

Czynniki ryzyka udaru mózgu u dzieci

II. Zaburzenia gospodarki lipidowej w etiopatogenezie udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci

Risk factors of ischemic stroke in children

II. Lipid metabolism abnormalities in etiopathogenesis of ischemic stroke in children

Ilona Kopyta, Elżbieta Marszał

Katedra i Klinika Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Streszczenie

Wstęp. Udar niedokrwienny mózgu u dzieci to rzadka patologia — jej częstość wynosi 0,63/100 000/rok. Jednak jej następstwa, czyli zaburzenia motoryki oraz mowy, pogorszenie funkcjonowania intelektualnego, a także napady padaczkowe mają istotne znaczenie w rozwoju i dalszym życiu dziecka po przebytych ostrym niedokrwieniu ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dlatego tak istotne jest dążenie do wykrycia czynników ryzyka udaru oraz jego ewentualnego nawrotu u każdego pacjenta. Oprócz znaczenia niekwestionowanych, „klasycznych” czynników ryzyka coraz częściej podkreśla się rolę zaburzeń metabolicznych, w tym dyslipidemii oraz hiperlipoproteinemii (a).

Celem opisanego niżej badania była ocena parametrów gospodarki lipidowej oraz stężenia lipoproteiny (a) [lp(a)] w grupie dzieci po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu oraz w grupie kontrolnej, a następnie ustalenie, które spośród ocenianych parametrów wiążą się z największym zagrożeniem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci.

Materiał i metody. Badaniem objęto 38 dzieci (16 dziewcząt, 22 chłopców) po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu. W każdym przypadku przeprowadzono dokładny wywiad, badanie przedmiotowe i neurologiczne, a także neuroobrazowanie morfologiczne i czynnościowe. Ponadto oceniono stężenia: cholesterolu całkowitego i jego frakcji, triglicerydów, a także lp(a). Grupę porównawczą stanowiło 38 dzieci nieobciążonych chorobami naczyniowymi OUN, odpowiadających pod względem wieku i płci pacjentom z grupy badanej.

Wyniki. Między dwoma badanymi grupami stwierdzono różnice znamienne statystycznie w zakresie stężeń: cholesterolu całkowitego i jego frakcji oraz lp(a).

Wnioski. U każdego pacjenta w wieku rozwojowym po przebytych incydencie ostrego niedokrwienia OUN konieczne jest zbadanie profilu lipidowego, nawet jeśli stwierdzono „tradycyjne” czynniki ryzyka udaru.

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, dzieci, dyslipidemie, hiperlipoproteinemia (a)

Abstract

Background. Ischemic stroke is rather rare condition in children. It occurs with the frequency of 0.63/100 000/year. After that the consequences of stroke, like motor disturbances, speech problems, developmental delay and epileptic seizures, are significant for child's future life.

This is why the attempt to establish of risk factors of stroke and its potential recurrence in every patient is so important. In spite of „classical” risk factors, like inherited and acquired heart diseases or infections also biochemical disturbances, e.g. lipid metabolism and hiperlipoproteinemia (a), are considered.

The aim of the study was evaluation of lipid metabolism parameters and concentration of lp(a) in children who underwent ischemic stroke and comparison of the data with the group of healthy children.

Material and methods. The examination was conducted in 38 children (16 girls and 22 boys). The personal medical history profile concerning the actual illness and directed towards the occurrence of cerebrovascular diseases in patient's family was created for each patient. Physical and neurological examination, and neuroimaging were performed in each case. Moreover the examination of blood serum concentration of: total cholesterol and its fractions, triglycerides and lp(a) was performed. The control group consisted of 38 healthy children of similar age.

Results. Statistically significant differences between both examined and control groups has been proved in the concentration of total cholesterol and its fractions, and lp(a).

Conclusions. It is necessary to perform the analysis of serum lipids in each pediatric patient after an acute ischemic event of CNS even if “traditional” risk factors of stroke were found.

Key words: ischemic stroke, children, lipid metabolism abnormalities, hiperlipoproteinemia (a)

Adres do korespondencji:

Dr med. Ilona Kopyta
ul. Medyków 16, 40–752 Katowice
tel.: (0 32) 207 16 00, faks: (0 32) 207 16 15
e-mail: neurdziec@slam.katowice.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 3 stycznia 2004 r.
Zaakceptowano do druku: 23 sierpnia 2004 r.

Wstęp

Udar niedokrwienny mózgu jest patologią występującą stosunkowo rzadko wśród dzieci — rocznie dochodzi do niego u około 0,63/100 000 z nich [1]. Jego przebycie, a zwłaszcza nawrót, wiąże się jednak ze znaczącymi następstwami w przyszłości chorego dziecka.

W dostępnym polskim i światowym piśmiennictwie wśród czynników ryzyka chorób naczyniowych mózgu u pacjentów leczonych przez lekarzy pediatrów wymienia się wrodzone i nabyte choroby serca, układowe choroby naczyń, choroby zapalne, anomalie naczyń mózgowych, a także urazy i zatrucia [2–8]. Niewiele jest natomiast informacji na temat związku zaburzeń gospodarki lipidowej, czyli hipercholesterolemii, hiperlipidemii mieszanej, hipertriglicydemii oraz hiperlipoproteinemii (a) z patogenezą udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci. Zaburzenia te były przedmiotem poprzednich publikacji autorów niniejszego artykułu [9, 10].

Założenia i cel pracy

W polskim piśmiennictwie naukowym nie istnieje praca, w której oceniono by wymienione powyżej czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci po przebytych incydencie ostrego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz dokonano by ich statystycznego zestawienia z tymi czynnikami w grupie dzieci zdrowych.

Celem podjętych badań jest:

1. Ocena wybranych czynników ryzyka chorób naczyń mózgowych u dzieci po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu.
2. Ocena wymienionych parametrów metabolicznych i immunologicznych w grupie dzieci bez cech klinicznych choroby naczyniowej mózgu i z nieobciążającym wywiadem rodzinnym, odpowiadających pod względem wieku i płci pacjentom z grupy badanej.
3. Ustalenie na podstawie analizy statystycznej, które spośród badanych parametrów wiążą się z największym zagrożeniem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci.

Materiał i metody

Badaniem objęto 38 dzieci (16 dziewcząt i 22 chłopców) hospitalizowanych z powodu udaru niedokrwiennego mózgu w Oddziale Neurologii Katedry Pediatrii, a następnie w Klinice Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w okresie ostatnich 15 lat.

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy dzieci, które przeżyły udar niedokrwienny mózgu

Table I. The characteristics of examined group of children after ischemic stroke

Wiek Age	Dziewczęta Girls	Chłopcy Boys
Do 6 rż. To 6 th year	2	3
7–15 lat 7–15 years	6	11
> 16 rż. > 16 years	8	8

Wiek chorych w chwili wystąpienia udaru był zróżnicowany: najmłodszy pacjent miał 8 miesięcy, a najstarszy — 15 lat (śr. wieku 7,3 roku). Wiek pacjentów w chwili przeprowadzania badań kontrolnych wynosił 1,5–19 lat (śr. wieku 10,2 roku). Chorych podzielono na trzy grupy, uwzględniając płeć oraz wiek w chwili wystąpienia udaru. Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli I.

Udar niedokrwienny mózgu rozpoznano na podstawie:

- dokładnego wywiadu dotyczącego okoliczności obserwowanych zaburzeń, ze szczególnym uwzględnieniem występowania chorób naczyń mózgowych w rodzinie;
- badania neurologicznego z uwzględnieniem oceny stanu pacjenta w skali Orgogozo oraz badania neuroobrazującego metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) i/lub rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) oraz przezczaszkowego badania dopplerowskiego (TCD, *transcranial Doppler*).

U żadnego spośród badanych dzieci wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) nie przekraczała 25 kg/m². U większości z nich udar dotyczył części przedniego kręgu unaczynienia mózgu (PACI, *partial anterior circulation infarct*). W obrazie klinicznym w chwili zaistnienia udaru mogły występować: niedowład lub porażenie połowicze z towarzyszącymi zaburzeniami czucia, ośrodkowy niedowład nerwu twarzowego po stronie niedowładności połowiczej; rzadziej — zaburzenia świadomości, bóle głowy i drgawki. Objawy kliniczne udaru w ostrej fazie choroby przedstawiono w tabeli II.

Do oceny stanu pacjentów z PACI w ostrej fazie choroby oraz analizy dynamiki przebiegu schorzenia w czasie dalszej hospitalizacji i badań kontrolnych wykorzystano skalę Orgogozo, przez samego autora nazywaną „skalą tętnicy środkowej

Tabela II. Objawy kliniczne udaru (ostra faza choroby)

Table II. Clinical features of IS patients (acute phase of disease)

Objawy kliniczne <i>Clinical features</i>	Liczba pacjentów (odsetek, %) <i>Number of patients (percentage, %)</i>
Niedowład połowiczny <i>Hemiparesis</i>	36 (94)
Ośrodkowy niedowład n. VII <i>Central n. VII palsy</i>	21 (55)
Zaburzenia świadomości <i>Consciousness disturbances</i>	11 (38)
Bóle głowy <i>Headache</i>	9 (24)
Drgawki <i>Convulsions</i>	9 (24)
Afazja <i>Aphasia</i>	4 (10)
Objawy pozapiramidowe <i>Extrapiramidal signs</i>	1 (2,6)

mózgu”. Służy ona do oceny przytomności, kontaktu słownego z pacjentem oraz zakresu ruchów mięśni gałek ocznych, twarzy i kończyn. Uzyskanie 100 punktów w tej skali oznacza pełną sprawność. W chwili zachorowania większość pacjentów badanych przez autorów uzyskała 35–55 punktów w skali Orgogozo. Na przykład u chorego, u którego udar niedokrwienny wystąpił w wieku 6 lat, stwierdzono: senność (10 pkt. w skali Orgogozo), kontakt słowny utrudniony z powodu afazji (5 pkt.), brak zbaczania głowy i gałek ocznych (10 pkt.), zniesienie ruchów mięśni twarzy (0 pkt.), częściowe unoszenie kończyny górnej (5 pkt.), użyteczne ruchy ręki (5 pkt.), obniżone napięcie mięśni kończyny górnej (0 pkt.), unoszenie kończyny dolnej tylko nad podłoże (5 pkt.), obecny jedynie ruch zginania stopy (5 pkt.), obniżone napięcie mięśniowe w kończynie dolnej (0 pkt.), co oznacza łączną sumę 50 punktów we wspomnianej skali.

Badanie przezczaszkowe przepływów mózgowych metodą Dopplera przeprowadzono przy użyciu aparatu PIONEER TC firmy EME. Tętnice szyjne w odcinku zewnątrzczaszkowym badano sondą 4 MHz, natomiast tętnice wewnątrzczaszkowe — sondą 2 MHz. Tętnice środkową, przednią i tylną mózgu badano przez okno skroniowe, a tętnicę podstawną i tętnice kręgowie — przez okno podpotyliczne. Analizowano także średnią prędkość i charakter przepływów mózgowych. Uzyskane wyniki badania TCD były kompatybilne z obrazem klinicznym — najczęściej stwierdzano nieprawi-

idłowości wskazujące na odcinkowe zwężenie lub niedrożność naczyń, a zmiany dotyczyły przede wszystkim naczyń przedniego kręgu unaczynienia mózgu.

Użyteczność badania przezczaszkowych przepływów mózgowych u dzieci po incydencie ostrego niedokrwienia OUN, jako badania nieinwazyjnego, bezpromiennego oraz niewymagającego zastosowania znieczulenia, opisano w pracy opublikowanej w 1999 roku [11].

U wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego niedokrwienia OUN przeprowadzono badanie neuroobrazowe metodą CT, a u 34 osób — także badanie MRI i angiografia rezonansem magnetycznym (MRA *magnetic resonance angiography*). Tomografia komputerowa głowy wykonana w ostrej fazie udaru ujawniła obecność ogniska hipodensyjnego, któremu odpowiadał obszar podwyższonej intensywności w sekwencji SE/T2 i PD oraz obniżonej intensywności sygnałów w sekwencji SE/T1 w badaniu MRI. W 29 przypadkach opisane zmiany dotyczyły półkul mózgu, u 7 pacjentów — jąder podkorowych, a u pozostałych 2 — pnia mózgu. Klasyczną angiografię naczyń mózgowych wykonano u 4 chorych. Jednym z nich była dziewczynka, u której — na podstawie obrazu TCD i MRA, wysunięto podejrzenie choroby *moyamoya*.

Badania kontrolne wśród dzieci, które obserwowano w ostrej fazie udaru, przeprowadzono w okresie 6–18 miesięcy od momentu jego wystąpienia, natomiast u pozostałych pacjentów czas między ostrym niedokrwieniem a badaniem kontrolnym wahał się od 3 do 5 lat. Ponownie wykonano badania przedmiotowe i neurologiczne oraz oceniono stan pacjentów w skali Orgogozo. U wszystkich stan kliniczny poprawił się, a zakres niedowładu istotnie się zmniejszył. Wszyscy badani uzyskali ocenę powyżej 65 punktów, tylko w wypadku jednej pacjentki było to 100 punktów. W czasie obserwacji klinicznej stwierdzono, że stopień nasilenia niedowładu nie wzrastał, co wskazuje na przebycie przez dzieci udaru dokonanego. Natomiast u wspomnianej pacjentki występujące początkowo objawy niedowładu połowicznego prawostronnego cofnęły się w ciągu 3 tygodni, a w kontrolnym neuroobrazowaniu metodą MRI nie wykazano patologii, co upoważnia do rozpoznania udaru niedokrwiennego z objawami odwracalnymi (RIND, *reversible ischemic neurological deficit*). Kontrolne badania neuroobrazowe wykonano u wszystkich pacjentów, posługując się metodą CT, a u 34 dodatkowo — MRI i MRA. Wykazano obecność zmian poniedokrwiennych (obszarów malacyjnych lub jam pencefalicznych) w miejscach

Tabela III. Następstwa udaru niedokrwiennego w badanej grupie dzieci

Table III. The consequences of IS in examined group of children

Objawy kliniczne <i>Clinical features</i>	Liczba pacjentów (odsetek, %) <i>Number of patients (percentage, %)</i>
Półowiczny niedowład spastyczny <i>Hemiparesis</i>	23 (68)
Pogorszenie funkcjonowania intelektualnego <i>Intellectual state worsening</i>	11 (28)
Padaczka <i>Epilepsy</i>	5 (13)
Nawrót udaru <i>Stroke recurrence</i>	3 (7,9)
Zaburzenia pozapiramidowe <i>Extrapyramidal signs</i>	1 (2,6)

nieprawidłowych sygnałów stwierdzonych w ostrej fazie choroby.

Wśród następstw przebytego ostrego niedokrwienia OUN zaobserwowano niedowład półowiczny, przeważnie średnio nasilony; u 9 dzieci nie wystąpiły deficyty neurologiczne. Pozostałe następstwa udaru przedstawiono w tabeli III.

Wymienione poniżej badania biochemiczne, immunologiczne i genetyczne wykonano w czasie wizyty kontrolnej, która odbyła się w okresie 6 miesięcy do 5 lat po incydencie ostrego niedokrwienia OUN, ponieważ wyniki wczesnego badania parametrów gospodarki lipidowej w ostrej fazie udaru mogą być niemiarodajne i niereprezentatywne dla danego pacjenta.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiej Akademii Medycznej.

U 24 spośród 38 badanych po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu oraz u odpowiadających im 24 pacjentów z grupy kontrolnej oznaczono stężenie lipoproteiny (a), metodą immunoenzymatyczną z użyciem zestawu IMUBIND Lp(a) ELISA Kit firmy *American Diagnostica Inc.*

Wymienieni 24 pacjenci utworzyli podgrupę pierwszą — jej charakterystykę przedstawiono w tabeli IV.

Po wykluczeniu ostrego stanu zapalnego u wszystkich dzieci oznaczono na czczo (po 16-godzinnej przerwie w przyjmowaniu posiłków i płynów) następujące parametry:

- **stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji HDL** — metodą enzymatyczną przy użyciu zestawu firmy *Pointe Scientific*;
- **stężenie triglicerydów** — metodą enzymatyczną przy użyciu testu firmy *Pointe Scientific*;

Tabela IV. Charakterystyka podgrupy 1

Table IV. The characteristics of the 1st subgroup

Wiek <i>Age</i>	Dziewczęta <i>Girls</i>	Chłopcy <i>Boys</i>
Do 6 rż. <i>To 6th year</i>	—	2
7–15 lat <i>7–15 years</i>	4	8
> 16 lat <i>> 16 years</i>	5	5

- stężenie cholesterolu frakcji LDL, wyliczone ze wzoru Friedewalda.

Badania parametrów gospodarki lipidowej [pomiar stężeń: cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, lipoproteiny (a)] przeprowadzono w Laboratorium Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach.

Grupę porównawczą stanowiło 38 dzieci odpowiadających pod względem wieku oraz płci pacjentom z grupy badanej w chwili wykonywania u nich badań kontrolnych w warunkach ambulatoryjnych. Dobierając dzieci do grupy porównawczej, przeprowadzono z nimi oraz z ich rodzicami dokładny wywiad, którego celem było wykluczenie chorób naczyniowych, a szczególnie schorzeń naczyń ośrodkowego układu nerwowego, w rodzinie. Byli to pacjenci hospitalizowani w Klinice Neurologii Wiekowej Śląskiej Akademii Medycznej z powodu lekkich i średnio ciężkich urazów głowy. Wszystkie dzieci z grupy porównawczej poddano badaniom przedmiotowemu i neurologicznemu.

Analiza statystyczna wyników

Każdą analizowaną grupę wyników opisano za pomocą następujących parametrów statystycznych:

- X — wartość średniej arytmetycznej;
- Me — mediana;
- Min — najmniejsza wartość w analizowanej grupie wyników;
- Max — największa wartość w analizowanej grupie wyników;
- SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe.

Do sprawdzenia zgodności badanych wyników z rozkładem normalnym zastosowano test Shapiro-Wilka.

W badaniach statystycznych, w których porównywano grupy wyników, użyto następujących testów:

- testu U Manna-Whitneya — jako jedyne­go testu w przypadku rozkładów istotnie róż­nych od normalnego (istotność testu Shapiro-Wilka);
- testu *t*-Studenta różnicy średnich dwóch roz­kładów normalnych o równych wariancjach (wynik nieistotny testu Levene'a jedno­rodności wariancji);
- testu t_c Cochra­na-Coxa różnicy średnich dwóch roz­kładów normalnych o róż­nych wa­riancjach (wynik istotny testu Levene'a jedno­rodności wariancji).

W analizie korelacyjnej wielkości laboratoryj­nych z wiekiem wykorzystano współczynnik ko­relacji rangowej Spearmana.

Do oceny statystycznej rozkładów występowa­nia analizowanych wielkości laboratoryjnych względem norm użyto dokładnego testu Fishera.

Wykorzystując regresję logistyczną, określono, oddzielnie dla każdej analizowanej wielkości la­boratoryjnej, wartości ryzyka względnego (ilorazu szans) wystąpienia udaru mózgu przy przekrocze­niu wartości normy, uwzględniając wiek i płeć.

Analizę statystyczną przeprowadzono za po­mocą komputera PC z oprogramowaniem STATI­STICA 5,5 [12].

Wyniki

Na podstawie przeprowadzonej analizy statys­tycznej wyników wykazano różnicę znamienne­ą statystycznie między grupami badaną a kontrolną w zakresie następujących parametrów:

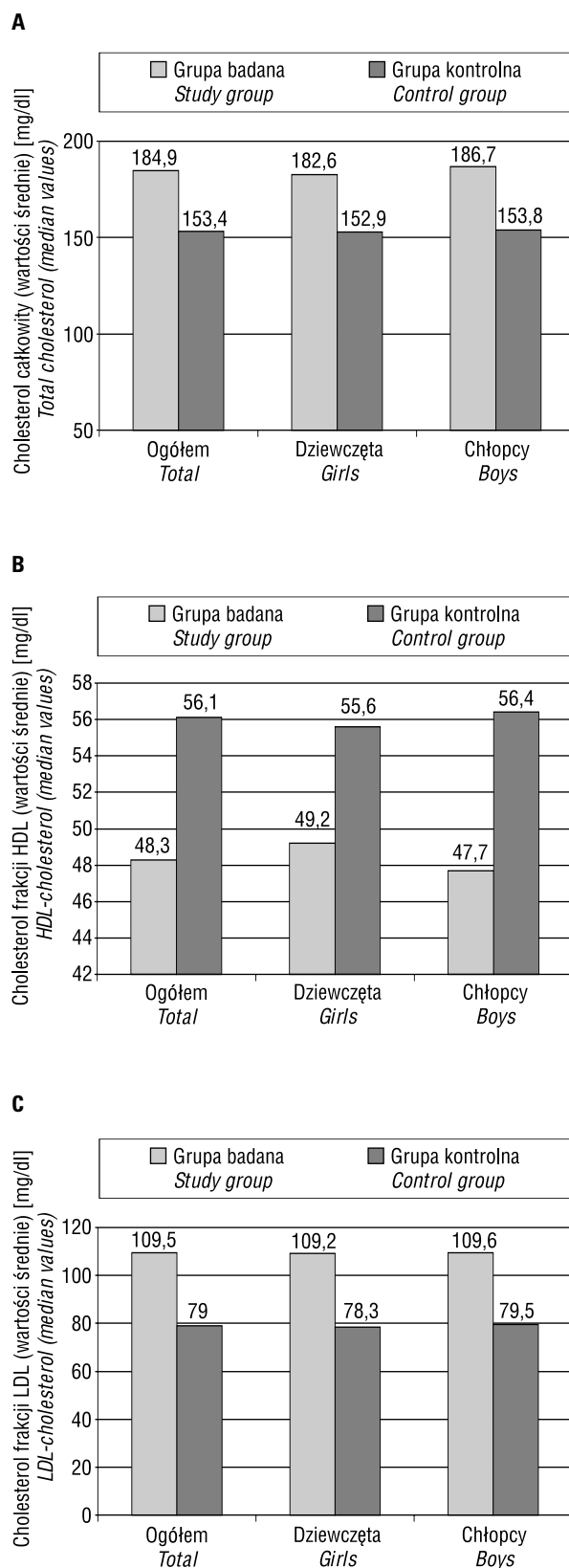
- stężenia cholesterolu całkowitego (ryc. 1.A);
- stężenia cholesterolu frakcji HDL (ryc. 1.B);
- stężenia cholesterolu frakcji LDL (ryc. 1.C);
- stężenia lipoproteiny (a) (ryc. 2);

U 5 spośród badanych dzieci stwierdzono hi­pertriglicydemię, jednak różnica między stęże­niem triglicerydów między grupami badaną a kon­trolną nie osiągnęła poziomu istotności statys­tycznej.

Dyskusja

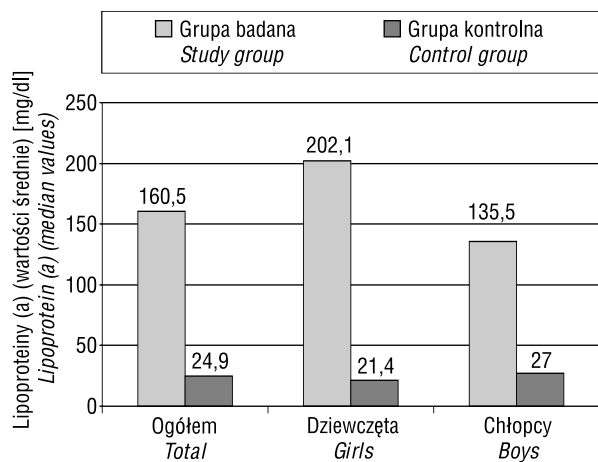
Najczęściej stwierdzanym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu w analizowanej grupie dzieci były zaburzenia gospodarki lipido­wej o charakterze hiperlipidemii.

Pośród wszystkich badanych po udarze nie­dokrwiennym mózgu zaburzenia o typie hipertri­glicydemii rozpoznano u 7 dzieci, o typie hiper­cholesterolemii — u 6, a o typie hiperlipidemii mie­szanej — u 6 pacjentów. Kryteria rozpoznania były zgodne z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Miażdżycy [13].



Rycina 1.A–C. Wartości średnie stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji w grupach badanej i kontrolnej

Figure 1.A–C. Middle values of total cholesterol and its fractions within both examined and control group



Rycina 2. Wartości średnie lipoproteiny (a) w grupach badanej i kontrolnej

Figure 2. Middle values of lipoprotein (a) within both examined and control groups

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują, że zaburzenia gospodarki lipidowej, szczególnie hipercholesterolemia, są istotnym czynnikiem ryzyka chorób naczyń mózgowych, w tym — udaru niedokrwiennego mózgu w grupie dzieci.

Znaczenie hiperlipidemii jako czynnika patogenetycznie związanego z rozwojem miażdżycy już u niemowląt nie budzi wątpliwości. Wiadomo także, że wysokie stężenia lipidów surowicy u dzieci i młodych dorosłych często utrzymują się na podobnie wysokim poziomie w późniejszym okresie życia, co może prowadzić do przedwczesnej zapaadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego [14–17]. Wskazują na to między innymi wyniki badania *Framingham* [18], dlatego też eksperci Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (NCEP, *National Cholesterol Education Program*) opracowali zalecenia dietetyczne dla dzieci z chorobami układu sercowo-naczyniowego i hipercholesterolemią w wywiadzie rodzinnym [19].

Problem zaburzeń gospodarki lipidowej u dzieci w kontekście rozwoju miażdżycy, a szczególnie — rozwoju choroby niedokrwiennej serca, jest przedmiotem szerokich badań prowadzonych na świecie od kilkadziesiąt lat. W populacji osób dorosłych dyslipidemia jest znanym, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Natomiast niewiele jest doniesień dotyczących znaczenia hiperlipidemii u dzieci po przebytym incydencie ostrego niedokrwienia mózgu. W badaniach Abrama i wsp. [20] w grupie 42 dzieci w wieku 1–19 lat, po przebytym udarze niedokrwinnym mózgu, zaburzenia gospodarki lipidowej stwierdzono u 1/3 pacjentów; były to: podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL oraz trigli-

cerydów, a obniżone — cholesterolu frakcji HDL. Nie dokonano jednak zestawienia i statystycznego porównania stwierdzonych patologicznych wartości z wartościami uzyskanymi w grupie pacjentów w porównywalnym wieku, którzy nie przebyli incydentu niedokrwienia OUN. Natomiast w badaniach przeprowadzonych przez Albucher i wsp. [5] wykazano, że w grupie 94 pacjentów w wieku 15–45 lat po przebytym udarze niedokrwinnym jedynym parametrem gospodarki lipidowej związanym z podwyższonym ryzykiem udaru w tej grupie wiekowej było niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL. W przeprowadzonych przez autorów badaniach nie stwierdzono różnic statystycznie w zakresie stężenia cholesterolu frakcji HDL między grupą badaną a porównawczą, także po uwzględnieniu wieku i płci. Może to wynikać z młodszego wieku pacjentów badanych przez autorów oraz mniejszej liczebności analizowanej grupy w porównaniu z grupą opisaną przez Albucher i wsp. W piśmiennictwie polskim brak jest pracy, w której zestawiono by parametry gospodarki lipidowej u dzieci po przebytym udarze nieokrwinnym mózgu z tymi parametrami w grupie ich zdrowych rówieśników.

Natomiast na podstawie regresji logistycznej stwierdzono, że ryzyko wystąpienia udaru u dzieci z podwyższonymi stężeniami cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL, a szczególnie triglicerydów, jest wielokrotnie wyższe niż w przypadku dzieci z prawidłowymi parametrami gospodarki lipidowej. Wskazuje to na szczególnie istotną rolę tych zaburzeń w etiopatogenezie udaru niedokrwinnego mózgu u dzieci.

Eksperci zajmujący się problematyką chorób naczyniowych mózgu zalecają po przebyciu udaru niedokrwinnego w wieku rozwojowym badanie stężenia cholesterolu całkowitego, jego frakcji oraz stężenia triglicerydów [8, 21].

Na uwagę zasługuje chory, u którego stwierdzono najwyższe wartości parametrów gospodarki lipidowej: stężenie cholesterolu całkowitego — 508 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL — 432 mg/dl, triglicerydów — 220 mg/dl. Pacjent ten spełniał kliniczne kryteria rozpoznania zespołu *Schimke* (niski wzrost, dysmorfia twarzy, postępująca niewydolność nerek, limfopenia, częste infekcje, dyslipidemia oraz nawracające udary niedokrwienne mózgu). Zespół *Schimke*, prawdopodobnie dziedziczony autosomalnie recesywnie, określa się w literaturze angielskiej jako *Schimke immuno-osseous dysplasia* (SIOD) [22–24]. U opisanego pacjenta, oprócz wymienionych wyżej cech klinicznych, rozpoznano także nadciśnienie tętnicze. Pierwszy incydent ostrego niedokrwienia mózgu wystąpił u niego

przed ukończeniem pierwszego roku życia, a kolejny — w wieku 4 lat. Stopniowe pogarszanie się stanu ogólnego dziecka, narastanie niewydolności nerek oraz wartości ciśnienia tętniczego były przyczyną zgonu tego chorego w 4. roku życia.

Natomiast u dziewczynki z hipertriglicerydemią udar niedokrwienny mózgu wystąpił po przebiegu ospy wietrznej. Infekcja wirusem *varicella-zoster* jest uznanym czynnikiem ryzyka niedokrwiennia mózgu u dotychczas zdrowych dzieci, w tym również nawrotów udarów [25, 26]. Wirus ten jest odpowiedzialny za występowanie zmian o charakterze *vasculitis* w naczyniach tętniczych mózgu [27, 28]. Zakażenie wirusem ospy wietrznej może być przyczyną udaru nawet do 12 miesięcy od infekcji [29]. W czasie 6-letniej obserwacji opisana dziewczynka pozostaje nadal w stanie ogólnym dobrym; nie stwierdzono nawrotu udaru mózgu.

Wykazano statystycznie znamienne różnice patologicznych wartości lp(a) między grupą badaną a porównawczą. Ponadto, ryzyko względne wystąpienia udaru u dziecka z podwyższonym stężeniem lp(a) jest niemal 13-krotnie większe w porównaniu z pacjentem z prawidłowym stężeniem lp(a). Jeśli natomiast wysokie stężenie lp(a) współlistnieje z innymi czynnikami zagrożenia udarem, to ryzyko jego wystąpienia wzrasta znacząco w porównaniu z pacjentem, u którego to stężenie jest prawidłowe.

Stężenie lipoproteiny (a) jest uwarunkowane genetycznie, a jego wartości są zbliżone przez całe życie. W badaniach autorów japońskich [30], przeprowadzonych wśród 155 zdrowych, 5-letnich dzieci, udowodniono, że stężenia lp(a) u tych dzieci są porównywalne z oznaczanymi u osób dorosłych, jednak wyższe stężenia lp(a) współlistniały z hipercholesterolemią. Podobne wnioski sformułowali Laskowska-Klita i wsp., badając polskie dzieci [31]. Wyniki te są zgodne z przeprowadzoną przez autorów analizą — aż u 6 spośród 14 dzieci z hiperlipoproteinemią (a) stwierdzono także hiperlipidemię. Ponadto, rodzinne obciążenie występowaniem chorób naczyń mózgowych stwierdzono u 4 spośród 6 pacjentów z hiperlipidemią współlistniejącą z hiperlipoproteinemią (a). U tych dzieci wysokie stężenia lp(a) należy traktować jako wskaźnik rodzinnego zagrożenia chorobami naczyń mózgowych. Potwierdzają to wyniki badań przeprowadzonych przez Głowińską i wsp., w których u 285 dzieci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą stężenia lp(a) były istotnie wyższe u tych z chorobami naczyniowymi w wywiadzie rodzinnym, jak również badania autorów hiszpańskich, w których w 173-osobowej grupie dzieci z hipercholesterolemią w wieku 3–18 lat choroby naczyń w wywiadzie rodzinnym stwierdzono u 67% [32, 33].

Natomiast w grupie 15 000 dorosłych pacjentów obserwowanych przez 7,5 roku nie wykazano korelacji między stężeniem lp(a) a wystąpieniem udaru mózgu [34], podobnie jak w badaniu przeprowadzonym przez Markus i wsp. (164 dorosłych pacjentów z udarem, przejściowym napadem niedokrwiennym lub stenozą tętnicy szyjnej; 91 zdrowych osób) nie stwierdzono istotnej różnicy stężeń lp(a) między badanymi grupami. Z tego względu u pacjentów dorosłych znaczenie stężenia lp(a) w patogenezie udaru niedokrwiennego pozostaje kontrowersyjne [35].

Na uwagę zasługuje problem nawrotów udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci. W badanej grupie nawrót wystąpił u 3 chorych. Pierwszym z nich był opisany już pacjent z zespołem Schimke. Kolejną osobą była 18-miesięczna dziewczynka z wrodzoną wadą serca w postaci wspólnego kanału przedsionkowo-komorowego, u której pierwszy udar dokonał się w wieku niespełna 12 miesięcy po pierwszym etapie kardiochirurgicznego zabiegu Fontany. Drugi ostry incydent niedokrwiennia OUN wystąpił 6 miesięcy później i był przyczyną zgonu dziecka. Poza wadą serca u pacjentki nie stwierdzono dodatkowych biochemicznych czynników ryzyka udaru.

W podsumowaniu należy podkreślić rolę zaburzeń gospodarki lipidowej u dzieci w etiopatogenezie udaru niedokrwiennego mózgu. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i LDL między grupami badaną i porównawczą, a także bardzo wysokie wartości ryzyka względnego wystąpienia udaru u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami wymienionych parametrów oraz triglicerydów. Chociaż znaczenie zaburzeń lipidowych w rozwoju miażdżycy już we wczesnym dzieciństwie jest znane, to jednak ich udział w etiopatogenezie udaru mózgu u dzieci budzi kontrowersje, a dostępne piśmiennictwo dostarcza niestety niewielu informacji. Z tego względu wykazane różnice stężeń między grupą dzieci po udarze a dziećmi w porównywalnym wieku, lecz bez klinicznych cech choroby naczyń mózgowych i z nieobciążającym wywiadem rodzinnym, dowodzą zasadności oceniania profilu lipidowego oraz znaczenia hiperlipidemii w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci. Na podkreślenie zasługuje fakt, że choć u żadnego z badanych BMI nie przekraczała wartości 25 kg/m^2 , to jednak u większości z nich stwierdzono hiperlipidemię. Ponadto, wysokie wartości parametrów gospodarki lipidowej w dzieciństwie często utrzymują się na podobnie wysokim poziomie w wieku dojrzałym. Jednak wykrycie tych nieprawidłowości oraz udzielenie

pacjentowi i jego rodzinie porady dotyczącej diety i aktywności ruchowej może spowodować obniżenie wysokich stężeń lipidów, a tym samym można zapobiegać kolejnemu incydentowi ostrego niedokrwienia OUN w dzieciństwie, jak również występowaniu chorób układu sercowo-naczyniowego w późniejszym, dorosłym życiu.

Wnioski

1. W badanej grupie dzieci po przebytych udarach niedokrwinnym mózgu znamienne częściej niż w grupie kontrolnej występowały dyslipidemie oraz hiperlipoproteinemia (a).
2. Aby wykryć czynniki ryzyka odpowiedzialne za wystąpienie ostrego incydentu niedokrwienia OUN u każdego pacjenta w wieku rozwojowym, który przeżył udar niedokrwenny mózgu, niezbędne jest standardowe przeprowadzenie licznych badań laboratoryjnych z uwzględnieniem profilu lipidowego służącego ocenie gospodarki lipidowej. Jest to konieczne także u dzieci, u których stwierdzono „tradycyjne” czynniki ryzyka chorób naczyniowych mózgu, takie jak wrodzone wady i choroby serca (np. kardiomiopatie), nabyte choroby serca i uogólnione infekcje.

Badania zrealizowano częściowo ze środków Komitetu Badań Naukowych (grant promotorski nr 3PO5E 135 23)

Piśmiennictwo

1. Schoenberg B.S., Mellinger J.F., Schoenberg D.G.: Cerebrovascular disease in infants and children: A study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology* 1978, 28, 763–768.
2. Riela A.R., Roach E.S.: Etiology of stroke in children. *J. Child. Neurol.* 1993, 8, 201–220.
3. Lanthier S., Carmant L., David M. i wsp.: Stroke in children. The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000, 54, 371–378.
4. de Veber G.: Stroke and child's brain: an overview of epidemiology, syndrome and risk factors. *Curr. Opin. Neurol.* 2002, 15 (2), 133–138.
5. Albuher J.F., Ferrieres J., Ruidavets J.B. i wsp.: Serum lipids in young patients with ischemic stroke: a case-control study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2000, 69, 29–33.
6. Nowak-Gottl U.: Lipoprotein(a): Its role in childhood thrombosis. *Pediatrics* 1997, 99 (6), 11.
7. Ganesan V., Prengler M., McShane M.A., Wade A.M., Kirkham F.J.: Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann. Neurol.* 2003, 53 (2), 167–173.
8. Lynch J.K., Hirtz D.G., de Veber G., Nelson K.B.: Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke from workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002, 109 (1), 116–123.
9. Kopyta I., Emich-Widera E., Marszał E.: Biochemical aspects of brain vascular diseases in children on the base of the up-to-date literature. *Med. Sci. Monit.* 1999, 5 (4), 809–813.
10. Kopyta I., Emich-Widera E., Marszał E.: Brain ischemic stroke in children: case analysis with the focus on risk factors. *Neur. Dziec.* 2002, 11 (22), 21–27.
11. Marszał E., Emich-Widera E., Kopyta I., Gołba A., Kazibutowska Z.: Prospektywna ocena stanu klinicznego oraz wyników

- TCD u dzieci po przebytych udarach niedokrwinnym mózgu. *Neur. Dziec.* 1999, 8 (supl. V), 53–60.
12. Stanisław A.: Przystępny kurs statystyki w oparciu o program STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Wyd. 2. StatSoft Polska, Kraków 2001, 2 t.
 13. Tatoń J.: Miazdżycza. PZWL, Warszawa 1997.
 14. Berenson G.S.: Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: The Bogalusa Heart Study. *Am. J. Med. Sci.* 1989, 296, 141–151.
 15. Laner R.M., Clarke W.R.: Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. *JAMA* 1990, 264, 3034.
 16. Małecka-Tendera E., Wazowski R., Piskorska D., Muchacka-Bianga M. i wsp.: Stężenie lipidów u dzieci obciążonych i nieobciążonych rodzinnie chorobą układu krążenia i hipercholesterolemią. *Pediatr. Pol.* 1997, 62 (9), 787–792.
 17. McGill H.C., McMahan C.A., Herderick E.E., Malcolm G.T.: Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 72 (supl. 5), 1307S–1325S.
 18. Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D.: Cholesterol and mortality. 30-years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987, 257, 2176–2180.
 19. Shamir R., Fisher E.A.: Dietary Therapy for children with hypercholesterolemia. *Am. Fam. Physician* 2000, 61, 675–682, 685–686.
 20. Abram H.S., Knepper L.E., Warty V.S., Painter M.J.: Natural history, prognosis and lipid abnormalities of idiopathic ischemic stroke. *J. Child. Neurol.* 1996, 11 (4), 276–282.
 21. de Veber G.: Cerebrovascular diseases in children. W: *Pediatric Neurology. Principles and Practice. Tom 2. Część 2.* 1999, 1099–1124.
 22. Boerkoel C.F., O'Neill S., Andre J.L., Benke P.J. i wsp.: Manifestation and treatment of Schimke immuno-osseous dysplasia: 14 new cases and a review of literature. *Eur. J. Pediatr.* 2000, 159 (1–2), 1–7.
 23. Saraiva J.M., Dinis A., Resende C., Faria A. i wsp.: Schimke immuno-osseous dysplasia: a case report and review of 25 patients. *J. Med. Genet.* 1999, 36 (10), 786–789.
 24. Schmidt B., Christen H.J., Herkenrath P., Benz-Bohm G. i wsp.: Cerebral complications in Schimke immuno-osseous dysplasia. *Eur. J. Pediatr.* 1997, 156 (10), 789–791.
 25. Ganesan V., McShane M.A., Liesner R. i wsp.: Inherited prothrombotic states and ischemic stroke in childhood. *J. Child. Neurol.* 1998, 65, 508–511.
 26. Sebire G., Meyer L., Chabrier S.: Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case-control study. *Ann. Neurol.* 1999, 45, 679–680.
 27. Alehan F.K., Boyvat F., Baskin E., Derbent M., Ozbek N.: Focal cerebral vasculitis and stroke after chickenpox. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2002, 6 (6), 331–333.
 28. Hausler M.G., Ramaekers V.T., Reul J. i wsp.: Early and late onset manifestation of cerebral vasculitis related to varicella zoster. *Neuropediatrics* 1998, 29 (4), 202–207.
 29. Askalan R., Laughlin S., Mayank S. i wsp.: Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001, 32 (6), 1257–1262.
 30. Ohji T., Chiba K., Kohri T., Yamagishi M.: Serum lipoprotein (a) in healthy Japanese children 5 years of age. *Acta. Paediatr. Jpn.* 1993, 35 (4), 302–305.
 31. Laskowska-Klita T., Szymczak E., Radomyska B.: Serum homocysteine and lipoprotein (a) concentration in hypercholesterolemic and normocholesterolemic children. *Clin. Pediatr. (Phila)* 2001, 40 (30), 149–154.
 32. Glowńska B., Urban M., Koput A.: Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein (a) levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease. *Eur. J. Paediatr.* 2002, 161 (10), 511–518.
 33. Sanchez-Bayle M., Baeza Minguez J., Villa Dupla S. i wsp.: Lipoprotein (a) in children with hypercholesterolemia as a marker of the family history of cardiovascular risk. The Working Group on Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Adolescence. *An. Esp. Pediatr.* 1996, 45 (1), 530–556.
 34. Ridker P.M., Stampfer M.J., Hennekens C.H.: Plasma concentration of lipoprotein (a) and the risk of future stroke. *JAMA* 1995, 273 (16), 1269–1273.
 35. Markus H.S., Kapadia R., Sherwood R.A.: Relationship between lipoprotein (a) and both stroke and carotid atheroma. *Ann. Clin. Biochem.* 1997, 34 (4), 360–365.