

**ЛЬВОВА  
ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА**

**ИШЕМИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ И ТРАНЗИТОРНЫЕ  
ИШЕМИЧЕСКИЕ АТАКИ У ДЕТЕЙ:  
КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ,  
ТАКТИКА ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

**14.01.11 – Нервные болезни**

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Екатеринбург - 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### **Научный консультант**

доктор медицинских наук, профессор,  
член – корреспондент РАН

**Ковтун Ольга Петровна**

#### **Официальные оппоненты**

**Шамалов Николай Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии

**Якупов Эдуард Закирзянович** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики

**Вознюк Игорь Алексеевич** - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», заместитель директора по научной работе, руководитель отдела острой цереброваскулярной и неотложной неврологии

#### **Ведущая организация**


Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» (г. Москва)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017г. в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.102.03 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17 и на сайте университета <http://www.usma.ru>, а также на сайте ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации <http://www.vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
д.м.н., профессор

  
**Базарный  
Владимир Викторович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

В современной медицинской науке все большее значение приобретают заболевания, относящиеся к мультифакторной патологии, которые вносят весомый вклад в структуру заболеваемости, нетрудоспособности и смертности населения. Именно сочетание генетической предрасположенности и меняющихся средовых влияний обуславливает возможность реализации мультифакторной патологии в отдельные периоды жизни, а также нередко влияет на течение заболевания и его исход. Особое место в структуре этой патологии занимает острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

В последние годы установлены модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ОНМК, разработаны стратегия оказания медицинской помощи и меры первичной и вторичной профилактики. Вместе с тем, ОНМК в детском возрасте остается мало изученной проблемой, несмотря на высокий риск летального исхода, формирование значимого неврологического дефицита и значительную склонность к рецидивирующему течению (Launthier S., 2000; Se´bire G., 2005; Tham E.H., 2009; Beslow L.A., 2010). Практические руководства, посвященные ОНМК у детей, как правило, содержат рекомендации III уровня доказательности в связи с немногочисленностью наблюдений и разнородностью групп таких пациентов, доступных для обзора и обобщения.

Группы специалистов в разное время пытались выделить в качестве первопричины ишемических инсультов (ИИ) и транзиторных ишемических атак (ТИА) инфекционные болезни, изменение состояния сосудистой стенки, тромбофилию, врожденные пороки сердца, болезни обмена и т.д. (Kenet G., 2010; Fullerton H.J., 2011; Golomb M.R., 2012; Rodan L., 2012; Bernard T.J., 2012). Однако малочисленность оцениваемых выборок детей в этих исследованиях, фокусировка в сборе данных на определенной когорте (младенцы, подростки и т.д.) приводили к невозможности транслирования полученных результатов на все возрастные периоды детства.

Вопрос о генетической прокоагулянтной и/или протромботической предрасположенности к ОНМК ишемического типа у детей остается актуальным и далеким от разрешения (Zenz W., 1998; Kirkham F.J., 2003; Miller Steven P., 2002; Young G., 2008; Kenet G., 2010). Полагают, что риск фенотипической реализации носительства тромбофильных полиморфизмов генов различается у детей и взрослых, нарастает с возрастом, меняется в зависимости от этнической, географической принадлежности и т.д. (Nowak-Göttl U., 2001 и 2004; Liu Y., 2002; De Marco P., 2002; Zak I., 2009; Момот А.П., 2010; Евтушенко С.К., 2011). В настоящее время в научном сообществе сформировано понимание роли генных сетей в этиологии многофакторных заболеваний, в том числе инсульта, однако в отношении генетически детерминированной тромбофилии и ОНМК ишемического типа у детей единого мнения в научном сообществе не сложилось. Выявление генов - кандидатов, объединение их в генные сети, оценка предиктивной роли комбинаций генов остается одной из приоритетных задач для исследователей данной проблемы. Трактовка механизмов фенотипической реализации отдельных полиморфных генов и

генных сетей трудна, поскольку не всегда имеет прямые клинические, биохимические и гемостазиологические маркеры.

За последние десять лет не удалось создать классификации ОНМК у детей. Общеизвестным является только деление инсульта в зависимости от возраста дебюта симптомов на фетальный, предположительно перинатальный (presumed perinatal stroke) и детский (Kirton A., 2008; АНА/ASA 2008; Govaert P., 2009; Kirkham F., 2011; Roach E., 2012). В отечественном научном сообществе не достигнуто единого мнения в отношении перивентрикулярных очагов ишемии как морфологического субстрата перинатального поражения центральной нервной системы у младенцев – могут или нет, они считаются эквивалентом перинатального или фетального ишемического инсульта (Рогаткин С.О., 2007; Амос Е.Г., 2010; Потехина Е.С., 2016).

Дебют симптоматики ОНМК с судорог, преобладание общемозговых симптомов в острый период болезни, нередко в сочетании с лихорадкой и невозможностью описать имеющиеся субъективные симптомы (гемианопсию, парестезии, нарастающую слабость в конечностях и пр.) в совокупности с низкой «инсультной» настороженностью врачей ургентного профиля приводят к отсроченной нейровизуализации и существенно затрудняют своевременную идентификацию ОНМК у детей (Gabis L.V., 2002; Zimmer J.A., 2007; McGlennan C., 2008; Chadehumbe M.A., 2009; Bibi S., 2011; Евтушенко С.К. 2011; Смульска Н.Е., 2013).

В отличие от «золотого стандарта» оказания помощи в типичном для ИИ возрасте, технология тромболизиса у детей остается под международным «вето» и разрешена только в рамках клинических исследований (Ng J., 2011; Amlie-Lefond C., 2009 и 2015; Kirkham F., 2004 и 2011; АНА/ASA, 2008). В отношении антикоагулянтов исследователи сходятся во мнении, что нефракционированные или низкомолекулярные гепарины могут быть рекомендованы всем пациентам педиатрического профиля с ИИ в течение недели болезни, пока устанавливается причина инсульта (Class II, Level of Evidence C) (Dix D., 2000; Burak C.R., 2003; АНА/ASA, 2008; American College of Chest Physicians, 2008; Ciccone S., 2011). Однако на территории Российской Федерации эта установка не имеет широкого применения, «детский» протокол тромболизиса и/или антитромботической терапии действует только в отдельных регионах.

Уровень рецидивирования тромботических событий у детей достигает 42% (Kirkham F.J., 2002; Ganesan V., 2003 и 2006; Fullerton H.J., 2007; Rodan L., 2012), но ситуация с их вторичной профилактикой остается практически нерешенной, в том числе вследствие запрета на применение дезагрегантов и антикоагулянтов в этом возрасте (Регистр Лекарственных Средств, 2016). Мнение же ведущих специалистов, занимающихся этой проблемой, единодушно: всем пациентам с ИИ или транзиторной ишемической атакой и дебютом в детском и молодом возрасте следует назначать дезагреганты для вторичной профилактики инсульта (Sträter R., 2001 и 2002; Nowak-Gottl U., 2003; АНА/ASA, 2008; American College of Chest Physicians, 2008; Ng J., 2011; Kirkham F., 2011; Roach E., 2012; Chabrier S., 2013). В то же время, продолжительность их применения, контроль эффективности и

безопасности на этом этапе, обоснованность смены и отмены препаратов остаются предметом дискуссий и научного поиска.

В мировой литературе данные по течению восстановительного периода инсультов в детском возрасте и вариантам исходов представлены в малочисленных публикациях. Известно, что в отдаленном периоде болезни 61-76% детей формирует симптоматическую эпилепсию и/или стойкий неврологический дефицит, при этом полная компенсация утраченных функций наступает только у 6-27% больных (Ganesan V., 2000; Steinlin M., 2004; Gout A., 2005; Lee J.C., 2009; Roach E.S., 2012; Hsu C.J., 2014). В настоящее время изучены единичные предикторы неблагоприятного исхода болезни: количество факторов риска, повторяющиеся судороги в остром периоде, повреждение более 10% мозговой ткани, двусторонняя локализация инфаркта (De Schryver E.L., 2000; Delsing B.J., 2001; Kirton A., 2008; Tham E.H., 2009).

Таким образом, актуальность темы исследования обусловлена разрозненностью эпидемиологических, клинических и лабораторно-инструментальных данных о течении и исходах ОНМК ишемического типа у детей; несвоевременностью оценки факторов риска, патогенетических механизмов ИИ и ТИА в детском возрасте; неустановленной ролью прокоагулянтных и протромботических полиморфизмов генов в качестве доказательных и ранних предикторов дебюта и исходов перенесенного ОНМК ишемического типа и, наконец, недостаточно отработанными методами терапевтической тактики острого периода и этапа динамического наблюдения детей. Все вышперечисленное и послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

### **Цель исследования**

Представить комплексную характеристику течения ОНМК ишемического типа у детей с разработкой патогенетической модели заболевания, прогностических критериев формирования исходов и персонализированного подхода к назначению лечебно-профилактических мероприятий с учетом вариантов носительства полиморфизмов генов прокоагулянтного и протромботического спектра.

### **Задачи исследования**

1. Оценить спектр и значение модифицируемых и немодифицируемых факторов риска дебюта ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак у детей.

2. Провести комплексное клиничко-лабораторное обследование детей на всех этапах болезни, представить особенности течения и патогенетические варианты развития заболевания.

3. Исследовать носительство генетических полиморфизмов протромботической и прокоагулянтной направленности при ишемическом инсульте и транзиторных ишемических атаках у детей.

4. Разработать критерии прогнозирования дебюта болезни в детском возрасте в зависимости от количественных и качественных показателей ген-генных комбинаций.

5. Проанализировать варианты исходов болезни и определить критерии прогнозирования необратимой утраты неврологических функций после ишемического инсульта по клиническим признакам течения острого периода болезни.

6. Разработать подходы к прогнозированию исхода ишемического инсульта у детей в виде дефицитарных неврологических состояний в зависимости от носительства полиморфизмов генов протромботической и прокоагулянтной направленности.

7. Предложить терапевтическую и профилактическую тактику динамического наблюдения пациентов с ОНМК ишемического типа на основе принципов персонализированной медицины.

### **Научная новизна**

Впервые установлены ведущие факторы, определяющие развитие ИИ и ТИА у детей: наследственная и врожденная тромбофилия (87,34%), заболевания сердечно-сосудистой системы (43,21%), гемодинамически значимые аномалии строения артерий головного мозга (40,74%). Доказана мультифакторность формирования ОНМК ишемического типа с дебютом в детском возрасте – наличие в среднем  $4,91 \pm 0,13$  и  $4,56 \pm 0,16$  факторов риска для ИИ и ТИА соответственно.

Разработан комплекс прогностических систем, позволяющих предсказывать как дебют ОНМК ишемического типа в нетипичном возрасте, так и его исход в отдаленном периоде болезни.

В работе исследована роль семейной и наследственной тромбофильной предрасположенности к ИИ и ТИА у детей и впервые выявлены наиболее информативные факторы прокоагулянтного и протромботического спектра, обладающие предиктивными свойствами. Определены количественные показатели, достоверно повышающие вероятность инсульта в детском возрасте: при ОНМК ишемического типа регистрировалось большее число однонуклеотидных замен в оцениваемой группе генов ( $6,68 \pm 0,20$  против  $4,42 \pm 0,18$  в контрольной группе,  $p < 0,05$ ), а носительство 4 и 5 мутаций в генах тромбофильного спектра, 2 - в генах ферментов фолатного цикла и обеих NO-синтаз достоверно повышало вероятность как ИИ, так и ТИА в 2,40-8,06 раз ( $p < 0,03$ ).

Впервые выявлены ген-генные комбинации, сопряженные с увеличением риска ОНМК ишемического типа, имеющие предиктивную ценность в отношении тяжелого неврологического дефицита как исхода. Кроме того, впервые разработан и апробирован алгоритм прогнозирования ишемического типа ОНМК по данным генотипирования по 14 возможным полиморфизмам генов, доказавший высокий уровень верного распознавания инсульта в 89,7% случаев.

В отличие от ранее опубликованных работ, доказана возможность прогнозирования неблагоприятного исхода ОНМК ишемического типа и

присвоения категории «ребенок-инвалид» на базе предложенных ген-генных комбинаций: вероятность неблагоприятного неврологического исхода возростала в 2,07-3,69 раз ( $p \leq 0,049$ ) в случае количественных сочетаний (6-9 SNP), а также при наличии в комбинациях полиморфизмов генов фибриногена, рецепторов тромбоцитов, ингибитора активатора плазминогена и метилентетрагидрофолатредуктазы в 677 положении.

Установлена прогностическая ценность сведений из анамнеза пациента, клиники и лабораторных данных в отношении необратимого неврологического дефицита в исходе ИИ (инвалидность/ее отсутствие). Результативность правила прогнозирования инвалидности на основании предложенной формулы составила 91,43%.

Кроме того, впервые показана возможность прогнозирования такого неблагоприятного исхода восстановительного периода и периода отдаленных последствий ишемического инсульта у детей, как симптоматическая постинсультная эпилепсия. Исследование показало, что предиктивную ценность имеет тип приступов ( $ОШ \geq 4,44$ ;  $p \leq 0,0035$ ) и данные ЭЭГ ( $ОШ \geq 3,05$ ;  $p = 0,04$ ).

По результатам выполненного исследования получены новые сведения по идентификации патогенетических вариантов ОНМК (доминирующий – тромботический тип в сочетании с гемодинамическим, кардиоэмболическим и метаболическим), что позволило впервые разработать персонифицированные меры вторичной профилактики с тактикой активного назначения препаратов антитромботического спектра и мониторингом их безопасности. Доказана возможность успешного и безопасного управления уровнем рецидивирования ИИ и ТИА у детей, а именно получено снижение риска тромботических событий в 2 и более раз ( $ОР \geq 2,19$ ,  $p \leq 0,004$ ) на протяжении восьми и более лет наблюдения.

### **Практическая значимость**

Выявлены наиболее вероятные факторы риска, нозологические состояния и синдромы, которые могут осложниться развитием инсульта в детской практике, а также показаны особенности клинической манифестации болезни, что может повысить «инсультную» настороженность специалистов педиатрического профиля на всех этапах оказания помощи.

Для практикующих врачей предложен авторский перечень диагностических мероприятий ОНМК ишемического типа в зависимости от дебюта неврологической симптоматики, что позволило идентифицировать этиологию и патогенетический тип у 93,07% пациентов с ИИ и у 100,00% с ТИА.

На основании комплексного анализа впервые получена характеристика модифицируемых и немодифицируемых факторов риска при доказанном ОНМК ишемического типа. Показаны наиболее часто регистрируемые и прогностически неблагоприятные однонуклеотидные замены в генах протромботической и прокоагулянтной направленности (фибриногена, рецепторов тромбоцитов к фибриногену и коллагену, ингибитора активатора плазминогена, оксид-синтаз и метилентетрагидрофолатредуктазы в 677 положении).

В ходе исследования получены прогностические правила, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, способствующие раннему распознаванию категорий пациентов, угрожаемых по развитию ОНМК ишемического типа на разных возрастных этапах детства. Правило прогнозирования инвалидности по клинико-лабораторным характеристикам острого периода ишемического инсульта может составить основу планирования активных профилактических мер и реабилитации таких пациентов, начиная с этапа стационара.

Лонгитюдное исследование ОНМК ишемического типа было проведено на протяжении  $5,72 \pm 0,27$  лет (не менее 2 лет, длительностью до 12 лет), что позволило последовательно оценить динамику клинических, инструментальных и лабораторных маркеров болезни и дать характеристику ее течения на всех этапах, а также оценить «бремя» инсульта у детей, с точки зрения медицинских исходов и социальной категории «инвалидность».

Представленный в работе терапевтический подход (медикаментозный и немедикаментозный) сопровождения пациентов может быть использован в практической деятельности врачей-неврологов, педиатров, неонатологов, реабилитологов как для реализации общих принципов вторичной профилактики раннего дебюта тромботических событий, так и для разработки персонифицированного подхода к больным, перенесшим ОНМК ишемического типа.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Совокупность факторов риска: семейная отягощенность по тромботическим событиям, носительство однонуклеотидных замен в генах протромботического и прокоагулянтного спектра у матери сопряжено с повышенным риском раннего дебюта ОНМК ишемического типа у ребенка.

2. Острый период ишемического инсульта у детей характеризуется комбинацией типичных клинических симптомов и нейровизуализационных признаков, лабораторных маркеров гиперкоагуляции, которые выступают в качестве прогностических признаков развития тяжелых инвалидизирующих последствий болезни.

3. Количественные и качественные комбинации однонуклеотидных замен в генах протромботического и прокоагулянтного спектра определяют вероятность дебюта ОНМК ишемического типа в детском возрасте, патогенетические варианты течения и исхода болезни.

4. Дети с ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками, независимо от патогенетического варианта болезни, реализуют повторные тромботические сосудистые события, что требует предупредительной тактики: комплексной оценки комбинаций факторов риска, активной вторичной профилактики и динамического мониторинга в последующие возрастные периоды жизни.



## **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологических отделений МАУ ДГКБ № 9 и детской нейрохирургии ФГАУ «НИИ института нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко», педиатрического отделения для детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» (г. Минск, Республика Беларусь), а также консультативных приемов поликлиник МАУ ДГКБ № 9 и ГБУЗ СО ОДКБ № 1 г. Екатеринбург.

Собственные данные, авторские перечни диагностических мероприятий, организация помощи и амбулаторного наблюдения за детьми, которые перенесли ОНМК ишемического типа, внедрены в образовательные программы врачей последипломного этапа образования: мультидисциплинарный цикл «Генетические и фенотипические аспекты тромбозов и кровотечений в клинической медицине» ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург); «неврология» кафедры детской неврологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (г. Минск, Республика Беларусь).

Результаты генотипирования пациентов с ОНМК ишемического типа опубликованы в монографии «Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика» (Екатеринбург, 2013 г.). Подходы к реабилитации детей с ОНМК включены в методические рекомендации «Медицинская реабилитация детей с наиболее распространенными заболеваниями» (Екатеринбург, 2015).

Предложенные схемы диагностики, подходы к терапии и профилактике ОНМК ишемического типа у детей представлены в «Клинических рекомендациях по детской неврологии» (2014), а также в «Федеральном руководстве по детской неврологии» (2016) под редакцией главного внештатного детского невролога МЗ РФ д.м.н., профессора Гузевой В.И.

## **Апробация материалов диссертации**

Работа представлена на следующих международных конференциях: 18<sup>th</sup> World Congress of Psychophysiology (Куба, август 2016); 24<sup>th</sup> European Congress of Psychiatry (Мадрид, март 2016); European Pediatric Neurologic Society Congress (Вена, 2015 г.; Брюссель 2013 г.); European Stroke Conference (Барселона, 2016; Глазго, 2015 г.; Ницца 2014 г., Лондон, 2013 г.); International Pediatric Symposium (Xi'an, Китай, 2015), PanSlavic Congress of Child Neurology (Блед, Словения 2012 г.), International Child Neurology Congress (Iguaçu, Бразилия 2014 г.), International conference on PreHypertension and Cardiometabolic Syndrome (Барселона, 2013); Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (Лондон, 2013 г.), Международном экспертном совете по профилактике и лечению хронической ишемии мозга (г. Будва, Черногория, 2012 г.).

Результаты исследования также были представлены на 30 российских конференциях, в том числе: III Российский международный конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт» (под эгидой НАБИ, г. Казань, 2014 г.); XIII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской

хирургии» (г. Москва, 2014 г.), Российская школа по детской неврологии и смежным специальностям в рамках Балтийского конгресса по детской неврологии (г. С-Петербург, 2014 и 2013 г.г.), Заседание Президиума Правления Всероссийского общества неврологов (г. Москва, 2013 г.), XX Российский национальный Конгресс «Человек и лекарство» (г. Москва, 2013 г.), XVII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» и II Евразийский форум по редким болезням (г. Москва, 2013 г.), VI-ой Всероссийская конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология» (г. Москва, 2013 г.), 10 Всероссийский конгресс неврологов с международным участием (г. Нижний Новгород, 2012 г.), Всероссийская НПК «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение» (г. Пятигорск, 2012 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 81 работа, из них 32 - в научных журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ и в изданиях, приравненных к ним. Получены 3 приоритетные справки на изобретения.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения с обсуждением результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 14 рисунками и 58 таблицами. Работа изложена на 249 страницах машинописного текста, библиографический список включает 221 источник, в том числе отечественных работ - 41, зарубежных - 180.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором самостоятельно и в полном объеме:

- составлены дизайн клинического исследования, проведена организационная работа по координации лабораторий и отделений лечебно-диагностических учреждений;
- составлен и внедрен на госпитальном этапе и в амбулаторно-поликлинических условиях протокол лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических исследований и наблюдения детей с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками;
- выполнены клинические осмотры, программа обследования, лечения, реабилитации и профилактики детей с ОНМК ишемического типа в острейшем, остром, восстановительном этапах болезни и в периоде отдаленных последствий;
- составлена карта регистрации данных ребенка с присвоением идентификационного номера для учета сведений о семейной предрасположенности к тромбозам, анамнеза, осмотров, результатов обследования, лечения и профилактики, показателей рецидивирования тромботических событий и исходов болезни;
- составлена карта регистрации данных матери ребенка с присвоением идентификационного номера для учета сведений о семейной предрасположенности к

тромбозам, анамнеза, результатов молекулярно-генетического обследования;

- проведена интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования детей с ОНМК ишемического типа, их матерей, участников группы контроля, а также результатов инструментальных и лабораторных методов исследования детей с ОНМК ишемического типа;

- внесены в программу Excel данные семейной предрасположенности к тромбозам, анамнеза, осмотров, результатов обследования, лечения и профилактики, показателей рецидивирования тромботических событий и исходов болезни детей с ОНМК ишемического типа, их матерей, участников контрольной группы;

- проведен отбор публикаций по изучаемой проблеме в материалах отечественных и зарубежных изданий, в базе данных PubMed, Web of Science, Scopus; результаты научного поиска систематизированы;

- выполнена статистическая обработка данных по всем разделам научной программы исследования, проведен анализ полученных результатов;

- написана и оформлена в полном объеме диссертационная работа.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ в ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2006 по 2015 гг. (регистрационная карта № ААА-А16-116060710054-7 от 07.06.2016). Программа клинического исследования одобрена Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО УГМА Минздрава Российской Федерации, протокол № 8 от «18» октября 2013 г.

**Критериями включения в исследование стали:** детский возраст (от рождения до 15 лет); диагноз острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (I63.0-I64.9, G45.0-45.9 по МКБ-10), подтвержденный по клиническим данным, результатам компьютерной томографии и/или магниторезонансной томографии головного мозга; наличие информированного согласия родителей или их законных представителей.

**Критерии исключения:** дети на этапе дифференциальной диагностики острых нарушений мозгового кровообращения; внутричерепные кровоизлияния любой этиологии; симметричные перивентрикулярные ишемические очаги, лейкомаляции и пери-, интравентрикулярные кровоизлияния как морфологический субстрат перинатального поражения ЦНС; возраст дебюта инсульта старше 15 лет; отказ пациентов и/или их родителей от обследования.

Основная группа была сформирована из больных, поступивших в неотложном порядке в отделения: неврологические МАУ ДГКБ № 9 и ГБУЗ СО ОДКБ № 1, хирургии новорожденных и отделение раннего возраста ГБУЗ СО ОДКБ № 1, детской кардиохирургии ГБУЗ СО СОКБ № 1, нейрохирургическое МАУ ГКБ № 40, а также направленных на консультативный прием в поликлиники МАУ ДГКБ № 9 и ГБУЗ СО ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга.

Молекулярно-генетическая диагностика пациентам и их мамам, скрининги и мониторинг лабораторных данных осуществлялись на вышеуказанных площадках и в МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» в

лаборатории ПЦР диагностики (заведующая лабораторией – Абрамова Т.С.), Медицинского Центра «Уральский» ООО «Урал-Лазер» в лаборатории «Гемостаз и генетика» (заведующая лабораторией – Бубенщикова М.А.), ООО Медико-Фармацевтического центра «Гармония» в отделении лабораторной диагностики (заведующая отделением - д.м.н., доцент Ворошилина Е.С.), лаборатории неонатального скрининга ГБУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (г. Москва) или в Metabolic Laboratory на базе Hamburg University Medical Centre (Гамбург, Германия).

Молекулярно-генетические исследования частично выполнены на средства гранта РФФИ: № проекта 13-04-96084 «Изучение роли прокоагулянтных и протромботических полиморфизмов генов в формировании патологии человека на ранних этапах жизни».

Нами проанализированы следующие однонуклеотидные замены: в генах системы гемостаза: FGB: -455G>A, F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, F7: 10976G>A, F13: 103 G>T, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G (8 точек); фолатного цикла: MTHFR: 677C>T, MTHFR: 1298A>C, MTRR: 66A>G, MTR: 2756 A>G (4 точки); артериальной гипертензии: NOS3: 786 T>C, NOS3: 894 G>T (2 точки) – всего 14 полиморфизмов у 200 детей (ИИ и ТИА), 63 матерей, 117 участников контрольной группы.

Поиск однонуклеотидных замен в генах (single nucleotide polymorphism, SNP) осуществлен методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК, полученных из 2 мл венозной крови пациентов и их родителей. Забор биологического материала проводился в вакуумные пластиковые пробирки типа S-Monovette (Sarstedt) объёмом 2,6 мл с добавлением в качестве антикоагулянта динатриевой соли этилендиаминтетраацетата в конечной концентрации 2,0 мг/мл. Все этапы диагностики (выделение ДНК, полимеразную цепную реакцию, анализ продуктов) в указанных лабораториях выполнены согласно стандартной методике, в соответствии с инструкцией и использованием расходных материалов, оборудования и комплекта реагентов для определения генетических полиморфизмов пакетами «Генетика Метаболизма Фолатов», «КардиоГенетика Тромбофилия», «КардиоГенетика Гипертония» производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Протвино, Россия).

Для выделения ДНК из анализируемого материала использовали комплект реагентов «Проба-РАПИД-ГЕНЕТИКА». Выделение и амплификацию ДНК из венозной крови проводили на детектирующем амплификаторе ДТ-96 в режиме «реального времени». Учет результатов ПЦР осуществлялся автоматически путем программного обеспечения.

Лабораторный мониторинг профиля безопасности и эффективности получаемой дезагрегантной терапии проводился на аппарате импедансного агрегометра Multiplate analyzer (Roche, Швейцария) – двукратно через 1-3 месяцев (в восстановительном периоде) и через 12 и более месяцев (период остаточных явлений); при отсутствии снижения агрегационных свойств тромбоцитов через 1-3 месяца от назначенной дезагрегантной терапии, далее с периодичностью в 2-3 месяца до нормализации лабораторных показателей. Целевые значения агрегации

считали достигнутыми при снижении ниже или равными 30 U.

Нейровизуализацию детям проводили на компьютерном томографе (КТ) PHILIPS BRILLIANS 64, TOSHIBA AQUILLION 32, Somatom Emotion; магниторезонансном томографе (МРТ) General Electric HDxt Signa, SIEMENS Magnetom Symphony и MAGNET ACHIEVA мощностью не ниже 1,5 Тс в отделениях лучевой диагностики МАУ ДГКБ № 9, МАУ ГКБ № 40, ГБУЗ СО ОДКБ № 1.

Исследование выполнено как нерандомизированное проспективное когортное с определением прогноза. В соответствии с поставленными задачами в работе выделено несколько этапов (таблица 1).

На **первом этапе** проведен анализ состояния детей в остром периоде, на этапе нахождения в стационаре. Проанализированы данные 235 пациентов, из них 162 человека - с ишемическим инсультом и 73 - с транзиторными ишемическими атаками. Среди наблюдавшихся детей мальчики составили 57,4% (n=135), девочки – 42,6% (n=100). Первый этап был выполнен как кросс-секционное (описательное) когортное исследование.

**Второй этап** научной работы включал динамическое наблюдение. Всего было осмотрено 149 детей с ИИ и 68 с ТИА через 6-11 месяцев от дебюта болезни. В периоде остаточных явлений, через два и более года, были осмотрены 122 и 62 пациентов из указанных групп, к этому времени от дебюта болезни прошло от 2 до 15 лет; большинство пациентов нами наблюдались активно в течение восьми лет. Второй этап был выполнен как когортное исследование прогноза.

На **третьем этапе** была сформирована группа контроля, в которую вошли 117 здоровых человек в возрасте от 1 до 45 лет, обоих полов, которые не имели в анамнезе тромботических событий любой локализации, бесплодия и репродуктивных потерь. Набор в группу контроля проводили по методу копи-пар, было выполнено одномоментное аналитическое кросс-секционное (описательное) когортное исследование.

**Четвертый этап** включал создание базы данных, содержащих сведения об участниках основной и контрольной групп; систематизацию и обобщение полученной информации; обработку и анализ полученных результатов; написание научно-исследовательской работы. Всего в ходе обработки данных проанализировано 15835 единиц информации.

Статистическую обработку материала выполняли на ЭВМ типа IBM PC «Intel Core i5» с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа STATISTICA (Stat Soft, Inc., USA) for Windows, версия 6.0, 7.0. Принятый уровень достоверности отрицания «нулевой» гипотезы составлял не менее 95%. Различия считали статистически значимыми при достижении уровня  $p < 0,05$  и менее для всех видов анализа.

Разработка способов прогнозирования включала:

1) отбор прогностически значимых признаков, отличающихся в группах, в отношении которых строился прогноз;

2) использование математического метода линейного дискриминантного анализа. В результате применения этого метода получали линейную форму вида:  $ИПИ = b_0 + b_1 Var_1 + b_2 Var_2 + \dots + b_k Var_k$ , (где: ИПИ – интегративный прогностический индекс; k - число признаков;  $Var_0, Var_1, Var_2, \dots, Var_k$  - значения признаков для

конкретного больного;  $b_0, b_1, b_2, \dots, b_k$  - коэффициенты признаков).

Таблица 1

Этапы выполнения и объем проведенного исследования

п, абс.	Клинические методы	Лабораторные методы	Инструментальные методы
<b>ЭТАП 1. Кросс-секционное (описательное) когортное исследование</b>			
Острейший и острый период болезни			
ИИ, n=162 ТИА, n=73	анамнез жизни и болезни осмотр история болезни - форма № 003у и 008у амбулаторная карта - форма №112/у анкета Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе»	липидный спектр (ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ) лактат крови гомоцистеин гемостаз, тромбоэластография общий анализ крови ликвор – п/п $\alpha$ – галактозидаза – п/п АФС – п/п метионин – п/п 14 полиморфизмов генов гены NOTCH3, A3243G и G13513A – п/п	КТ и/или МРТ ЭЭГ УЗДГ эмбологенный ЭКГ ЭхоКГ
Матери пациентов n=139	Акушерско-гинекологический анамнез анкета «Всероссийского регистра...»	12 полиморфизмов генов	нет
<b>ЭТАП 2. Когортное исследование прогноза</b>			
Восстановительный период (ИИ) или через 6-11 месяцев (ТИА)			
ИИ, n=149 ТИА, n=68	осмотр амбулаторная карта	липидный спектр (ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ) гомоцистеин гемостаз, тромбоэластография агрегатограмма, МНО – п/п общий анализ крови* лактат* $\alpha$ – галактозидаза – п/п* АФС – п/п* метионин – п/п* 14 полиморфизмов генов*	КТ и/или МРТ ЭЭГ УЗДГ эмбологенный ЭКГ* ЭхоКГ *
Период отдаленных последствий (ИИ) или через 2 - 15 лет (ТИА)			
ИИ, n=149 ТИА, n=68	анамнез болезни осмотр амбулаторная карта инвалидность - справка серии МСЭ	липидный спектр (ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ) гомоцистеин гемостаз, тромбоэластография агрегатограмма, МНО – п/п $\alpha$ – галактозидаза – п/п* АФС – п/п* метионин – п/п* 14 полиморфизмов генов*	КТ и/или МРТ ЭЭГ УЗДГ эмбологенный* ЭКГ* ЭхоКГ *
<b>ЭТАП 3. Одномоментное аналитическое кросс-секционное (описательное) когортное исследование</b>			
<b>Контрольная группа</b>			
n=117	анкета «Всероссийского регистра...» перинатальный анамнез	общий анализ крови 14 полиморфизмов генов	нет

Примечание: п/п – по показаниям; \* - при отсутствии обследования на этапе госпитализации или в остром периоде; АФС – антифосфолипидный синдром; ИИ – ишемический инсульт; ЛПВП - липопротеиды высокой плотности; ЛПНП - липопротеиды низкой плотности; КТ – компьютерная томография; МНО – международное нормализованное отношение; МРТ – магниторезонансная томография; МСЭ - медико-социальная экспертиза; ХС – холестерин; ЭКГ – электрокардиография; Эхо-КГ – эхо-кардиография; ЭЭГ – электроэнцефалография.

Если в результате подстановки данных  $Var_0, Var_1, Var_2, \dots, Var_k$  для конкретного больного в указанную линейную формулу получали значение ИПИ менее нуля, то больного относили одной группе, если ИПИ более нуля, то - к другой группе. Помимо этого, при проведении дискриминантного анализа рассчитывали вероятности ошибочной классификации для каждой группы пациентов, т. е. вероятности, с которыми больной из одной группы мог попасть в другую и наоборот. На основании этих вероятностей можно судить о надежности прогноза (дискриминации и специфичности).

На основании проведенных когортных исследований и полученных данных сформулированы и представлены положения, выносимые на защиту.

**ПЕРВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ. Совокупность факторов риска: семейная отягощенность по тромботическим событиям, носительство однонуклеотидных замен в генах протромботического и прокоагулянтного спектра у матери сопряжено с повышенным риском раннего дебюта ОНМК ишемического типа у ребенка.**

Нами проанализировано течение беременности и родов у матерей, а также состояние детей основной группы ( $n=155$  с ИИ,  $n=70$  с ТИА) на этапе пребывания в родильном доме. Исследование 43 параметров этого периода не показало достоверных различий ни по одному из них: а именно, соматическое, гинекологическое здоровье матерей до настоящей беременности, равно как и во время её, антропометрические и витальные показатели периода адаптации новорождённых в роддоме имели сопоставимые для групп ИИ и ТИА значения ( $p>0,05$ ).

При этом перинатальный анамнез детей был, как правило, отягощен: в большинстве случаев у матерей детей из основной группы отмечены заболевания, оказывающие влияние на кровоснабжение и метаболизм плода (анемия - 36,13% и 50,75%; хроническая фетоплацентарная недостаточность 21,43% и 23,88%, тяжелые формы гестоза - 36,77% и 49,25% для ИИ и ТИА соответственно). В тоже время, родовой акт у большинства женщин состоялся в срок и соответствовал параметрам физиологического течения родов, что привело к рождению здоровых младенцев более чем в половине случаев (56,13% и 68,18% для ИИ и ТИА соответственно). Необходимость интенсивных лечебных мероприятий на этапе роддома зарегистрирована у каждого третьего новорожденного в группе ИИ (27,27%,  $n=42$ ). Тем не менее, большинство пациентов успешно компенсировали свое состояние и были выписаны домой.

В работе проведена оценка возможности прогнозирования ОНМК (рассматривались варианты: отсутствие ОНМК, ишемический инсульт, ТИА) с использованием данных о течении беременности и родов матерей, состоянии детей в роддоме. С помощью дискриминантного анализа по 43 показателям выявлены наиболее информативные признаки: наличие абортов в анамнезе; гестоз; инфекционные и/или соматические заболевания во время настоящей беременности; синдром внутриутробной задержки развития плода; необходимость помещения ребенка в палату интенсивной терапии или в реанимационное отделение в роддоме, а также необходимость перевода младенца в отделение

патологии новорожденных. Построение классификационной матрицы показало, что вероятность правильного распознавания составила для ИИ – 76,51%, ТИА – 42,13%. Отсутствия ОНМК в течение первых 15 лет жизни прогнозировалось только у 21,72%. В целом, достоверность прогноза находится на невысоком уровне.

Таким образом, определить вероятность дебюта ОНМК ишемического типа и его вариант (ИИ или ТИА) исключительно по характеристикам течения анте- и неонатального периодов затруднительно.

Оценка наследственной предрасположенности к геморрагическим и ишемическим событиям проводилась по анкете протокола Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» (таблица 2).

Таблица 2

Сведения о геморрагической и тромботической настроенности  
в семье и у ребенка до дебюта инсульта

Показатель	ИИ, n=80		ТИА, n=59	
	n	%	n	%
Геморрагические проявления у родителей и в семье	30	37,50	29	49,15
Тромботические события у родителей и в семье в возрасте до 50 лет	40	50,00	24	40,68
Смерть родственников от тромботических событий в возрасте до 50 лет	17	21,25	3	5,08
Признаки гемоконцентрации в ОАК у ребенка вне острого заболевания	60	43,48	42	60,87
Уровень гемоглобина в ОАК у ребенка вне острого заболевания (M±m), г/л	157,88±1,02		150,76±3,26	
Уровень эритроцитов в ОАК у ребенка вне острого заболевания (M±m), ×10 <sup>12</sup> /л	5,30±0,02		5,18±0,12	

Примечание: \* -  $p \leq 0,05$  при сравнении данных у участников с ИИ и ТИА; ОАК – общий анализ крови.

Как следует из таблицы 2, в семьях пациентов с ИИ и ТИА в каждом втором случае были родственники с тромботическими событиями в нетипичном (молодом) возрасте: ранние инфаркты миокарда, инсульты, тромбофлебит, тромбоэмболия легочной артерии были отмечены и со стороны отца, и со стороны матери. У половины детей вне острых периодов заболевания в общем анализе крови определялись косвенные симптомы тромбофильной настроенности - признаки гемоконцентрации. Однако ни у кого из участников основной группы, ни у членов их семей не было проведено обследования или выставлен диагноз тромбофилии до манифестации симптоматики ОНМК. Интересен тот факт, что в основной группе встречались указания на семейную предрасположенность к геморрагическим синдромам не реже, чем на тромботическую, что может говорить о семейной, наследственной «нестабильности» системы гемостаза и о возможном развитии как геморрагических, так и тромботических событий, или даже их комбинаций, в разные возрастные периоды в таких семьях. Кроме того, нами не получено статистических различий при сопоставлении анкетных сведений в группах пациентов с ИИ и ТИА ( $p > 0,05$ ).

Результаты молекулярно-генетического тестирования матерей пациентов с ИИ и с ТИА в сравнении с данными контрольной группы показали, что количество тромбофильно значимых полиморфизмов было достоверно выше среди матерей детей с ОНМК ишемического типа и непосредственно с инсультом (рис. 1).



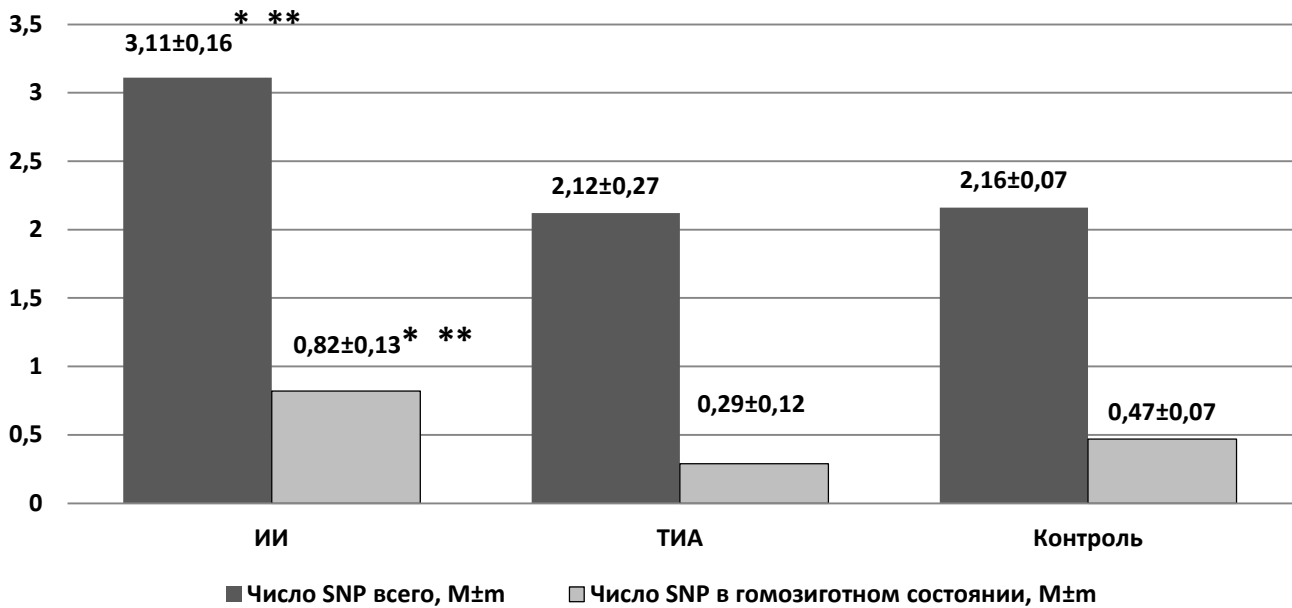


Рис. 1. Сведения о носительстве однонуклеотидных замен в генах протромботической направленности у матерей детей основной группы и в контроле; \* -  $p \leq 0,05$  при сравнении данных матерей участников с ИИ и ТИА; \*\* -  $p \leq 0,05$  - при сравнении данных у родителей пациентов и участников контрольной группы.

Стоит отметить, что частота регистрации отдельных полиморфизмов генов, в том числе высокого тромбофильного риска не отличалась в исследуемых группах матерей и контроля: FGB: -455G>A  $n=29$  (24,79%) против  $n=19$  (30,16%); F2: 20210G>A  $n=3$  (2,56%) против  $n=3$  (4,76%); ITGB3: 1565 T>C  $n=30$  (25,60%) против  $n=11$  (17,46%); PAI-1: -675 5G>4G  $n=59$  (50,43%) против  $n=31$  (49,21%); MTHFR: 677C>T  $n=32$  (27,35%) против  $n=21$  (33,33%) для групп ОНМК ишемического типа и контроля соответственно,  $p > 0,05$ .

Нами рассчитан прогноз развития варианта ОНМК (ИИ или ТИА) по данным известного генетического профиля матери. В процессе дискриминантного анализа 9 параметров показали свою информативную ценность: F2: 20210 GG, F5: 1691 GG, F7: 10976 AA, F13: 103 TT, ITGA2: 807 C>T, общее число полиморфизмов по тромбофильному пакету генов, MTRR: 66 A>G, MTHFR: 677 TT, сумма полиморфизмов по пакету генов ферментов фолатного цикла. Построение классификационной матрицы доказало, что вероятность правильного распознавания была достаточно высокой для ишемического инсульта - 80,18%, и менее значимой для транзиторной ишемической атаки - 43,45%. Иначе говоря, статистическая связь между результатами молекулярно-генетического обследования матерей и видом ОНМК у детей имеется, но влияние носительства полиморфных генов прокоагулянтного спектра недостаточно сильно, что делает невозможным определение варианта течения тромботического события в изолированном виде и даже в ген-генной комбинации.

На следующем этапе математической обработки был проведен комплексный анализ показателей, включавший: данные выписных карт родильных домов (43 параметра), анкеты «Всероссийского регистра...» (50 ответов), результаты обследования на носительство полиморфизмов генов

(12 полиморфизмов генов, каждый в трех аллельных состояниях). Таким образом, все матери пациентов имели уникальный профиль, составленный из совокупности 129 информационных характеристик. В группу прогностического поиска были включены сведения о матерях детей с ИИ и ТИА (n=63) и без ОНМК в возрасте до 15 лет (n=47 из участников контрольной группы).

В таблице 3 представлены те параметры ( $Var_k$ ), которые показали свою значимость ( $p \leq 0,05$ ) в процессе обработки данных, а также рассчитанные для значения коэффициентов  $b_k$ . По имеющимся данным с помощью логистической регрессии, был сформирован интегративный прогностический индекс (ИПИ, Z) по формуле:

$$Z = b_0 + b_7 Var7 + b_9 Var9 + b_{11} Var11 + b_{12} Var12 + b_{14} Var14 + b_{18} Var18 + b_{20} Var20 + b_{22} Var22 + b_{23} Var23 + b_{24} Var24 + b_{26} Var26 + b_{27} Var27 + b_{28} Var28 \quad (1)$$

Таблица 3

Данные коэффициентов для  $b_k$  и значение переменных  $Var_k$  для расчета интегративного индекса прогнозирования ОНМК или его отсутствия у детей по сведениям из анамнеза матери и семьи

Коэффициент	Значение $b_k$	Переменная	Информативные переменные $Var_k$ , по которым группы (с и без ОНМК) достоверно отличались
$b_0$	-2,34		Константа
$b_7$	6,10	Var7	Тромботические события у кровных родственников в возрасте до 50 лет
$b_9$	-7,19	Var9	Наличие в семье родственников с тромбозами нецеребральной локализации в возрасте до 50 лет
$b_{11}$	-1,18	Var11	Нарушение менструального цикла у матери
$b_{12}$	28,65	Var12	Хламидийная инфекция у матери
$b_{14}$	1,18	Var14	Прием контрацептивов, сопровождавшийся осложнениями
$b_{18}$	-3,40	Var18	Пороки развития плода в анамнезе
$b_{20}$	0,10	Var20	Аллельный вариант F2: 20210 GG
$b_{22}$	40,53	Var22	Аллельный вариант F7: 10976 AA
$b_{23}$	0,91	Var23	Аллельный вариант F13: 103 TT
$b_{24}$	2,28	Var24	Аллельный вариант ITGA2: 807 C>T
$b_{26}$	-2,79	Var26	Аллельный вариант MTRR: 66 A>G
$b_{27}$	-4,37	Var27	Аллельный вариант MTHFR: 677 TT
$b_{28}$	1,74	Var28	Всего полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла

Прогноз развития инсульта или его отсутствия определялся полученной после вычисления суммой: если рассчитанный результат был больше нуля прогнозировался ИИ или ТИА (92,46%), если меньше нуля - отсутствие ОНМК ишемического типа в возрасте до 15 лет (81,23%). Вероятность ошибочной классификации составила 18,77% и 7,54% у детей без ОНМК и с ишемическим типом соответственно, что характеризует прогностический алгоритм не только как высоко чувствительный, но и как обладающий специфичностью.

Таким образом, именно комплексные данные о состоянии здоровья матерей, сочетающие семейные, акушерско-гинекологические и молекулярно-генетические сведения, могут обладать предсказательной способностью в отношении ОНМК ишемического типа, дебютирующего в детском возрасте (92,46%).

**ВТОРОЕ ПОЛОЖЕНИЕ.** Острый период ишемического инсульта у детей характеризуется комбинацией типичных клинических симптомов и нейровизуализационных признаков, лабораторных маркеров гиперкоагуляции, которые выступают в качестве прогностических признаков развития тяжелых инвалидизирующих последствий болезни.

В остром периоде болезни нами проанализированы данные 162 пациентов с ишемическим инсультом и 73 с транзиторными ишемическими атаками.

У большинства обследованных неврологическая симптоматика манифестировала на фоне видимого благополучия. Однако у 25,79% (n=41) с ИИ и у 5,97% (n=4) детей с ТИА дебюту болезни предшествовали незначительная травма (удар мячом по голове, падение с высоты роста на скользкой поверхности и пр.) или общеинфекционная симптоматика (фебрильная либо субфебрильная лихорадка, катаральные явления и т.д.): в 25,79% (n=41) и 2,98% (n=2) случаев при ИИ и ТИА соответственно. Именно такое сочетание синдромов в дебюте болезни приводило к ошибочной диагностике инфекционного или травматического процессов в ЦНС вместо ОНМК и сопровождалось расхождением диагнозов на этапе приемного покоя ЛПУ: 57,50% (n=92) и 66,67% (n=44) для ИИ и ТИА соответственно.

Пациенты поступали в стационар в тяжелом или среднетяжелом состоянии (n=96; 59,26%), как правило, за счет симптомов угнетения сознания, судорог, каждый третий пациент был взят в отделение интенсивной терапии или РАО, были выставлены показания для проведения ИВЛ у 37,50% длительностью до 6,75±1,01 дней.

В первые сутки болезни отмечена сопоставимость частоты регистрации общемозговой и очаговой неврологической симптоматики (табл. 4).

Таблица 4

Клиническая картина поражения ЦНС  
у детей с ОНМК ишемического типа в острейшем периоде

Сроки наблюдения	ИИ, n=162		ТИА, n=70	
	n	%	n	%
Снижение уровня сознания (кома, оглушение, сопор)	96	59,26	10	14,49 *
Головная боль	31	19,14	34	49,28 *
Синдром двигательных нарушений в виде параличей, парезов	115	70,99	36	51,43 *
Судорожный синдром	50	30,86	4	5,80
Синдром двигательных нарушений в виде атаксии	33	20,37	14	20,29
Синдром чувствительных нарушений: локальная гипо-, анестезия	15	9,26	56	80,00 *
Бульбарный синдром	15	9,26	2	2,86
Синдром глазодвигательных нарушений	23	14,20	3	4,29
Синдром поражения лицевого нерва (центральный прозопарез)	67	41,36	6	8,57 *
Синдром зрительных нарушений	3	1,85	10	14,49
Синдром речевых нарушений: дис-, афазия	45	27,78	40	57,14 *

Примечание: \* -  $p \leq 0,05$  при сравнении данных участников с ИИ и ТИА; \*\* -  $p \leq 0,05$  при сравнении данных у участников с ИИ в остром периоде болезни и спустя минимум два года (период остаточных явлений).

В клинической картине наиболее часто были представлены внезапно развившиеся парезы конечностей, которые в полтора раза чаще были зарегистрированы у пациентов с ИИ (70,99% и 51,43% для ИИ и ТИА соответственно,  $p \leq 0,05$ ). При этом дети в дебюте ТИА продемонстрировали достоверное отличие по очаговым симптомам, связанным с субъективными ощущениями: гипо-, анестезии (80,00% против 9,26% при ТИА и ИИ соответственно,  $p \leq 0,05$ ), головной боли (49,28% против 19,14%,  $p \leq 0,05$ ), расстройствам речи (57,14% против 27,78%,  $p \leq 0,05$ ).

Нами выделены наиболее частые варианты дебюта ИИ у детей: синдром двигательных нарушений в виде параличей, парезов + центральный парез лицевого нерва – 62 (38,27%); синдром двигательных нарушений в виде параличей, парезов + центральный парез лицевого нерва + снижение уровня сознания – 30 (18,52%); синдром двигательных нарушений в виде параличей, парезов + судорожный синдром – 25 (15,43%); синдром двигательных нарушений в виде параличей, парезов + судорожный синдром + снижение уровня сознания – 17 (10,49%).

У пациентов с ТИА чаще всего регистрировались: локальная гипо/анестезия + речевые нарушения – 35 (47,95%); головная боль + локальная гипо/анестезия – 26 (35,62%); синдром двигательных нарушений в виде параличей, парезов + речевые нарушения – 20 (27,43%).

Таким образом, наиболее яркие комбинации симптомов, которые формируют диагностические правила Give me five и FAST, также могут быть применены в педиатрической практике для своевременного распознавания ИИ и ТИА в нетипичном для этой патологии возрасте.

Тяжесть течения восстановительного периода ИИ у детей была обусловлена тем же спектром неврологических нарушений, что и на этапе стационара. Структура исходов и остаточных явлений представлены на рисунке 2.

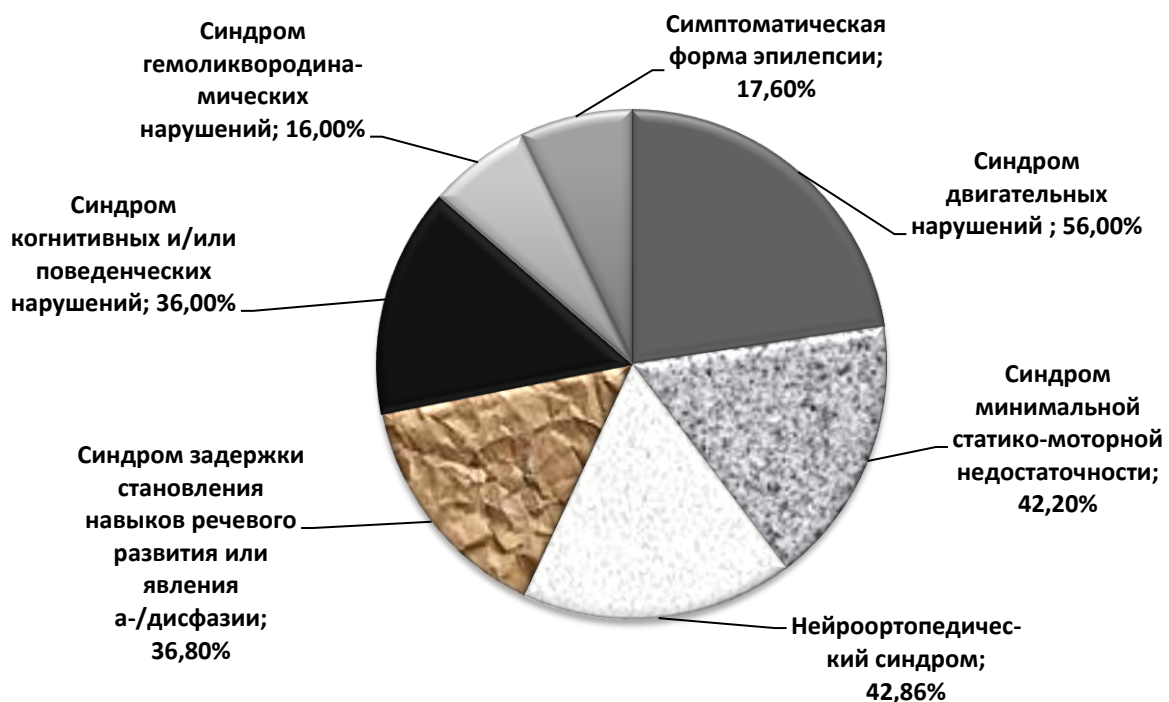


Рисунок 2. Структура исходов ишемического инсульта у детей (через 2 и более года, n=149).

При оценке неврологического дефицита в периоде исходов ведущим был синдром двигательных нарушений – однако, по сравнению с острым периодом болезни, произошло сокращение в полтора раза частоты регистрации парезов конечностей (80,89% и 56,00% для острого и периода исходов соответственно,  $p \leq 0,05$ ) - часть парезов трансформировалась в синдром пирамидной недостаточности (42,20%). Практически 42,86% пациентов сформировали связанный с парезами нейроортопедический синдром, прогрессирование которого в дальнейшем по мере продолжающегося роста, очевидно, будет только усугублять двигательные нарушения даже при восстановлении силы и объема движения в конечностях.

Нарастание частоты регистрации речевых нарушений в динамике наблюдения (27,78% и 36,80% для острого и периода исходов соответственно,  $p \leq 0,05$ ), скорее всего, обусловлено возможностью объективизации а-, дисфазий у детей них по мере взросления: на этапе дебюта ИИ 68 из 162 детей были в возрасте до 1 года и не имели навыков речи по возрасту.

Нами доказано, что неврологический дефицит, стойко регистрируемый на протяжении всех периодов болезни, может иметь прогностическое значение: регистрация комы, судорожного синдрома, двигательных нарушений в остром периоде инсульта становятся неблагоприятными признаками для восстановления в периоде исходов (табл. 5).

Таблица 5

Расчет вероятности неврологического дефицита у детей в периоде остаточных явлений по состоянию в остром периоде ИИ  
(для наглядности приведены только достоверные значения)

Острый период	Остаточные явления	ОШ	ДИ	КФ
Паралич, парез	паралич, парез	2,85	1,69-4,82	0,005
Атаксия	атаксия	6,86	2,37-19,87	0,00002
Кома	когнитивные	2,77	1,28-5,97	0,004
Судороги	когнитивные	8,09	3,36-19,47	0,0004
Судороги	постинсультная эпилепсия	2,31	1,30-4,12	0,002

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с ИИ в остром периоде и в периоде остаточных явлений; ДИ – диапазон 95% доверительного интервала, КФ – критерий Фишера.

Визуализация в первые шесть часов проведена 78 пациентам с ИИ, что составляет 63,93% от поступивших в этот временной промежуток (122 ребенка) и 30 детям с диагностированными ТИА (из 33 обратившихся - 90,90%). Среди них очаг инфаркта обнаружен у 49 (62,82%) с ИИ, у 10 он был охарактеризован как обширный. За время острого периода всем больным были выполнены те или иные методики нейровизуализации (впервые или повторно), очаги ишемии зафиксированы исключительно с ИИ и отсутствовали у детей с ТИА, что в совокупности с клинической картиной и динамикой заболевания стало поводом для верификации диагноза.

По результатам лучевой диагностики верифицированы бассейны расположения ишемических инфарктов: средняя мозговая артерия - 66,67% (n=108), внутренняя сонная артерия - 19,14% (n=31), задняя мозговая артерия -

11,73% (n=19) и в вертебро-базиллярный - 8,02% (n=13). В случае ТИА также доминировала клиническая картина вовлечения бассейна ВСА – 73,61% (n=53). Спектр очаговой неврологической симптоматики в обеих группах больных соответствовал бассейнам кровоснабжения, а также локализации инфаркта. Стойкость неврологического дефицита в стационаре имела прямую положительную связь с размерами зоны инсульта ( $r=0,56$  для ИИ,  $p<0,05$ ).

Разнообразный спектр особенностей и выявленных аномалий строения сосудистого русла ЦНС обнаружен у детей с ИИ в 52,34% (n=67) и у 45,07% (n=32) с ТИА, чаще всего в виде пороков строения сосудов (удвоения, трифуркации, аномалии вхождения, агенезии, фетального типа артерий и пр.) и незамкнутого Виллизиева круга у 33,59% (n=43) и у 26,76% (n=19) детей с ИИ и ТИА соответственно.

Инсульт остается многофакторным заболеванием, а наличие особенностей и/или аномалий строения цереброваскулярного русла у пациентов могло стать решающим в ситуации, требующей компенсации по параметрам перераспределения кровотока (например, в ходе длительного вынужденного положения головы, кувыркков, падений, незначительных травм и т.д.).

По результатам обследования пациентов с ИИ в остром, восстановительном и периоде остаточных явлений, а также детей с ТИА в те же сроки, нами идентифицированы синдромы, нозологические формы и состояния, которые как по отдельности, так и в комбинации могли выступить причиной цереброваскулярной патологии в детском возрасте (табл. 6).

Таблица 6

## Этиологические факторы ОНМК ишемического типа у детей

Показатель	ИИ, n=162		ТИА, n=73	
	n	%	n	%
Тромбофилия	138	87,34	64	87,67
Гипергомоцистеинемия	72	44,44	28	38,36
Заболевания сердечно-сосудистой системы	70	43,21	43	58,90
Гемодинамически значимые аномалии строения артерий головного мозга	66	40,74	33	45,83
Приобретенные и врожденные заболевания сосудов головного мозга	42	25,93	11	15,07
Дислипидемия	73	45,06	30	41,10
Болезни обмена, метаболические нарушения	23	14,20	13	17,81
Количество этиологических факторов, $M\pm m$	4,91±0,13		4,56±0,16	
Сочетание причин	158	93,07	73	100,00
Причина неизвестна	4	6,93	0	0,00

Как видно из таблицы 6, на первый план среди причин ишемического типа ОНМК вышли прокоагулянтные и протромботические нарушения. Нередко наследственные мультигенные тромбофилии сочетались с другими протромботическими состояниями – дефицитом естественных антикоагулянтов (протеина С и S, антитромбина III, плазминогена) в 44 (27,85%) случаев у пациентов с ИИ, и всего у 7 (9,59%) детей в группе ТИА. Не исключено, что именно активная и полноценная работа противосвертывающей системы

противодействует развитию пролонгированного тромбоза и инфаркта в ткани головного мозга.

В среднем у детей с ИИ идентифицировано  $4,91 \pm 0,12$ , с ТИА –  $4,56 \pm 0,16$  факторов, которые были расценены как этиологические и/или факторы риска, комбинация которых с провоцирующими моментами (ухудшение течения соматического заболевания, оперативное вмешательство, лихорадка, незначительная травма и т.д.), создали условия для реализации ишемии в церебральных структурах. Результатом выполнения объема диагностики 2 этапа исследования стала идентификация этиологии инсультов у большинства пациентов (более 90,00%), что сопоставимо с мировым уровнем распознаваемости причин ОНМК в детском возрасте.

Нами выделены патогенетические варианты ИИ и ТИА в основной группе детей. Ведущим среди них был тромботический вариант 88,61% (n=140) и 87,67% (n=64) для ИИ и ТИА соответственно. Однако, как правило, выделить единственный патогенетический тип ОНМК было затруднительно. У пациента могли одновременно быть зафиксированы эмбологенный синдром, факт падения артериального давления в ходе операции по поводу врожденного порока сердца, гемодинамически значимая аномалия строения цереброваскулярного русла и дефицит протеина С. Тем не менее, вторым по частоте регистрации был гемодинамический тип 37,97% (n=60) и 39,73% (n=29) для ИИ и ТИА соответственно. Не менее часто факторы риска указывали на возможный кардиоэмболический тип ОНМК ишемического типа: 27,70% (n=41) и 36,36% (n=24) для ИИ и ТИА соответственно. Метаболический патогенетический тип болезни был верифицирован у единичных детей.

Через 1-2 года от дебюта ИИ более чем у половины наших пациентов была установлена категория «ребенок-инвалид» (61,22%, n=90), такие данные сопоставимы с литературными сведениями и мировыми показателями формирования стойкой органической неврологической симптоматики.

Мы оценили возможность прогнозирования отдалённых последствий ИИ (инвалидность/ее отсутствие) по доступным сведениям анамнеза и клинико-лабораторным характеристикам течению острого периода болезни. Всего в анализ были взяты 84 параметра, характеризующие анамнез, клинику и лабораторные данные острого периода инсульта, 28 из них показали информационную значимость ( $p \leq 0,05$ , табл. 7). Расчет интегративного прогностического индекса (ИПИ) проводился по формуле:

$$\begin{aligned} \text{ИПИ} = & -3,8445 + b3\text{Var}3 + b7\text{Var}7 + b8\text{Var}8 + b10\text{Var}10 + b11\text{Var}11 + b14\text{Var}14 + \\ & b17\text{Var}17 + b18\text{Var}18 + b24\text{Var}24 + b28\text{Var}28 + b31\text{Var}31 + b33\text{Var}33 + b36\text{Var}36 + \\ & b39\text{Var}39 + b40\text{Var}40 + b43\text{Var}43 + b44\text{Var}44 + b51\text{Var}51 + b54\text{Var}54 + b55\text{Var}55 + \\ & b58\text{Var}58 + b59\text{Var}59 + b63\text{Var}63 + b64\text{Var}64 + b66\text{Var}66 + b67\text{Var}67 + b77\text{Var}77 + \\ & b82\text{Var}82 \end{aligned} \quad (2)$$

Если в результате включения данных больного в решающее правило получается значение ИПИ больше нуля, больного относят к группе, сформировавшей инвалидность, если ИПИ меньше нуля, то - к группе без инвалидности. Вероятность правильного прогнозирования пациентов детского

возраста на основании предложенной формулы составила 91,43%, а вероятность ошибочной классификации - 8,6%, что характеризует как высокую чувствительность, так и специфичность рассчитанного прогноза.

Таблица 7

Данные переменных  $Var_k$  и коэффициентов  $b_k$  для расчета интегративного индекса прогнозирования варианта исхода ишемического инсульта у детей (с формированием инвалидности или без нее) по клинико-anamnestическим и лабораторным данным течения болезни в остром периоде

Информативные параметры, по которым группы (с инвалидностью и без нее) достоверно отличались	Переменная	Коэффициент	Значение коэффициента
Оценка по шкале Апгар 6-8 баллов при рождении	Var3	b3	2,3957
Тромботические события у родственников в возрасте до 50 лет	Var7	b7	2,3935
Диспансерное наблюдение у невролога в течение первого года жизни	Var8	b8	2,3155
Факту инсульта предшествовало инфекционное заболевание	Var10	b10	2,2454
В анамнезе есть указание «часто болеющий ребенок»	Var11	b11	2,2414
Имеется расхождение диагнозов при поступлении	Var14	b14	1,0990
В течение первых 6 часов при поступлении имелись признаки парезов или параличей конечностей	Var17	b17	2,2355
При проведении нейровизуализации очаг инфаркта зафиксирован в течение первых суток	Var18	b18	2,2354
Инсульт в бассейне задней мозговой артерии	Var24	b24	2,2339
Внутривенная инфузия включала раствор $MgSO_4$	Var28	b28	1,0958
В стационаре больной получал антибактериальную терапию	Var31	b31	1,0942
За время пребывания в стационаре больной получил курс гемотрансфузионной терапии: эритромассу	Var33	b33	2,2266
На 7-ые сутки в стационаре сохраняется кома	Var36	b36	2,2227
На 7-ые сутки в стационаре есть судорожный синдром	Var39	b39	2,2193
На 7-ые сутки в стационаре есть признаки пареза	Var40	b40	1,0872
На 7-ые сутки в стационаре есть бульбарный синдром	Var43	b43	0,0824
На 7-ые сутки в стационаре есть глазодвигательные нарушения	Var44	b44	2,2153
На 7-ые сутки в стационаре есть потребность в ИВЛ	Var51	b51	2,2153
Антитромботическая терапия рекомендована при выписке	Var54	b54	2,2153
Антиэпилептическая терапия рекомендована при выписке	Var55	b55	1,0872
Количество эритроцитов в общем анализе крови в остром периоде болезни, абсолютное значение	Var58	b58	1,0872
Количество лейкоцитов в общем анализе крови в остром периоде болезни, абсолютное значение	Var59	b59	2,2106
В остром периоде болезни была тромбоцитопения	Var63	b63	2,2060
Количество тромбоцитов в общем анализе крови в остром периоде болезни, абсолютное значение	Var64	b64	-0,1801
Показатель скорости оседания эритроцитов в общем анализе крови в остром периоде болезни, мм/час	Var66	b66	1,0803
Лейкоцитарная формула в общем анализе крови в остром периоде болезни не соответствует норме	Var67	b67	2,2673
В остром периоде болезни зафиксирован высокий уровень фибриногена, абсолютное значение	Var77	b77	2,2710
В остром периоде болезни зафиксирована патология строения сердца по результатам эхокардиографии	Var82	b82	1,1170



Одним из наиболее тяжелых последствий ИИ, способствующим формированию инвалидности, несмотря на минимальный очаговый неврологический дефицит и хорошие темпы восстановления, является постинсультная эпилепсия (ПИЭ). Нами проведена оценка возможности прогнозирования развития ПИЭ в детском возрасте по данным ЭЭГ и течения судорожного синдрома в остром периоде ишемического инсульта.

В группу с постинсультной эпилепсией (ПИЭ, n=22) вошли дети, диагноз у которых был поставлен согласно рекомендациям Международной противоэпилептической Лиги на основании верификации приступов, сохранившихся или развившихся после окончания острого периода ИИ, подтвержденных данными электроэнцефалографии и нейровизуализации, и потребовавших назначения пролонгированной противоэпилептической терапии. В контрольную группу (без ПИЭ, n=114) были включены пациенты, которые к окончанию восстановительного периода ишемического инсульта и на протяжении всего периода наблюдения не имели диагностированной эпилепсии, независимо от наличия или отсутствия судорожного синдрома в остром периоде инсульта.

Как видно, в остром периоде ИИ судороги встречались как в группе с ПИЭ, так и без ПИЭ, однако характер этих приступов был различный. Электроэнцефалографические данные, которые рассматривались с позиций пароксизмальной и фоновой активности, также были зарегистрированы в обеих исследуемых группах больных (табл. 8).

Таблица 8

Прогнозирование постинсультной эпилепсии  
по характеристикам судорожного синдрома и электроэнцефалографическим  
данным у детей в остром периоде ишемического инсульта

Признак в остром периоде ИИ	ПИЭ n=22	Без ПИЭ n=114	ОШ	ДИ	КФ
Тип приступов					
Генерализованные приступы	10	18	<b>4,44</b>	1,67 - 11,83	0,004
Фокальные приступы с вторичной генерализацией	5	1	<b>33,2</b>	3,66 - 301	0,0004
Изменения на электроэнцефалограмме					
Эпилептиформная (пиковая и/или пик-волновая) активность	8	18	<b>3,05</b>	1,12 - 8,32	0,04
Фокальный характер эпилептиформной активности	5	8	<b>3,90</b>	1,14 – 13,32	0,04
Сочетание нескольких предикторов развития эпилепсии					
Генерализованный тип приступов + изменения фоновой активности на ЭЭГ	9	9	<b>8,10</b>	2,72 – 24	0,0003
Генерализованный тип приступов + медленноволновая фоновая активность на ЭЭГ	5	7	<b>4,50</b>	1,28 – 15,8	0,03
Генерализованный тип приступов + дезорганизованная фоновая активность на ЭЭГ	5	8	<b>3,90</b>	1,14 – 13,32	0,04
Генерализованный тип приступов + медленноволновая фоновая активность на ЭЭГ + дезорганизованная фоновая активность на ЭЭГ	4	5	<b>4,84</b>	1,19 – 19,77	0,04

Примечание: ЭЭГ – электроэнцефалография; ПИЭ – постинсультная эпилепсия; ОШ – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал; КФ - критерий Фишера.

Таким образом, в плане прогноза наиболее значимыми являлись: генерализованный либо фокальный с вторичной генерализацией тип приступов в

остром периоде ишемического инсульта; наличие эпилептиформной активности (пики, полипики, либо комплексы «острая-медленная волна») и ее фокальная локализация, зарегистрированные на межиктальной ЭЭГ; а также сочетание генерализованного типа приступов с различными изменениями на энцефалограмме (медленно-волновой и дезорганизованной фоновой активностью, наличием очаговой неэпилептической активности) (табл. 8).

**ТРЕТЬЕ ПОЛОЖЕНИЕ. Количественные и качественные комбинации однонуклеотидных замен в генах протромботического и прокоагулянтного спектра определяют вероятность дебюта ОНМК ишемического типа в детском возрасте, патогенетические варианты течения и исхода болезни.**

Одним из признанных факторов риска дебюта ОНМК в нетипичном возрасте является наследственная и врожденная тромбофилия, косвенные и прямые признаки которой были зафиксированы как по результатам семейного анамнеза, так и по данным параклинического обследования детей основной группы в остром периоде болезни (табл. 2, 3, 6).

Нами верифицированы некоторые наследственные тромбофилии. Молекулярно-генетическим методом определены 14 полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбозов, реактивностью стенки сосудов и нарушениями работы ферментов фолатного цикла. Детекция носительства аллельных вариантов генов проводилось при первой встрече с пациентом на неотложном или амбулаторном этапе после подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения ишемического типа.

Проведена оценка взаимосвязи количества однонуклеотидных замен каждой группы генов-кандидатов и суммы всех полиморфизмов с вероятностью развития ОНМК ишемического типа в детском возрасте. В результате анализа было установлено, что по носительству количества SNP пациенты с ИИ и ТИА были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). В сравнении с группой контроля нами зарегистрированы достоверные отличия по среднему числу однонуклеотидных замен во всех группах оцениваемых генов ( $6,68 \pm 0,20$  против  $4,42 \pm 0,18$  SNP у участников основной группы и группы контроля соответственно,  $p < 0,05$ ).

Дальнейший анализ продемонстрировал, что наличие сочетания четырех и пяти мутаций в генах тромбофильного спектра, двух в генах ферментов фолатного цикла и обеих NO-синтаз достоверно повышало вероятность как ИИ и ТИА, так и ОНМК ишемического типа в несколько раз (табл. 9).

Кроме того, можно утверждать, что носительство малого числа SNP является «протективным» и достоверно чаще регистрируется в контрольной группе: при носительстве четырех однонуклеотидных замен по всем оцениваемым генам вероятность отсутствия ИИ в детском возрасте увеличивалась в четыре раза (ОШ=4,06, ДИ 1,65-9,96, КФ 0,001); вероятность отсутствия ОНМК ишемического типа – в шесть раз (ОШ=6,06, ДИ 2,64-14,58, КФ 0,00001).

Нами проведен качественный поиск и выделены такие комбинации однонуклеотидных замен в генах всех оцениваемых пакетов, которые повышали на риск развития заболевания в 6,3 – 13,1 раз по сравнению с контролем (таблица 10).

Расчет вероятности формирования ОНМК ишемического типа  
в зависимости от числа однонуклеотидных замен

Ген-генное сочетание	Контроль, n=117		ИИ+ТИА, n=200				
	абс.	абс.	ОШ	ДИ, 95%		КФ	$\chi^2$
4 SNP в генах ГСГ	6	44	<b>5,22*,**</b>	2,15	12,67	0,00002	15,817
5 SNP в генах ГСГ	1	13	<b>8,06*,**</b>	1,04	62,46	0,012	-
3 SNP в генах ФФЦ	19	66	<b>2,54*,**</b>	1,42	4,56	0,007	10,567
2 SNP в генах РТС	6	51	<b>6,33*,**</b>	2,62	15,28	0,000001	20,772
	n=65		ИИ+ТИА, n=126				
Всего 6 SNP во всех оцениваемых генах	5	26	<b>3,12*,**</b>	1,14	8,56	0,02	5,283
Всего 7 SNP во всех оцениваемых генах	4	37	<b>6,34*,**</b>	2,15	18,70	0,00009	-
Всего 8 SNP во всех оцениваемых генах	1	11	<b>6,12*</b>	0,77	48,51	0,04	-
Всего 9 SNP во всех оцениваемых генах	1	12	<b>6,74*</b>	0,86	53,01	0,03	-

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов ОНМК ишемического типа с контрольной группой; ДИ – 95% доверительный интервал, КФ – критерий Фишера; SNP – однонуклеотидные замены; ГСГ – гены тромбофильного спектра; ФФЦ – гены ферментов фолатного цикла; РТС – гены регуляторов тонуса сосудов;  $\chi^2$  – критерий хи-квадрат Пирсона; \* – достоверные результаты получены для группы детей с ИИ; \*\* – достоверные результаты получены для группы детей с ТИА.

Таблица 10

Расчет вероятности ОНМК ишемического типа у детей  
в зависимости от носительства ген-генных комбинаций

Ген-генное сочетание	Контроль, n=117		ИИ+ТИА, n= 200			
	абс.	абс.	ОШ	ДИ	ДИ	КФ
ITGA2:807C>T+ITGB3:1565 T>C +PAI-1:-675 5G>4G*	12	47	<b>2,69**,***</b>	1,34	5,38	0,02
FGB:-455G>A+F13:103G>T+PAI-1:-675 5G>4G*	9	29	<b>2,04**</b>	0,91	4,54	0,05
FGB:-455G>A+ITGB3:1565 T>C +PAI-1:-675 5G>4G*	5	26	<b>3,35**,***</b>	1,22	9,16	0,008
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T +PAI-1:-675 5G>4G*	11	37	<b>2,19**,***</b>	1,05	4,54	0,02
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T +ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	3	22	<b>4,70**,***</b>	1,34	16,46	0,005
MTHFR:677C>T+MTHFR:1298A>C +MTR:2756 A>G*	3	16	<b>3,30**</b>	0,92	11,89	0,04
MTHFR:677C>T+MTHFR:1298A>C +MTRR:66A>G*	4	35	<b>5,99**,***</b>	2,03	17,71	0,00008
MTHFR:677C>T+MTR:2756 A>G +MTRR:66A>G*	4	27	<b>4,41**,***</b>	1,47	13,23	0,002
MTHFR:677C>T+MTHFR:1298A>C*	10	45	<b>3,11**,***</b>	1,48	6,53	0,0009
NOS3:786 T>C+NOS3:894 G>T *	6	51	<b>6,33**,***</b>	2,62	15,28	0,000001
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T +PAI-1:-675 5G>4G+MTHFR:677C>T*	2	33	<b>11,36**,***</b>	2,60	49,74	0,00001
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTHFR:677C>T+NOS3:786 T>C*	1	11	<b>6,75**</b>	0,82	55,25	0,03

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторные ишемические атаки; ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с ИИ+ТИА с контрольной группой; ДИ – 95% доверительный интервал; КФ – критерий Фишера; \* – учитывались как гетеро-, так и гомозиготные варианты всех указанных в комбинации SNP; \*\* – достоверные результаты также получены для группы детей с ИИ; \*\*\* – достоверные результаты также получены для группы детей с ТИА.

В продолжение поиска такой комбинации генов, которая однозначно могла бы с высокой вероятностью предсказывать риск ОНМК ишемического типа в детском возрасте, использована методика дискриминантного анализа. Оценка участия генов и их количественного состава показала, что прогностически значимой стала комбинация из восьми SNP, а в ее состав вошли представители всех трех пакетов: тромбофильного, ферментов фолатного цикла и регуляторов тонуса сосудов (табл. 11).

На основании полученных результатов, сформулировано новое решающее правило, где интегративный прогностический индекс ( $Z$ ) рассчитывался по формуле:

$$Z = b_0 + b_3 \text{Var}3 + b_{11} \text{Var}11 + b_{23} \text{Var}23 + b_{24} \text{Var}24 + b_{25} \text{Var}25 + b_{31} \text{Var}31 + b_{32} \text{Var}32 + b_{33} \text{Var}33 + b_{34} \text{Var}34 + b_{35} \text{Var}35 + b_{40} \text{Var}40 + b_{43} \text{Var}43 + b_{44} \text{Var}44 \quad (3)$$

где коэффициенты для  $b_k$  приведены в табл. 11.

Таблица 11

Данные коэффициентов  $b_k$  и переменных  $\text{Var}_k$  для расчета интегративного индекса прогнозирования вероятности ОНМК ишемического типа у детей

Коэффициент	Значение $b_k$	Переменная	Множитель $\text{Var}_k$	Информативные параметры, по которым группы (с и без болезни) достоверно отличались	
0	27,9622	Константа			
$b_3$	1,2113	Var3	1 или 1,5	FGB: -455 GG дикий тип	
$b_{11}$	1,6951	Var11	1 или 1,5	ITGA2: 807 CC дикий тип	
$b_{23}$	-17,3736	Var23	1 или 1,5	F13: 103 GG дикий тип	
$b_{24}$	-8,9494	Var24	2 или 1,5	F13: 103 G>T гетерозигота	
$b_{25}$	-6,3212	Var25	3 или 1,5	F13: 103 TT патологическая гомозигота	
$b_{31}$	-0,3641	Var31	3 или 1,5	MTRR: 66 GG патологическая гомозигота	
$b_{32}$	-14,1803	Var32	1 или 1,5	MTHFR: 677 CC дикий тип	
$b_{33}$	-7,6884	Var33	2 или 1,5	MTHFR: 677 C>T гетерозигота	
$b_{34}$	-5,7119	Var34	3 или 1,5	MTHFR: 677 TT патологическая гомозигота	
$b_{35}$	0,9763	Var35	1 или 1,5	MTHFR: 1298 AA дикий тип	
$b_{40}$	2,2860	Var40	1 или 1,5	NOS3: 786 TT дикий тип	
$b_{43}$	2,5999	Var43	1 или 1,5	NOS3: 894 GG дикий тип	
$b_{44}$	1,0068	Var44	2 или 1,5	NOS3: 894 G>T гетерозигота	

Если полученный результат укладывается в числовой промежуток больше нуля, то у ребенка прогнозируется ОНМК ишемического типа с вероятностью 83,51%, меньше нуля – отсутствие заболевания с вероятностью 89,72%.

Нами также проведена оценка возможности прогнозирования присвоения категории «ребенок-инвалид» после перенесенного ишемического инсульта по комбинации полиморфизмов генов прокоагулянтного и протромботического спектра. В анализ взяты ген-генные сочетания, содержащие три и более полиморфизмов. Всего проанализировано 80 генотипов детей, сформировавших инвалидность и 51 – не имеющих такого статуса на период остаточных явлений (два года и более после факта инсульта). Полученные результаты представлены в таблице 12.

Нами продемонстрировано, что частота встречаемости ген-генных сочетаний в группе пациентов, имеющих инвалидность, превышает показатели сравнимой группы в полтора-два раза. Половина из анализируемых комбинаций генетических полиморфизмов, показали свою прогностическую

значимость в отношении неврологического дефицита в периоде остаточных явлений ИИ, вероятность которого возрастает в 2,07 и более раз.

Таблица 12

Расчет вероятности формирования инвалидности после ИИ  
в зависимости от носительства ген-генных комбинаций

Ген-генное сочетание	Инвалидности нет, n=51	Инвалиды, n=80				
	абс.	абс.	ОШ	ДИ	ДИ	КФ
3 SNP в генах ГСГ	15	25	<b>2,07</b>	0,91	4,72	0,032
3 SNP в генах ФФЦ	12	29	<b>1,85</b>	0,82	4,14	0,049
2 SNP в генах РТС	8	24	<b>2,30</b>	0,93	5,73	0,030
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G*	5	18	<b>2,67</b>	0,90	7,89	0,034
MTHFR:677C>T+MTHFR:1298A>C+MTRR:66A>G*	4	18	<b>3,41</b>	1,06	11,00	0,017
MTHFR:677C>T+MTR:2756 A>G+MTRR:66A>G*	3	15	<b>3,69</b>	0,99	13,83	0,023
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTHFR:677C>T*	5	19	<b>2,87</b>	0,97	8,43	0,024

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с присвоенным статусом «инвалидность» и без нее; ДИ – диапазон 95% доверительного интервала, КФ – критерий Фишера; SNP - однонуклеотидные замены; ГСГ - гены тромбофильного спектра; ФФЦ – гены ферментов фолатного цикла; РТС – гены регуляторов тонуса сосудов; \* - учитывались как гетеро-, так и гомозиготные варианты всех указанных в комбинации SNP.

Таким образом, прогностическая способность комбинаций однонуклеотидных замен в генах прокоагулянтного и протромботического спектра может считаться доказанной. Как количественные, так и качественные сочетания SNP в оцениваемых генах показали высокую специфичность и чувствительность как в отношении факта ОНМК ишемического типа (будет или нет ИИ или ТИА в детском возрасте), так и вероятности присвоения категории «ребенок-инвалид» после перенесенного ишемического инсульта.

**ЧЕТВЕРТОЕ ПОЛОЖЕНИЕ.** Дети с ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками, независимо от патогенетического варианта болезни реализуют повторные тромботические сосудистые события, что требует предупредительной тактики: комплексной оценки комбинаций факторов риска, активной вторичной профилактики и динамического мониторинга в последующие возрастные периоды жизни.

Исследование показало, что антитромботическая терапия была назначена 31,25% (n=50) детям с ИИ на этапе стационарного лечения и практически никому из группы ТИА (n=1, 1,43%). После выписки из стационара, когда пройден этап дифференциального диагноза и эпизод ОНМК идентифицирован, дезагрегантная и/или антикоагулянтная терапия была рекомендована не более чем половине детей с ИИ (n=85, 54,49%) и только каждому пятому с ТИА (n=17, 24,64%), что не могло соответствовать принципам вторичной профилактики тромботических сосудистых событий. Уровень рецидивирования оказался сопоставим с литературными данными: повторные ОНМК зафиксированы у 14,20% (n=23) с ИИ и у 70,42% (n=50) пациентов с ТИА.

Нами была разработана и рекомендована тактика активной тромбопрофилактики с помощью комплекса мер, включающего модификацию образа жизни, пищевого поведения, питьевого режима, а также применения лекарственных средств из группы дезагрегантов и антикоагулянтов. Выбор препарата определялся патогенетическим типом ИИ или ТИА, а также сочетанием факторов риска.

Так, всем пациентам с зарегистрированной ранее гипергомоцистеинемией были назначали препараты фолиевой кислоты и витаминов группы В в возрастных дозировках, рекомендованы продукты питания, обогащенные этими нутриентами. Лабораторный контроль показателя гомоцистеина первый раз проводился через 2 недели, затем через 1,5 – 2 месяца, а далее с частотой один раз в шесть месяцев. Средний уровень гомоцистеина на фоне впервые назначенной фолиевой кислоты составил в группе детей в возрасте до 7 лет  $4,2 \pm 1,22$  мкмоль/л, 7-10 лет –  $6,7 \pm 0,99$  мкмоль/л, 10-15 лет –  $7,8 \pm 2,1$  мкмоль/л и оставался на этом уровне в заявленные сроки наблюдения, при этом отмена дието- и медикаментозной терапии немедленно проявлялась в виде подъема уровня гомоцистеина до прежних или даже более высоких значений (табл. 13).

Таблица 13

Содержание гомоцистеина в крови пациентов с ишемическим типом ОНМК в период наблюдения (мкмоль/л)

Возрастной период	Уровень гомоцистеина стартовый		Уровень гомоцистеина на фоне приема препаратов ФК	
	М	$\pm m$	М	$\pm m$
Ишемический инсульт				
До 1 года, n=60	9,51	0,72	5,56*	0,22
1-3 года, n=27	7,27	0,61	4,68*	0,79
3-7 лет, n=17	9,85	0,99	6,17*	0,32
7-10 лет, n= 16	11,39	1,13	5,03*	0,23
10-15 лет, n=16	14,30	1,99	7,17*	0,33
Транзиторная ишемическая атака				
7-10 лет, n= 27	14,11	1,04	7,02*	0,81
10-15 лет, n=29	15,23	0,97	7,84*	0,69

Примечание: ФК – препараты фолиевой кислоты; \* -  $p < 0,05$  при сравнении концентрации гомоцистеина до и после начала приема препаратов фолиевой кислоты.

Все больные, кому была назначена антитромботическая терапия, приглашались через 1-2 месяца для оценки ее переносимости и эффективности в рамках обязательной программы мониторинга безопасности. Помимо опроса, осмотра кожных покровов/слизистых на предмет геморрагических симптомов, все пациенты, получавшие аспирин и клопидогрель, были обследованы на уровень агрегации с арахидоновой кислотой/коллагеном и АДФ соответственно. Титрование дозировки препаратов проводилось из расчёта на килограмм массы тела ребенка и начиналось с минимально рекомендованной: у аспирина - 2 мг/кг/сутки, у клопидогреля – 1мг/кг/сутки с последующим повышением при необходимости до 5 мг/кг/сутки и 2 мг/кг/сутки для аспирина и клопидогреля соответственно. Целевые значения агрегации считали достигнутыми при снижении показателей агрегатограммы ниже 30 U. До достижения целевых

показателей контролировался уровень агрегации у пациентов с периодичностью один раз в месяц, затем один раз в шесть месяцев. У большинства пациентов (78,72% и 77,78% для групп детей с ИИ и ТИА, независимо от патогенетического типа ОНМК) удалось достичь целевого показателя эффективности антиагрегантной терапии через 1 месяц регулярного приема препаратов. В восстановительном периоде антитромботическую терапию получали большинство пациентов с ИИ (74,48%), из них: аспирин - 53,47% (n=77), варфарин – 9,03% (n=13), сулодексид - 6,25% (n=9), клопидогрель – 1,39% (n=2), дипиридамол – 4,17% (n=6), трентал - 4,17% (n=6). Количество детей из группы с ТИА, которым были назначены препараты антитромботического спектра на этом этапе наблюдения, было сопоставимо – 64,70% (n=44, p>0,05), спектр препаратов - тот же. Единичным пациентам понадобилась комбинированная антитромботическая терапия.

По окончании двух-/трехлетнего периода наблюдения обсуждался вопрос об отмене постоянного приема антитромботических средств. Пациенты проходили спектр лабораторного обследования, отвечающий их патогенетическому типу ОНМК и известному перечню факторов риска. Если показатели всех лабораторных исследований оставались в пределах референсных значений, риск повторных тромбозов любой локализации расценивался как относительно низкий, препарат отменялся на полгода; пациент приглашался на повторный визит с оценкой всех профильных показателей через шесть месяцев. На момент завершения 2-го этапа исследования таким условиям соответствовали 98 детей из группы ИИ (80,33%) и 59 из группы ТИА (95,16%). Остальные пациенты продолжали получать антитромботическую терапию в связи незавершенным трехлетним сроком терапии, носительством комбинации тромбофильных полиморфизмов генов высокого риска, лабораторными признаками тромбофильной настроенности, сохраняющимся эмбологенным синдромом, повторяющимися эпизодами ТИА или ИИ.

Эффективность выбранной тактики ведения детей нами оценивалась по уровню рецидивирования тромботических событий (табл. 14).

Таблица 14

Частота рецидивирования ОНМК ишемического типа у детей  
в зависимости от назначенной терапии

Вид ОНМК	ИИ		ТИА	
	до	после	до	после
Период				
Число	14,20% (n=23)	9,03% (n=13)	70,42%* (n=50)	40,33% (n=25)
Количество повторных тромботических событий, М±m	4,45±0,19*	1,73±0,09	4,14±0,5*	1,31±0,34
Количество повторных ИИ, М±m	1,58±0,14*	1,17±0,14	1,00±0,00	0
Количество повторных ТИА, М±m	4,36±1,12*	2,14±0,12	3,40±0,51*	1,89±0,35
ОР (ДИ, КФ, фи) 1	0,98 (0,31-2,14; 0,22; 0,003)		2,18 (0,69-6,88; 0,09; 0,17)	
ОР (ДИ, КФ, фи) 2	<b>2,19</b> (1,99-137,49; 0,001; 0,31)		<b>4,63</b> (1,59-13,45; 0,003; 0,37)	
ОР (ДИ, КФ, фи) 3	<b>2,78</b> (1,67-18,97; 0,004; 0,27)		<b>5,45</b> (1,86-15,99; 0,001; 0,40)	

Примечание: \* - p<0,05 при сравнении показателей до и после назначения мероприятий вторичной тромбопрофилактики; ОР (ДИ, КФ, фи) – относительный риск (95% доверительный интервал, критерий Фишера и показатель фи) при назначении антитромботической терапии на этапе выписки – 1, в восстановительном периоде – 2, в периоде остаточных явлений – 3.

Очевидно, что выбранная нами тактика активного сопровождения пациентов с ишемическим типом ОНМК показала себя эффективной, как в индивидуальном плане, так и в виде динамики статистических показателей в обеих группах. Среднее число повторных тромботических событий, ишемических инсультов, ТИА и их диапазон достоверно уменьшились в полтора-два раза. Кроме того, риск рецидивирования ИИ повышался в 2 и более раз, а при ТИА в 4,5 и более раз в случае невключения препаратов антитромботического спектра в объем помощи на восстановительном этапе болезни и в отдаленных от ОНМК сроках ( $p \leq 0,004$ ) (таблица 14).

## ВЫВОДЫ

1. Семейная тромбофильная предрасположенность, отягощенный перинатальный анамнез и носительство матерями комбинаций полиморфизмов генов протромботической и прокоагулянтной направленности являются факторами высокого риска развития ОНМК ишемического типа в детском возрасте.

2. Клиническая картина ОНМК ишемического типа представлена типичным сочетанием двигательных, чувствительных нарушений, а-, дисфазией и судорогами, острый период заболевания маскируется фебрильной температурой, предшествующим инфекционным заболеванием (25,8%) или травмой (25,8%), что приводит к несвоевременной диагностике на догоспитальном этапе (57,5% случаев).

3. Генетически детерминированная тромбофилия, установленная у 87,3% пациентов, особенности цереброваскулярного русла, выявленные у 40,7% детей в сочетании с модифицируемыми факторами в виде гипергомоцистеинемии и дислипидемии (41,1% больных) способствуют раннему дебюту ОНМК ишемического типа и определяют ведущий патогенетический тип болезни – тромботический (88,6% и 87,7% для ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак соответственно), что не исключает сочетание с гемодинамическим, кардиоэмболическим и метаболическим типами.

4. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у ребенка реализуются при комбинации  $4,79 \pm 0,10$  факторов риска. Ведущим фактором, определяющим развитие болезни, является носительство полиморфизмов генов прокоагулянтного и протромботического спектра, которое встречается в полтора-два раза чаще в группе детей с ОНМК ишемического типа по сравнению с контролем ( $6,68 \pm 0,20$  против  $4,42 \pm 0,18$  однонуклеотидных замен в генах соответственно,  $p < 0,05$ ).

5. Носительство шести и более ген-генных комбинаций повышает риск ОНМК ишемического типа в 3,12 и более раз (95% ДИ 1,14-8,56,  $p = 0,02$ ), при сочетании полиморфизмов генов FGB: -455, ITGA2: 807, PAI-1:-675, MTHFR: 677 и NOS3:786 риск заболевания возрастает в 6,75 и более раз (95% ДИ 0,82-55,25,  $p = 0,03$ ).

6. Клинико-лабораторные характеристики тяжести состояния ребенка и неврологические синдромы острого периода ишемического инсульта определяют развитие инвалидности в исходе заболевания с вероятностью 91,4%. Инвалидность формируется у 61,2% больных за счет парезов конечностей - у 56,0%; когнитивных нарушений - у 36,8%; симптоматической эпилепсии - у 17,6% детей.



7. Комбинации из 6-9 однонуклеотидных замен, а также включающие гетеро-/гомозиготные аллельные варианты в генах FGB: -455, ITGA2: 807, PAI-1:-675, MTHFR: 677 и NOS3:786, повышают вероятность тяжелых инвалидизирующих состояний в исходе ишемического инсульта (ОШ=1,85-3,69,  $p \leq 0,05$ ).

8. Предложенный персонализированный подход и методы вторичной профилактики с назначением препаратов антитромботического действия способствуют снижению риска рецидивирования ишемического инсульта в два раза (ОР=2,19, ДИ 1,99-137,49,  $p \leq 0,001$ ) и транзиторных ишемических атак в четыре раза (ОР=4,63, ДИ 1,59-13,45  $p \leq 0,003$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При внезапном возникновении неврологических жалоб и клинических симптомов очагового и (или) общемозгового характера у детей на любом этапе оказания помощи следует проводить дифференциальный диагноз с ОНМК, независимо от наличия лихорадки, указания на травму в анамнезе и пр. В максимально быстрый срок от дебюта симптомов пациенту должна быть проведена доступная нейровизуализация.

2. В анамнезе пациентов детского возраста, поступающих с подозрением на дебют ОНМК, следует обращать внимание на: семейную предрасположенность к тромботическим событиям в нетипичном возрасте; носительство полиморфизмов прокоагулянтной и протромботической направленности у матери; наличие у ребенка врожденного порока сердца или малых аномалий развития сердца; признаки гемоконцентрации в общих анализах крови вне острого периода болезни, что может повысить «инсультную» настороженность специалистов педиатрического профиля на всех этапах оказания помощи и стать стартом для определения патогенетического типа болезни.

3. При идентификации ИИ или ТИА у детей врачу-педиатру, детскому неврологу, гематологу, детскому кардиологу необходимо, используя междисциплинарный подход, своевременно провести диагностику, спланировать динамическое наблюдение за этой группой детей согласно предлагаемого перечня диагностических мероприятий и в рекомендуемые сроки (неотложный и плановый этап в стационаре, амбулаторный прием) с целью определения всех возможных этиологических факторов и патогенетического типа болезни.

4. В комплекс обследования ребенка с доказанным ОНМК ишемического типа следует запланировать молекулярно-генетическое обследование (как минимум по наиболее часто регистрируемым и прогностически неблагоприятным однонуклеотидным заменам в генах фибриногена, рецепторов тромбоцитов к фибриногену и коллагену, ингибитора активатора плазминогена, оксид-синтазы и метилентетрагидрофолатредуктазы в 677 положении), независимо от наличия других факторов риска и патогенетического варианта болезни. Такой же перечень полиморфизмов генов может быть предложен для идентификации членам семьи (в первую очередь матери ребенка).

5. Детям с верифицированным ОНМК ишемического типа следует в течение острого периода болезни назначить препараты антитромботического действия (из

групп дезагрегантов и антикоагулянтов) при отсутствии противопоказаний, с расчетом дозировки в мг/кг и под контролем показателей лабораторной эффективности. Продолжительность периода приема этих препаратов важно планировать совместно врачу – неврологу и гематологу, в зависимости от патогенетического варианта ОНМК и результатов оценки индивидуального профиля безопасности/эффективности препарата.

6. С целью выделения группы риска по неблагоприятным исходам ишемического инсульта рекомендуется использовать решающее правило и расчет отношения шансов, позволяющие прогнозировать эпилепсию и присвоение категории «инвалидность» в периоде отдаленных последствий на основании комплекса анамнестических и клинико-лабораторных характеристик острого периода болезни. Ранняя информированность о неблагоприятном прогнозе на исход инсульта может стать стартом для комплекса активных превентивных и реабилитационных мер в восстановительном периоде, призванных предотвратить тяжелые инвалидизирующие последствия ишемического инсульта у детей.

7. Представленный в работе терапевтический подход (медикаментозный и немедикаментозный) к сопровождению пациентов рекомендуется для применения в практической деятельности врачей-неврологов, педиатров, неонатологов, реабилитологов как для реализации общих принципов вторичной профилактики раннего дебюта тромботических событий, так и для разработки персонифицированного подхода к больным, перенесшим ОНМК ишемического типа.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К клинической характеристике острых нарушений мозгового кровообращения в детском возрасте / О.П. Ковтун, **О.А. Львова**, А.В. Сулимов, М.Н. Лушина // Материалы II Всероссийской конференции «Детская нейрохирургия» под ред. С.К. Горельшева. - М.: МАКС Пресс, 2007. – С. 98.
2. **Ковтун, О.П. Факторы риска и особенности клинического течения инсультов у детей (по данным десятилетнего наблюдения) / О.П. Ковтун, О.А. Львова, А.В. Сулимов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – Спецвыпуск «Инсульт». - 2007. - с. 333.**
3. Ковтун, О.П. Факторы риска и клинические особенности острых нарушений мозгового кровообращения у детей / О.П. Ковтун, **О.А. Львова**, М.Н. Лушина // Вестник Уральской медицинской академической науки. – №4 (18). - 2007. – с. 113-116.
4. Клинико-эпидемиологические особенности течения инсультов у детей / **О.А. Львова**, О.П. Ковтун, А.В. Сулимов, М.Н. Лушина // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - №2. – 2007. – с. 18 – 22.
5. Гусев, В.В. Клинико-этиологические особенности формирования, подходы к диагностике, лечению и профилактике ОНМК у детей (литературный обзор) / В.В. Гусев, **О.А. Львова** // Инсульт: мультидисциплинарная проблема: сборник лекций и тезисов по материалам межрегиональной научно-практической конференции. - Челябинск, 2008. – с. 38-44.
6. Факторы риска и особенности клинического течения инсультов у детей (по данным двенадцатилетнего наблюдения) / О.П. Ковтун, **О.А. Львова**, А.В. Сулимов, Лушина М.Н. // Инсульт: мультидисциплинарная проблема: сборник лекций и

- тезисов по материалам межрегиональной научно-практической конференции. - Челябинск, 2008. – с. 71-72
7. Львова, О.А. Особенности течения ОНМК у детей / **О.А. Львова**, А.В. Сулимов, Лушина М.Н.// VII Поленовские чтения: тезисы Всероссийской научно-практической конференции. – СПб, 2008. - с. 330.
  8. Острые нарушения мозгового кровообращения в детском возрасте: клинико-эпидемиологические особенности течения и факторы риска / **О.А. Львова**, А.В. Сулимов, М.Н. Лушина, В.В. Гусев // Материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию СМП им. В.Ф. Капиноса. – Екатеринбург, 2008. – с. 161-164.
  9. Гусев, В.В. Диагностика и лечение инсульта у детей / В.В. Гусев, **О.А. Львова**, М.Н. Лушина // глава в кн. «Избранные лекции по неврологии детского возраста» под. ред. д.м.н., проф. О.П. Ковтун, к.м.н. доц. О.А. Львовой. - Екатеринбург: УГМА, 2009. – С. 435 – 462.
  10. Львова, О.А. Апоптоз: молекулярная биология и его роль в патологии нервной системы (литературный обзор) / **О.А. Львова**, В.В. Гусев, Д.А. Чегодаев// Нейрохирургия и неврология детского возраста, 2009. – вып. 3-4. - С. 87 – 99.
  11. Чегодаев, Д.А. Нейрональный апоптоз: молекулярная биология (литературный обзор) / Д.А. Чегодаев, **О.А. Львова** // Тезисы докладов Международной научной школы для молодежи «Инновационные технологии в здравоохранении: молекулярная медицина, клеточная терапия, реаниматология, нанотехнологии». – Екатеринбург: УГМА, 2009. – С. 218-224. К вопросу прогнозирования развития инсульта детском возрасте / **О.А. Львова**, Е.Я. Денисова, Н.В. Морозова, Е.П.Суслова // Материалы Российской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение». – М.: Реал Тайм, 2010. – с. 210.
  12. Гусев, В.В. Болезни обмена как редкая причина ишемического инсульта у молодых пациентов и детей / В.В. Гусев, **О.А. Львова**, Р.А. Салеев // Вестник первой областной клинической больницы. – 2010. – выпуск XXII, № 2. – С. 39-42.
  13. К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы / **О.А. Львова**, А.Е. Орлова, В.В. Гусев, О.П. Ковтун, Д.А. Чегодаев // Системная интеграция в здравоохранении. – 2010. - № 4 (10). - С. 20-35.
  14. Гусев, В.В. Врожденные и наследуемые нарушения метаболизма как причины инсультов у молодых пациентов и детей / В.В. Гусев, **О.А. Львова** // Системная интеграция в здравоохранении. – 2010. - № 4 (10). - С. 51-59.
  15. **Львова, О.А. К вопросу об эпидемиологии и факторах риска цереброваскулярной патологии в детском и молодом возрасте /О.А. Львова, В.В. Гусев, О.П. Ковтун // Вестник Уральской медицинской академической науки. – №3 (31). - 2010. – с. 21-23.**
  16. Факторы риска и клинические особенности ишемического инсульта у лиц молодого возраста // В.В. Гусев, **О.А.Львова**, А.А. Чарушникова, М.С. Межирицкая, Е.В. Пономарева, Т.А. Попова, М.Ю. Новосёлова, И.В. Козлова // Материалы конференции, посвященной 60-летию МУ ЦГКБ № 23. - г. Екатеринбург: Изд-во ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, 2011. – С. 71-76.
  17. Чегодаев, Д.А. Полиморфизм генов системы гемостаза как фактор риска ишемических инсультов у детей / Д.А. Чегодаев, М.С. Папулова, **О.А. Львова** // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. - 2011. - № 1 (выпуск XXVI). – С. 184-186.

18. **Полиморфизм** генов гемостаза как причина ишемических инсультов у детей и молодых пациентов / Львова О.А., Гусев В.В., Чегодаев Д.А. // Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий: Материалы I заочной Международной научно-практической конференции 31 марта 2011 г. – М.: «Буки-Веди», 2011. – С. 164-166.
19. **Ковтун, О.П.** Современный взгляд на эпидемиологию и этиологию острых нарушений мозгового кровообращения у детей грудного возраста / О.П. Ковтун, О.А. Львова // Уральский медицинский журнал. - 2011. - № 7 (85). – С. 11-16.
20. **Фактор риска** ишемических инсультов у детей и пациентов молодого возраста / О.П. Ковтун, О.А. Львова, В.В. Гусев, Д.А. Чегодаев // Российский педиатрический журнал. - 2011. - № 5. – С. 39 – 45.
21. **Ковтун, О.П.** Генетически детерминированные нарушения гемостаза как причина ишемических инсультов у детей / О.П. Ковтун, О.А. Львова, Д.А. Чегодаев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. – № 12, вып. 2. (Инсульт)– С. 3-9.
22. **Ишемический инсульт** в молодом возрасте и у детей: особенности факторов риска и этиологии / О.П. Ковтун, О.А. Львова, В.В. Гусев, А.А. Чарушникова, М.С. Межирицкая // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2011. - № 4. – С. 32-38.
23. **Полиморфизм** генов системы гемостаза в паре «мать-дитя» / Д.А. Баранов, О.А. Львова, Н.Н. Кузнецов, О.П. Пряхина // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова. - 2012. - Приложение 1. – С. 24-25.
24. Структура генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла в паре «мать-дитя» / Д.А. Баранов, Н.Н. Кузнецов, О.П. Ковтун, О.А. Львова, О.П. Пряхина, Ю.А. Патракова, В.Д. Колмогорцева, О.В. Топоркова // Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий: Материалы III Международной научно-практической конференции 31 марта 2012 г. – Екатеринбург: Буки-Веди, 2012. – С. 100 - 103.
25. Аллельные варианты генов гемостаза у пациентов с ишемическим типом инсультов / О.А. Львова, В.В. Гусев, А.А. Костромина, А.Н. Решетова, Е.Е. Курицына // Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий: Материалы III Международной научно-практической конференции 31 марта 2012 г. – Екатеринбург: Буки-Веди, 2012. – С. 153 - 156.
26. **Полиморфизм** генов системы гемостаза и фолатного цикла у новорожденных детей, перенесших критические состояния в периоде неонатальной адаптации / Д.А. Баранов, О.П. Ковтун, Н.Н. Кузнецов, О.А. Львова, О.П. Пряхина, Ю.А. Патракова // Вестник уральской государственной медицинской академии. – 2012. - № 24. - С. 32-33.
27. Lvova, O. The case of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in 11-years old girl [Электронный ресурс] / O. Lvova // Open Medical Institute Case Library. - Режим доступа: [http://www.aaf-online.org/php/member\\_area/onlinecases/uploads/405\\_lvova.swf](http://www.aaf-online.org/php/member_area/onlinecases/uploads/405_lvova.swf)
28. **Значимость** аллельных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у детей с дебютом поражения ЦНС в грудном возрасте / О.А. Львова, О.П. Ковтун, Н.Н. Кузнецов, С.А. Вольхина, Д.А. Баранов, О.П. Пряхина, Ю.В. Зобнина // Пермский медицинский журнал. – 2012. – ТОМ XXIX, № 5. – С. 51-62.

29. Вклад наследственных нарушений гемокоагуляции в формирование перинатального поражения ЦНС тяжелой степени / О.П. Ковтун, Н.Н. Кузнецов, **О.А. Львова**, С.А. Вольхина, Д.А. Баранов, О.П. Пряхина, Ю.В. Зобнина // Системная интеграция в здравоохранении». – 2012. – № 3 (17). – С. 30-39.
30. Структура генетически детерминированных тромбофилий у детей с ишемическим инсультом / **О.А. Львова**, В.В. Гусев, Е.С. Ворошилина, М.Ю. Абилова, А.Н. Решетова, А.А. Костромина, Е.Е. Курицына // Материалы VI-ой Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2013. – С. 215 – 216.
31. **Клинический случай асептического тромбоза венозных мозговых синусов у ребенка 11 лет / О.А. Львова, В.В. Гусев, Е.А. Орлова, А.М. Самцова // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2013. — №1 (53). — С. 68 - 74.**
32. Genes' condition in infants with congenital heart diseases and ischemic stroke/ **O. Lvova**, O. Samarina, O. Kovtun, K. Kazantsev, A. Nesterova, V. Gusev, M. Lezhnina // Cardiology in the Young. – 2013. – vol 23 (suppl 1). – S 98.
33. **Lvova, O.A. Genetically Determined Hemocoagulatory Abnormalities as a Cause of Ischemic Strokes in Children / O.A. Lvova, O.P. Kovtun, D.A. Chegodaev // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2013. - Volume 43, Issue 3. - P. 367-373.**
34. **Львова, О.А. Болезнь Мойя-Мойя - единственная и достаточная причина для острого нарушения мозгового кровообращения? / О.А. Львова, В.В. Гусев, О.П. Ковтун // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2013. - № 1. - С. 50 – 56.**
35. **Hemostasis genes' condition in young slavic patients with ischemic stroke / V.V. Gusev, O.A. Lvova, A.M. Alashev, A.A. Charushnikova, A.V. Mamonova, S.A. Savin, M.Y. Abilova // Cerebrovascular Disease. – 2013. – vol 35 (suppl 3). – P. 459.**
36. Gene's polymorphism of the haemostasis and folic acid cycle's enzymes in infants with family's thrombophilic susceptibility / D. Baranov, O. Kovtun, N. Kuznetsov, **O. Lvova**, V. Shershnev, S. Martirosyan, V. Kolmogortseva // J. Perinat. Med. – 2013. - Volume 41. – Issue s1 (June 2013). – P. 777.
37. Genes' condition in infants with the operated congenital heart diseases and ischemic stroke / **O. Lvova**, A. Nesterova, V. Gusev, E. Voroshilina, E. Partyulova // European Journal of Paediatric Neurology. - 2013. - Volume 17, Supplement 1. – P. S145.
38. The role of thrombophilic and procoagulant genes' polymorphisms in children's stroke with moyamoya disease / **O.A. Lvova**, V.V. Gusev, A.E. Tsoriev, A.A. Golovaneva // European Journal of Paediatric Neurology. - 2013. - Volume 17, Supplement 1. – P. S145-S146.
39. Thrombophilic gene's polymorphisms in children with perinatal brain injury / D.A. Baranov, **O.A. Lvova**, N.N. Kuznetsov, O.P. Kovtun, A.N. Plaxina, V.D. Kolmogortseva // European Journal of Paediatric Neurology. - 2013. - Volume 17, Supplement 1. – P. S24.
40. Clinical and laboratory features of the transient ischemic attacks in children / **O.A. Lvova**, O.P. Kovtun, E.S. Voroshilina, E.A. Orlova, M.Y. Abilova, A.P. Semenova // European Journal of Paediatric Neurology. - 2013. - Volume 17, Supplement 1. – P. S143.
41. **Наследственные прокоагулянтные и протромботические нарушения как ведущий этиологический фактор артериальных ишемических инсультов у детей раннего возраста / О.А. Львова, В.В. Гусев, Н.Н. Кузнецов, Е.С. Ворошилина, Е.А. Партылова, Д.А. Баранов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. - № 9. – С. 13-20.**

42. Молекулярно-генетические предикторы протромботического статуса у детей / Д.А. Баранов, О.П. Ковтун, Н.Н. Кузнецов, О.А. Львова, В.Н. Шершнева, С.В. Мартиросян // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 6 (111). – С. 90-95.
43. Эпидемиология и этиология острых нарушений мозгового кровообращения у детей грудного возраста / О.А. Львова, Н.Н. Кузнецов, В.В. Гусев, Вольхина С.А. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. - № 2. - С. 50–55.
44. Детский ишемический инсульт: вклад полиморфизма генов фолатного цикла и гипергомоцистеинемии / О.А. Львова, Гусев В.В., Ковтун О.П., Гаврилов И.В., Решетова А.Н., Степанова А.Э., Ворошилина Е.С. // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 3, том 28. – С. 34 – 40.
45. Балужева, Т.В. Эффективность применения хондропротекторов при болевом синдроме в плечевом суставе в восстановительном периоде инсульта / Т.В. Балужева, В.В. Гусев, **О.А. Львова** // Русский медицинский журнал. – 2013. - Выпуск «Заболевания костно-мышечной системы», № 21. – С. 1044-1045.
46. К вопросу о динамике двигательных нарушений у больных в острейшем и остром периоде инсульта / В.В. Гусев, **О.А. Львова**, Т.В. Балужева, Н.Н. Ломакина, Н.Б. Шахмаева, О.С. Сырцова // Актуальные аспекты организации и качества медицинской помощи на догоспитальном этапе в условиях работы в системе ОМС: Материалы научно-практической конференции, посвященной 90-летию станции скорой медицинской помощи имени В.Ф. Капиноса. – Екатеринбург, 2013. – С. 348 – 352.
47. Полиморфизм генов системы гемостаза и фолатного цикла / **О.А. Львова**, Д.А. Баранов, В.В. Гусев, О.В. Самарина, Д.А. Чегодаев // Глава 2 в монографии «Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика» под редакцией Ковтун О.П. – Екатеринбург: Изд-во УГМУ Минздрава России, 2013. – С. 29 – 63.
48. Генетическая тромбофилия как междисциплинарная проблема / Н.Н. Кузнецов, А.Ю. Бражников, Д.А. Баранов, **О.А. Львова**, В.В. Гусев, А.В. Спирин, А.Н. Плаксина, Е.А. Партылова // Глава 3. в монографии «Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика» под редакцией Ковтун О.П. – Екатеринбург: Изд-во УГМУ Минздрава России, 2013. – С. 64 – 199.
49. The thrombotic polymorphic gene variants as a risk factor of the acute ischemic stroke in children / D. Baranov, **O. Lvova**, N. Kuznetsov, O. Kovtun, O. Pryahina, V. Shershnev / Book of abstracts and Congress program / 2nd Pan-Slavic Congress of Child Neurology, 23-25 April 2014, Yekaterinburg, Russia (Editor: Olga Lvova). – Yekaterinburg: NVM Printing House, 2014. – P. 57-58.
50. Golovanova, A. The clinical case of recurrent strokes in child with Moya-Moya disease and inherited thrombophilia / A. Golovanova, **O. Lvova** / Book of abstracts and Congress program / 2nd Pan-Slavic Congress of Child Neurology, 23-25 April 2014, Yekaterinburg, Russia (Editor: Olga Lvova). – Yekaterinburg: NVM Printing House, 2014. – P. 82-83.
51. A case report of cerebral venous sinus thrombosis in a six-year-old child with homocystinuria / E.A. Orlova, S.D. Kovalenko, **O.A. Lvova**, N.V. Nikitina, A.U. Brazhnikov // European Journal of Paediatric Neurology, Nov-2014. - Volume 18, Issue 6 – P. 818-819.
52. The possible role of pro-thrombotic genes' polymorphisms for AIS in infants with the operated congenital heart diseases / **O.A. Lvova**, V.V. Gusev, K.B. Kazantsev, A.U. Nesterova, A.I. Svalov, E.A. Partyulova // Cerebrovascular Disease, 2014. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. 19.

53. **Inherited thrombophilia as a risk factor for transient ischemic attack in children / O.A. Lvova, V.V. Gusev, M.Y. Lukashchuk, E.A. Orlova // Cerebrovascular Disease, 2014. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. 674-675.**
54. **Шалькевич, Л.В. Судорожные состояния как проявление дебюта острых нарушений мозгового кровообращения у детей / Л.В. Шалькевич, О.А. Львова, А.Н. Дронь // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. - Том 6, №3. – С. 30-37.**
55. **Львова, О.А. Эпидемиологическая характеристика острых нарушений мозгового кровообращения в детском возрасте (первый опыт создания регистра) / О.А. Львова, В.В. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. – Том 114, № 8. – С. 384-385.**
56. **Постинсультный болевой синдром: к вопросу об эффективности локальных инъекций НПВС / Т.В. Балудева, В.В. Гусев, В.А. Широков, О.А. Львова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. – Том 114, № 8. – С. 103-104.**
57. **Львова, О.А. Место дезагрегантов в системе вторичной профилактики ишемического инсульта у детей и молодых больных / О.А. Львова, В.В. Гусев // Фарматека. - 2014. – № 13. - С. 26-30.**
58. **Клинические рекомендации по диагностике и лечению инсультов у детей / В.П. Зыков, И.Б. Комарова, Е.Н. Дьяконова, В.И. Гузева, О.А. Львова / В кн. «Детская неврология» Вып. 2: Клинические рекомендации. – Москва: ООО «МК», 2014. – С. 54 – 120.**
59. **Gusev, V. Dyslipidemia as the possible risk factor for arterial ischemic stroke in young / V. Gusev, O. Lvova, M. Votty // International Journal of Stroke. – 2015. – Vol. 10 (Suppl. 2). – P. 246.**
60. **Факторы семейного, анте- и перинатального анамнеза в прогнозировании развития инсульта у детей / О.А. Львова, Л.В. Шалькевич, А.Н. Тырсин, Н.Н. Кузнецов, О.П. Ковтун // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. - № 1. – С. 58 – 65.**
61. **Seizures persistence's prognosis in children with arterial ischemic stroke / L. Shalkevich, O. Lvova, M. Lukashchuk, A. Dolmatova, A.Kudlatch // European Journal of Paediatric Neurology. - 2015. - Volume 19, Supplement 1. - P. S151.**
62. **The diagnostic value of thrombophilic genes' polymorphisms in children with transient ischemic attack / O. Lvova, V. Gusev, E. Orlova, M. Lukashchuk // European Journal of Paediatric Neurology. - 2015. - Volume 19, Supplement 1. - P. S43.**
63. **Dyslipidemia as the possible risk factor for arterial ischemic stroke in children / O. Lvova, I. Gavrilov, I. Astryuhina, Y. Kuznetsov, O. Kenzina // European Journal of Paediatric Neurology 2015. - Volume 19, Supplement 1. - P. S151.**
64. **Клинико-лабораторная характеристика исходов и критерии прогноза инвалидности у детей, перенесших геморрагический инсульт / О.А. Львова, В.В. Гусев, А.Н. Тырсин, А.Ю. Бражников, Л.В. Шалькевич // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2015. — №2(62). — С. 37-44.**
65. **Клинико-лабораторная характеристика транзиторных ишемических атак, дебютирующих в детском и молодом возрасте / Е.А. Орлова, О.А. Львова, В.В. Гусев, К.И. Черешнев, И.В. Гаврилов, М.Ю. Лукашук, И.И. Астрыхина, О.И. Кензина, Е.И. Кузнецов // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2015. – выпуск 4 (31). – С. 56 – 59.**

66. Медицинская реабилитация детей с наиболее распространенными заболеваниями (методические рекомендации) / Л.В. Рожкова, В.Р. Липина, **О.А. Львова**, А.В. Сулимов, Н.Т. Токаренко, С.П. Хохлова, О.П. Шеина, О.Ю. Аверьянов, Л.А. Андросова, Н.В. Батюкова – Екатеринбург: ООО Изд-во «Раритет», 2015. – 139 с.
67. Baranov, D. The possible role of mothers' thrombophilic predisposition as a risk factor mental and motor delay in toddlers /D. Baranov, **O. Lvova**// European Psychiatry. – March 2016. – Vol.33. – P. 436.
68. Клинические проявления дебюта и проблемы диагностики болезни мойя-мойя в детском возрасте / **О.А. Львова**, И.В. Жевнеронок, Л.В. Шалькевич, Т.С. Прусакова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2016. - № 1. – С. 10-17.
69. Болевой синдром – раннее проявление болезни Фабри: новые скрининговые опросники / А.Б. Данилов, А.Б. Данилов, Н.Н. Спирин, О.В. Курушина, Л.И. Волкова, В.В. Гусев, Ю.В. Каракулова, М.А. Иошкина, В.А. Бределев, М.Л. Чухловина, Л.А. Цукурова, Ю.Н. Васильев, М.А. Швецова, **О.А. Львова**, С.В. Прокопенко// Manage Pain. –2016. - № 2. – 49 – 53.
70. Транзиторные ишемические атаки, дебютирующие в детском и молодом возрасте: факторы риска и подходы к терапии / **О.А. Львова**, Е.А. Орлова, И.В. Гаврилов, В.В. Гусев, Е.А. Партылова, К.И. Черешнев, М.Ю. Лукашук, И.И. Астриухина, О.И. Кензина // Уральский медицинский журнал. – 2016. - № 4(137). – С. 35-40.
71. Предикторы формирования эпилепсии у перенесших ишемический инсульт детей / **О.А. Львова**, Л.В. Шалькевич, А.Н. Дронь, М.Ю. Лукашук, Е.А. Орлова, В.В. Гусев, Е.В. Сулейманова, А.В. Сулимов, А.И. Кудлач // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. - № 116(8). – С. 4-8.
72. Инсульты у детей / В.П. Зыков, И.Б. Комарова, Е.Н. Дьяконова, В.И. Гузева, **О.А. Львова** / В кн. «Федеральное руководство по детской неврологии» под ред. профессора Гузевой В.И. – Москва: ООО «МК», 2016. – С. 323 - 360.
73. Lvova, O. The possible role of thrombophilic single nucleotide polymorphisms as a risk factor for acute ischemic stroke in toddlers / **O. Lvova**, D. Baranov, V. Gusev // European Stroke Journal. - May 2016. - 1 (1 suppl). – P. 171.
74. Thrombophilic genes' combinations as the risk factors for paediatric transient ischemic attack / **O. Lvova**, V. Gusev, E. Orlova, M. Lukashuk // European Stroke Journal. - May 2016. - 1 (1 suppl). – P. 171-172.
75. Epilepsy risk prognosis in children with arterial ischemic stroke / **O. Lvova**, M. Lukashchuk, L. Shalkevich, V. Gusev, A. Dron, A. Sulimov, E. Orlova// European Stroke Journal. - May 2016. - 1 (1 suppl). – P. 148.
76. Gusev, V. Clinical case of Fabry disease: detection following the stroke / V. Gusev, **O. Lvova**, A. Tsoriev // European Stroke Journal. - May 2016. - 1 (1 suppl) – P. 148-150.
77. **Lvova, O. Mental and motor delay in toddlers: the possible role of mothers' thrombophilic predisposition / O. Lvova, S. Kiselev, D. Baranov // International Journal of Psychophysiology. – October 2016. – Vol. 108. – P. 156-157.**
78. **Львова, О.А. Клинико-лабораторные критерии ранней диагностики ишемического инсульта у детей / О.А. Львова, О.П. Ковтун // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. - № 4. – С. 10-15.**



## ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ

1. Способ диагностики эпилепсии у детей после однократного припадка: заявка на патент № а20140648: МПК А61В5/0476 (2006.1) / Л.В. Шалькевич, Е.Е. Шарко, **О.А. Львова**; заявитель ГУО «Белорусская академия последипломного образования». – Заявл. 28.11.2014, приоритетная справка 30.06.2016.
2. Способ прогнозирования инвалидности у детей с ишемическим инсультом: заявка на патент № 2016127314 / **О.А. Львова**, В.В. Гусев, А.Н. Тырсин, Л.В. Шалькевич; заявитель ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. – Приоритетная справка 06.07.2016.
3. Способ дифференцированного прогнозирования ишемического и геморрагического типа инсульта у ребенка: заявка на патент № а20140674: МПК G01N 33/53 (2006.1) / Л.В. Шалькевич, **О.А. Львова**, А.Н. Тырсин, В.В. Гусев; заявители Л.В. Шалькевич, **О.А. Львова**, А.Н. Тырсин, В.В. Гусев // Официальный бюллетень. 2016. - № 4. – С. 64. – Заявл. 12.05.2014, приоритетная справка 30.08.2016.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат;  
 АТ – препараты антиромботического действия;  
 АТ III – антиромбин III;  
 АФС – антифосфолипидный синдром;  
 ДИ - доверительный интервал;  
 ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота;  
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких;  
 ИИ – ишемический инсульт;  
 ИПИ – интегративный прогностический индекс;  
 КА – индекс атерогенности;  
 КТ – компьютерная томография;  
 КФ - критерий Фишера;  
 ЛПВП - липопротеиды высокой плотности;  
 ЛПНП - липопротеиды низкой плотности;  
 МАРС – малые аномалии развития сердца;  
 МНО – международное нормализованное отношение;  
 МРА – магниторезонансная ангиография;  
 МРТ – магниторезонансная томография;  
 МСЭ - медико-социальная экспертиза;  
 НАБИ – национальная ассоциация по борьбе с инсультами;  
 НПК – научно-практическая конференция;  
 НСГ – нейросонография;  
 ОАК – общий анализ крови;  
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;  
 ОПН – отделение патологии новорожденных;  
 ОР – относительный риск;  
 ОУ – программа общего усовершенствования;  
 ОШ – отношение шансов;  
 ПИТ – пост интенсивной терапии;  
 ПИЭ – постишемическая эпилепсия;  
 ПЦР - полимеразная цепная реакция;

РАМН – Российская академия медицинских наук;  
РАО – отделение реанимационно-анестезиологическое;  
РТС – регуляторы тонуса сосудов;  
РФФИ – Российский фонд фундаментальных исследований;  
РЦОН – резидуальная церебральная органическая недостаточность;  
СВУЗРП – синдром внутриутробной задержки развития плода;  
СВД – синдром вегетативной дисрегуляции;  
ТГ – триглицериды;  
ТИА – транзиторная ишемическая атака;  
ТК УЗДГ – транскраниальная ультразвуковая доплерография;  
ТМС – тандемная масс-спектрометрия;  
ТУ – программа тематического усовершенствования;  
ТЭГ – данные тромбоэластографии;  
УЗДГ – ультразвуковая доплерография;  
ФФЦ – ферменты фолатного цикла;  
ХС – холестерин;  
ХФПН - хроническая фето-плацентарная недостаточность;  
ЦНС – центральная нервная система;  
ЧН – черепные нервы;  
ЭКГ – электрокардиография;  
Эхо-КГ – эхо-кардиография;  
ЭЭГ – электроэнцефалография;  
АНА/ASA – American Heart and Stroke Association;  
AIS - arterial ischemic stroke;  
ASPI test – тест агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой;  
CADASIL - Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy;  
CARASIL - Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy;  
FAST – Face, Arm, Speech, Time Scale;  
MELAS - Mitochondrial Encephalomyopathy; Lactic Acidosis; and Stroke-like episodes;  
SNP - single nucleotide polymorphism;

ЛЬВОВА  
ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

ИШЕМИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ И ТРАНЗИТОРНЫЕ  
ИШЕМИЧЕСКИЕ АТАКИ У ДЕТЕЙ:  
КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ,  
ТАКТИКА ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета  
Д 208.102.03 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от «15» марта 2017г.

