A. Однако отмечалась тенденция к накоплению аллеля 4G и генотипа 4G/5G гена PAI-1 и аллеля G гена VEGF (G634C) в группе детей с ИТ. Что же касается полиморфизма гена MTHFR, то согласно полученным данным, отмечается четкая связь между носительством аллеля T и развитием инсульта у детей.

Инсульт у детей встречается сравнительно редко, тем не менее может стать

причиной инвалидизации и летальных исходов, вследствие несвоевременной диаг-

ностики. Летальность среди детей с инсультом встречается приблизительно в 10-25% случаев, частота рецидивов составляет до 25%, около 70% будут иметь стойкую неврологическую симптоматику или последующие судорожные расстройства, проблемы с обучением или развитием [1; 2; 3].

В Республике Узбекистан (РУз) начало изучению острых нарушений мозгового кровообращения у детей было положено в начале 2000-х годов.

Анализ нейровизуальной локализации патологических очагов в головном мозге в зависимости от типа инсульта выявил преобладание смешанного поражения головного мозга у 43,5% пациентов с геморрагическим (ГИ), у 29,6% с ишемическим (ИИ) инсультом и у 20% с геморрагической трансформацией ишемического инсульта в геморрагический. Геморрагическая трансформация (ГТ) инфаркта мозга считается осложнением ИИ, значительно ухудшает отсроченный прогноз, а также возможности лечения и реабилитации [4]. По своей феноменологии, ГТ является многофакторным патологическим процессом, включающим ишемию мозга, развитие коагулопатии, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и реперфузионное повреждение мозговой ткани. В педиатрической неврологической практике геморрагическая трансформация – результат первичного ишемического повреждения связанной гипоксически-ишемической энцефалопатией, церебрального венозного синустромбоза [5].

На сегодняшний день актуальным является изучение вклада генетических факторов в развитие инсульта у детей, что позволит прогнозировать группу высокого риска осложнений на доклиническом этапе. Кроме того, проведение молекулярно-генетических исследований будет способствовать персонализированному подходу в ведении и реабилитации пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Цель настоящего исследования – изучение генов системы свертывания крови, генов фолатного цикла и гена семейства факторов роста сосудистого эндотелия у детей с различными типами инсульта.

Материалы и методы исследования. В исследование случай-контроль было включено 200 детей. Основная группа состояла из 103 детей (72 – мальчика и 31 – девочка) в возрасте 0-18 лет (4,0; 1,5-7,0). Диагноз был выставлен после тщательного анализа анамнеза, физического и неврологического обследования на основании клинических симптомов, а также подтвержден во всех случаях визуализационными методами диагностики. В контрольную группу вошли 97 условно здоровых детей (68 – мальчиков и 29 – девочек) аналогичного возраста, без неврологических или тромбоэмболических заболеваний в анамнезе.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 года. Информированное согласие получено от всех обследованных пациентов или родителей/законных представителей. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ташкентского Института Усовершенствования Врачей.

Изучены гены-кандидаты, кодирующие плазменные факторы свертывания крови (FII G20210A, rs1799963; FV Лейдена G1691A, rs6025), ген ингибитора активатора плазминогена 1 PAI-1 (4G(-675)5G, rs1799889), ген семейства факторов роста сосудистого эндотелия (VEGF C634G, rs2010963) а также ген фолатного цикла (метилентетрагидрофолат-редуктазы MTHFR (C677T, rs1801133) в зависимости от типа инсульта у детей.

Анализ проводился с применением методик генетических моделей наследования (онлайн-программа «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль»» http://genexpert.ru/calculator_or.php, и онлайн-калькулятора Института генетики человека (Мюнхен, Германия) <https://ihg.helmholtz-muenchen.de/ihg/index>).

Распределения частот генотипов полиморфизма FII G20210A, FV G1691A, PAI-1 4G(-675)5G, VEGF C634G и MTHFR C677T в основной и контрольной группах соответствовали популяционному равновесию Харди-Вайнберга (наблюдаемые и ожидаемые частоты статистически значимо не различались).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ данных 103 пациентов с ОНМК показал, что ИИ диагностирован у 48 детей, ГИ – у 36 детей и ГТ – у 19 пациентов.

Установлено преобладание мальчиков во всех группах (ИИ – в 1,7 раз; ГИ – в 3,5 раз; ГТ – в 2,8 раз). Возраст на момент обследования и момент постановки диагноза в группах существенно не различались. Большинство обследованных были в возрасте от 29 дней до 18 лет.

Наличие в анамнезе наследственной отягощенности по ОНМК (31,6%), близкородственный брак (10,5%), а также присутствие в семье другого ребенка с инсультом (21,1%) были характерны для пациентов

группы ГТ. По данным Al-Sharydah A. et al. [6], инсульты чаще наблюдаются у пациентов с больными братьями и сестрами (33%), чем у пациентов с больными матерями или отцами (9% и 4% соответственно). Кроме того, близкородственный брак встречается 9,09% случаев.

Одним из существенных факторов риска развития перинатальной патологии является железодефицитная анемия, которая была выявлена у 80,6% матерей во время беременности.

Кроме того в нашем исследовании из анамнестических данных матерей установлено, что они являлись носителями TORCH-инфекций, выявленных до и во время беременности. В структуре инфекционной патологии матерей значительное место (40,8%) занимали ЦМВ и ВПГ, причем более половины из них микст-инфекции (ВПГ и ЦМВ).

В популяции обследованных нами детей инфекционные заболевания отмечались в 15,5% случаев. Следует отметить, что среди них только 2 ребенка были неонатального периода (3 и 4 дня жизни), матери которых были носителями микст-инфекций. Инфекционные заболевания в группе ГТ встречаются в 1,3 и 2 раза чаще, чем при других типах инсульта. В общей сложности 9,7% обследованных переболели ветряной оспой

до инсульта, преимущественно это дети из группы ИИ (14,6%). Геморрагические проявления в виде кожной сыпи и кровотечений в 1,5 и 5 раз чаще отмечались у детей с ГТ, чем у пациентов из групп ГИ и ИИ соответственно. Сосудистые аномалии, такие как артериальная диссекция и болезнь мойя-мойя также преобладали в группе ГТ.

Дефекты межпредсердной перегородки в виде изолированного открытого овального окна (ООО) выявлены в 8,7% случаев, преимущественно у детей с ИИ (12,5%). Повторные инсульты тоже преобладали при ИИ.

На сегодняшний день возрастает интерес исследователей к выявлению новых генетических предикторов, а также их ассоциаций, связанных с развитием инсульта у детей. Исследования генетических факторов риска и инсульта у детей ограничены.

Значительная часть исследований инсульта у детей проводилось у детей европейского происхождения, и экстраполировать полученные данные на другие этнические группы вряд ли возможно в виду, как различной базовой геномной архитектуры, так и различных экологических проблем.

Распределение частот генотипов исследованных полиморфизмов у детей с инсультом и контрольной группы представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение частот генотипов исследованных полиморфизмов у детей с инсультом и контролем

| Полиморфизм | Генотип | Контроль n (%) (N=97) | Инсульт n (%) | | | |
|-------------|---------|-----------------------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | | Пациенты (N=103) | ИИ (N=48) | ГИ (N=36) | ГТ (N=19) |
| FII G20210A | GG | 96 (99,0) | 99 (96,1) | 45 (93,8) | 36 (100) | 18 (94,7) |
| | GA | 1(1,0) | 4(3,9) | 3 (6,3) | 0 (0) | 1 (5,3) |
| | AA | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| FV Leiden | GG | 97(100) | 101 (98,1) | 46 (95,8) | 36 (100) | 19 (100) |
| | GA | 0 (0) | 2 (1,9) | 2 (4,2) | 0 (0) | 0 (0) |
| | AA | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| PAI-1 4G/5G | 4G4G | 62 (63,9) | 69(67,0) | 34 (70,8) | 26(72,2) | 9 (47,4) |
| | 4G5G | 32 (33,0) | 29 (28,1) | 12 (25,0) | 9(25,0) | 8 (42,1) |
| | 5G5G | 3(3,1) | 5 (4,9) | 2 (4,2) | 1 (2,8) | 2 (10,5) |
| VEGF C634G | CC | 37 (38,1) | 28 (27,2) | 12 (25,0) | 16 (44,4) | 0 (0) |
| | CG | 51 (52,6) | 57 (55,3) | 30 (62,5) | 18 (50,0) | 9 (47,4) |
| | GG | 9 (9,3) | 18 (17,5) | 6 (12,5) | 2 (5,6) | 10 (52,6) |
| MTHFR C677T | CC | 67(69,1) | 56(54,4) | 28(58,3) | 22(61,1) | 6(31,6) |
| | CT | 29(29,9) | 44(42,7) | 18(37,5) | 14(38,9) | 12(63,2) |
| | TT | 1(1,0) | 3(2,9) | 2(4,2) | 0(0) | 1(5,3) |

Примечание: ИИ – Ишемический инсульт; ГИ – Геморрагический инсульт; ГТ – Геморрагическая трансформация; N – количество обследованных; n – количество пациентов с определенным полиморфизмом генотипа в конкретной группе. FII – factor II; FV – factor V; PAI – ингибитор активатора пламиногена; VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия; MTHFR – метилентетрагидрофолат-редуктаза

Проведенные нами исследования показали, что полиморфный маркер GA гена FII встречался в 4 случаях в основной группе и в 1 случае в группе контроля. Гомозиготный генотип по мутантному аллелю (AA гена FII) не выявлен в исследуемой группе детей, что не позволяет определить статистическую значимость различий. При анализе распределения полиморфизмов гена FII в зависимости от типа инсульта статистически значимых различий не выявлено.

Нами установлено полное отсутствие гомозиготного генотипа AA гена FV Лейдена как в основной, так и контрольной группах. Вследствие однородности групп не удалось оценить вклад генотипов в развитие инсульта у детей.

Мы не смогли провести анализ распределения полиморфизмов гена FV в зависимости от типа инсульта, так как при ГИ и ГТ типах инсульта гетерозиготный генотип G/A не представлен.

В ходе анализа распределения частот генотипов 4G/5G-полиморфного маркера гена PAI у детей основной и контрольной групп установлено, что как в основной, так и в контрольной группе гомозиготный мажорный генотип 4G/4G (соответственно 67,0% и 63,9%; $p=0,65$) встречается чаще, чем гетерозиготный (соответственно 28,1% и 33,0%) и гомозиготный минорный (соответственно 4,9% и 3,1%) генотипы. В общей когорте отмечается низкая частота мутантного аллеля 5G (18,9% – в основной группе, 19,6% – в контрольной; $p=0,87$). В нашем исследовании при анализе распределения полиморфизмов гена PAI в зависимости от типа инсульта статистически значимых различий не выявлено.

Данные, полученные Колесниковой М.А. [7] свидетельствуют о достоверно высокой встречаемости гетерозиготный генотипа 4G/5G гена PAI-1 у больных с ОНМК (65,5%) по сравнению со здоровыми детьми (47,0%; $p=0,032$). Гетерозиготный полиморфный вариант гена FV Лейден не регистрировался у детей с ОНМК, тогда как в контрольной группе обнаружен – у 7,8% детей. Ranellou K. et al. [8] обнаружена высокая частота генотипа 4G/5G гена PAI у

молодых людей с инсультом по сравнению со здоровыми людьми. Авторы предположили, что защитную роль играет генотип 5G/5G. Не установлено различий в распределении G20210A FII ($p=0,410$) и G1691A FV Leiden ($p=0,199$).

Одним из важных активаторов ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который может быть вовлечен в патогенетические механизмы развития инсульта. В литературе встречаются единичные статьи, посвященные проблеме взаимосвязи полиморфизма гена VEGF и инсульта у детей [9].

По результатам исследования статистически значимых различий по распространенности гетерозиготного варианта генотипа C/G VEGF в изученных группах не выявлено (55,3% против 52,6%; $p=0,70$).

Сравнительный анализ по гомозиготным генотипам показал, что в обеих группах значимо чаще отмечаются носители генотипа CC, чем генотипа G/G (в основной – 27,2% против 17,5%; ОШ 2,42; 95% ДИ 1,05-5,59; $p=0,04$ и контрольной 38,1 % против 9,3%; ОШ 16,9; 95% ДИ 6,03-47,4; $p<0,0001$). Минорный аллель G в основной группе регистрируется на пределе статистической значимости (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,0-2,23; $p=0,05$). При анализе распределения полиморфизмов гена VEGF в зависимости от типа инсульта статистически значимые различия обнаружены только в группе больных с ГТ, возможно это связано со значительным преобладанием аллеля G в этой группе (76,3% против 35,6% ОШ 5,84; 95% ДИ 2,61-13,0; $p<0,0001$). Однако, несмотря на полученные достоверные данные мы не можем утверждать, что носительство аллеля G является фактором риска развития ГТ (Таблица 2). По нашему мнению, в дальнейших исследованиях требуется значительное увеличение выборки для выявления статистически значимых различий.

В мета-анализе, проведенном Wu T. et al. [10] показано, что +936C/T гена VEGF может быть фактором риска инсульта, особенно у азиатов. Тогда как -1154G/A гена VEGF не был связан с инсультом.

Таблица 2. Результаты теста на ассоциацию риска инсульта у детей по группам

| Полиморфизм | ИИ (N=48) | | ГИ (N=36) | | ГТ (N=19) | |
|-------------------------|-----------------|------|-----------------|------|------------------|-------|
| | OR (95% CI) | p | OR (95% CI) | p | OR (95% CI) | p |
| <i>VEGF C634G</i> | | | | | | |
| CC | 1,00 | | 1,00 | | 1,00 | |
| CG | 1,81(0,82-4,0) | 0,13 | 0,82(0,37-1,81) | 0,62 | 13,8(0,78-245,2) | 0,01 |
| GG | 2,06(0,61-6,97) | 0,24 | 0,51(0,10-2,65) | 0,42 | 82,9(4,45-1544) | 0,001 |
| GG/GC+CC (dominant) | 1,85(0,86-4,0) | 0,11 | 0,77(0,35-1,67) | 0,51 | 24,2(1,42-412,3) | 0,001 |
| GG+GC/CC (recessive) | 0,72(0,24-2,14) | 0,36 | 1,74(0,36-8,46) | 0,49 | 0,09(0,03-0,29) | 0,001 |
| <i>MTHFR C677T</i> | | | | | | |
| CC | 1,00 | | 1,00 | | 1,00 | |
| CT | 1,49(0,71-3,10) | 0,29 | 1,47(0,66-3,27) | 0,34 | 4,62(1,58-13,5) | 0,003 |
| TT | 4,79(0,42-54,9) | 0,17 | 1,0(0,04-25,4) | 0,57 | 11,2(0,62-201,9) | 0,05 |
| CC/CT+TT (dominant) | 1,6(0,78-3,27) | 0,21 | 1,42(0,64-3,15) | 0,39 | 4,84(1,68-14,0) | 0,002 |
| CC+CT/TT (recessive) | 0,24(0,02-2,71) | 0,21 | 1,14(0,05-28,5) | 0,54 | 0,19(0,01-3,14) | 0,19 |

По мнению Qiu S. et al. [11] +1192C/T и +1719A/T гена VEGF-2 могут быть связаны с инсультом. Результаты мета-анализа Xu B. et al. [12] продемонстрировали, что VEGF +936C/T и -2578C/A может быть связан с риском инсульта, особенно в азиатской популяции. Kim O. et al. [9] предполагают, что изученные полиморфизмы – 2578C/A и 936C/T возможно являются генетическими факторами риска инсульта и 634G/C у больных с множественными закупорками мелких артерий.

Известно, что генетические дефекты ферментов фолатного цикла приводят к снижению концентрации фолиевой кислоты и/или гипергомоцистеинемии. Одной из причин понижения ферментативной активности может быть гомозиготное носительство мутации С677Т в гене МТНFR. Носители гомозиготного (ТТ) варианта гена МТНFR имеют высокий уровень го-моцистеина, который может является одним из значимых предрасполагающих факторов риска развития тромбоза. На данном этапе был изучен полиморфный маркер гена фолатного цикла МТНFR С677Т среди больных, перенесших инсульт и условно здоровых детей. Проведенный анализ показал, что в основной группе гомозиготный по генотипу СС (54,4%) встречается недостоверно, но чаще, чем гетерозиготный СТ и редкий ТТ генотипы

(45,6%; p=0,21). Тогда как в контрольной группе мажорный генотип СС (69,1%) пред-

ставлен существенно чаще по сравнению генотипами СТ и ТТ (30,9%; ОШ 4,99; 95% ДИ 2,71-9,17; p<0,0001). Нами изучена связь носительства аллелей с риском развития инсульта у детей. Так для гетерозиготных носителей аллеля Т гена МТНFR риск развития заболевания увеличивается в 1,8 раз (ОШ 1,82; 95%ДИ 1,01-3,27; p=0,04), а для гетеро- и гомозигот по минорному аллелю Т – в 1,9 раз (доминантная модель: ОШ 1,87; 95%ДИ 1,05-3,35; p=0,03).

На наличие связи полиморфизма гена МТНFR и инсульта указывает показатель общего риска 1,8 (ОШ 0,53; 95%ДИ 0,30-0,95; p=0,03). Редкий аллель Т достоверно чаще представлен в когорте пациентов, перенесших инсульт (мультипликативная модель – ОШ 1,69; 95%ДИ 1,02-2,78; p=0,04). При анализе распределения полиморфизмов гена МТНFR в зависимости от типа инсульта статистически значимые различия обнаружены только в группе больных с ГТ, по-видимому, это связано с превалированием редкого аллеля Т в этой группе (36,8% против 22,9% – ИИ и 19,4% – ГИ; ОШ 2,14; 95%ДИ 1,01 – 4,55; p=0,04).

Для гетерозиготных носителей аллеля Т гена МТНFR риск развития ГТ увеличивается почти в 5 раз (ОШ 4,62; 95%ДИ 1,58-13,5; p=0,003), аналогично для гетеро- и гомозигот по минорному аллелю Т (доминантная модель: ОШ 4,84; 95%ДИ 1,68-14,0; p=0,002).

На наличие связи полиморфизма гена MTHFR и ГТ указывает значение общего риска (ОШ 4,02; 95% ДИ 1,44-11,2; $p=0,001$). Редкий аллель Т достоверно чаще представлен в когорте пациентов, перенесших инсульт (мультипликативная модель – ОШ 3,07; 95% ДИ 1,43-6,58; $p=0,003$).

В своем исследовании Kalita J. et al. [13] показали, что полиморфизм гена MTHFR (C677T) встречается у 19 (32,8%) пациентов с инсультом, среди них 3 пациента были гомозиготными (ТТ) и 16 гетерозиготными (СТ). В исследовании Скоромец А.А. и др. [14] полиморфизм MTHFR C677T установлен у 77,7% больных с ОНМК, в контрольной группе таковых было 41,7%. Гомозиготный вариант (ТТ) чаще встречался среди пациентов с НМК 27,7% против 7,7% в контрольной группе ($p<0,01$). Мета-анализа, проведенный по результатам исследований случай-контроль (138 592 случая и 159 314 контроля) для всех генетических моделей показали, что полиморфизм MTHFR 677C>Т повышает риск ишемического инсульта [15].

Таким образом, в нашем исследовании статистически значимой связи между полиморфизмом генов PAI-I 675 5G/4G, и FII 20210 G/A и FV 1691 G/A не выявлено. Однако отмечалась тенденция к накоплению аллеля 4G и генотипа 4G/5G гена PAI-I и аллеля G гена VEGF (G634C) в группе детей с ГТ. Что же касается полиморфизма гена MTHFR, то согласно полученным данным, отмечается четкая связь между носительством аллеля Т и развитием инсульта у детей.

Однако, мы не можем утверждать, что полиморфизмы генов 1 PAI-1 (4G/5G), фактора II (G20210A), фактора FV Лейдена (G1691A) и VEGF (G634C) ассоциированы с инсультом по крайней мере для этой когорты детей. Возможно, чтобы подтвердить или опровергнуть роль изученных генотипов в развитии ОНМК требуется проведение исследований с большим количеством участников.

Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют, что для прогнозирования инсульта у детей, изучение монофакторов не имеет прогностической значимости. Кроме того, анализ литературы показал, что массовое тестирование на эти мутации не способно снизить затраты на лечение и риск рецидива (а также осложнений), если ограничиться только тестированием без учета других факторов риска и семейного анамнеза. К сожалению, данные о роли генетических полиморфизмов в развитии инсульта у детей как правило проведены на небольшой выборке, что возможно оказывает влияние на результаты, как в положительную, так и в отрицательную сторону. Также неоднозначность полученных результатов может быть связана с этническими различиями анализируемых популяций.

Благодарность

Автор выражает благодарность за содействие в проведении генетических исследований Бабаеву К.Т. и коллективу лаборатории.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в отношении исследования.

REFERENCES

1. Lanni G., Catalucci A., Conti L. et al. Pediatric stroke: clinical findings and radiological approach // *Stroke Res Treat.* - 2011. – Vol.2011. - P.1–11. doi:10.4061/2011/172168
2. Medley T., Miteff C., Andrews I. et al. Australian clinical consensus guideline: the diagnosis and acute management of childhood stroke // *Int J Stroke.* - 2019. – Vol.14(1). - P.94–106. doi:10.1177/1747493018799958
3. Tsze D., Valente J. Pediatric stroke: a review // *Emerg Med Int.* - 2011. – Vol.2011. - P.734506. doi: 10.1155/2011/734506.
4. Туляганова Н.М. Нейровизуализационная характеристика структурных изменений при церебральном инсульте у детей//*Вестник экстренной медицины.* – 2017. - №2. – С.21-27. [Tuljaganova N.M. Nejrovizualizacionnaja harakteristika strukturnyh izmenenij pri cerebral'nom insul'te u detej//*Vestnik jekstrennoj mediciny.* – 2017. - №2. – p.21-27.]
5. Cole L., Dewey D., Letourneau N. et al. Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes Associated With Neonatal Hemorrhagic Stroke: A Population-Based Case-Control Study// *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol.171(3). – P.230-238. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4151
6. Al-Sharydah A., Al-Arfaj H., Al-Suhibani S. et al. Pediatric Stroke from Bench to Bedside: A Single-Center Experience in Saudi Arabia // *Vasc Health Risk Manag.* - 2022. – Vol.18. - P.529-540. doi: 10.2147/VHRM.S367452.

7. Колесникова М.А. Факторы тромбогенного риска у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения: дис ... канд. мед. наук: Барнаул, 2018. – 168с. [Kolesnikova M.A. Faktory trombogennoho riska u detej s ostrymi narushenijami mozgovogo krovoobrashhenija: dis ... kand. med. nauk: Barnaul, 2018. – 168p.]
8. Ranellou K., Paraskeva A., Kyriazopoulos P. et al. Polymorphisms in prothrombotic genes in young stroke patients in Greece: a case-controlled study//Blood Coagul Fibrinolysis. - 2015. - Vol.26(4). - P.430-435. doi: 10.1097/MBC.0000000000000274.
9. Kim O., Hong S., Oh S. et al. Association between VEGF polymorphisms and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and silent brain infarction//Stroke. – 2011. – Vol.42(9). – P.2393-402. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.607739.
10. Wu T., Qiu S., Wang P. et al. The association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and stroke: a meta-analysis//Brain Behav. - 2016. – Vol.6(7). – P.e00482. doi: 10.1002/brb3.482. PMID: 27247852
11. Qiu S., Wu T., Wang P. et al. The Association between VEGFR Gene Polymorphisms and Stroke: A Meta-Analysis//PLoS One. - 2016. – Vol.11(3). – P.e0151371. doi: 10.1371/journal.pone.0151371.
12. Xu B., Zhan R., Mai H. et al. The association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and stroke: A PRISMA-compliant meta-analysis//Medicine (Baltimore). - 2019. – Vol.98(11). – P.e14696. doi: 10.1097/MD.00000000000014696.
13. Kalita J., Srivastava R., Bansal V. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in Indian stroke patients//Neurol India. - 2006. - Vol.54. - P.260-263. doi: 10.4103/0028-3886.27148.
14. Скоромец А.А., Тадтаева З.Г., Пак Т.Е., Скоромец А.П. Генетические признаки тромбофилии у детей и подростков при инсульте//Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2011. - №4. – С.62-68. [Skoromec A.A., Tadtayeva Z.G., Pak T.E., Skoromec A.P. Geneticheskie priznaki trombofilii u detej i podrostkov pri insul'te//Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. – 2011. - №4. – p.62-68.]
15. Wei L., Au A., Menon S. et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis//J Stroke Cerebrovasc Dis. - 2017. - Vol.26(11). – P.2482-2493. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.048.

Saidazizova S.H.

CLINICAL AND GENETIC FEATURES OF STROKE IN CHILDREN OF THE UZBEK POPULATION

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan

The article presents the results of a clinical and genetic study of children with various types of strokes. The study included 200 children. The main group included 103 patients (72 boys and 31 girls) aged 0-18 years. The control group consisted of 97 conditionally healthy children (68 boys and 29 girls) of the same age, without a history of neurological or thromboembolic diseases. According to the diagnosis, 103 patients with ONMC were divided into 3 subgroups: IS - 48 children, HS -36 children and HT -19 patients.

The data obtained indicate the absence of a statistically significant relationship between the polymorphism of the genes PAI-I 675 5G/4G, FII 20210 G/A and FV 1691 G/A. However, there was a tendency to accumulation of the 4G allele and 4G/5G genotype of the PAI-I gene and the G allele of the VEGF gene (G634C) in the group of children with HT type of stroke. As for the polymorphism of the MTHFR gene, according to the data obtained, there is a clear link between the carrier of the T allele and the development of stroke in children.

Author for correspondence:

Saidazizova Shahlo Hibziddinovna - PhD, Assistant Professor of Child Neurology Department, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Republic of Uzbekistan

E-mail: shahlo_7@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6522-9592>

Автор для корреспонденции:

Саидазизова Шахло Хибзиддиновна – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии детского возраста Ташкентского института усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан

E-mail: shahlo_7@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6522-9592>