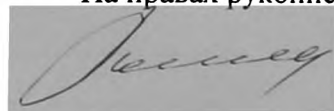


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи



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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
д-р мед.наук, проф., член-корр.т РАН
КОВТУН Ольга Петровна

Екатеринбург – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1. Эпидемиологические сведения.....	19
1.2. Подходы к классификации.....	23
1.3. Факторы риска и этиология.....	24
1.4. Клинические признаки и подходы к диагностике.....	32
1.5. Подходы к терапии и вторичной профилактике.....	35
1.6. Варианты исходов, возможность прогнозирования.....	40
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
Глава 3. АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ТРАНЗИТОРНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ АТАК У ДЕТЕЙ.....	58
3.1. Эпидемиологические характеристики группы пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения.....	58
3.2. Семейные и перинатальные факторы риска у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения.....	61
3.3. Клиническая картина острого нарушения мозгового кровообращения у детей в остром периоде болезни.....	69
3.4. Результаты лабораторного и инструментального обследования детей в остром периоде болезни.....	83
3.5. Патогенетическая и симптоматическая терапия на этапе стационара и острого периода заболевания.....	94
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ И ИХ РОДИТЕЛЕЙ.....	101
4.1. Количественные характеристики носительства полиморфизмов генов протромботического и прокоагулянтного спектра у обследованных детей	102
4.2. Качественная характеристика полиморфизмов генов	

протромботического и прокоагулянтного спектра у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения.....	109
4.3. Способы прогнозирования острых нарушений мозгового кровообращения на основе протромботических ген-генных комбинаций.....	119
4.4. Клиническая значимость носительства полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла и гипергомоцистеинемии у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения	124
4.5. Данные молекулярно-генетического обследования матерей как факторы риска острых нарушений мозгового кровообращения ишемического типа у детей.....	138
Глава 5. ИСХОДЫ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА	145
5.1. Оценка состояния детей в восстановительном периоде и периоде остаточных явлений.....	145
5.2. Исходы острых нарушений мозгового кровообращения у детей и определение патогенетических вариантов болезни	154
5.3. Подходы к прогнозированию формирования инвалидности у детей с ишемическим инсультом	170
5.3.1. Прогнозирование стойкого неврологического дефицита у детей после перенесенного ишемического инсульта	170
5.3.2. Клинико-инструментальные предикторы формирования эпилепсии у детей, перенесших ишемический инсульт.....	180
5.4. Подходы к назначению вторичной профилактики и оценка ее эффективности у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения ишемического типа.....	186
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	194
ВЫВОДЫ.....	219
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	221
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	223
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	227

ВВЕДЕНИЕ

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. Верификация модифицируемых и немодифицируемых факторов риска мультифакторной патологии составляет основу стратегии оказания помощи, разработки мер первичной и вторичной профилактики, а также управления медико-статистическими показателями в большинстве стран мира.

Особое место в структуре мультифакторной патологии занимает острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Однако 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].

Из года в год растет число публикаций на эту тему за рубежом, впервые за последние три года в программе European Stroke Organization Congress появились образовательные семинары и тематические секции (Ницца, 2014; Глазго, 2015; Барселона, 2016). В то же время, практические руководства, аккумулирующие результаты научных исследований и позволяющие принимать клинические решения, практически отсутствуют или обновляются крайне редко. В настоящее время специалисты американского континента ориентируются на Management 2008 года, Европы – на Guideline 2011 года, где информация часто базируется на результатах обследования небольших групп пациентов, рекомендации не поднимаются выше IIb уровня доказательности в связи с

немногочисленностью наблюдений и разнородностью групп, доступных для обзора и обобщения.

В странах, где нет «инсультного» педиатрического опинион-лидера (opinion leader), врачи-неврологи, как правило, механически переносят подходы к диагностике, терапии и профилактике инсультов у взрослых в детскую и подростковую практику либо выбирают тактику сопровождения в соответствии со своей информированностью.

Отсутствие единых, стандартизованных международных рекомендаций или руководств ведет к ограничению выбора тактики лечения и профилактики пациентов с ОНМК у детей. Низкая осведомленность неврологов педиатрического профиля о проблеме ишемических инсультов (ИИ) и транзиторных ишемических атак (ТИА) нередко приводит к трудностям в диагностике и неадекватной терапии у пациентов детского возраста, а, следовательно, - к несвоевременной и недостаточной оказанной помощи [Зыков В.П., 2008; Kirkham F., 2011; Mallick A.A., 2014].

Группы специалистов в отдельных исследованиях пытались выделить в качестве первопричины инсультов и 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 все проведенные исследования были сосредоточены на уточнении роли отдельных состояний в качестве факторов риска и определялись специализацией исследовательской группы (инфекционисты, ревматологи, генетики и т.д.). Малочисленность оцениваемой выборки 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]. Есть основания полагать, что степень риска при носительстве протромботических и прокоагулянтных полиморфизмов у детей и взрослых различается в соответствии с возрастом, этнической, географической принадлежностью 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 и инсульта, однако ассоциации различных полиморфизмов генов-кандидатов ОНМК у детей и в молодом возрасте системно не изучены. Выявление генов - кандидатов, объединение их в генные сети, имеющие высокую прогностическую ценность, остается одной из приоритетных задач для исследователей этой проблемы. Трактовка механизмов фенотипической реализации отдельных полиморфных генов, генных сетей трудна, поскольку не всегда имеет прямые клинические, биохимические и гемостазиологические маркеры.

За последние 10 лет было проведено несколько попыток обобщения данных относительно причин, факторов риска, патогенетических вариантов и периодов течения болезни, однако это не привело к созданию общепризнанной классификации ОНМК у детей. В настоящее время ряд специалистов предлагают выделять патогенетические типы ишемического инсульта: тромботический (и/или гемореологический), эмболический, гемодинамический и метаболический [Роач Е.С., 2008; Testai F.D., 2010; Vastagh I., 2011; Goodfellow J.A., 2012; Bernard T.J., 2012]. Общепризнанным является деление инсульта 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 так и не сложилось единого мнения, могут ли перивентрикулярная ишемия, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния в качестве морфологического субстрата перинатального поражения центральной нервной системы у младенцев

считаться эквивалентами ишемических или геморрагических типов ОНМК [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 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].

Таким образом, единого алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики ОНМК в детском возрасте не существует, вариативность и многочисленность причин ИИ и ТИА в комплексе со спецификой клинических симптомов в дебюте заболевания значительно затрудняют диагностический поиск. В тоже время, своевременное распознавание инсульта или ТИА, установление комплекса факторов риска и патогенетического типа ОНМК необходимы, они определяют направление медикаментозной коррекции, систему мер профилактики и прогноз болезни.

В отличие от «золотого стандарта» оказания помощи в типичном для ИИ возраста, технология тромболиза 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, 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 РФ эта установка не имеет применения, утвержденного «детского» протокола или стандарта не

существует. Препараты нейрометаболической, нейротрофической и антиоксидантной направленности многие десятилетия эмпирически применяются практическими врачами при лечении ОНМК у детей на территории России и стран СНГ, однако доказательной базы для их системного применения недостаточно. В то же время, ситуация с вторичной профилактикой тромботических событий у детей остается практически нерешенной, в том числе вследствие запрета на применение антиагрегантов и антикоагулянтов в этом возрасте [Регистр Лекарственных Средств, 2016]. При этом уровень рецидивирования тромботических событий у детей достигает 42%, в том числе в связи с низкой распознаваемостью ОНМК и недостаточно полной верификацией факторов риска [Kirkham F.J., 2002; Ganesan V., 2003 и 2006; Fullerton H.J., 2007; Rodan L., 2012]. Мнение ведущих специалистов, занимающихся проблемой ИИ, 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.

Данные по течению восстановительного периода инсультов в детском возрасте и вариантах исходов в мировой литературе представлены в малочисленных публикациях, практически не используется проспективный или лонгитюдный подходы к наблюдению за пациентами, группы динамического наблюдения, как правило, малочисленны (20-40 человек). Известно, что в отдаленном периоде ОНМК примерно половина детей формирует симптоматическую эпилепсию, стойкий неврологический дефицит - 61-76% пациентов, а полная компенсация утраченных функций наступает только у 6-27% больных [Ganesan V., 2000; Steinlin M., 2004; Gout

А., 2005; Lee J.C., 2009; Roach E.S., 2012; Hsu C.J., 2014]. Изучены некоторые предикторы неблагоприятного прогноза исхода болезни: количество факторов риска, приведших к болезни, повторяющиеся судороги в остром периоде болезни, повреждение более 10% мозговой ткани, двусторонняя локализация инфаркта [De Schryver E.L., 2000; Delsing B.J., 2001; Kirton A., 2008; Tham E.H., 2009], однако достоверных и ранних предикторов исходов ОНМК у детей не представлены в доступной литературе.

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 вышеперечисленное 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.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

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 возрастала 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 персонализированные 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 разработаны четыре прогностических 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.

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 в практику

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. Екатеринбурга.

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 работы

Работа представлена на следующих международных конференциях: 18th World Congress of Psychophysiology (Куба, август 2016); 24th 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 (Екатеринбург, 2014; 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 следующих российских конференциях: Межрегиональная НПК «Актуальные вопросы детской неврологии и реабилитации» (г. Новосибирск, 2016), Первая Московская Городская НПК «Современные методы диагностики и лечения цереброваскулярной патологии и инсультов у детей» (г. Москва, 2015 г.), НПК с международным участием «Практические аспекты ведения неврологических больных» (г.Калуга, 2015, 2014, 2013, 2012 г.г.), III Российский международный конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт» (под эгидой НАБИ, г. Казань, 2014 г.); Областная НПК «Успехи и проблемы ангионеврологии Среднего Урала» (г. Екатеринбург, 2014 г.), Краевая НПК «Цереброваскулярная патология у детей» (г. Барнаул, 2014г.), Окружная НПК «Актуальные вопросы детской неврологии» (г. Нижневартовск, 2013, 2014, 2015 г.г.), Областная НПК «Актуальные вопросы ангионеврологии» (г. Омск, 2014; г. Тюмень 2015; г. Челябинск, 2015; г. Пермь 2016), 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.), Межрегиональная НПК «Современные подходы к лечению сосудистых и токсических повреждений мозга у детей» (г. Оренбург, 2013 г.), Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения. Контраверсии повседневной жизни» (Екатеринбург, 2013 г.), XX Российский национальный Конгресс «Человек и лекарство» (г. Москва, 2013 г.), Всероссийская НПК Современный подход к диагностике и реабилитации болезней нервной системы у детей» (г. Челябинск, 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Актуальность изучения проблемы острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у детей обусловлена как высоким уровнем смертности и значительной склонностью к рецидивирующему течению заболевания, так и частым формированием инвалидизирующих последствий [170]. Низкая информированность и «инсультная» настороженность врачей-неврологов педиатрического профиля об особенностях дебюта и течения ОНМК нередко приводит к трудностям диагностики, что влечет несвоевременную и в недостаточном объеме оказанную помощь.

Необходимость всестороннего изучения проблемы острых цереброваскулярных катастроф у детей назрела давно. Отсутствие единых, стандартизованных, международных рекомендаций или руководств влечет за собой сложности выработки единой тактики лечения и профилактики в указанной когорте пациентов. «Существует достаточно много возрастных различий в причинах, проявлениях и ответах на лечение у пациентов с инсультом, и поэтому мы должны быть осторожны, пытаясь применить наше знание этой проблемы у взрослых к детям с острым нарушением мозгового кровообращения», - отмечают авторы «Management of Stroke in Infants and Children» - издания, выпущенного группой специалистов в 2008г. [219]. По существу, практические врачи за рубежом могут ориентироваться только на два руководства: указанное выше американское и европейское «Stroke and cerebrovascular disease in childhood», опубликованное в 2011г. в Лондоне [105]. В этих изданиях обобщена вся существенная информация в отношении инсультов у детей, однако выводы и рекомендации носят осторожный или предположительный характер в связи с немногочисленностью наблюдений и разнородностью групп, включенных в обзоры. В российском же педиатрическом сообществе врачи-неврологи, как правило, механически переносят подходы к диагностике, терапии и профилактике инсультов у взрослых в детскую и подростковую практику.

1.1. Эпидемиологические сведения

Очевидна востребованность эпидемиологического компонента изучения этой проблемы. До настоящего времени большинство публикаций содержат сведения по распространенности ОНМК, ограниченные пределами одного региона, штата, в лучшем случае – страны [68, 160, 183, 181, 208].

Первый опыт оценки заболеваемости ОНМК у детей (оцениваемый возраст до 14 лет), представленный в работе американских исследователей, показал 2,52 случая на 100 тыс. детского населения в год (Schoenberg BS et al., 1978). В последующие годы были получены результаты нескольких эпидемиологических, в том числе мультицентровых исследований, касающиеся частоты встречаемости инсультов у детей, в большинстве из них фигурирует значение 2-3 на 100 тыс. в год [75, 123, 181, 198].

В доступных источниках литературы прослеживается как нарастание заболеваемости в течение последних 30 лет, так и существенный разброс этих показателей в разных странах при относительной однородности исследуемой группы. Так, настоящий показатель заболеваемости детским инсультом в США сохраняется на уровне 2-3 случая 100 тыс. популяции детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет в год, в то время как во Франции показатель составляет 13, Арабских Эмиратах – 26 на 100 тыс. детского населения в год. Как полагают, нарастание частоты регистрации и заболеваемости у детей, которое отмечается в последние десятилетия, скорее всего, связаны с большей доступностью и повышением чувствительности методик инструментальной и лабораторной диагностики. Кроме того, может иметь значение существенное снижение показателей смертности с одновременным ростом выживаемости пациентов, которые имеют ОНМК и факторы риска, сопряженные с развитием инсультов в детском возрасте [136, 159, 185].

Известно, что инсульт может развиваться на всех без исключения этапах детства, что подтверждают данные многочисленных эпидемиологических исследований. При этом большинство исследователей указывают на наиболее уязвимые с точки зрения риска первого эпизода ОНМК периоды – это неонатальный и подростковый [124, 136, 140, 154, 160]. Так, до 40% всех случаев инсульта приходится на возраст до года, среди новорожденных инсульты развиваются у одного из 4000 живых доношенных [124, 140, 154]. По данным ряда авторов, инсульты чаще встречаются при рождении и в течение первого года жизни (например, заболеваемость детей до 1 года в США составляет 7,8 случая на 100 тыс. популяции в год), а в возрасте до 5 лет их частота больше, чем у детей 5-14 лет [4]. В одном из исследований отмечена зависимость частоты регистрации ОНМК от гестационного возраста - 24,7 случая на 100 тыс. новорожденных, родившихся в срок более 31-й недели, и около 28,6 случая – до 31-й недели гестационного возраста [124, 154, 185].

Интересна продолжающаяся полемика по поводу изменений в церебральных структурах у младенцев в перинатальном периоде, выявляемых методом нейросонографии. В отечественном научном сообществе так и не сложилось единого мнения, могут ли перивентрикулярная ишемия, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния в качестве морфологического субстрата перинатального поражения нервной системы у младенцев считаться эквивалентами ишемических или геморрагических типов ОНМК (по аналогии с взрослыми пациентами). Авторы зарубежных клинических руководств по диагностике и лечению инсульта указывают, что исключали младенцев с такими очагами из анализируемых источников литературы [46, 170, 185, 206, 219]. По приводимым эпидемиологическим показателям также становится очевидным, что исследователи не включали пациентов с перинатальной энцефалопатией в сферу своего рассмотрения.

В рамках обсуждения этой проблемы предложен новый подход в классификации инсультов у детей (до этого принципиально не отличавшейся от принятой в неврологической практике): перинатальный – при развитии заболевания между 28-й неделей гестационного возраста и 1-м месяцем жизни; фетальный (пренатальный, внутриутробный) – до рождения ребенка; детский – в возрасте от 1 месяца до 18 лет [41]. В связи с тем, что своевременная диагностика перинатального и фетального типов инсультов крайне затруднена и, как правило, верификация его происходит ретроспективно по результатам КТ/МРТ головного мозга, таких пациентов пытаются объединить в отдельную группу, а в последние годы в употребление специалистов вошел термин presumed perinatal stroke (PPS) [89, 130, 170].

По результатам нескольких эпидемиологических исследований показано некоторое преобладание мальчиков, представителей негроидной расы [123, 140, 141, 160, 181, 198].

В настоящее время соотношение встречаемости различных типов инсультов в неврологической практике у детей остается дискутабельным, и у большинства авторов не сформировалось единого мнения по этой проблеме. По всей видимости, преобладание ишемического или геморрагического типа ОНМК в каждом новом исследовании обусловлено профилем специализации и типом оказания помощи в лечебно-профилактическом учреждении. Так, заболеваемость детским геморрагическим инсультом в возрасте от 1 месяца до 18 лет варьирует 1,5 до 5,1 (в среднем – 2,9), ишемическим - от 0,6 до 7,9 случая на 100 тыс. населения в год. При этом показатель у новорожденных существенно выше: 6,7 и 17,8 на 100 тыс. населения в год для геморрагических и ишемических соответственно [68, 124, 136].

Показатели летальности и смертности пациентов молодого и детского возраста от острых церебральных катастроф наиболее изучены в США. В этом регионе смертность от детского инсульта составляет 0,09 случая на 100 тыс. детского населения в год или 10-26% от общей смертности в

педиатрических неврологических отделениях [103, 160, 198, 201]. Отмечена тенденция к снижению этих показателей с возрастом: на каждый миллион детей в возрасте до 5 лет приходится 15, а в возрасте 5-14 лет — 7 смертей от цереброваскулярных болезней ежегодно [4, 201]. Показано, что смертность выше среди мальчиков (соотношение между полами составляет примерно 1,5:1), и детей негроидной расы, а также при геморрагическом инсульте - до 29% [141, 154].

Летальный исход обычно наступает в ранний восстановительный период, который считается наиболее опасным для возникновения повторных острых сосудистых эпизодов и смерти пациента. Такие показатели у детей с ОНМК в целом сопоставимы со статистическими данными у взрослых. Однако уровень смертности в 10% может быть расценен как беспрецедентно высокий для педиатрической практики, что позволяет вывести инсульты в данной возрастной группе на лидирующие позиции среди urgentных патологий, угрожаемых по фатальному нарушению витальных функций.

Средний риск повторного инсульта в популяции больных составляет около 20%, при этом у детей с одним доказанным фактором риска он находится в пределах 8%, при сочетании двух факторов и более - неуклонно нарастает и доходит до 42% [81, 182, 198,]. Полагают, что, как и для смертности, наиболее возможной фазой болезни для повторения ОНМК становится восстановительный период [183]. Однако в дальнейшем риск рецидива острой цереброваскулярной катастрофы не становится меньше. Так, Vijeve Ganesan и коллеги (2006г.) показали, что после первого эпизода ОНМК, произошедшего в возрасте от 21 дня до 19 лет, через пять лет только 59% пациентов не имели повторного инсульта. При этом у каждого шестого больного отмечены изменения по результатам нейровизуализации при отсутствии клинических проявлений. Вероятность регистрации повторного инсульта при нейровизуализации увеличивалась в 2,78 раза при билатеральном поражении по сравнению с монолатеральным. По данным мультивариационного анализа, проведенного в этом исследовании, риск

рецидива инсульта повышался при низкой массе тела при рождении и при генетической предрасположенности к тромбоэмболии - в 3,26 раз. У детей с ранее зафиксированной транзиторной ишемической атакой вероятность возрастала в 5,48, с иммунодефицитом - в 20,91 раз. Уровень лейкоцитов также напрямую коррелировал с частотой повторного ИИ. Риск рецидивирования наиболее вероятен при выявлении болезни Мойя-Мойя, всех вариантов васкулитов и дисплазий сосудов головного мозга, гомозиготного состояния по метилентетрагидрофолатредуктазе, а также у детей с повышенным уровнем гомоцистеина в крови, с антифосфолипидными антителами, пороками сердца и лимфопенией [12, 17, 68, 125, 159, 182, 183, 199].

1.2. Подходы к классификации

Общепринятой и признанной всеми специалистами классификации ОНМК у детей не существует. Выше нами приведена классификация, учитывающая возраст, на который пришелся дебют инсульта. В периодизации самой болезни отечественные специалисты предпочитают опираться на временные рамки, сформированные во взрослой практике [9]. Группы экспертов предпринимают попытки предложить патогенетические варианты классификации ИИ, однако дальше обсуждений на конгрессах или в прессе они не продвигаются. Так, предлагают анатомическую классификацию CASCADE (Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation) [216], учитывающую локализацию и/или источник тромбоза/эмболии артерий головного мозга (мелкие церебральные артерии, крупные церебральные артерии, аорта и артерии шеи, сердце). Разработка классификации CASCADE имела целью создать аналог TOAST, принятый во взрослой практике, что практически удалось [106]. Однако, критерии, приведенные в ней трудно или фактически не выполнимы: например, они подразумевают гистологическое подтверждение изменений в церебральных

сосудах. Также существенным недостатком данной классификации считается игнорирование в ней эмболического варианта ИИ и тромбофильных состояний.

С целью объективизации тяжести клинических проявлений ОНМК, оценки динамики неврологического дефицита в остром и восстановительных периодах инсульта используют шкалу PedNIHSS (Педиатрическая шкала инсульта национального института здоровья США), которая показала свою сопоставимость со шкалой NIHSS [84, 120]. В периоде остаточных явлений американские исследователи применяют шкалу PSOM (Pediatric Stroke Outcome Measure, оценка исхода педиатрического инсульта) [162, 205]. Указанные шкалы достаточно объемны, но не сложны для заполнения, могут быть автоматизированы и введены в стандарт обследования больных. Препятствием для их внедрения на территории РФ является необходимость отдельного курса обучения специалистов самой методике, а также необходимость проведения процесса валидации оценочно-измерительных шкал.

1.3. Факторы риска и этиология

Систематизация причин и факторов риска, которые могут реализоваться в виде ИИ и/или ТИА, привела к группировке их на состояния, нозологические единицы и синдромы, которые сопровождают тромботический, эмболический, гемодинамический, гемореологический и лакунарный патогенетические варианты ИИ. В отличие от пожилого возраста у детей выделяют метаболический тип инсульта при синдроме MELAS, болезнях Фабри и Лея, а также заболевания, которые могут проявляться ишемическим или геморрагическим инсультом (либо их трансформацией) [4, 10, 11, 148, 155, 202].

Общепринятой в ангионеврологии считается закономерность, согласно которой нарастание количества этиологических факторов обратно

пропорционально возрасту пациента. В отличие от взрослых, у которых основными причинами инсультов являются артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов, этиология ОНМК ишемического типа у детей отличается существенным разнообразием. Известно, что список состояний, которые могут привести к ишемии мозговой ткани в возрасте до 45 лет, включает более 70 нозологических единиц. Одна из попыток систематизации такого числа факторов риска приведена в таблице 1. Кроме того, для ишемических инсультов (ИИ) в детском возрасте характерно сочетание нескольких факторов риска [75, 115, 130, 140, 181, 198].

Таблица 1

Факторы риска артериального ишемического инсульта у детей [216]

Факторы риска	Примеры
Генетически обусловленная васкулопатия	синдром PHACES, синдром Williams, трисомия 21, нейрофиброматоз, синдром Alagille, серповидно-клеточная анемия
Инфекции	ветряная оспа, менингит, васкулопатия, вызванная ВИЧ
Гематологически/тромботические факторы	гемоглобинопатия, антифосфолипидный синдром, врожденный дефицит коагуляционных регуляторных белков (протеина С, протеина S, антитромбина III), мутации фактора V лейдена и протромбина, гипергомоцистеинемия, состояния, сопровождающиеся потерей белка (энтеропатия, гепатопатия, нефропатия), анемия
Воспаление	идиопатическое (первичный васкулит ЦНС), системные аутоиммунные заболевания (например, системная красная волчанка)
Генетически-метаболические факторы	митохондриальная цитопатия
Интоксикация	L-аспарагиназа, лекарственная зависимость, лучевая терапия
Пролонгированный вазоспазм	обратимые вазоспастические синдромы

В иностранной литературе приводится довольно полный перечень болезней и синдромов, которые сопряжены с риском церебральной ишемии в детском, подростковом и молодом возрасте. Мультифакторность и разнообразие этиологии подразумевает широкий круг специалистов, которые должны иметь «инсультную» настороженность в своей повседневной практике.

Болезни сердца (врожденные и приобретенные) - это один из наиболее значимых факторов риска, составляющий примерно 20%-30% от причин ишемических инсультов детского возраста [198]. В патогенезе кардиоэмболического варианта ИИ имеет значение сочетание эмболий из левых отделов сердца (или парадоксальная эмболия при сбросе крови справа налево) и декомпенсации сердечной деятельности [4, 22, 30, 158]. Описаны случаи парадоксальной эмболии в сосуды головного мозга у детей и лиц молодого возраста на фоне дефекта межпредсердной перегородки, открытого овального окна, при артериовенозных мальформациях сосудов легких, нейрокожных синдромах [219].

В контексте рассматриваемой проблемы вновь привлекли внимание малые аномалии развития сердца. У лиц с неясной этиологией ИИ рекомендуют в первую очередь исключать открытое овальное окно, пролапс митрального клапана и аневризму предсердной перегородки в качестве источников скрытой или парадоксальной эмболии [22, 62, 86, 158,]. В тоже время, нарушения ритма сердца (по аналогии со взрослыми больными) считают очень редкой причиной инсультов в детском и молодом возрасте, которую все же стоит иметь в виду при наличии у ребенка гипертиреоза, ревматических пороков сердца, после оперативных вмешательств и в структуре синдрома Кирнса-Сейра. Кардиомиопатия как проявление системных заболеваний встречается при врожденных миопатиях (Дюшенна, Беккера, Эмери-Дрейфуса и пр.), атаксии Фридрейха, митохондриальных болезнях, что не только увеличивает риск эмболии, но и может привести к гемодинамическому варианту ИИ.

В ряде случаев возможно одновременное развитие инфаркта миокарда и ИИ, что указывает на общность патогенетических процессов, ведущих к неадекватной перфузии [4]. В литературе приводят данные, что у 25% пациентов с митральным стенозом при проведении нейровизуализации выявляют «немые» инфаркты мозга. Также клинически «молчащие» ишемические очаги в мозговой ткани зафиксированы у 20% новорожденных

с пороками сердца на дооперативном и у 17,4% на послеоперативном этапе [61, 82, 199]. В настоящее время проведено несколько исследований, в которых предприняты попытки прогнозирования ИИ у грудных детей с врожденными пороками сердца. Показана значимая роль продолжительности и степени гипоксии новорожденного, проведения реанимационных мероприятий, недоношенности, длительности ожидания оперативного вмешательства как факторов риска ОНМК на до- и послеоперативном этапах [46, 61, 82, 163, 199, 220].

Гиперкоагуляционные состояния в настоящее время признаны наиболее частыми причинами ишемических инсультов детского возраста, их вклад достигает 87% [2, 24, 114, 160, 181, 182]. В последнее десятилетие описано большое количество тромбофильных однонуклеотидных замен, наиболее клинически значимыми считают носительство полиморфизмов в генах проакцелерина, протромбина, ингибитора активатора плазминогена и фибриногена [114, 165]. Генотипы F5: 1691 G>A и AA (мутация Лейден), а также F2: 20210 G>A и AA в настоящее время являются единственными, протромботическое действие которых доказано у новорожденных, кроме того, есть основание полагать, что степень риска при носительстве тромбогенных мутаций и полиморфизмов у детей различается в соответствии с возрастом [13, 62, 114,]. В тоже время, взаимосвязь наследственных и приобретенных тромбофилий у пациентов всех возрастных периодов изучена не до конца, данные из разных регионов мира показали существенный разброс в частоте регистрации таких однонуклеотидных замен, а ряд авторов ставят под сомнение значимость носительства отдельных протромботических мутаций [67, 116, 117, 145, 200].

Связь гипергомоцистеинемии и мутации MTHFR: 677 C>T с цереброваскулярными нарушениями и сердечно - сосудистыми событиями не подвергается сомнению [13, 24, 165, 219]. Гомоцистеин выступает как протромботический фактор за счет активации XII и V факторов свертывания, усиления экспрессии тканевого фактора, подавления экспрессии

тромбомодулина. Кроме того, повышение уровня гомоцистеина в крови приводит к эндотелиальной дисфункции, поражению сосудистой стенки, оказывает нейротоксическое и проатеросклеротическое действие, а также способствует возникновению резистентности к активированному протеину С [2, 39, 69, 95, 109, 218]. За последние годы была доказана роль гипергомоцистеинемии при повреждении стенки сосудов, его протромботическое и проатеросклеротическое действие, влияние на сосудодвигательную регуляцию изучены [2, 21, 40, 95].

Ген фермента МТНFR обеспечивает метаболизм гомоцистеина с участием фолиевой кислоты. Наибольшую практическую значимость имеет однонуклеотидная замена цитозина на тимин в 677 положении гена, приводящая к замене аминокислотного остатка аланина на валин в каталитическом центре фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR). Индивиды, гомозиготные по данному аллелю, демонстрируют снижение активности фермента на 60 - 70%, гетерозиготные – на 35% [37, 45, 134]. Однако все полученные в ходе исследований данные касаются либо фундаментальных аспектов, либо посвящены популяции взрослых пациентов. В педиатрической практике гипергомоцистеинемия, его роль в формировании сердечно-сосудистой патологии, необходимость терапии и подходы к ее назначению остаются одной из малоизученных проблем.

В литературе есть указания на наличие положительной корреляционной связи между частотой инсультов в детском возрасте (особенно у мальчиков) и полиморфизмом С677Т; как и в случае с мутациями генов системы гемокоагуляции, сочетание нескольких вариантов генов сопровождается прогрессивным нарастанием уровня гомоцистеина в крови, что увеличивает риск ИИ [111, 116, 119, 146, 165, 208]. В то же время, ряд полиморфизмов генов, контролирующих работу фолатного цикла, показали свою протективную функцию в отношении цереброваскулярной патологии в азиатской и европейской популяциях больных [116, 200]. Несмотря на непрямые взаимоотношения фено- и генотипа

гипергомоцистеинемии, мнение исследователей единодушно: определение уровня гомоцистеина и состояния генов фолатного цикла должны стать неотъемлемым компонентом диагностического комплекса в этой группе больных, особенно у мальчиков (класс II, уровень рекомендации B) [219].

Провоцирующих факторов, способных в изолированном виде, по факту наличия, ухудшить гемореологическую ситуацию или снизить атромбогенные свойства сосудистой стенки, в детском возрасте более чем достаточно. Неблагополучное течение периода послеродовой адаптации, инфицирование, микротравматизация, метаболические нарушения могут выступить в роли триггерных факторов и привести к острой церебральной ишемии на фоне носительства однонуклеотидных замен в генах тромбофильного спектра и в генах, контролирующих работу ферментов фолатного цикла. У детей с ИИ (особенно при дебюте в перинатальный период) рекомендуют проводить поиск протромботических мутаций, даже при идентификации других причин ОНМК (класс IIa, уровень рекомендации C) [206, 219]. В тоже время, обнаружение тромбофильных полиморфизмов не является абсолютно фатальным фактором, неизбежно ведущим к тромбозам. Следует обращать внимание на количество выявленных однонуклеотидных замен, факт гомозиготного носительства, варианты ген - генных сочетаний и их фенотипические проявления [13, 24, 113].

Если гипергомоцистеинемия как фактор риска тромбообразования в нетипичном возрасте не вызывает сомнений у исследователей, то атеротромботический вариант ИИ является казуистикой для педиатрической практики, такие варианты описаны в единичных случаях и ассоциированы с доказанными генетически детерминированными дислипидемическими синдромами [70, 153, 161], большинство из которых протекает асимптомно [185]. Тем не менее, селективный скрининг и мониторинг липидного обмена предлагают проводить пациентам, имеющим семейную историю раннего дебюта сосудистых событий, а также тем, у кого причина инсульта остается неясной [161, 195].

Значимость инфекционного процесса, в качестве разрешающего фактора, на фоне которого разворачивается острая цереброваскулярная катастрофа, велика как у новорожденных (до 17,6% среди всех причин), так и у пациентов более старшего возраста (до 40,7%) [71, 77, 125, 159, 188, 219]. Клиническое исследование по типу случай - контроль показало значение короткого срока (до 4-х недель) и факта «малых» инфекций как независимого фактора риска, повышающих вероятность ОНМК ишемического типа в 4,6 раз [169,178]. При исследовании инсультов неустановленной этиологии отмечено, что накануне дети переболели ветряной оспой в 3 раза чаще, чем в популяции; вероятность инсульта в первые четыре месяца после ветряной оспы оставалась высокой [74, 76]. Кроме того, исследование 2006г. показало, что риск повторного инсульта у детей с ранее выявленным иммунодефицитом возрастает в 20,9 раз и напрямую коррелирует с уровнем лейкоцитов в острый период болезни. Полагают, что хроническая инфекция и иммунодефицит вносят свой вклад в развитие повторных случаев церебрального инфаркта у детей так же, как у взрослых [123].

Не исключено, что инфекционный процесс в нервной системе протекает по механизму васкулита. В настоящее время проводится исследование VIPS, по гипотезе которого присутствие инфекционного агента запускает эндотелиальную дисфункцию, системный воспалительный процесс, что при сочетании с недостаточностью соединительной ткани и протромботической настроенностью приводит к повреждению стенки сосудов, тромбообразованию, окклюзии просвета сосуда и церебральной ишемии [179, 210]. В дальнейшем возможна эмболия из места расслоения, а также геморрагическая трансформация ишемического очага [133, 198]. Кроме того, при тяжелых соматических заболеваниях, помимо васкулита возможны геморрагические осложнения вследствие коагулопатии потребления [50, 172]. В настоящее время не выработано четких диагностических критериев церебрального васкулита у детей, чтобы с уверенностью утверждать, что именно это заболевание выступило причиной ишемического инсульта.

Предлагают иметь в виду возможность васкулита или васкулопатии в качестве наиболее вероятной этиологии ОНМК во всех случаях транзиторных ишемических атак, и всегда у пациентов детского или молодого возраста, особенно при отсутствии очевидных факторов риска [30, 62, 172].

Не исключено, что в ситуациях, требующих компенсации по параметрам перераспределения кровотока (например, в ходе длительного вынужденного положения головы) решающую роль могут сыграть анатомические особенности цереброваскулярного русла, которые и в популяции здоровых людей встречаются нередко (незамкнутый Виллизиев круг и гипоплазии отдельных сегментов или целых артерий) [4, 16, 38, 123].

У детей с ОНМК нельзя не учитывать патологического течения перинатального периода, который может выступить в качестве предрасполагающей, облегчающей реализацию ишемии или кровоизлияния для других провоцирующих факторов [105, 219]. Ухудшение гемореологической ситуации, изменение уровня артериального давления, эндотелиальная дисфункция, системный воспалительный ответ и другие известные типовые патологические процессы, запускаемые перинатально обусловленной гипоксией, инициируют гиперкоагуляционное состояние и тромбоз различной локализации. В свою очередь, каскадный механизм микротромбообразования драматическим образом влияет на перфузионную ситуацию в месте тромбоза, поддерживая гипоксию, запуская некротические и апоптотические механизмы гибели нервной клетки. Кроме того, неблагоприятное течение периода адаптации к новым условиям жизни у младенцев на этапе роддома, комбинированное поражение нервной системы и соматической сферы могут стать основой для торпидного течения перинатальной патологии, недостаточного кровоснабжения церебральных структур, снижения резерва репаративных возможностей нервной ткани в дальнейшем [18, 28, 125, 164, 189]. Безусловно, что сам по себе процесс приспособления плода и новорожденного к новым условиям существования

является физиологическим, однако соматические заболевания женщины до и во время беременности, осложненное течение в совокупности с естественным фоном гиперкоагуляции беременной создают повышенную вероятность формирования у новорожденных и детей раннего возраста как ишемии, так и кровоизлияния в церебральные структуры на всех периодах до- и послеродовой адаптации [36, 128, 164, 215].

Отягощенный перинатальный анамнез встречается у каждого четвертого пациента и более ассоциируется с неонатальным и фетальным инсультом, нежели с ОНМК в старшей возрастной группе ($p < 0,001$) [41, 125]. По мнению некоторых специалистов, натальная травма шейного отдела позвоночника становится площадкой, на которой в дальнейшем развивается стеноз и тромбоз сосудов вертебро-базиллярного бассейна [30, 41].

1.4. Клинические признаки и подходы к диагностике

Основные клинические симптомы и синдромы, которые наблюдают в дебюте заболевания: центральный гемипарез, парез мимической мускулатуры, судороги, гемоликвородинамические симптомы, нарушение сознания. В структуре очаговой неврологической симптоматики наиболее упоминаемыми становятся центральный гемипарез и парез мимической мускулатуры по центральному типу – частота их регистрации в качестве манифестных симптомов достигает 87-95%, что, скорее всего, связано облегченной объективизацией и невозможностью игнорировать или интерпретировать иным образом симптоматику со стороны двигательной сферы.

Судороги нередко становятся первым симптомом цереброваскулярной катастрофы у детей (на них приходится 19–58%), частота регистрации принципиально не отличается в зависимости от типа ОНМК, но имеет тенденцию к увеличению у детей в младшей возрастной группе [48, 77, 92, 191, 192]. Как правило, судороги не являются единственным проявлением

ОНМК, фокальный неврологический дефицит развивается либо одновременно с ними, либо сразу в постиктальном периоде [185, 192, 219]. Эта клиническая связь имеет настолько высокую ценность в контексте диагностики объемных образований и очаговых поражений ЦНС у детей (в том числе и инсульта), что неотложно проводить МРТ головного мозга в таких случаях, было вынесено в отдельную рекомендацию The American Epilepsy Society [101]. Появление судорог в дебюте цереброваскулярной патологии опасно само по себе: показано, что именно манифестация ОНМК с судорожных приступов и сохранение их на протяжении всей госпитализации ассоциировано с неблагоприятным прогнозом на выздоровление и восстановление очагового неврологического дефицита, а также повышает риск формирования и тяжелого течения симптоматической эпилепсии [47, 94, 203].

В тоже время, первые проявления болезни могут быть весьма неспецифическими, например, в виде изолированного снижения уровня сознания или головной боли, что в совокупности с детским возрастом дебюта, затруднением осознания и вербализации непривычных симптомов самим ребенком и отсутствием «инсультной» настороженности педиатрических неврологов приводит к существенной отсрочке нейровизуализации и постановки диагноза ОНМК [32, 68, 71, 77, 144]. То есть складывается достаточно парадоксальная ситуация, получившая название «клинико-диагностических ножниц»: дети, имеющие признаки нарушения мозгового кровообращения, поступают на госпитальный этап оказания помощи достаточно быстро, но адекватной верификации диагноза, в том числе инструментальной, не получают. Пациенты педиатрического профиля оказываются госпитализированы в среднем в течение первых трех часов от дебюта симптомов ОНМК, но попадают к нейрорадиологам в течение 8 часов, тогда как для взрослых пациентов эти сроки составляют 8 и 2 часа соответственно [71, 88, 104, 144]. Преходящие двигательные и/или чувствительные нарушения в структуре парциальных приступов приводят к

неверному направлению диагностического поиска: исключению неврологической патологии, наиболее часто встречающейся у детей (например, эпилепсии, нейроинфекции, черепно-мозговой травмы и т.д.), и занимающей первые позиции в оперативной памяти докторов неотложного этапа [88, 104].

Полного и рекомендуемого перечня процедур для диагностики и дифференциальной диагностики ОНМК в детском возрасте не существует, а вариативность причин ИИ значительно затрудняет диагностический поиск. В целом, рекомендуют в острейшем и остром периодах болезни сосредоточить усилия на определении патогенетического варианта мозгового инсульта, а также на обнаружении наиболее частых заболеваний, терапию которых можно начать незамедлительно (кардиопатология, врожденные нарушения гемокоагуляции, врожденная и приобретенная патология церебральных сосудов). Существует также перечень наиболее вероятных причин ОНМК для каждого возрастного периода [30, 41]. В дальнейшем следует последовательно и этапно стремиться верифицировать более редкие причины ОНМК в детском возрасте [4, 11, 30, 32, 126].

Известно, что, несмотря на тщательную организацию диагностического процесса в клиниках за рубежом, около 20% ишемических инсультов остаются этиологически неясными, отечественный показатель достигает 65 - 70% [75, 198, 219]. Несмотря на затратность по лабораторно - инструментальному сопровождению и продолжительность сроков диагностики, проводить ее необходимо. Скорейшее выявление причины ОНМК у пациента считается приоритетной и наиболее важной задачей диагностического поиска на любом этапе болезни. Установление точной этиологии ОНМК ишемического типа определяет направление медикаментозной коррекции, систему мер профилактики и прогноз на рецидивирование болезни.

1.5. Подходы к терапии и вторичной профилактике

На сегодняшний день для пациентов детского возраста не существует разработанных и утвержденных руководств по оказанию помощи на всех этапах пребывания пациентов. В соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации применимы общие принципы контроля и поддержания объема циркулирующей крови и стабильной гемодинамики, температуры тела на нормальном уровне независимо от вида ОНМК (Class I, Level of Evidence A) [206, 219].

Выявление врожденных и приобретенных аномалий цереброваскулярного русла, идентификация геморрагического типа инсульта требуют решения вопроса о необходимости нейрохирургического вмешательства.

«Золотым стандартом» лечения ИИ у взрослых пациентов остается тромболизис. Вся система мер, связанных с оказанием неотложной помощи пациентам, подразумевает определение показаний и оценку технической возможности к проведению тромболизиса. В литературе представлены успешные попытки тромболитической терапии в острейшем периоде ИИ в детском возрасте [97, 121, 138, 212]. Несмотря на 80% эффективность, международным педиатрическим сообществом наложен временный мораторий на применение всех методик тромболизиса в связи с не менее высоким риском осложнений до тех пор, пока не будут опубликованы новые данные об эффективности и безопасности (Class III, Level of Evidence C) [54, 156, 217, 219]. Исключение составляют клинические исследования и подростки, в отношении которых тромболизис может быть применен, если ребенок соответствует критериям включения и исключения взрослых [98, 214, 217, 219].

Перечень других методов коррекции, показавших высокий уровень доказательности, достаточно ограничен и включает управление гидратацией,

гипоксемией и гипотонией в остром периоде болезни независимо от типа ОНМК, у детей с серповидно – клеточной анемией - регулярные переливания крови, оперативные реваскуляризационные методики у детей с болезнью Мойя-Мойя (Class I, Level of Evidence A) [105, 114, 152, 206, 219].

В отношении антикоагулянтов и дезагрегантов такого уровня доказательности достичь не удалось, но исследователи сходятся во мнении, что нефракционированный или низко-молекулярный гепарин могут быть рекомендованы всем пациентам с ИИ в течение недели, пока устанавливается причина инсульта (Class II, Level of Evidence C), а также при некоторых патогенетических вариантах [65, 209, 219].

Система вторичной профилактики ОНМК ишемического типа в традиционном возрасте определяется в первую очередь перечнем значимых и корригируемых факторов риска. В настоящее время у взрослых пациентов доказана эффективность гипотензивных препаратов, антиагрегантов, антикоагулянтов, статинов, каротидной эндартерэктомии. Несмотря на важность и научную обоснованность изменения образа жизни и хирургических подходов, медикаментозный способ вторичной профилактики остается наиболее используемым. Меры вторичной профилактики ИИ, показания к ней, выбор препаратов и их дозировки во взрослой практике определены. Число публикаций по этим вопросам достигает нескольких сотен, основные результаты исследований обобщены с помощью мета-анализа. Однако весь массив данных касается исключительно пожилой возрастной группы пациентов с типовыми этиологическими и патогенетическими вариантами ИИ.

В педиатрической практике ситуация с вторичной профилактикой тромботических событий остается практически нерешенной, в том числе и благодаря запрету на применение дезагрегантов и антикоагулянтов в детском возрасте на территории РФ [29]. Ишемический инсульт в детском возрасте отличает вариативный патогенетический полиморфизм и

полиэтиологичность, однако инициирующим фактором нарушения перфузии и запуска ишемического каскада в мозговой ткани остается готовность тромбоцитов к агрегации. Именно этот факт обосновывает первостепенную значимость в медикаментозной профилактике препаратов с антиагрегантной направленностью. В тоже время, мнение ведущих специалистов, занимающихся проблемой ИИ, единодушно: у всех пациентов с ИИ или транзиторной ишемической атакой, которые дебютируют в детском и молодом возрасте, следует назначать дезагреганты для вторичной профилактики инсульта, если нет показаний к антикоагулянтной терапии (уровень доказательности I) [51, 52, 156, 185, 219].

В педиатрической практике доказательная база применения аспирина ограничена разрозненными данными, которые показывают безопасность применения аспирина, но не дают основания для заключения об эффективности его использования или оптимальности дозы. Одно нерандомизированное исследование показало, что дети, получавшие аспирин, имели в целом меньшую частоту рецидивирования инсультов, чем без профилактики; другое, что частота рецидивирования у детей, принимавших аспирин и антикоагулянты, была сопоставима [57, 81]. В любом случае ясно, что вторичная медикаментозная профилактика должна проводиться: пациенты, не получавшие ее, имеют частоту рецидивов существенно выше, чем те, кто использовал хотя бы один препарат из профилактической линейки [57, 123, 175].

Несмотря на повсеместное применение аспирина в качестве вторичной профилактики после ИИ, доза препарата и длительность его применения в детстве однозначно не определены. Наиболее часто упоминаемыми для педиатрической практики являются дозы 3-5 мг/кг/сутки и 1-3 мг/кг/сутки [52, 57, 156]. Продолжительность назначения аспирина также остается предметом дальнейшего изучения, в настоящее время она составляет не менее 3-5 лет. Предполагается, что срок может быть продлен, если имеются симптомы рецидивирования ишемии или риск повторения ОНМК

сохраняется, например, в связи с имеющимися стенозом церебральных сосудов или при большинстве врожденных заболеваний сердца [58, 123, 175, 206].

В тоже время, большинство педиатров смущает возможность серьезных, в т.ч. жизнеугрожающих, осложнений в ходе длительной и непрерывной терапии аспирином, таких как синдром Рейе и аспириноиндуцированных язв в желудочно-кишечном тракте. Еще одной проблемой стала резистентность к аспирину, которую фиксируют у 5-45 % пациентов (в среднем у каждого четвертого). Среди возможных причин устойчивости к аспирину рассматривают полиморфизм и/или мутацию генов рецепторов тромбоцитов, циклооксигеназы-1, активацию тромбоцитов другими путями и др. [56, 58, 60, 149]. В настоящее время проведено недостаточно исследований, чтобы оценить популяционную частоту, практическую значимость и выработать пути преодоления резистентности. Несомненно, что проблема резистентности к самому назначаемому препарату вторичной профилактики ИИ, стала поводом для формирования индивидуального подхода к антитромботической терапии и подбора других препаратов антиагрегантной направленности.

Альтернативой препаратам аспирина в ситуации непереносимости и резистентности может выступить клопидогрель. Исследования отработали дозирование клопидогреля на ранних этапах жизни: терапевтический диапазон составляет 0,2 мг/кг/сутки у детей раннего возраста (до 24 мес.) и до 2 мг/кг/сутки в более старшем возрасте, с максимальной суточной дозой в 75-81 мг. Показана хорошая переносимость, отсутствие серьезных побочных эффектов и осложнений при соблюдении рекомендованных режимов дозирования [64, 83, 90, 207]. К настоящему времени изучен доза-зависимый дезагрегантный эффект клопидогреля, отработаны критерии клинической и лабораторной эффективности применения препарата на ранних этапах жизни. При недостаточной коррекции показателей агрегатограммы возможно сочетание клопидогреля с варфарином, эноксапарином и аспирином [51, 54,

64, 72]. Однако к комбинированной терапии должны быть выставлены строгие показания в связи с повышением риска кровотечения любой локализации.

В отношении применения варфарина также остается ряд нерешенных вопросов: определены только несколько показаний к его использованию, очевидно, не установлен нижний возрастной порог для его применения и сведения о профиле его безопасности и эффективности [53, 54, 71, 156, 219], в России его назначение в детском возрасте запрещено и т.д. [29]. В отличие от взрослой практики дозирование варфарина идет в мг/кг/сутки (диапазон 0,05-0,2), а контроль осуществляется по общепринятым правилам – по уровню МНО [219].

Генетически детерминированная или приобретенная гипергомоцистеинемия, гомоцистинурия, идентифицированные у пациентов с ОНМК, становятся поводом для коррекции нутриентов в системе питания, проведения курсов препаратами, содержащими комбинацию фолиевой кислоты и витаминов группы В, которые способны эффективно управлять уровнем гомоцистеина и существенно снизить риск повторных сосудистых событий [110, 176, 219].

Если тромбофильная предрасположенность как фактор риска тромбообразования в нетипичном возрасте не вызывает сомнений у исследователей проблемы инсультов, то применение препаратов или диетотерапии для коррекции дислипидемических расстройств относится к разряду казуистических. Тем не менее, при идентификации формы дислипидемии назначение диетотерапии и препаратов группы статинов полагают необходимой мерой, безопасность которой в педиатрической практике доказана, а эффективность считается тем более высокой, чем раньше эта терапия начата [96, 195].

1.6. Варианты исходов, возможность прогнозирования

Данные по течению восстановительного периода инсультов в детском возрасте и вариантах исходов мало представлены в мировой литературе. Стандартизация подходов к оценке неврологического дефицита в периоде остаточных явлений затруднена в связи с редкостью заболевания, многообразием этиологических факторов. Кроме того, не существует стандартов наблюдения и ведения пациентов после выписки из стационара, а применение шкал ограничено в связи с отсутствием валидации во многих странах, в том числе Европы. В литературе представлены небольшие группы наблюдений, размер которых редко превышает 30-40 пациентов, а спектр причин инсульта редко поддается систематизации.

В целом показано, что стойкий неврологический дефицит в исходе заболевания формируют 61-76%, а полная компенсация утраченных функций наступает у 6-27% больных; в отдаленном периоде около половины детей имеют стойкий неврологический дефект и (или) симптоматическую эпилепсию [55, 157, 173, 185, 193, 196, 206].

Предикторами неблагоприятного прогноза становятся повторяющиеся судороги в остром периоде болезни, повреждение более 10% мозговой ткани, обширные паренхиматозные кровоизлияния [47, 92, 94, 157, 203]. Считают также, что риск стойкого неврологического дефицита (в англоязычной литературе используется термин «disability», эквивалентность которого русскоязычному понятию инвалидности может быть, как доказана, так и оспорена) напрямую связан с количеством факторов риска, приведших к болезни, а также с некоторыми специфическими факторами, например, локализацией инфаркта [170].

Не вызывает сомнений, что существует прямая связь между степенью выраженности неврологического дефицита и наличием статуса инвалида. Не умаляя важности и необходимости оценки тяжести неврологической симптоматики, следует признать, что именно термин инвалидность является

более всеобъемлющим, поскольку включает не только медицинские аспекты, но и социальные составляющие проблемы. В настоящее время существует понятие «бремени инсульта для общества», которое опирается преимущественно на наличие инвалидности. Весь перечень лечебных и социальных мероприятий, их финансирование со стороны государства имеет целью снижение этого бремени и ориентируется в первую очередь на показатель инвалидности. Однако прогнозировать последствия ОНМК соматического и неврологического спектра, которые могли бы стать основанием для присвоения категории «ребенок-инвалид», по данным течения острого периода болезни в современных условиях не представляется возможным.

Как не удивительно, но эта проблема крайне скудно представлена в популяции взрослых больных. Известен способ прогнозирования функционального исхода ишемического инсульта у лиц молодого возраста (до 50 лет), основанный на определении концентрации гомоцистеина и фибриногена в крови в остром периоде болезни [35], где прогнозируемый уровень функциональной зависимости в некоторой степени может быть расценен как инвалидность, однако в детском возрасте градация таких степеней не используется. Указанный способ рассчитан для популяции больных взрослого возраста и не может быть перенесен на детский, в том числе в связи с отличающимися нормативами уровня гомоцистеина, доступность определения которого не является повседневной практикой для большинства стационаров.

Одним из неблагоприятных исходов после перенесенного ИИ может стать постинсультная эпилепсия (ПИЭ). В когорте взрослых пациентов проведены множественные исследования и выявлены те факторы риска, которые могут привести больного с судорогами в остром периоде к эпилепсии на отдаленных этапах болезни, однако практически не один из них: степень стеноза крупных артерий, предшествующий неврологический

дефицит, пожилой возраст, обширность поражения и т.д. не могут быть экстраполированы на детский возраст [8, 66, 166].

Тем не менее, практически ежегодно публикуются статьи, содержащие сведения о частоте судорожного синдрома у детей с ИИ, некоторые из них содержат прогностически неблагоприятные признаки формирования постинсультной эпилепсии (табл. 2). Однако практически невозможно обобщить эти данные в связи с немногочисленностью включенных в наблюдение групп, разнообразием возрастных периодов пациентов и сроков наблюдения и дизайнов исследования.

Таким образом, в настоящее время остается актуальным выделение клинических и инструментальных предикторов постинсультной эпилепсии, предполагается, что своевременное ее распознавание, назначение адекватной противоэпилептической терапии, позволит минимизировать ее вклад в структуру последствий ИИ и тем самым уменьшить выход таких пациентов на первичную инвалидность.

В заключение необходимо отметить, что особенности течения ОНМК ишемического типа у детей свидетельствует о междисциплинарности этого вопроса, необходимости концентрации усилий многих специалистов: неврологов, нейрохирургов, гематологов, ревматологов, реабилитологов и пр. Мнение исследователей единодушно - в настоящее время необходимо формировать группы риска по развитию инсульта у детей, проводить работу по стандартизации диагностики заболевания, продолжать исследования эффективности терапевтических стратегий на протяжении всех этапов оказания помощи, а также разрабатывать организационные алгоритмы, позволяющие минимизировать смертность, неврологический дефицит, риск рецидивирования заболевания в этом возрасте.

Риск формирования эпилепсии у детей, перенесших ишемический инсульт (2010-2015)

Исследовательская группа, год	Число пациентов с ИИ (общее)	Возраст пациентов	Срок наблюдения	Число пациентов с ПИЭ	Факторы риска ПИЭ
Masri A. et al., 2016 [142]	24	1 мес.-13 лет	13 лет	7 (29,2%)	Не указаны
Kurihara M. et al., 2015 [137]	28	Медиана 6 лет 8 месяцев	Не указан	7 (25%)	Не указаны
Коруца I. et al., 2015 [131]	78	1 год -18 лет	Не указан	10 (12,8%)	Младший возраст, фокальная/мультифокальная эпилептиформная активность (ЭЭГ), несколько очагов инсульта (МРТ)
Hsu C. et al., 2014 [94]	78	1 мес.-18 лет	1-2 года	12 (15,4%)	Младший возраст, поражение коркового вещества головного мозга
Morais N. et al., 2013 [150]	65	0 – 18 лет	Не указан	29 (44,6%)	Дебют приступов в восстановительном периоде ОНМК, поражение коркового вещества головного мозга (МРТ)
Singh R. et al., 2012 [194]	77	Медиана 8,4 года	Не указан	19 (24%)	Поражение коркового вещества головного мозга (МРТ)
Wanigasinghe J. et al., 2010 [99]	63	4-20 лет	Не указан	9 (15%)	Фокальные эпилептические разряды (ЭЭГ) у детей с парциальными припадками
Lee J. et al., 2009 [193]	94	1 мес.-18 лет	9,5 лет	36 (38,29%)	Развитие судорог в восстановительном периоде; фокальная кортикальная дисфункция (ЭЭГ); очаговая неврологическая симптоматика

Примечание: ПИЭ – постинсультная эпилепсия.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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.

Всего было обследовано 352 ребенка в возрасте от 1-го дня до 15 лет.

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

На первом этапе проведен анализ данных основной группы, в которую вошли 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.

Ведущими критериями включения в исследование стали: детский возраст (от 0 до 15 лет); подтвержденный по клиническим данным, результатам компьютерной томографии и/или магниторезонансной томографии головного мозга диагноз острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (I63.0-I64.9, G45.0-45.9 по МКБ-10); 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.

Анализ анамнеза жизни и болезни, клинико-лабораторная характеристика инсульта и ТИА в остром периоде (при госпитализации в стационар), сопутствующей патологии осуществлялся при оценке медицинской документации (амбулаторные карты форма №112/у и истории болезни форма № 003у и 008у), а также при личном контакте с пациентами и их родителями.

Исследование семейных особенностей (включая наследственную предрасположенность 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» [23]. Всего проанкетированы 139 родителей.

Лабораторный и инструментальный блоки обследования детей из основной группы включали:

1. определение полиморфизмов генов (однонуклеотидных замен, single nucleotide polymorphism, SNP), ассоциированных с риском развития тромбофилии и нарушениями ферментов фолатного цикла у детей, включенных в основную группу исследования. Детекцию аллельных вариантов генов проводили при первой встрече с пациентом на неотложном

или амбулаторном этапе после подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения. Всего носительство полиморфных генов было верифицировано у 200 детей и 63 матерей.

Молекулярно-генетическая диагностика пациентам и их мамам осуществлялась на базах 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.), ГБУЗ СО «СОКБ № 1» в иммунологической лаборатории (заведующая лабораторией - к.м.н. Партылова Е.А.).

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.

Поиск однонуклеотидных замен в генах 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) объемом 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 с 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», включающий в себя: ПЦР-буфер, Таq-АТ-полимеразу, минеральное масло. Количество анализируемой ДНК составляло не менее 1,0 нг на амплификационную пробирку. Для оценки количества выделенной ДНК применяли набор реагентов для контроля взятия материала методом ПЦР. Выделение и амплификация ДНК из венозной крови проводили на детектирующем амплификаторе ДТ-96 в режиме «реального времени». Учет результатов ПЦР осуществлялся автоматически программным обеспечением для детектирующих амплификаторов ДТ-96.

2. Определение уровня гомоцистеина в крови проходило в течение первой – второй недели после подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения. Гомоцистеин не является острофазовым показателем, оценка его содержания в крови не входит в перечень неотложных обследований и может быть выведена за пределы острого периода [78]. В качестве лабораторной методики использован твердофазный иммуноферментный анализ в биохимических лабораториях МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр», Медицинского Центра «Уральский» ООО «Урал-Лазер», ООО Медико-Фармацевтического центра «Гармония». За нормативные значения принимали: 5 и менее мкмоль/л для больных в возрасте до 10 лет, менее 10 мкмоль/л – для детей 10–15 лет, менее 15 мкмоль/л – старше 15 лет [39].

3. Скрининг уровня аминокислоты метионин в крови проведен отдельным пациентам с гипергомоцистеинемией неясного генеза на tandemном масс-спектрометре Micromass Quattro micro API (Waters), с использованием готовых наборов реагентов без дериватизации «NeoBase Non-Derivatized MSMS kit» (PerkinElmer, Wallac OY, Finland) в лаборатории неонатального скрининга ГБУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка».

4. Состояние системы гемостаза оценивали в первые - третьи сутки после подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения. Все исследования проводили в день сдачи крови в лабораториях Медицинского Центра «Уральский» ООО «Урал-Лазер», ГБУЗ СО «СОКБ № 1», ГБУЗ СО ОДКБ № 1 и МАУ ДГКБ № 9 с использованием стандартных реагентов и оборудования: тромбозластометра ROTEM, коагулометра SYSMEX-560 (Япония), и ACL 7000 (США) и ХРОНОЛОГ (США).

Важно отметить, что многие гемостазиологические тесты, даже проводимые в одной лаборатории, имели переменные нормы. Так, например, показатель тромбинового времени в условиях лаборатории гемостаза ГБУЗ СО ОДКБ № 1 в разные годы имел референсные значения 10-13, 14-17 и 18-22 сек.; а нижняя граница нормы протромбина по Квику в лабораториях ГБУЗ СО ОДКБ № 1, Медицинского Центра «Уральский» ООО «Урал-Лазер» и ГБУЗ СО «СОКБ № 1» составляла 60%, 85% и 75% соответственно.

Такой разброс обусловлен разной аппаратурой, используемой в лабораториях гемостаза, а также реактивами различных производителей, которые имеют свои уникальные референсные пределы. В связи с приведенными обстоятельствами, расчет средних значений и оценка достоверности между группами не всегда имела значение. Нами введена интерпретация данных, полученных у каждого ребенка по принципу выше или ниже нормативов лаборатории, проводившей анализ показателей гемостазиограммы.

5. Общеклинические лабораторные (общий анализ крови, липидный спектр, уровень лактата, анализ ликвора) и рутинные инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ внутренних органов и пр.) осуществляли на указанных клинических площадках по общепринятой методике, на сертифицированном оборудовании, отклонения оценивали при сравнении с локальными внутрибольничными и региональными нормами.

6. Диагностику антифосфолипидного синдрома осуществляли из венозной крови методом ИФА в вышеперечисленных лабораториях в течение первой – второй недели после подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения.

7. Селективный скрининг на уровень фермента α – галактозидазы был проведен всем детям с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой, которые дебютировали в возрасте старше 7 лет, из пятен сухой капиллярной крови в течение первой – второй недели после подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (г. Москва) или в Metabolic Laboratory на базе Hamburg University Medical Centre (Гамбург, Германия).

8. Молекулярно-генетическая диагностика методом прямого автоматического секвенирования на носительство мутации в генах NOTCH3, A3243G и G13513A была назначена отдельным детям по показаниям в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (г. Москва).

9. Эмбологенный режим в рамках транскраниальной доплерографии проводили на аппарате Companion (Nicolet, США) с порогом 6 Дб на базе АНО «Клинический Институт Мозга» и Sonara (Nicolet, США) с порогом 5 Дб в неврологическом отделении МБУ ЦГКБ № 23 в течение второй-третьей недели после подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения.

10. ЭЭГ – на аппаратах Мицар-ЭЭГ-0,3/35-201, Мицар-ЭЭГ-0,5/70-201, Энцефалан оценивали в течение первой недели после подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения.

11. Всем детям в остром периоде болезни была выполнена нейровизуализация на компьютерном томографе (КТ) PHILIPS BRILLIANS 64 и на аппарате магниторезонансной томографии (МРТ) General Electric HDxt Signa, в том числе в режиме ангиографии (мощность 1,5-3 Тс) на базе отделения лучевой диагностики и эндоскопии МАУ ДГКБ № 9; аппарате КТ TOSHIBA AQUILLION 32 и МРТ SIEMENS Magnetom Symphony (мощность 1,5 Тс) в отделении лучевой диагностики МАУ «ГКБ № 40»; аппарате КТ Somatom Emotion и МРТ MAGNET ACHIEVA (мощность 1,5 Тс) в отделении лучевой и эндоскопической диагностики ГБУЗ СО ОДКБ № 1.

Второй этап научной работы включал катамнестическое динамическое наблюдение. Консультативный прием проходил на базе поликлиник МАУ ДГКБ № 9 и ГБУЗ СО ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга.

Всего нами осмотрены 149 детей с ИИ и 68 с ТИА через 6-11 месяцев от дебюта болезни. В периоде остаточных явлений, минимум через два года, были осмотрены 122 и 62 пациентов из указанных групп, к этому времени от дебюта болезни у них прошло от 2 до 15 лет; большинство пациентов нами наблюдались активно в течение восьми лет.

Второй этап был выполнен как когортное исследование прогноза.

Во время этого этапа нами был выполнен анализ состояния соматического и неврологического здоровья пациентов по результатам опроса, осмотра пациента и их родителей, лабораторно-инструментальных методов исследования, оценки медицинской документации (амбулаторные карты форма 025/у-04), в том числе на наличие инвалидности (справка серии МСЭ, критерии установления инвалидности в соответствие с приказом от 29 сентября 2014 г. № 664н [26]).

Лабораторный блок включал:

1. общий анализ крови - по показаниям;

2. липидный спектр - в динамике, минимум двукратно через 6-11 месяцев (в восстановительном периоде) и через 2 и более года (катамнестический визит в периоде остаточных явлений); а также при фиксации изменений в остром периоде болезни – через 2-3 месяца от назначений коррекционных мероприятий, далее с периодичностью в 2-3 месяца до нормализации лабораторных показателей;
3. уровень лактата - по показаниям;
4. уровень гомоцистеина в крови - в динамике, минимум двукратно через 6-11 месяцев (в восстановительном периоде) и через два и более года (катамнестический визит в периоде остаточных явлений); а также при фиксации изменений в остром периоде болезни или носительстве однонуклеотидных замен в гене MTHFR – через 2-3 месяца от назначений коррекционных мероприятий, далее с периодичностью в 2-3 месяца до нормализации лабораторных показателей;
5. гемостазиограмму и агрегатограмму - в динамике, минимум двукратно через 6-11 месяцев (в восстановительном периоде) и через 2 и более года (катамнестический визит в периоде остаточных явлений); а также при фиксации изменений в остром периоде болезни – через 2-3 месяца от назначений коррекционных мероприятий, далее с периодичностью в 2-3 месяца до нормализации лабораторных показателей;
6. скрининг на антифосфолипидный синдром - при условии отсутствия данных в остром периоде болезни - по показаниям; при фиксации изменений в остром периоде болезни – в динамике;
7. молекулярно-генетическое исследование на носительство 14 полиморфизмов генов - при условии отсутствия их определения на этапе госпитализации;
8. скрининг на уровень фермента α – галактозидазы (дети с дебютом ОНМК старше 7 лет) - при условии отсутствия данных о скрининге в остром периоде болезни;
9. скрининг на тандемном масс-спектрометре - по показаниям;

10. молекулярно-генетическая диагностика на мутации в гене NOTCH3, A3243G и G13513A - по показаниям.

В инструментальный блок обследования детей основной группы на втором этапе исследования входили:

1. ЭКГ, ЭхоКГ (или УЗИ сердца) – при отсутствии данных в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения минимум однократно;
2. холтеровское мониторирование – по направлению кардиолога;
3. эмбологенный режим транскраниальной доплерографии - в динамике, минимум однократно; при фиксации изменений в остром периоде болезни – через 1-3 месяца от назначений коррекционных мероприятий;
4. ЭЭГ – при установке диагноза эпилепсии в соответствие с необходимостью оценивать эффективность антиэпилептической терапии; при отсутствии эпилепсии двукратно – в восстановительном периоде через 6-11 месяцев и периоде остаточных явлений через два и более года;
5. нейровизуализация в виде МРТ головного/спинного мозга, в том числе в режиме ангиографии - при отсутствии данных в остром периоде болезни; в динамике через 6-11 месяцев и через два и более года (по показаниям);
6. КТ головного/спинного мозга, в том числе в режиме рентген контрастной ангиографии - при отсутствии данных в остром периоде болезни; в динамике через 6-11 месяцев и через два и более года (по показаниям) - при невозможности и/или противопоказаниях для проведения МРТ.

Все лабораторные показатели и инструментальные методы исследования осуществлены по вышеописанным методикам и на указанной аппаратуре.

Лабораторный мониторинг профиля безопасности и эффективности получаемой дезагрегантной терапии проводился на аппарате импедансного агрегометра Multiplate analyzer (Roche, Швейцария) – минимум двукратно через 1-3 месяцев (в восстановительном периоде) и через 12 и более месяцев; при фиксации отсутствия 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 [102, 177, 204].

На втором этапе научной работы нами проводился подбор мер вторичной профилактики (медикаментозных и немедикаментозных) и мониторинг их эффективности по клиническим и лабораторным маркерам, описанным выше.

На третьем этапе была сформирована группа контроля, в которую вошли образцы крови 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 в неврологическом отделении и на консультативном приеме в поликлинике МАУ ДГКБ № 9, ГБУЗ СО ОДКБ № 1, ООО Медико-Фармацевтического центра «Гармония».

Третий этап был выполнен как одномоментное аналитическое кросс-секционное (описательное) когортное исследование.

Участникам этой группы осуществлена диагностика на носительство 14 полиморфизмов генов системы гемокоагуляции, фолатного цикла, перечисленных выше, по описанным методикам и в указанных лабораторных центрах.

Объем выполненных исследований представлен в таблице 3, схема исследования отражена в рисунке 1.

Четвертый этап включал создание базы данных, содержащих сведения об участниках основной и контрольной групп; систематизация и обобщение полученной информации; обработка и анализ полученных результатов; написание научно-исследовательской работы.

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 и Microsoft Excel.

Таблица 3

Количество единиц информации, включенных в научную работу

Исследования	Единицы информации		Всего	
	группы			
	основная (n = 235)	копи-пары (n = 117)		
Инструментальные методики				
Нейровизуализация (КТ и/или МРТ головного мозга)	541	-	541	
УЗДГ, в том числе эмбологенный режим	320	-	320	
ЭЭГ	194	-	194	
ЭКГ, в том числе холтеровское мониторирование	230	-	230	
ЭхоКГ или УЗИ сердца	211	-	211	
Лабораторные методики				
Анализ цереброспинальной жидкости	58	-	58	
Липидный спектр	420	-	420	
Гемостазиограмма	484	-	484	
Агрегатограмма	184	-	184	
Общий анализ крови	222	117	222	
Гомоцистеин	480	-	480	
Тандемная масс-спектрометрия	21	-	21	
Лактат	100	-	100	
α – галактозидаза	73	-	73	
Антифофолипид-скрин	75	-	75	
Молекулярно-генетическое обследование				
Гены NOTCH3, A3243G и G13513A	27	-	27	
Пакет «КардиоГенетика Тромбофилия»	FGB: -455G>A	2994	1755	4749
	F2: 20210G>A			
	F5: 1691G>A			
	F7: 10976G>A			
	F13: 103 G>T			
	ITGA2: 807C>T	1197	702	1899
	ITGB3: 1565 T>C	606	351	957
PAI-1: -675 5G>4G				
Пакет «Генетика Метаболизма Фолатов»	MTHFR: 677C>T	2376	1404	3780
	MTHFR: 1298A>C			
	MTRR: 66A>G			
	MTR: 2756 A>G			
Пакет «КардиоГенетика Гипертензия»	NOS3 786: T>C	753	-	753
	NOS3: 894 G>T			
ВСЕГО	11506	4329	15835	

Данные анализировали с использованием стандартных методов описательной и аналитической статистики [3, 5, 19]. 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.

Для улучшения процессов распознавания при математической обработке данных нами введена градация степени влияния оцениваемых параметров по принципу дифференцированной балльной оценки – чем выше балл, тем большее влияние оказывает повреждающий фактор: за «1» принимали благополучное или нейтральное влияние, за «2» – условно средней тяжести, за «3» – условно тяжелое или максимально выраженное по степени повреждающего или патологического воздействия. Такую градацию применили при анализе данных в паре «мать-плод» и состояния новорожденного на этапе роддома, а также для результатов молекулярно-генетического тестирования. В единичных случаях, если данные из медицинских документов или лабораторного блока отсутствовали, сведения были реконструированы с помощью процедуры «восстановления пропущенных данных» по методу наименьших квадратов [20].

Разработка способов прогнозирования включала:

- 1) отбор прогностически значимых признаков, отличающихся в группах, в отношении которых строился прогноз;
- 2) использование математического метода линейного дискриминантного анализа, который позволял выявить ту совокупность признаков, в отношении которых строился прогноз, и получить формулу (решающее правило), позволяющую отнести каждого больного к определенной группе, когда заранее неизвестно, к какой из групп он принадлежит.

В результате применения этого метода получали линейную форму (называемой дискриминантной функцией) вида:

$$\text{ИПИ} = b_0 + b_1 \text{Var}_1 + b_2 \text{Var}_2 + \dots + b_k \text{Var}_k, \quad (1)$$

Примечание: 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, которые определяются в результате применения метода дискриминантного анализа.

Если в результате подстановки данных $Var_0, Var_1, Var_2, \dots, Var_k$ для конкретного больного в указанную линейную формулу получали значение ИПИ меньше нуля, то больного относили одной группе, если ИПИ было больше 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, специфичности прогноза).

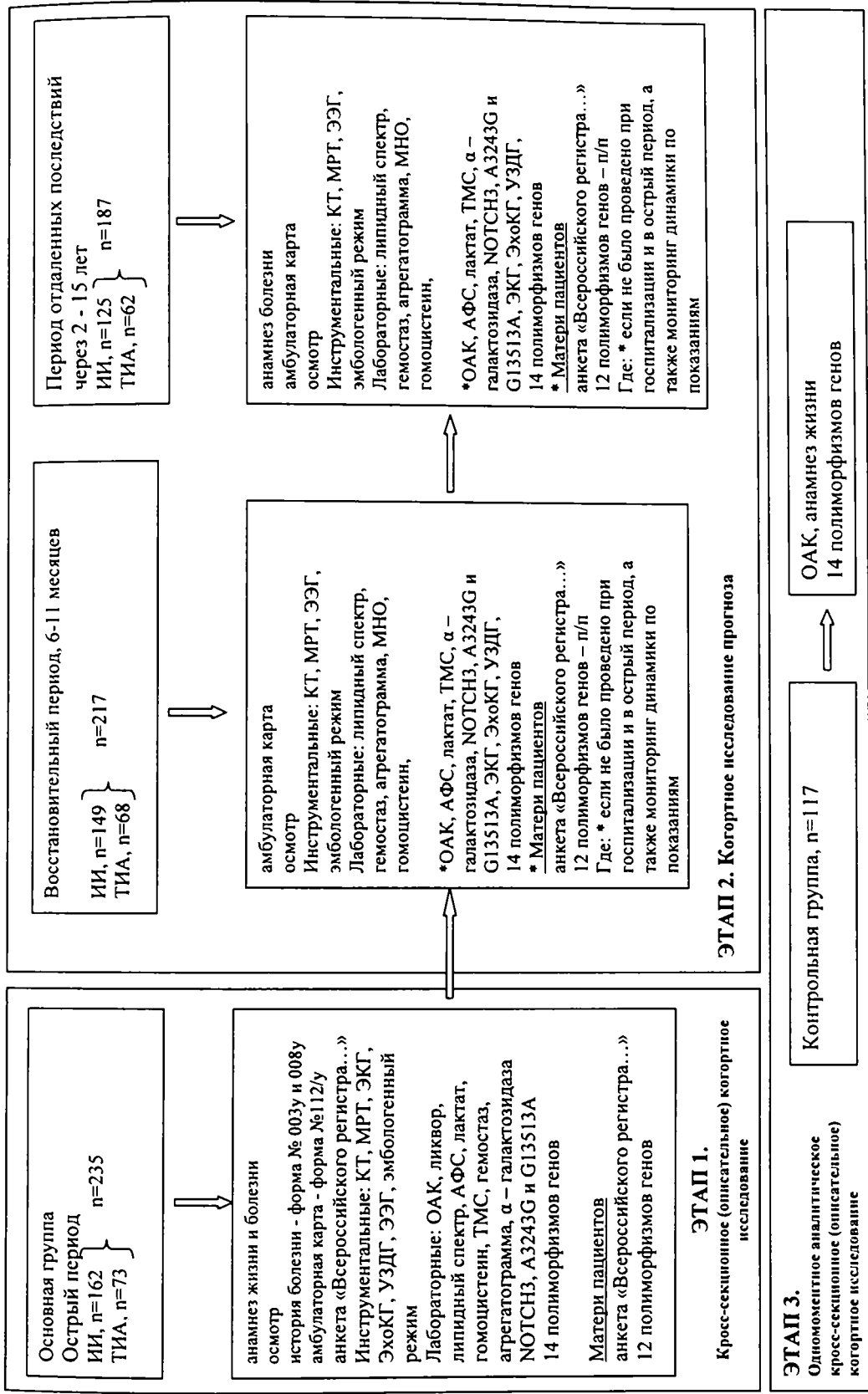


Рис. 1. Этапы исследования

Глава 3. АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ТРАНЗИТОРНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ АТАК У ДЕТЕЙ

3.1. Эпидемиологические характеристики группы пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения

В основной группе (235 пациентов с ИИ и ТИА) нами проведена оценка таких показателей, как: частота регистрации инсультов по годам, начиная 1995; заболеваемость за последние пять лет, в том числе у детей первого года жизни; возрастные и половые особенности; частота летальных случаев и рецидивов.

Мы полагаем, что полученные в ходе анализа данные, могут быть расценены как максимально приближенные к истинным. Научное исследование проводилось в течение 10 лет, за это время было организовано информирование неврологов педиатрического профиля города и области, которые активно направляли уже наблюдавшихся и вновь появившихся детей с диагностированным ОНМК ишемического типа или с подозрением на этот диагноз. Мы полагаем, что практически все пациенты с ИИ или ТИА, дебют которых пришелся на детский возраст, были включены в нашу базу данных.

На рисунке 2 показана частота встречаемости инсульта на протяжении последних 20 лет, начиная с 1995 года, когда появилась возможность проведения нейровизуализации (КТ головного мозга) и постановки диагноза детям в неотложном режиме на клинической площадке ГБУЗ СО ОДКБ № 1. Заболеваемость за последние пять лет составила: 3,46 (2011г.), 4,99 (2012г.) и 4,99 (2013г.), 4,62 (2014г.) и 5,01 (2015г.) на 100 тысяч детского населения в год.

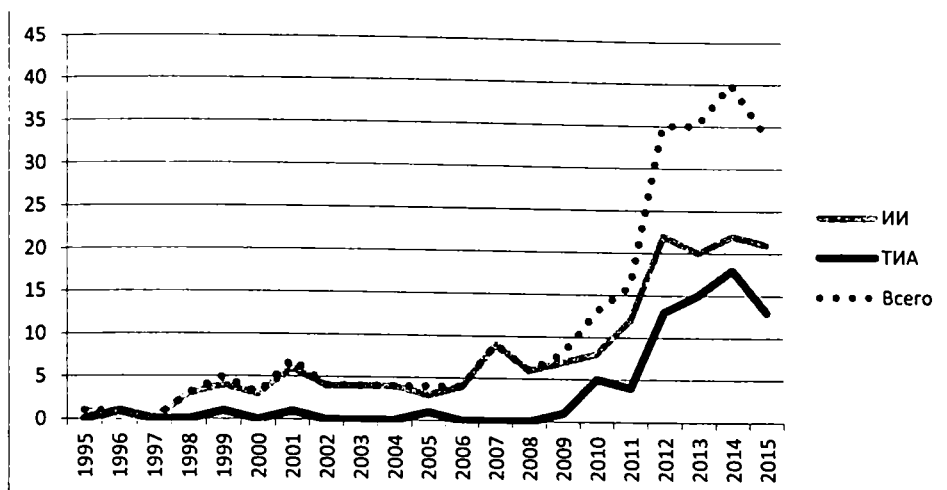


Рис. 2. Частота регистрации случаев инсульта у детей за период 1995-2015 годы, абс.

Необходимо отметить, что этот показатель остается ближе к нижнему порогу указанных значений в литературе (2 – 26,7 на 100 тыс. в год). Нами отмечена неуклонная тенденция к нарастанию частоты регистрации и заболеваемости инсультом у детей в нашем регионе, которое в последнее десятилетие также прослеживается по всем странам, регистрирующим заболеваемость ОНМК у детей.

Полученные данные о распределении пациентов по возрасту подтверждают возможность формирования ишемического инсульта на всех без исключения этапах детства. При этом наиболее уязвимым с точки зрения первого эпизода для ИИ остается первый год жизни, в то время как ТИА наиболее подвержен подростковый возраст (табл. 4). Известно, что показатель заболеваемости ОНМК в перинатальный период на порядок превышает все остальные возрастные периоды (24-28 на 100 тыс. детского населения в год или 1 на 4000 родов), однако по результатам нашего исследования он составил только 1,4 на 100 тыс. детского населения в год. Можно констатировать, что распознавание ИИ на этапе родильных домов и отделений, оказывающих помощь новорожденным, существенно отстает, не приближаясь даже к средним показателям, указанным в литературе.

Распределение типов инсульта в основной группе
в зависимости от возраста (абсолютные значения)

	до 1 года	1 - 3 года	3 - 7 лет	7 - 12 лет	12 - 15 лет
ИИ, n=162	68	35	21	22	16
ТИА, n=73	0	1	6	23	43

Средний возраст ИИ в случае его манифестации в возрасте до года составил $19,46 \pm 1,22$ недель (нами выявлено семь младенцев с перинатальным/фетальным дебютом ИИ), в старшей возрастной группе – $6,19 \pm 0,38$ лет. Для ТИА этот показатель зарегистрирован на уровне $11,81 \pm 0,31$ лет.

При оценке распределения больных по полу не получено преобладания мальчиков: они составили ИИ – 62,96% (n=102) и ТИА - 45,21% (n=33), что также не совпадает с литературными данными.

В нашем исследовании количество ИИ существенно превышает ТИА, распознаваемость которых остается катастрофически низкой. Не исключено, что в младшем возрасте это связано с невозможностью детей озвучить свои жалобы, особенно субъективного профиля, такие как переходящие гемипарезы, локальная гипо- или анестезия. В тоже время, врачи ургентного профиля, даже при очевидной клинической картине, предпочитали более «традиционные» диагнозы: «мигрень с аурой» (n=14), «дебют парциальной формы эпилепсии» (n=17), «клинически изолированный синдром как дебют рассеянного склероза» (n=6) и т.д.

На первом этапе исследования частота рецидивирования у наших пациентов зафиксирована на уровне 14,20% (n=23) и 70,42% (n=50) для ИИ и ТИА соответственно. Полагают, что именно невысокий уровень распознаваемости ОНМК в детском возрасте приводит к отсутствию своевременного и полноценного обследования, постановки верного диагноза и назначению мер вторичной профилактики. Средняя частота повторных эпизодов ИИ была $1,60 \pm 1,13$ (1-2 эпизода ИИ в сочетании с 2 – 19 случаями

ТИА) и ТИА: $3,35 \pm 0,47$ случаев (диапазон от 2 до 20 эпизодов). При этом, например, нами зарегистрирован больной, который перенес шесть ТИА и два ИИ прежде, чем был проведен полноценный диагностический комплекс, и установлен диагноз болезни Мойя-Мойя.

Инвалидность присвоена 61,22% (n=90) и 9,09% (n=4) больным из 125 и 62 детей с ИИ и ТИА соответственно, чей анамнез был известен в периоде остаточных явлений. Стоит отметить, что категория «инвалидность» в группе ТИА была обусловлена не неврологическими причинами: двое детей имели доказанную болезнь Мойя-Мойя, один – хроническую почечную недостаточность, один – прооперированный врожденный порок сердца. Клиническая картина неврологического дефицита, нейровизуализационные и лабораторные признаки соответствовали классическим представлениям о ТИА.

Летальность в группе ИИ составила 3,28% (n=4, два мальчика и две девочки); все пациенты, перенесшие ТИА, были живы на момент последнего амбулаторного визита (минимум два года). В целом, летальность может быть расценена как беспрецедентно высокая для педиатрической практики.

Таким образом, инсульты в педиатрической практике являются относительно редкой патологией, которая при этом демонстрирует высокие показатели рецидивирования, инвалидности и летальности у детей.

3.2. Семейные и перинатальные факторы риска у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения

Нами проанализированы данные анамнеза: течение беременности и родов у матерей, а также состояние детей из основной группы на этапе пребывания в родильном доме. Всего изучены сведения у 155 с ИИ и 70 детей с ТИА выписных карт из родильных домов г. Екатеринбурга. В анализ взяты более 40 параметров, однако достоверные различия не получены ни по одному показателю. Состояние соматического, гинекологического здоровья матери до

настоящей беременности, равно как и во время ее, антропометрические и витальные показатели периода адаптации новорождённого в роддоме имели сопоставимые для групп ИИ и ТИА значения ($p > 0,05$).

При этом перинатальный анамнез детей был, как правило, отягощен (табл. 5): в большинстве случаев у матерей детей из основной группы были заболевания, оказывающие влияние на кровоснабжение и метаболизм плода (анемия выявлена у каждой третьей женщины; хроническая фетоплацентарная недостаточность у каждой пятой). Только семь женщин в группе ИИ и одиннадцать в группе ТИА были здоровы. Значительное количество инфекционных очагов и связанный с ним риск внутриутробного инфицирования, патологическое течение беременности с нарастанием выраженности к третьему триместру (тяжелые формы токсикоза) также выявлены в каждом третьем случае могли создать неблагоприятный фон для формирования, развития и созревания нервной системы, а также цереброваскулярного русла у ребенка.

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 (табл. 5). Необходимость интенсивных лечебных мероприятий на этапе роддома зарегистрирована у каждого третьего новорожденного в группе ИИ. Тем не менее, большинство пациентов успешно компенсировали свое состояние и были выписаны домой.

При анализе факторов акушерско-гинекологического анамнеза и течения периода адаптации младенцев внутри групп нами были зафиксированы положительные корреляционные связи низкой силы. Так, для ишемического варианта ОНМК установлены следующие пары: преждевременные роды у матери сопровождалась рождением маловесных детей (менее 2,5 кг) ($r=0,55$, $p < 0,05$), на перевод в условиях роддома в РАО или ПИТ ($r=0,42$, $p < 0,05$) и на потребность дальнейшего выхаживания в неонатальном отделении ($r=0,43$, $p < 0,05$); факт запоздалого начала родовой деятельности был связан с оценкой

по шкале Апгар менее 5 баллов ($r=0,57$, $p<0,05$). Пациенты с ТИА продемонстрировали связь родоразрешения путем кесарева сечения по экстренным показаниям с оценкой по шкале Апгар менее 5 баллов ($r=0,47$, $p<0,05$).

Таблица 5

Выборочные сведения из ante-, интра- и перинатального анамнеза детей с дебютом ОНМК (показатели, превысившие 20% в группе ИИ или ТИА)

Показатель	ИИ, n=155		ТИА, n=70	
	п	%	п	%
Течение настоящей беременности и сведения из анамнеза матери				
Аборты в анамнезе	45	29,22	17	25,00
Анемия	56	36,13	34	50,75
Инфекционные заболевания во время настоящей беременности	66	42,86	23	34,33
ХФПН	33	21,43	16	23,88
Тяжелые гестозы	57	36,77	33	49,25
Роды срочные	120	76,92	64	91,43
Физиологическое течение родов	98	63,23	51	72,26
Неонатальный период				
Состояние при рождении удовлетворительное	87	56,13	45	68,18
Признаки СВУЗРП	36	23,08	5	7,14
Необходимость помещения ребенка в ПИТ, РАО в роддоме	42	27,27	4	6,15
Перевод из роддома в ОПН	48	31,17	13	19,12
При выписке диагностирована гипоксия	78	50,65	37	55,22

Примечание: * - $p\leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ИИ и ТИА; ХФПН - хроническая фето-плацентарная недостаточность; СВУЗРП – синдром внутриутробной задержки развития плода, ПИТ и РАО – пост интенсивной терапии, реанимационное отделение; ОПН – отделение патологии новорожденных.

Нами проведена оценка возможности прогнозирования ОНМК (отсутствие, ишемический, преходящий) с использованием данных о течении беременности и родов матерей, состоянии детей в роддоме. С помощью дискриминантного анализа был выполнен поиск информативных признаков среди 43 показателей, полученных из выписных карт родильных домов. Выявлены следующие 7 переменных: наличие абортов в анамнезе; гестоз у

матери; инфекционные и/или соматические заболевания во время настоящей беременности; количество заболеваний во время беременности 3-4; признаки синдрома внутриутробной задержки развития плода; необходимость помещения ребенка в палату интенсивной терапии или в реанимационное отделение в роддоме; необходимость перевода младенца в отделение патологии новорожденных.

Построение классификационной матрицы показало, что вероятность правильного распознавания составило для ИИ – 76,51%, ТИА – 42,13%, для отсутствия ОНМК в течение первых 15 лет жизни 21,72%. Графическое выражение рассчитанного прогноза представлено на рис. 3.

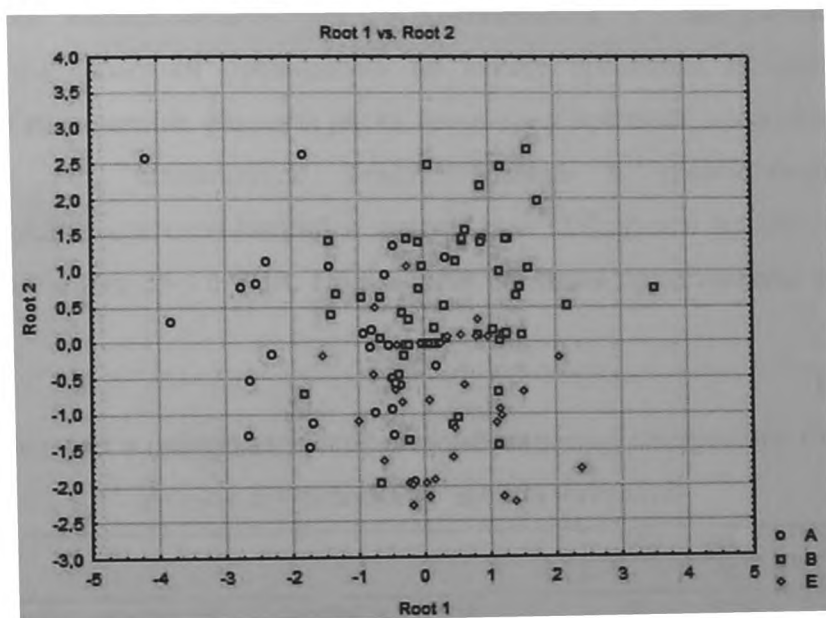


Рис. 3. Диаграмма рассеивания объектов на плоскости двух дискриминантных функций, где А – пациенты с отсутствием инсульта, В – с ишемическим, Е – с транзиторными ишемическими атаками

В целом, достоверность прогноза находится на невысоком уровне, и на данном этапе использование ее в практическом здравоохранении затруднительно.

С резидуальной неврологической органической симптоматикой до дебюта ОНМК у невролога наблюдались практически половина всех детей

основной группы: 59,12% (n=94) с ИИ и 49,25% (n=33) с ТИА ($p > 0,05$ при сравнении данных), при этом часть из них имела признаки задержки становления навыков нервно-психического развития - 21,88% (n=35) и 7,25% (n=5) для ИИ и ТИА соответственно.

Таким образом, патологическое течение ante-, интра- и неонатального периодов жизни в изолированном виде не может считаться непосредственным этиологическим фактором тромбоза. Однако перинатально обусловленная резидуальная церебральная патология способна выступить в качестве фонового состояния, способствующего реализации ишемии для других факторов риска (например, тромбофилии) в более позднем возрастном периоде.

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» [23]. Всего проанкетировано 80 родителей с ИИ, 59 - с ТИА. Полученные сведения представлены в таблице 6.

Таблица 6

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 ($M \pm m$), г/л	157,88 \pm 1,02		150,76 \pm 3,26	
Уровень эритроцитов в ОАК у ребенка вне острого заболевания ($M \pm m$), $\times 10^{12}/л$	5,30 \pm 0,02		5,18 \pm 0,12	

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

Как следует из таблицы 6, в семьях пациентов с ИИ и ТИА в каждом втором случае были родственники с тромботическими событиями в нетипичном (молодом) возрасте. Как правило, ранние инфаркты миокарда, инсульты, тромбозы, тромбоз легочной артерии были отмечены и со стороны отца, и со стороны матери. У половины детей вне острых периодов заболевания в общем анализе крови отмечены 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.

Результаты молекулярно-генетического тестирования матерей пациентов из основной группы показали, что носительство тромбофильно значимых полиморфизмов встречалось как семьях с ИИ, так и с ТИА, однако количество однонуклеотидных замен было достоверно выше среди матерей детей с инсультом (табл. 7).

Таблица 7

Сведения о носительстве однонуклеотидных замен в генах протромботической направленности у матерей детей основной группы (n=63)

Показатель	ИИ, n=33	ТИА, n=30
Число тромбофильно значимых полиморфизмов у матери (M±m)	3,11±0,16*	2,12±0,27
Число тромбофильно значимых полиморфизмов у матери, в гомозиготном состоянии (M±m)	0,82±0,13*	0,29±0,12

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении данных матерей участников с ИИ и ТИА.

Нами была поставлена задача оценить возможность прогнозирования варианта ОНМК (ИИ или ТИА) на основании 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 показало, что вероятность правильного распознавания была достаточно высокой для ишемического инсульта - 80,18%, и неудовлетворительной для транзиторной ишемической атаки - 43,45%. То есть статистическая связь между результатами молекулярно-генетического обследования матерей и видом ОНМК у детей имеется, но влияние носительства полиморфных генов прокоагулянтного спектра недостаточно сильно, и не может в изолированном виде, даже в ген-генной комбинации, определять вариант течения тромботического события.

На следующем этапе математической обработки нами был проведен комплексный анализ показателей, включавший: данные выписных карт родильных домов (43 анамнестических параметра), анкеты «Всероссийского регистра...» (50 вопросов), результаты обследования на носительство полиморфизмов генов (12 полиморфизмов генов, каждый в трех аллельных состояниях). Таким образом, каждая мать пациента имела 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).

Для улучшения процессов распознавания с точки зрения математической обработки данных нами введена градация по принципу дифференцированной балльной оценки – чем выше балл, тем большее влияние оказывает повреждающий фактор. Например, за «1» принимали благополучный соматический фон текущей беременности, отрицательные ответы в анкете и «дикий» аллельный вариант гена; за «2» – тромбофильно незначимые

заболевания матери (например, миопию), а также небольшое их в количество (одно-два), гетерозиготный аллельный вариант гена; за «3» – патологический гомозиготный вариант гена, положительные ответы в анкете, состояния в анамнезе и во время настоящей беременности, способные существенно ухудшить состояние в паре «мать-плод» и т.д.

В таблице 8 представлены те параметры из анализа (Var_k), которые показали свою значимость ($p \leq 0,05$) в процессе обработки данных, а также значение коэффициентов b_k для них, рассчитанных математическими методами.

По имеющимся данным с помощью логистической регрессии, был сформирован интегративный прогностический индекс (ИПИ, Z) по формуле:

$$Z = b_0 + b_7 Var7 + b_9 Var9 + b_{11} Var11 + b_{12} Var12 + b_{14} Var14 + b_{18} Var18 + b_{20} Var20 + b_{22} Var22 + b_{23} Var23 + b_{24} Var24 + b_{26} Var26 + b_{27} Var27 + b_{28} Var28, \quad (2)$$

Таблица 8

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

Кoeffициент	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 SNP генов ферментов фолатного цикла

Примечание: SNP - single nucleotide polymorphism.

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%). Помимо этого, при проведении дискриминантного анализа рассчитываются вероятности ошибочной классификации для каждой группы пациентов, т. е. вероятности, с которыми больной из группы с ОНМК может попасть в группу без него и наоборот. На основании этого показателя можно судить о надежности прогноза (дискриминации). 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%).

3.3. Клиническая картина острого нарушения мозгового кровообращения у детей в остром периоде болезни

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 общинфекционная симптоматика (фебрильная или субфебрильная лихорадка, катаральные явления и т.д.) в 25,79% (n=41) и 2,98% (n=2) случаев при ИИ и ТИА соответственно.

На значимость инфекционного процесса, в качестве разрешающего фактора, на фоне которого разворачивается острая цереброваскулярная

катастрофа, указывают многие исследователи; в то же время, именно в детском возрасте типичная клиническая картина ОНМК нередко сопровождается фебрильной или субфебрильной лихорадкой [71, 77, 125, 188]. 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. Сроки госпитализации в стационар приведены в таблице 9.

Таблица 9

Время от появления первых симптомов до госпитализации в ЛПУ
неотложного / неврологического профиля

	<1 часа		1-3 часа		3-6 часов		>6 часов		Не госпитализирован, осмотрен амбулаторно	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
ИИ, n=159	49	30,82	44	27,67	29	18,24	31	19,50	5	3,14
ТИА, n=62	4	5,97	12	17,91	17	25,37	4	5,97	25	37,31

Таким образом, можно утверждать, что половина пациентов с ИИ попадает на специализированный этап оказания помощи в пределах отчетных сроков, принятых «взрослой» службой - в рамках так называемого time window (до трех часов) – 57,41% (n=93), когда возможно проведение тромболизиса. Для детей с ТИА появление очаговой или общемозговой симптоматики не осталось незамеченным у половины детей – 55,22% (n=37). В тоже время, кратковременный и преходящий характер симптомов при ТИА привели к отсутствию неотложной госпитализации и обращению за помощью в плановом порядке у каждого третьего пациента в этой группе – 37,31% (n=25).

Данные неврологического статуса острого периода болезни представлены в таблице 10.

Наши пациенты поступали в стационар в тяжелом или среднетяжелом состоянии (n=96; 59,26%), как правило, за счет угнетения сознания, каждый

третий пациент был взят в отделение интенсивной терапии или РАО, были выставлены показания для проведения ИВЛ у 37,50% длительностью до $6,75 \pm 1,01$ дней.

В первые дни пребывания в стационаре в клинической картине болезни встречалась как общемозговая, так и очаговая симптоматика. Менингеальные симптомы не зафиксированы ни у кого из детей.

Таблица 10

Неврологический дефицит у детей с ОНМК ишемического типа
и его динамика в остром периоде

Сроки наблюдения	ИИ при поступлении n=162		ТИА при поступлении n=70		ИИ 5-7 сутки n=161		ИИ 15-21 сутки n=157	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Снижение уровня сознания (кома, оглушение, сопор)	96	59,26	10	14,49 *	44	27,16	7	4,43
Головная боль	31	19,14	34	49,28 *	11	6,83	1	0,63
Синдром двигательных нарушений в виде параличей, парезов	115	70,99	36	51,43 *	133	82,62	127	80,89
Судорожный синдром	50	30,86	4	5,80	20	12,42	7	4,43
Синдром двигательных нарушений в виде атаксии	33	20,37	14	20,29	33	20,50	23	14,65
Синдром чувствительных нарушений: локальная гипо-, анестезия	15	9,26	56	80,00 *	3	1,86	3	1,91
Бульбарный синдром	15	9,26	2	2,86	15	9,32	14	8,97
Синдром глазодвигательных нарушений	23	14,20	3	4,29	28	17,39	9	5,73
Синдром поражения лицевого нерва (центральный прозопарез)	67	41,36	6	8,57 *	74	45,96	57	36,31
Синдром зрительных нарушений	3	1,85	10	14,49	3	1,85	1	0,64
Синдром речевых нарушений: днс-, афазия	45	27,78	40	57,14 *	41	25,47	25	15,92

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении данных участников с ИИ и ТИА.

В структуре очаговой симптоматики на первое место вышли парезы и параличи конечностей центрального характера. В обеих группах пациентов чаще отмечена правосторонняя латерализация парезов: 38,99% и 28,30% для

право- и левосторонних гемипарезов при ИИ; 35,71% и 15,71%% для ТИА; тогда как тетрапарез зафиксирован только для детей, поступивших с клиникой ИИ (6,92%, n=11).

Кроме парезов/параличей, двигательные симптомы были представлены в виде динамической или статической атаксии, регистрация которой была сопоставима в группах ИИ и ТИА, и встречалась у каждого пятого больного.

Симптомы поражения чувствительного анализатора чаще демонстрировали больные с ТИА; при сочетании с двигательными нарушениями, сторона парезов/параличей всегда совпадала со стороной гипо- или анестезии во всех группах больных. Не исключено, что чувствительные нарушения встречались не менее часто и у детей с ИИ, однако в силу возрастных особенностей, наличия речевых нарушений до болезни и/или в структуре симптомов ИИ, они не способны были предъявить такие жалобы.

Клинические признаки поражения черепных нервов были со стороны III, IV, VI, VII, IX – XII пар, при этом у ИИ доминировали клинические проявления глазодвигательной группы и центрального пареза лицевого нерва. Зрительные нарушения (в виде гомонимной гемианопсии, «пелены» перед глазами, фотопсий) превалировали среди больных с ТИА (3 и 19 случаев в группах ИИ и ТИА соответственно), что вполне может быть обусловлено, как невозможностью охарактеризовать свои ощущения, так и с трудностью объективизации симптомов поражения II пары черепных нервов в детском возрасте.

Речевые нарушения встречались практически у половины больных с ТИА, а также у каждого четвертого ребенка с ИИ, в виде моторной дис- или афазии, дизартрии.

Характеристика судорожного синдрома у пациентов с ИИ за время госпитализации представлена в таблице 11. Судороги острого периода болезни, как правило, были генерализованными. Именно этот тип приступов становился поводом для обращения за urgentной неврологической помощью. Судороги практически никогда не были единственным проявлением ОНМК, фокальный

неврологический дефицит развивается либо одновременно с ними, либо сразу в постиктальном периоде. Нами проведен анализ прогностической ценности приведенных характеристик судорожного синдрома с точки зрения формирования постинсультной эпилепсии, результаты представлены в главе 5. К окончанию острого периода у большинства детей судорожный синдром был купирован препаратами антиэпилептической группы, только у 7 детей (4,43%) констатирована симптоматическая форма эпилепсии.

Таблица 11

Клинико-инструментальные сведения о течении судорожного синдрома
в остром периоде ИИ

Признак	n	%
Тип приступов, n=50		
Генерализованные приступы	31	62,00
Фокальные приступы	12	24,00
Фокальные приступы с вторичной генерализацией	7	14,00
Изменения на электроэнцефалограмме в межиктальный период, n=93		
Эпилептиформная (пиковая и/или пик-волновая) активность	26	27,96
Генерализованный характер эпилептиформной активности	2	2,15
Фокальный характер эпилептиформной активности	12	12,90
Высокоамплитудная медленноволновая активность	16	17,20
Нормальная фоновая активность	22	23,66
Изменения фоновой активности	71	76,34
Изменения фоновой активности неэпилептического характера	19	20,43
Медленноволновая фоновая активность	62	66,67
Низкоамплитудная фоновая активность	6	6,45
Гиперсинхронная фоновая активность	5	5,38

Сведения, приведенные в таблице 10, демонстрируют насколько вариативны могут быть неврологические проявления в дебюте ОНМК у детей. В остром периоде болезни, независимо от типа инсульта, регистрировалась как изолированная общемозговая или очаговая симптоматика, так и их сочетание.

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%).

Самые встречающиеся комбинации у пациентов с ТИА были:

- 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%).

Манифестация ОНМК ишемического типа с общемозговых симптомов, например, с эпилептических приступов или головной боли, могла стать причиной отсрочки постановки диагноза. Расхождение диагнозов в нашем исследовании на уровне приемно-диагностических отделений превысило 57%, доктора неотложного этапа помощи, как правило, на первое место в диагностическом поиске ставили эпилепсию, черепно-мозговую травму, инфекции нервной системы, мигрень и т.д. В качестве примера дифференциального диагноза дебюта ОНМК и первых проявлений эпилепсии, отсроченной верификации диагностики ИИ, приводим следующий клинический случай.

Ребенок М., мальчик, в возрасте 6 лет и 8 месяцев, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в неотложном порядке в приемный покой больницы в Свердловской области в связи со случившимся впервые в жизни приступом в виде тонического заведения глазных яблок влево. Приступ произошел ночью и сопровождался чувством страха, сильной головной болью. Через несколько минут объем движения глазных яблок восстановился, однако сохранялось оглушение, во время приступа появилась нечеткость речи и чувство слабости в правой руке и ноге. Через 5–6 часов речь и сознание вернулись к норме, двигательная симптоматика сохранялась спустя сутки. Ребенку при поступлении в стационар был выставлен диагноз: «Судорожный синдром неуточненной этиологии, парез Тодда».

При осмотре в неврологическом отделении СОГУЗ ОДКБ № 1 (перегоспитализирован на 4 сутки болезни): жалобы на сильную головную боль без тошноты и рвоты, слабость в правых конечностях. Менингеальные знаки отрицательные. Глазные щели симметричные, зрачки округлой формы, $D=S$; реакции зрачков на свет (прямая и содружественная) сохранены, движения глазных яблок в полном объёме, нистагма нет. Асимметрии лица и бульбарных нарушений нет. Девиация языка вправо, речь – моторная дисфазия. Снижен объём активных движений в правых конечностях, мышечный тонус в левых конечностях физиологический, в правых конечностях – повышен по пирамидному типу. Мышечная сила в проксимальных и дистальных отделах, как в верхних, так и нижних конечностях слева равна 5 баллам, справа – снижена до 3 баллов. Сухожильные рефлексy вызываются с верхних и нижних конечностей, в левой руке и левой ноге – физиологические, с правых конечностей – высокие. Клонусов нет. Положительный симптом Бабинского справа. Походка по типу гемипаретической справа. В позе Ромберга пошатывается без четкой латерализации. Поверхностная и глубокая чувствительность сохранена. Функции тазовых органов не нарушены. АД 160/90 мм рт. ст. (повышено по отношению к возрастной норме).

Из анамнеза жизни: ребёнок от III желанной беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в первой половине беременности. Срочные роды II в сроке 39 недель. Вес при рождении 3200 гр., по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее психомоторное развитие проходило в соответствии с возрастными нормативами. Черепно-мозговых травм, судорог в анамнезе ранее не было. Наследственность по эпилепсии и инсультам не отягощена. Накануне ребенок, со слов родителей, был здоров.

В связи с отсутствием восстановления движений в правых конечностях после 24-часового периода, поиск возможной причины фокального неврологического дефицита был расширен. Дополнительно проведены: МРТ головного мозга (6 сутки болезни, рис. 4).

Результаты ЭЭГ-исследования (5 сутки болезни) показали, что фоновая запись с сохранной основной активностью. В период записи зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна с локализацией патологических форм в левой лобно-центрально-височной области (рис. 5).

Результаты обследования системы гемостаза (2-е сутки болезни): протромбиновый индекс – 100% (норма 85-115%), международное нормализованное отношение – 1 (норма 0,85-1,25), фибриноген – 2,47 г/л (норма 2,0-4,0 г/л), и на 13-е сутки болезни: индекс активированного частичного тромбопластинового времени – 1,03 (норма 0,85-1,15), протромбиновый индекс – 96% (норма 85-115%), тромбиновое время – 17 сек. (норма 14-17сек.), фибриноген – 2,4 г/л (норма 2,0-4,0 г/л), фибринолитическая активность – 32 мин. (норма 7-12 мин.), антитромбин III – 100% (норма 75%-125%), протеин С – 1,11 (норма 0,7-1,5), растворимые фибрин мономерные комплексы – 40 мг/мл (норма 30-40мкг/мл), факторы VIII и IX – более 100% (норма 70-150%). Определён уровень гомоцистеина (13-е сутки болезни) – 12,7 мкмоль/л (превышение возрастного норматива в 1,27 раза). Для исключения антифосфолипидного синдрома ребенок был обследован на определение антител к антигенам бета 2-гликопротеину, кардиолипину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, фосфатидилсерину - все показатели были в пределах нормальных значений. В дальнейшем ребенку проведен мониторинг уровня лактата – 1,19 ммоль/л, а также обследование методом тандемной масс-спектрометрии – исключены наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β -окисления. В связи с наличием двоюродного сибса, больного с подтвержденной лейкоэнцефалопатией с поражением ствола головного мозга и высоким уровнем лактата при МР-спектроскопии (ЛССЛ-синдром) пациенту организовано прямое секвенирование 3 экзона гена DARS2 – мутаций не обнаружено.

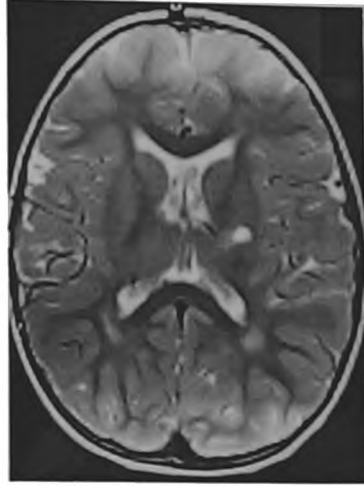


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга ребенка М., 6 лет 8 месяцев, 6-е сутки болезни. Признаки подострого ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии, перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия (исход гипоксически-ишемического поражения головного мозга), легкая дилатация боковых желудочков. Патологии интракраниальных артерий не выявлено.

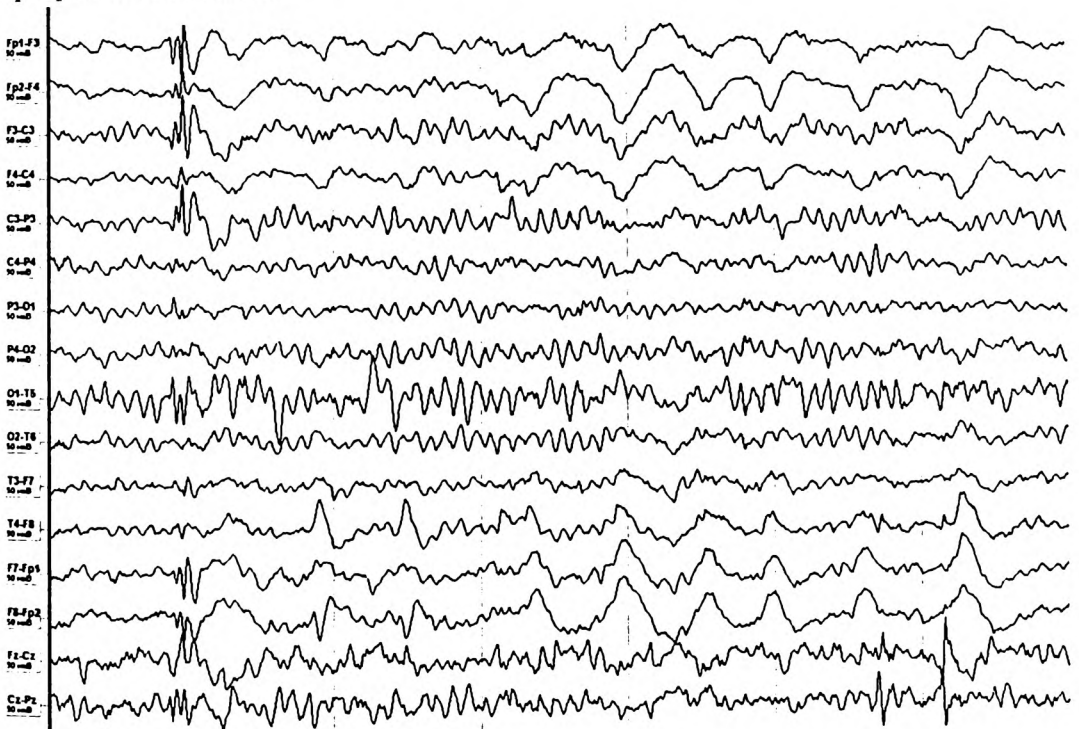


Рис. 5. Электроэнцефалограмма ребенка М., 6 лет 8 месяцев, 5-е сутки болезни. На фоне легкой дезорганизации регистрируются комплексы «острая-медленная волна» в левой лобно-центрально-височной области

ЭХО-кардиография (6-ые сутки от заболевания) выявила регургитацию 1 степени на клапане легочной артерии. По результатам транскраниальной доплерографии в режиме эмбологенного мониторинга по средней мозговой артерии с двух сторон зарегистрированы два эмбологенных сигнала с высокой степенью достоверности по левой СМА (порог 5 Дб, экспозиция 10 минут).

Осмотр офтальмолога с анализом картины глазного дна патологии не обнаружил, по результатам консультации кардиолога была зарегистрирована лабильная артериальная гипертензия.

Мальчик был обследован на носительство полиморфизмов генов системы гемокоагуляции и фолатного цикла (всего 12 точек); выявлены 4 однонуклеотидных замены в генах фибриногена FGB: -455 G>A, рецепторах тромбоцитов к коллагену ITGA: 807 C>T, ферментов фолатного цикла MTHFR: 677 C>T и MTRR: 66 A>G.

По совокупности клинических и лабораторно-инструментальных данных был выставлен диагноз: «Ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии слева (12.02.13г.) сочетанного тромботического и кардиоэмболического генеза на фоне носительства полиморфизма генов тромбофилии среднего риска (FGB: -455 G>A, ITGA: 807 C>T, MTHFR: 677 C>T и MTRR: 66 A>G), лёгкой гипергомоцистеинемии и эмбологенного синдрома с правосторонним гемипарезом (3,5 балла), моторной дисфазией и судорожным синдромом в остром периоде. Лабильная артериальная гипертензия. Гипертонический криз 12.02.2013г.».

Таким образом, в клинической картине дебюта болезни у мальчика имелись следующие признаки, которые могли быть интерпретированы как дебют эпилепсии с вторично-генерализованными припадками:

- внезапное начало болезни на фоне относительного неврологического и соматического благополучия;
- появление симптомов у ребенка ночью, во время сна, что привело к его пробуждению и сопровождалось чувством страха;

- кратковременный приступ тонического насильственного заведения глазных яблок влево, сопровождающийся нарушением сознания и речи;
- развитие после эпизода судорог слабости правых конечностей;
- наличие на электроэнцефалограмме фокальных эпилептиформных изменений в левых лобно-центрально-височных отведениях.

Такие симптомы могли рассматриваться в качестве характерных для эпилепсии детского возраста с центрально-височными пиками (на нее указывали возраст ребенка – шесть лет, ночной характер эпизода с нарушением речи, чувством страха, нарушением сознания). В тоже время заведение глаз, нарушение речи, длительный парез конечностей, фокальные изменения на ЭЭГ, несоответствующие по морфологии доброкачественным эпилептиформным нарушениям детства – признаки возможного патологического очага в головном мозге, могли указывать на симптоматический генез эпилепсии. Обращает на себя внимание отсутствие указания на вовлечение конечностей в кинематику приступа (со слов родителей). Это является фактором, как исключения, так и подтверждения возможной эпилепсии, поскольку носит анамнестический характер, и в силу клинической невыраженности могло не привлечь внимания свидетелей припадка. Развитие послеприступного пареза также может сопровождать как мозговую катастрофу, так и быть кратковременным преходящим состоянием, характерным для эпизодов эпилепсий детского возраста (парез Тодда). Диссоциация клинических показателей в диагностике пароксизмального состояния, сохранявшийся очаговый неврологический дефицит потребовал подключения более широкого спектра лабораторных и инструментальных методов обследования и поиска причин судорожного синдрома. Черепно-мозговая травма, объемные образования и демиелинизирующая патология ЦНС были исключены по результатам анамнеза, осмотра, динамике симптомов и данным нейровизуализации (МРТ проведено в острый период и через 4 месяца).

Симптомы, которые были у нашего пациента в остром периоде заболевания, удовлетворяли критериям общемозговой и очаговой

неврологической симптоматики, появились они внезапно, часть из них продолжала присутствовать спустя 24 часа (центральный правосторонний гемипарез), что и послужило стартовой точкой для обследования в связи с подозрением на инсульт. По результатам организованных диагностических мероприятий у мальчика М. выявлено несколько факторов риска, которые могли способствовать развитию тромбоза в цереброваскулярном русле: эпизоды артериальной гипертензии, эмбологенный синдром (источник которого не выявлен), генетически детерминированная тромбофилия средней степени риска и гипергомоцистеинемия.

Сложность дифференциальной диагностики первых проявлений ОНМК и эпилепсии чаще возникает именно на ургентном этапе оказания помощи, когда судорожный синдром становится первым признаком инфаркта или кровоизлияния в ЦНС в острейшем периоде. Как правило, судороги не являются единственным проявлением ОНМК, фокальный неврологический дефицит развивается либо одновременно с ними, либо сразу в постиктальном периоде [191, 192, 193]. Эта клиническая связь имеет настолько высокую ценность в контексте диагностики объемных образований и очаговых поражений ЦНС у детей (в том числе и инсульта), что неотложно проводить МРТ головного мозга в таких случаях, было вынесено в отдельную рекомендацию The American Epilepsy Society [167].

Неспецифичные проявления продемонстрировали в дебюте ОНМК и пациенты с болезнью Мойя-Мойя (табл. 12). Головная боль фигурировала в качестве манифестного симптома у большинства из них, однако в силу того, что цефалгический синдром остается одним из самых часто регистрируемых в педиатрической неврологической практике, и не был расценен в качестве фатального признака. Последующее присоединение переходящих очаговых неврологических симптомов было расценено как проявление суб- или декомпенсации резидуального органического фона под влиянием школьных нагрузок, интенсивных занятий спортом, вирусных инфекций, прививок и т.д. Распознавание их в качестве ТИА проходило ретроспективно, после

верификации болезни Мойя-Мойя. Кратковременный и преходящий характер симптомов у детей, часто в сочетании с невозможностью вербально охарактеризовать свои «необычные» жалобы (например, девочка Щ. описывала гипо- и парестезии как «ползание улиток»), способствовали позднему обращению за помощью и несвоевременной госпитализации. Отсроченное распознавание болезни Мойя-Мойя было отмечено у всех пациентов, и минимальный срок такого «диагностического разрыва» составил 2-3 года. Идентификация болезни Мойя-Мойя происходила только после того, как ребенок переносил ишемический инсульт, очаговую и общемозговую симптоматику и данные нейровизуализации которого невозможно было игнорировать или интерпретировать иным образом.

Таблица 12

Варианты дебюта и сроки постановки диагноза у детей с болезнью Мойя-Мойя

Пол	Возраст дебюта, лет	Симптомы в дебюте заболевания	Диагнозы до верификации БММ	Возраст постановки диагноза БММ, лет	ОНМК за время болезни
Ч., мальчик	10	цефалгии гиперкинезы	РЦОН эпилепсия	14	12 ТИА, 1 ИИ
Б., мальчик	5	цефалгии преходящий гемипарез	СВД по ваготоническому типу	7	2 ТИА
К., мальчик	13	цефалгии	гипертензионный синдром	15	6 ТИА, 2 ИИ
Л., девочка	8	цефалгии гиперкинезы	РЦОН	10	2 ТИА 1 ИИ
Щ., девочка	5	гиперкинезы	РЦОН	12	3 ТИА 1 ИИ
О., мальчик	6	цефалгии	РЦОН	12	6 ТИА 1 ИИ
К., мальчик	9	цефалгии	Мигрень с аурой	11	2 ИИ, множественные лакунарные инфаркты, ТИА

Примечание: БММ – болезнь Мойя-Мойя, ТИА – транзиторные ишемические атаки, ИИ – ишемический инсульт, РЦОН – резидуальная церебральная органическая недостаточность; СВД – синдром вегетативной дисрегуляции.

Динамика регресса неврологической симптоматики у детей с ишемическим инсультом представлена на рис. 6.

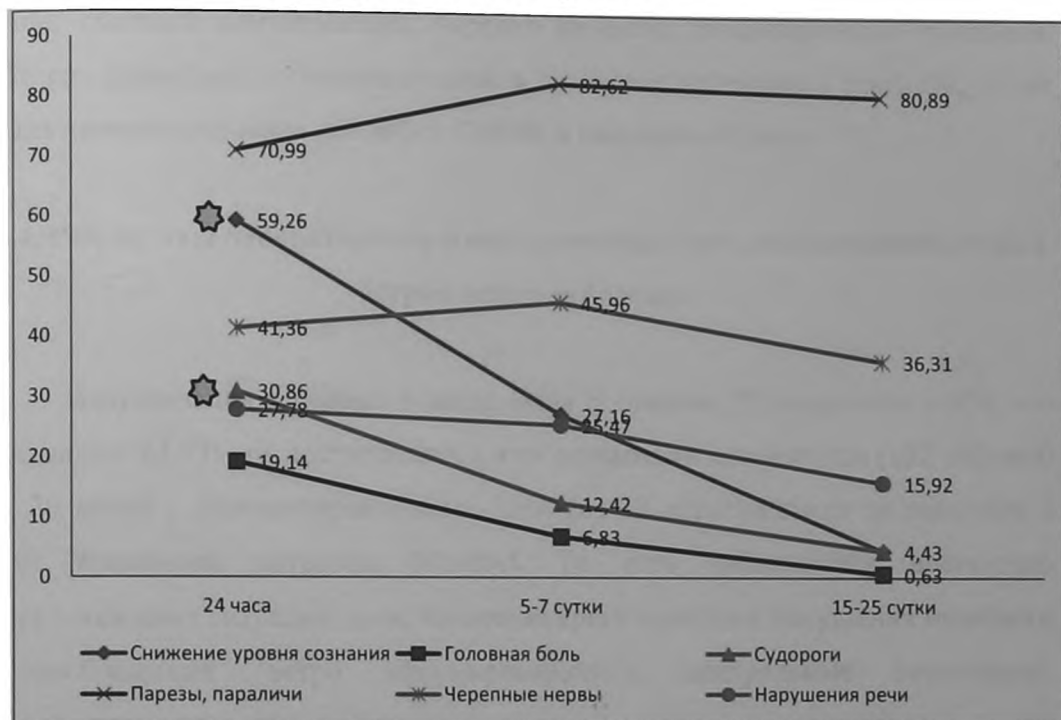


Рис. 6. Динамика клинической картины ИИ за время госпитализации
Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении данных при поступлении и на 15-25 сутки болезни

Как видно на рисунке 6, к выписке дети приходили в сознание, купировался судорожный синдром и головная боль, намечалась тенденция к восстановлению равновесия и речи. К концу нахождения в стационаре неизменной и на высоком уровне оставалась представленность парезов/параличей в конечностях (корреляция с наличием обширного очага, обнаруженного при проведении нейровизуализации в остром периоде инсульта, составила $r=0,56$, $p < 0,05$). Частота вовлечения черепных нервов также оставалась стабильно высокой, и включала центральные парезы мимической мускулатуры, подъязычного нерва – 15,92% ($n=25$), бульбарной группы и единичных случаев вовлечения зрительных нервов.

Таким образом, клиническая картина ОНМК ишемического типа в остром периоде болезни характеризовалась внезапным появлением общемозговой и/или очаговой симптоматики, нередко на фоне провоцирующих факторов, которая приводила к госпитализации в стационар ургентного профиля, но не была интерпретирована как дебют ОНМК в половине случаев.

3.4. Результаты лабораторного и инструментального обследования детей в остром периоде болезни

Визуализация в первые 6 часов была 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 за помощью в этот временной интервал, 90,90%). То есть наблюдалась достаточно парадоксальная ситуация: дети, имеющие яркие признаки нарушения мозгового кровообращения (остро сформировавшиеся центральные гемипарезы, локальные гипестезии, нарушения речи и т.д.), поступали на госпитальный этап оказания помощи вовремя ($n=155$), но своевременной нейровизуализации не получали (проведена только 69,68%). Среди тех, кому нейровизуализация была проведена в течение первых шести часов, очаг инфаркта обнаружен у 49 из 78 обследованных (62,82%) с ИИ, у 10 из них он был охарактеризован как обширный.

За время острого периода всем больным были выполнены те или иные методики нейровизуализации (впервые или повторно), очаги ишемии зафиксированы у всех пациентов с ИИ и ни у кого с ТИА, что в совокупности с клинической картиной и динамикой заболевания стало поводом для верификации диагноза.

Необходимо отметить, что по результатам нейрорадиологических методик у трех детей с ТИА обнаружены лакунарные инфаркты, что теоретически противоречит данному клиническому диагнозу, однако они были

описаны как «старые» и по расположению в зоне кровоснабжения не соотносились с клиническими проявлениями у этих больных.

Кроме очагов, непосредственно соотносимых с клинической картиной ОНМК, у наших пациентов встречались другие находки в виде врожденных пороков ЦНС, черепа и позвоночника (табл. 13).

Таблица 13

Особенности изменений в строении цереброваскулярного русла и другие врожденные пороки ЦНС (по результатам МР/КТ-ангиографии, абс.)

Результаты	ИИ, n=128	ТИА, n=71
Цереброваскулярное русло		
Незамкнутый Виллизиев круг	22	7
Пороки строения сосудов (удвоения, трифуркации, аномалии вхождения, агенезии, фетальный тип артерий и пр.)	21	12
Гипоплазия различных сегментов или на всем протяжении артерий	19	11
Стеноз крупных артерий на большом протяжении	10	4
Признаки болезни Мойя-Мойя	4	3
Фибромускулярная дисплазия	3	0
Артериальная диссекция	1	0
Артериовенозная мальформация, ангиома, кавернома	2	0
Врожденные пороки ЦНС, черепа и позвоночника		
Гипоплазия червя мозжечка	0	1
Базиллярная импрессия	1	0
Кисты	4	1
Киари I	1	1
Киммерли	3	4
Агенезия мозолистого тела	2	1
Кольпоцефалия	1	0
Микрогирия	1	0
Полость прозрачной перегородки	3	0

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).

Визуализация цереброваскулярной системы проведена большинству наших пациентов либо за время нахождения в стационаре, либо в сроки

катамнестического наблюдения. Разнообразный спектр особенностей и аномалий строения сосудистого русла ЦНС обнаружен практически у половины детей (табл. 13), при этом в обследованных группах количественные результаты сопоставимы: 52,34% (n=67) и 45,07% (n=32) для ИИ и ТИА соответственно.

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

Всем детям проведено рутинное лабораторное обследование: ОАК (табл. 14), биохимический анализ крови, уровень СРБ и АСЛО, а также определение липидного спектра, содержания лактата и гомоцистеина (табл. 15).

Таблица 14

Изменения в общем анализе крови в остром периоде ОНМК

Показатели	ИИ	ТИА
Анемия, % (абс.)	36,36 (56)*	1,43 (1)
Гемоглобин, г/л	124,17±1,65	140,78±1,64
Гемоглобин в случае анемии, г/л	104,18±1,50	112±0,00
Уровень эритроцитов, ×10 ¹² /л	4,34±0,06	4,84±0,06
Лейкоцитоз, % (абс.)	44,39 (69)*	19,40 (13)
Лейкопения, % (абс.)	0,00 (0)	0,00 (0)
Уровень лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	9,83±0,30	7,41±0,39
Изменения в лейкоцитарной формуле, % (абс.)	28,47 (41)	10,42 (7)
Тромбоцитоз, % (абс.)	41,67 (60)*	4,69 (3)
Тромбоцитопения, % (абс.)	3,47 (5)	1,56 (1)
Уровень тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	357,61±11,91*	282,22±8,80
Ускорение СОЭ, % (абс.)	35,07 (47)	25,37 (17)

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ИИ и ТИА.

Интерпретация показателей шла в соответствие с локальными внутрибольничными и возрастными нормативами. Наиболее выраженные изменения по системе крови в остром периоде болезни зафиксированы у детей с ИИ, что, безусловно, отражает более тяжелое течение этого варианта ОНМК,

как по клинической картине, так и по объему очага в структурах головного мозга. Лейкоцитоз, изменение в лейкоцитарной формуле, ускорение СОЭ обусловлены целым комплексом причин: локальной реакцией на фокус инфаркта, стартом локального синдрома системного воспалительного ответа, фактом предшествующего дебюту инсульта инфицированию и т.д. Нами зафиксирована корреляционная связь между объемом очага в структурах головного мозга и лейкоцитозом ($r=0,41$, $p<0,02$).

Таблица 15

Показатели биохимического анализа крови у детей в остром периоде ОНМК

Показатели	ИИ	ТИА
Сахар, ммоль/л	4,92±0,09	4,94±0,09
Сахар в случае гипергликемии, ммоль/л**	6,70±0,23	6,21±0,63
Сахар повышен, % (n) **	15,49 (22)	13,43 (9)
Сахар понижен, % (n) **	2,82 (4)	4,48 (3)
Дислипидемия, % (n)	59,18 (58)*	22,22 (14)
СРБ повышен, % (n) **	17,24 (20)	3,57 (2)
АСЛО повышен, % (n) **	5,13 (4)	12,24 (6)
Лактат, ммоль/л	2,21±0,17	1,97±0,16
Лактат повышен (более 2,1 ммоль/л, n=55), % (n)	34,55 (19)	33,33 (15)
Гомоцистеин, мкмоль/л	16,15±6,03	11,06±0,96
Гомоцистеин повышен (более 10 мкмоль/л, n=56), % (n)	69,64 (39)	47,22 (17)
Гипергомоцистеинемия, мкмоль/л	21,25±8,51	17,32±1,68

Примечание: * - $p\leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ИИ и ТИА; ** - интерпретация рутинных показателей биохимического анализа крови проводилась в соответствии с локальными лабораторными нормативами. Уровень гомоцистеина трактовали в соответствии с возрастными нормами, указанными в главе 2.

Некоторое повышение уровня сахара крови у наших больных вполне укладывается в стресс-индуцированную реакцию, оно не было связано с наличием сахарного диабета и в динамике болезни не требовало лечебных мероприятий. Повышенное содержание лактата стало поводом для исключения митохондриальной патологии в качестве причины ОНМК, которая в дальнейшем нашла подтверждение у двух пациентов (подтверждена молекулярно-генетическим методом, выявлена мутация А3243G). Другие

биохимические тесты – скрининги состояния печени, почек, сердечной мышцы отклонений во всех группах исследования не показали. Была проведена селективная выборка пациентов с ИИ (n=17) или ТИА (n=33) с дебютом в возрасте старше 7 лет и обследование их на уровень фермента α – галактозидазы, который не показал отклонений; в дальнейшем, в динамике болезни, никто из них не сформировал клинической картины болезни Фабри. Молекулярно-генетическая диагностика на носительство мутации в генах NOTCH3 организована 18 пациентам с ТИА, синдром CADASIL ни у кого из них не подтвержден.

Определение содержания гомоцистеина в крови не входит в рутинный перечень возможностей лабораторий многопрофильных стационаров, на базе которых было организовано наше исследование. В остром периоде нам удалось оценить его уровень у 56 и 36 детей (для ИИ и ТИА соответственно), превышение возрастных нормативов выявлено у половины пациентов (табл. 15). Детальное описание генетически детерминированной гипергомоцистеинемии в зависимости от пола и возраста, вариантов носительства и комбинаций полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла представлено в главе 4.

Детальная оценка дислипидемии в случае ишемического типа ОНМК стала диагностическим этапом идентификации фактора риска и патогенетического типа ишемического инсульта (табл. 16) или ТИА (табл. 17).

Таблица 16

Показатели липидного обмена у детей с ИИ в остром периоде болезни, n=98

	ТГ	ХС	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	КА
Показатели пациентов без нарушений						
M±m, ммоль/л	1,36±0,13	4,32±0,12	1,10±0,08	2,40±0,14	0,64±0,07	3,12±0,2
n	69	69	59	79	80	40
Показатели пациентов с дислипидемией						
M±m, ммоль/л	2,51±0,21	5,62±0,11	0,75±0,05	3,55±0,2	1,29±0,12	3,9±0,2
n (%)	29 (29,59)	29 (29,59)	39 (39,78)	19 (19,38)	18 (18,36)	58 (59,18)*

Примечание: * - достоверные различия при сравнении количества пациентов с дислипидемиями в группе ИИ ($p < 0,05$); ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, ЛПВП - липопротеиды высокой плотности, ЛПНП - липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности, КА – индекс атерогенности. Интерпретация показателей липидного обмена проводилась в соответствии с локальными лабораторными нормативами.

Таблица 17

Показатели липидного обмена у детей с ТИА в остром периоде болезни, $n=63$

	ТГ	ХС	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	КА
Показатели пациентов без нарушений						
M±m, ммоль/л	0,98±0,05	4,19±0,11	1,25±0,04	2,50±0,13	0,45±0,03	2,53±0,2
n	59	52	49	49	63	49
Показатели пациентов с дислипидемией						
M±m, ммоль/л	1,96±0,07	5,87±0,41	0,87±0,04	3,96±0,38	-	4,62±0,6
n (%)	4 (6,34)	11 (17,46)	14 (22,22)	14 (22,22)	0	14 (22,22)

Примечание: * - достоверные различия при сравнении количества пациентов с дислипидемиями в группе ТИА ($p < 0,05$); ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, ЛПВП - липопротеиды высокой плотности, ЛПНП - липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности, КА – индекс атерогенности. Интерпретация показателей липидного обмена проводилась в соответствии с локальными лабораторными нормативами.

Для оценки возможного участия нарушений липидного обмена в развитии ОНМК у детей по классификации Фридрикса были определены типы дислипидопротеинемий (табл. 18).

Таблица 18

Типы дислипидопротеинемий в остром периоде ИИ и ТИА

ОНМК	I	IIa	IIb	IV	V	Изолированная гипо- α -холестеринемия
ИИ	0,0	23,7	2,6	7,9	0,0	31,6
ТИА	0,0	11,1	0,0	6,3	0,0	23,8

Наличие у значительного числа детей признаков гиперлипидемии и дислипидотеинемий может свидетельствовать о том, что патология липидного обмена является одним из факторов риска ИИ и ТИА в этом возрасте.

Нами проведена оценка ряда параметров гемостазиограмм и тромбоэластограмм, получение результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19

Результаты качественного и количественного анализа гемостазиограмм и тромбоэластограмм в основной группе больных

Показатели	ИИ		ТИА	
	п	%	п	%
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	357,61 \pm 11,91*		282,22 \pm 8,80	
Тромбоцитоз	60*	41,67	3	4,69
Протромбиновый индекс, % (n=91)	96,61 \pm 1,42		96,98 \pm 1,40	
ПТИ повышен	4	4,40	2	3,51
ПТИ понижен	4	4,40	6	10,52
Протромбиновое время, сек (n=25)	15,63 \pm 0,87		13,60 \pm 0,75	
Протромбиновое время удлинено	10	40,00	2	3,51
Протромбиновое время укорочено	0	0,00	0	0,00
Тромбиновое время, сек (n=71)	16,9 \pm 0,49		16,31 \pm 1,27	
Тромбиновое время удлинено	8	11,43	1	5,56
Тромбиновое время укорочено	4	5,71	0	0,00
АЧТВ, сек (n=113)	33,15 \pm 0,69		31,15 \pm 0,57	
АЧТВ удлинено	27	23,89	3	5,26
АЧТВ укорочено	15	13,27	1	1,75
Фибриноген, г/л (n=117)	3,19 \pm 0,11		2,95 \pm 0,09	
Фибриноген повышен	26	22,22	6	10,17
Фибриноген понижен	10	8,5	0	0,00
Протеин С, % (n=39)	87,28 \pm 6,60		94,67 \pm 5,09	
Протеин С снижен	13	33,33	0	0,00
Плазминоген снижен	12	30,77	1	5,26
Антитромбин III, % (n=65)	98,67 \pm 3,27		91,81 \pm 5,78	
Антитромбин III снижен	13	20,00	1	5,26
РФМК повышен (n=101)	24	23,76	3	6,89
Д-димер повышен (n=55)	18	32,73	1	5,26
ТЭГ: гиперкоагуляция структурная и/или хронометрическая (n=112)	67	59,82	16	34,78
ТЭГ: избыточная тромбинемия	22	27,50	11	28,95
ТЭГ: угнетенный фибринолиз	26	23,01	10	26,32

Примечание: процент встречаемости рассчитан на число проведенных исследований каждого показателя; * - $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ИИ и ТИА; ПТИ – протромбиновый индекс, АЧТВ – частично активированное тромбопластиновое время, РФМК – растворимые фибрин

иономерные комплексы; ТЭГ – тромбозластография. Интерпретация показателей по типу «повышен»/«удлинено» или «понижен»/«укорочено» проводили в соответствие с локальными лабораторными нормативами.

Необходимо отметить, что максимально полно в остром периоде болезни удалось оценить ПТИ, АЧТВ, уровень фибриногена - такие показатели имеют возможность определять практически все ЛПУ, на всех этапах оказания помощи пациентам. Кроме того, стоит обратить внимание, что многие гемостазиологические тесты, даже проводимые в одной лаборатории, имели вариабельные нормы. Так, например, показатель тромбинового времени в условиях лаборатории гемостаза ГБУЗ СО ОДКБ № 1 в разные годы имел референсные значения 10-13, 14-17 и 18-22 сек.; а нижняя граница нормы протромбина по Квику в лабораториях ГБУЗ СО ОДКБ № 1, Медицинского Центра «Уральский» ООО «Урал-Лазер» и ГБУЗ СО «СОКБ № 1» составляла 60%, 85% и 75% соответственно. Такой разброс обусловлен разной аппаратурой, используемых в лабораториях гемостаза, а также реактивами различных производителей, которые имеют свои уникальные референсные пределы. В связи с приведенными обстоятельствами, расчет средних значений и оценка достоверности между группами не всегда имела значение. Нами введена интерпретация данных, полученных у каждого ребенка по принципу выше или ниже нормативов лаборатории, действующих на момент оценки показателя.

Как показано в табл. 19 у детей с ИИ выраженных изменений факторов протромбинового комплекса не отмечалось; на первый план выступила гиперфибриногемия, тромбоцитоз с усилением агрегационных свойств тромбоцитов (так называемый синдром «липких» тромбоцитов), дефицит естественных антикоагулянтов и усиление структурных характеристик сгустка крови, что позволяло трактовать выявленные изменения как гиперкоагуляционный статус. Необходимо отметить, что снижение уровня естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С и плазминогена) может быть маркером как врожденной, так и приобретенной тромбофилии.

нами также обнаружена прямая корреляционная связь между размерами очага инфаркта (обширный) и укорочением АЧТВ ($r=0,47$, $p<0,001$).

В гемостазиограммах детей с ТИА изменения встречались реже и были менее выражены, они также имели гиперкоагуляционную направленность зафиксированную по интегративным показателям по ТЭГ у каждого третьего).

Также нами проведен анализ интенсивности и силы корреляционных связей в системе маркеров системы гемостаза - всего в анализ вошли 1534 пары, что может быть расценено как максимально возможная и полная выборка (табл. 20).

Таблица 20

Корреляционные связи показателей гемостазиограммы и тромбоэластограммы в группах детей с ОНМК в остром периоде болезни

п/п	Корреляционная пара	ИИ	ТИА
1.	ПТИ снижение - ТЭГ признаки гиперкоагуляции структурной и/или хронометрической	-0,30	
2.	АЧТВ удлинение - ТЭГ признаки гипокоагуляции структурной и/или хронометрической	0,53	0,37
3.	АЧТВ абсолютное значение - ТЭГ признаки гипокоагуляции структурной и/или хронометрической	-0,36	
4.	ТВ абсолютное значение - ТЭГ признаки гипокоагуляции структурной и/или хронометрической	0,34	
5.	ФГБ абсолютное значение - ТЭГ признаки гиперкоагуляции структурной и/или хронометрической	0,38	
6.	ТВ понижение – АТ III снижение	1,0	
7.	ТВ повышение - протеин С снижение	0,65	
8.	ПТИ повышение - протеин С снижение	0,65	
9.	ФГБ абсолютное значение - ТЭГ активированный фибринолиз		0,36
10.	ТВ абсолютное значение - ПТИ абсолютное значение		-0,97
11.	АЧТВ повышение - ПТИ абсолютное значение		-0,97
12.	АЧТВ повышение - ТВ абсолютное значение		1,0
13.	АЧТВ абсолютное значение - ТВ абсолютное значение		0,98
ВСЕГО		8	6

Примечание: приведен ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r) при уровне значимости $p<0,05$; пары факторов, не имеющих существенной и достоверной корреляционной связи в группах, в таблице не указаны; АТ III – интитромбин III; АЧТВ – частично активированное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; ПВ - протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время; ТЭГ – данные тромбоэластографии; ФГБ - фибриноген.

Максимальное количество связей в системе гемостаза зарегистрировано у пациентов с ишемическим типом инсульта, что может свидетельствовать о большем вовлечении структурных элементов, участвующих в поддержании баланса в системе свертывания и противосвертывания, большей нагрузке испытываемой этой системой для возвращения равновесия, а, значит, и большей тяжести ИИ с точки зрения нагрузки на коагуляционный гомеостаз.

Детальное описание генетически детерминированной тромбофилии в зависимости от возраста дебюта ОНМК, вариантов носительства и комбинаций полиморфизмов генов прокогулянтного и протромботического спектра представлено в главе 4.

Поиск антифосфолипидного синдрома проводился и в стационаре, и на амбулаторном этапе, в конечном итоге верифицировать его удалось у пяти детей с ИИ и двух с ТИА.

Люмбальная пункция с дифференциально-диагностической целью была проведена 41 пациенту с ИИ и 17 с ТИА, изменений не обнаружено.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы была проведена практически всем пациентам. Изменения работы сердца по результатам ЭКГ были выявлены в высоком проценте случаев: 108 (72,48%) при ИИ и 59 (86,76%) при ТИА. Как правило, были зарегистрированы варианты нарушения ритма бради- или тахикардии 23,49% (n=35 у детей с ИИ) и 38,24% (n=26 у детей с ТИА). УЗИ сердца показало признаки малых аномалий развития сердца (МАРС): множественные дополнительные хорды левого желудочка, функционирующее овальное окно, точечные дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, регургитацию на клапанах 1 степени и пр.: 86,39% (n=127) и 78,13% (n=50) для ИИ и ТИА соответственно. Безусловно, что маркеры МАРС встречаются и в популяции здоровых детей с не меньшей частотой, однако нарушения ритма работы и изменение структуры сердца не стоит сбрасывать со счетов - для ишемических типов ОНМК они становятся фактором, потенциально способным реализоваться по механизму кардиоэмболического или гемодинамического вариантов ИИ или ТИА.

Полагают, что именно эти образования как источники скрытой эмболии стоит искать и исключать в случае ишемического инсульта неясной этиологии [15, 86, 158, 219]. Эмбологенный синдром при проведении ТК УЗДГ в остром периоде зарегистрирован у 27,70% (n=41) с ИИ и 25,93% (n=14) обследованных с ТИА. Отдельной клинической группой были дети (n=33), сформировавшие ишемический инсульт в первые-третьи сутки после оперативного вмешательства по поводу, несовместимых с жизнью пороков сердца – эмбологенный синдром не зарегистрирован ни у кого из них.

Таким образом, нами проведено обследование детей основной группы за время нахождения в стационаре или при консультации на амбулаторном этапе. Нами получено представление об отсутствии стандартизованного плана обследования пациентов с диагнозом ОНМК – достаточный минимум диагностических процедур, необходимый на первом этапе для верификации типа ОНМК и его наиболее вероятных причин, был выполнен у 48,15% (n=78) и 41,10% (n=30) детей из групп с ИИ и ТИА соответственно. Нами сделан вывод о необходимости системного, комплексного подхода к назначению спектра диагностических процедур в зависимости от периода болезни.

3.5. Патогенетическая и симптоматическая терапия на этапе стационара и острого периода заболевания

На этапе приемно-диагностического отделения определялась тактика ведения поступающих пациентов: необходимость протезирования витальных функций и оперативного вмешательства, консультации смежных специалистов и т.д.

Нейрохирургическая коррекция проведена всего четырем больным с ИИ, при этом по неотложным показаниям в связи с развивающимся отеком головного мозга – одному; у остальных оперативные вмешательства были спланированы на отдаленные сроки в связи с обнаружением признаков болезни Мойя-Мойя и необходимостью более полного обследования.

Оценивая объем и состав назначенной медикаментозной терапии, проведенной больным из основной группы (табл. 21), необходимо заметить, что тактика ведения ОНМК в детском возрасте на момент окончания набора пациентов была не отработана ни в России, ни за рубежом; подходы к терапии носили рекомендательный характер, разработанный по результатам встречи согласительной комиссии [105, 219].

Практически всем нашим пациентам с ИИ была назначена инфузионная терапия с целью коррекция гипоксемии, гиповолемии, гипергликемии, артериальной гипо- и гипертонии. Назначение в составе инфузий раствора $MgSO_4$ является традиционным для нашей страны, было выполнено более чем половине детей независимо от типа ОНМК. Частота проведения инфузионной терапии детям с ТИА на этапе стационара была существенно ниже, что может быть обусловлено как меньшим числом обращений за помощью в стационар, регрессом неврологической симптоматики и дифференциально-диагностическим этапом, проводимым в этой группе детей.

Обезболивание проводилось детям ситуационно, с ориентацией на синдром ликвородинамических нарушений, послеоперационное состояние (пациенты с прооперированным врожденным пороком сердца) – применение анальгетиков оказалось практически в два раза чаще, чем присутствовали жалобы на головную боль (табл. 10).

Другие позиции интенсивного этапа, такие как антибактериальные препараты и кортикостероиды, заместительная гемостатическая терапия, были применены в основном у пациентов с ИИ и практически ни у кого из пациентов с ТИА (табл. 21). Безусловно, что частота использования и спектр медикаментов были обусловлены тяжестью состояния детей с ИИ, фактом оперативного вмешательства и пребывания в условиях РАО на ИВЛ, объемом кровопотери и т.д.

В тоже время, ситуация с ранним назначением препаратов антитромботического действия нами была расценена как неудовлетворительная: только каждому третьему ребенку с ИИ и каждому

пятому с ТИА был назначен аспирин или гепарин (табл. 21). В случае отсутствия назначений обоснование в медицинской документации отсутствовало. Известно, что гепарин может быть назначен всем пациентам с доказанным детским ИИ на срок до 1 недели до выяснения патогенетического варианта и при отсутствии противопоказаний (IIв, уровень доказательности C) [57, 65, 105, 219]. Несмотря на такие рекомендации, своевременную госпитализацию наших пациентов (табл. 9), классическую картину болезни и верификацию типа ОНМК в течение первых суток, данных гемостазиограммы (табл. 10 и 19) частота назначения гепарина и/или дезагрегатных препаратов кардинально не соответствовало этим данным (табл. 21). И, хотя частота назначения антитромботической терапии к выписке выросла (достоверные отличия получены по обеим группам, $p < 0,05$), все же она оставалась не могла соответствовать быть оценена как соответствующая принципам вторичной профилактики тромботических сосудистых событий.

Таблица 21

Подходы к лекарственной терапии ОНМК у детей на этапе стационара

Тип ОНМК	Ед. измерения		24 часа								На выписку			
	гепарин	аспирин или другая антитромботическая	MgSO ₄	инфузионная	обезболивание	антибактериальная	антибактериальная	антибактериальная, количество, M±m	гемотранфузии: эритроцитарная масса	гемотранфузии: свежзамороженная плазма	кортикостероиды	ноотропная	антирботическая	фолиевая кислота
ИИ, n=160	n	50	121	144	58	71	1,11±0,12	23	1	34	135	85	21	46
	%	31,25*	75,63*	90,00*	36,25*	44,38*	14,38	0,63	21,25	86,54*	54,49*	18,58	28,93	
ТИА, n=70	n	1	23	37	1	4	0,10±0,05	0	0	1	45	17	16	4
	%	1,43	32,86	52,86	1,43	5,71	0,00	0,00	1,45	100,00	24,64	23,19	5,80	

Примечание: * - p≤0,05 при сравнении данных у участников с ИИ и ТИА.

Корреляционный анализ показал, что ни факт ранней госпитализации и верификации диагноза, ни один из неврологических симптомов при поступлении не был связан с количественным, качественным составом и интенсивностью терапевтических мероприятий – коэффициента корреляции $r \geq 0,4$ не достиг ни один из параметров из таблицы 21 ни в одной группе. Планирование объема лечения этим пациентам оставалось крайне переменчивым и, скорее всего, зависело от информированности в проблеме лечащего врача, чем от диагностических возможностей ЛПУ.

Наши пациенты провели в стационаре $27,10 \pm 1,24$ дней и $13,51 \pm 0,86$ дней для ИИ и ТИА соответственно. Как показано в таблице 21 при выписке с госпитального этапа практически 100,00% больных получили рекомендации принимать ноотропную терапию в течение как минимум 1-1,5 месяцев. Использование перпаратов этой группы только исследуется по критериям доказательной медицины, но остается традиционной для территории России и ряда стран СНГ.

Частота назначения антиэпилептических препаратов соответствовала частоте судорожного синдрома. Минимальная рекомендованная продолжительность антиэпилептической терапии составила полгода, что также является традиционной тактикой даже в случае отсутствия признаков формирования эпилепсии.

Препараты фолиевой кислоты были рекомендованы, как сопровождение антиэпилептической терапии, в полтора раза реже, чем встречалась гипергомоцистеинемия (табл. 15). Коррекция липидного профиля не была рекомендована никому из детей.

Резюме

Итак, по данным нашего исследования заболеваемость ишемическим инсультом в детском возрасте за последние три года достигла 3,46-5,01 на 100 тыс. детского населения в год. При этом на всех этапах детства

сохраняется низкой распознаваемость инсультов у детей раннего возраста (особенно фетального и перинатального) и ТИА.

Нами показано, что, несмотря на классическую клиническую картину ОНМК и своевременность госпитализации пациентов, уровень расхождения диагнозов на этапе приёмного покоя неотложных стационаров достигает 60,27%, в том числе вследствие позднего использования методик нейровизуализации: зарегистрировано достоверное отличие в количестве детей поступивших и получивших КТ (МРТ) головного мозга в течение первых шести часов в группе ИИ ($p < 0,05$). При этом была показана достаточно высокая возможность верификации ИИ именно в этом периоде – в 62,82% случаев инфаркт подтвержден, исключены другие urgentные состояния с очаговой неврологической симптоматикой, а, значит, был возможен и выбор эффективной тактики терапии.

При тщательной оценке анамнеза пациентов удастся найти немало предвестников мозговой сосудистой катастрофы. В семьях обследованных была показана высокая предрасположенность к наследственным и врожденным нарушениям в системе свертывания, как в сторону гипо-, так и в сторону гиперкоагуляции; более 43,48% детей имели признаки фоновой гемоконцентрации (уровень гемоглобина более 150 г/л, эритроцитов более 5×10^{12} /л). Все тромбофильные состояния и геморрагические синдромы не были верифицированы до факта диагностики инсульта.

Варианты течения ante-, интранатального периодов и перинатально обусловленная соматическая и неврологическая патология не могут выступить независимыми и существенными факторами риска развития определенного типа ОНМК в детском возрасте. Однако совокупная оценка всех факторов семейного, акушерско-гинекологического анамнеза и данные молекулярно-генетического обследования матерей показали высокую чувствительность и специфичность в качестве прогностического фактора

наличия или отсутствия ОНМК ишемического типа в детском возрасте (более 80%).

В первые дни пребывания в стационаре отмечен паритет общемозговой и очаговой симптоматики в клинической картине болезни. Очаговая симптоматика у больных с ишемическим инсультом была представлена обширным спектром неврологических расстройств при очевидном доминировании двигательных нарушений в виде парезов/параличей конечностей и двигательных черепных нервов. Пациенты с ТИА продемонстрировали достоверное отличие по очаговым симптомам, связанным с субъективными ощущениями больного – гипо-, анестезии, головной боли, расстройствами речи по сравнению с детьми с идентифицированными инсультами. Не исключено, что последний факт был связан с более старшим возрастом пациентов с ТИА и с возможностью адекватно предъявить свои жалобы персоналу ЛПУ и родителям.

Лабораторный блок обследования привел к уточнению возможных этиологических факторов: потенциально тромбофильные состояния, дислипидемии, гипергомоцистеинемия зафиксированы в обеих группах больных, но более часто и более выраженные в группе пациентов с ИИ. Результаты инструментальной диагностики показал заинтересованность сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма работы и структуры сердца, эмбологенный синдром, особенности и аномалии развития цереброваскулярного русла) у существенного числа обследованных детей.

Количественный и качественный состав назначенных лекарственных средств снижался от ИИ к ТИА, а объем диагностических мероприятий и спектр медикаментозной терапии был крайне варибельным и бессистемным. Не исключено, что ограничение назначения патогенетически обоснованной антитромботической терапии было связано с отсутствием разрешения на применение всех препаратов этой группы в детском возрасте в России [29]. Такая ситуация входит в прямое противоречие с международными

рекомендациями достаточно высокого уровня доказательности (I-II класса) и становится неразрешимым препятствием для выстраивания мер неотложной помощи и вторичной профилактики при ОНМК ишемического типа в педиатрических ЛПУ.

Таким образом, больные, дебют ОНМК которых пришелся на детский возраст, становятся объектом для бессистемной тактики ведения и вторичной профилактики - на первом этапе нашего исследования рецидивирование зафиксировано у каждого седьмого с ИИ и у каждого второго с ТИА. Отсутствие выстроенной информационной поддержки и системы оказания помощи таким больным, в совокупности с высоким риском инвалидности и смертности, угрозой повторных эпизодов ОНМК позволяет вывести инсульты на лидирующие позиции среди ургентной неврологической патологии в детском возрасте.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ И ИХ РОДИТЕЛЕЙ

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. 6 и 19).

Нами проведена верификация некоторых тромбофилий: с помощью молекулярно-генетического метода определены 14 полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, реактивностью стенки сосудов и нарушениями работы ферментов фолатного цикла. Детекция носительства аллельных вариантов генов (SNP) проводилось при первой встрече с пациентом на неотложном или амбулаторном этапе после подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения ишемического типа. Нами использован метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК, полученных из 2 мл венозной крови. Всего носительство полиморфных генов верифицировано у 200 детей (ИИ - 129; ТИА – 71) и 63 матерей. Группу контроля составили образцы крови 117 здоровых человек в возрасте от 1 до 45 лет, набранных по принципу копи-пар, обоих полов, которые не имели в анамнезе тромботических событий любой локализации, бесплодия и репродуктивных потерь.

Нами изучены 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); реактивности стенки сосудов: NOS3: 786 T>C, NOS3: 894 G>T (2 точки).

4.1. Количественные характеристики носительства полиморфизмов генов протромботического и прокоагулянтного спектра у обследованных детей

Анализ генетических маркеров тромбозов был начат с количественного этапа. В настоящее время роль носительства отдельных однонуклеотидных замен в генах прокоагулянтного и протромботического спектра, как неизбежных предикторов тромбозов в цереброваскулярном русле в нетипичном возрасте, остается предметом для научных дискуссий, что во многом обусловлено несистемным характером изучения этой проблемы, а также относительной редкостью ОНМК в детской популяции.

Как показал анализ частоты регистрации изучаемых полиморфизмов у наших пациентов (табл. 22), по носительству количества SNP (от нуля до восьми и в среднем) пациенты с ИИ и ТИА были сопоставимы (все оцениваемые показатели $p > 0,05$). В сравнении с группой контроля нами зарегистрированы достоверные отличия по среднему числу однонуклеотидных замен во всех группах оцениваемых генов.

При простом суммировании общее число однонуклеотидных замен в группе детей с ишемическим типом ОНМК ($n=200$) в полтора раза больше, чем в группе контроля ($n=117$): 1197 против 674, $6,68 \pm 0,20$ против $4,42 \pm 0,18$ однонуклеотидных замен у участников основной группы и группы контроля соответственно ($p < 0,05$).

Кроме того, была отмечена тенденция к увеличению встречаемости бóльшего количества SNP именно среди пациентов (табл. 23, рис. 7).

Данные о количестве SNP у детей основной и контрольной групп

Количество SNP у одного ребенка, абс.	ИИ, n=129		ТИА, n=71		Контроль, n=117	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гены тромбофилии						
0	0	0,00	2	2,82	3	2,56
1	11	8,53	5	7,04	13	11,11
2	31	24,03	25	35,21	51	43,59
3	40	31,01	20	28,17	42	35,90
4	34	26,36	10	14,08	6	5,13
5	8	6,20	5	7,04	1	0,85
6	4	3,10	4	5,63	1	0,85
7	0	0,00	0	0,00	0	0,00
8	0	0,00	0	0,00	0	0,00
M±m	3,08 ± 0,10 [#]		2,87 ± 0,16 [#]		2,36 ± 0,09	
Гены ферментов фолатного цикла						
0	3	2,38	1	1,41	11	9,40
1	14	11,11	17	23,94	38	32,48
2	60	47,62	24	33,80	49	41,88
3	41	32,54	25	35,21	19	16,24
4	7	5,56	4	5,63	0	0,00
M±m	2,29 ± 0,07 [#]		2,20 ± 0,11 [#]		1,65 ± 0,08	
Гены регуляторов тонуса сосудов						
	n=75		n=51		n=65	
0	13	17,33	5	9,80	29	24,79
1	30	40,00	27	52,94	30	46,15
2	32	42,67	19	37,25	6	9,23
M±m	1,25 ± 0,09 [#]		1,27 ± 0,09 [#]		0,65 ± 0,08	

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ИИ и ТИА; # - при сравнении данных участников ИИ/ТИА и контрольной групп.

Таблица 23

Сводные результаты о количестве SNP у детей с ОНМК
(объединенные данные) и в контроле

Количество полиморфных генов у одного ребенка. абс.	Всего пациентов с ИИ и ТИА, n=200 (1)		Отношение (1)/(2)	Контроль, n=117 (2)	
	абс.	%		абс.	%
Гены тромбофилии					
0	2	1,00	0,4	3	2,56
1	16	8,00	0,7	13	11,11
2	56	28,00	0,6	51	43,59
3	60	30,00	0,8	42	35,90
4	44	22,00	4,3	6	5,13
5	13	6,50	7,6	1	0,85
6	8	4,00	4,7	1	0,85
7	0	0,00	-	0	0
8	0	0,00	-	0	0
Гены ферментов фолатного цикла					
0	4	2,00	0,2	11	9,40
1	31	15,50	0,5	38	32,48
2	84	42,00	1,0	49	41,88
3	66	33,00	2,0	19	16,24
4	11	5,50	-	0	0,00
Гены регуляторов тонуса сосудов					
0	18	14,29	0,58	29	24,79
1	57	45,24	0,98	30	46,15
2	51	40,48	4,38	6	9,23

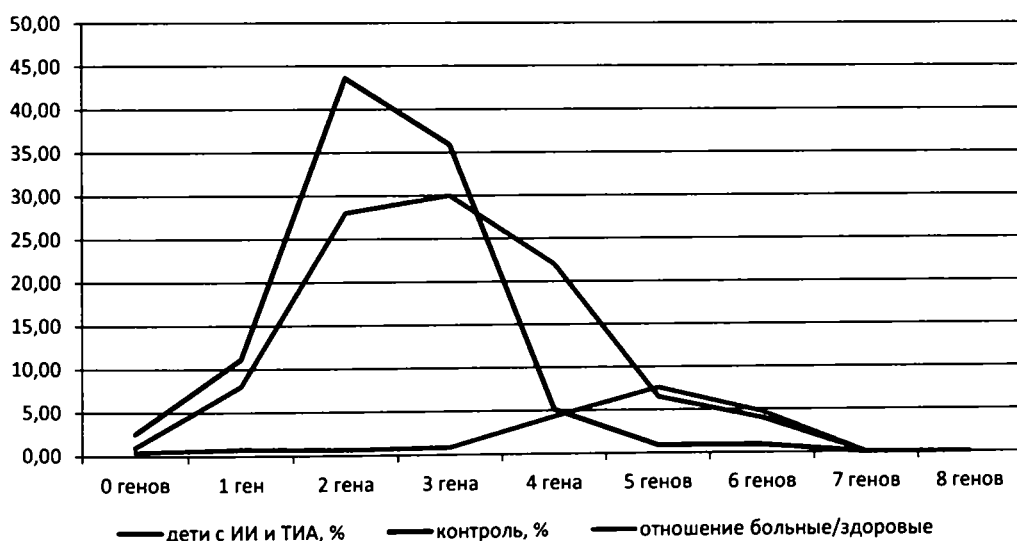


Рис. 7. Количество тромбофильных SNP у детей с ишемическим типом ОНМК и в контроле

Таким образом, по численным характеристикам группы больных и контроля имеют существенные отличия: с увеличением числа SNP растет их встречаемость в популяции больных по сравнению с контрольной группой; такая же закономерность прослеживается при оценке всей совокупности мутаций в основной и контрольной группах ($6,68 \pm 0,20$ против $4,42 \pm 0,18$ соответственно, $p < 0,05$).

Оценка связи количества однонуклеотидных замен каждой группы генов-кандидатов и суммы полиморфизмов на вероятность развития ОНМК ишемического типа проводилась при расчете показателя отношения шансов (ОШ) (таблица 24-26), который подтвердил описанные выше тенденции. Как видно из таблиц 24-26, наличие 4 и 5 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 ($ОШ > 2,40$, $p \leq 0,03$). Максимальный шанс развития ИИ зафиксирован при носительстве 9 SNP в совокупности из 14 оцениваемых генов соответственно ($ОШ = 10,8$, $p \leq 0,005$).

Стоит обратить внимание, что среди наших пациентов встречались такие комбинации однонуклеотидных замен, которые совсем не были представлены в группе здоровых. Так, 11 человек имели мутации во всех оцениваемых генах ферментах фолатного цикла и двое детей 10 SNP из оцениваемых 14. В таких ситуациях расчет отношения шансов с математической точки зрения не возможен (в связи с необходимостью деления на ноль).

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 возрастает 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).

Расчет вероятности формирования ИИ у детей
в зависимости от числа однонуклеотидных замен
(для наглядности приведены только достоверные значения)

Ген-генное сочетание	Контроль n=117	ИИ, n=129					
	Абс.	Абс	ОШ	ДИ, 95%		КФ	χ^2
3 SNP в генах ГСГ	42	40	0,80	-	-	-	-
4 SNP в генах ГСГ	6	34	6,62	2,62	16,16	0,000003	20,306
5 SNP в генах ГСГ	1	8	7,67	0,90	57,14	0,03	-
6 SNP в генах ГСГ	1	4	3,71	-	-	-	-
2 SNP в генах ФФЦ	49	60	1,21	-	-	-	-
3 SNP в генах ФФЦ	19	41	2,40	1,28	3,17	0,003	8,038
4 SNP в генах ФФЦ	0	7	-	-	-	-	-
1 SNP в генах РТС	30	30	0,88	-	-	-	-
2 SNP в генах РТС	6	32	6,10	2,45	15,22	0,00001	18,190
	n=65	ИИ, n=75					
Всего 4 SNP во всех оцениваемых генах	21	8	0,25	-	-	-	10,174
Всего 5 SNP во всех оцениваемых генах	18	12	0,49	-	-	-	-
Всего 6 SNP во всех оцениваемых генах	5	14	2,71	0,92	7,98	0,05	3,459
Всего 7 SNP во всех оцениваемых генах	4	20	5,45	1,71	17,31	0,001	-
Всего 8 SNP во всех оцениваемых генах	1	8	7,53	1,10	61,90	0,03	-
Всего 9 SNP во всех оцениваемых генах	1	11	10,8	1,36	86,35	0,005	-
Всего 10 SNP во всех оцениваемых генах	0	1	-	-	-	-	-

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с ИИ с контрольной группой; ДИ – диапазон доверительного интервала; КФ – критерий Фишера; SNP – однонуклеотидные замены; ГСГ – гены тромбофильного спектра; ФФЦ – гены ферментов фолатного цикла; РТС – гены регуляторов тонуса сосудов; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона.

Расчет вероятности формирования ТИА у детей
в зависимости от числа однонуклеотидных замен

(для наглядности приведены только достоверные значения)

Ген-генное сочетание	Контроль n=117	ТИА, n=71					
	Абс.	Абс	ОШ	ДИ, 95%		КФ	χ^2
3 SNP в генах ГСГ	42	20	0,70	-	-	-	-
4 SNP в генах ГСГ	6	10	3,03	1,05	8,74	0,03	4,552
5 SNP в генах ГСГ	1	5	8,79	0,96	80,31	0,03	-
6 SNP в генах ГСГ	1	4	-	-	-	-	3,898
2 SNP в генах ФФЦ	49	24	0,71	-	-	-	-
3 SNP в генах ФФЦ	19	25	2,80	1,40	5,60	0,003	8,872
4 SNP в генах ФФЦ	0	4	-	-	-	-	-
1 SNP в генах РТС	30	27	1,78	-	-	-	-
2 SNP в генах РТС	6	19	6,76	2,55	17,92	0,00004	17,934
	n=65	ТИА, n=51					
Всего 4 SNP во всех оцениваемых генах	21	1	0,04	-	-	-	17,125
Всего 5 SNP во всех оцениваемых генах	18	13	0,89	-	-	-	-
Всего 6 SNP во всех оцениваемых генах	5	12	3,69	1,18	11,56	0,01	5,731
Всего 7 SNP во всех оцениваемых генах	4	17	7,63	2,32	25,09	0,0002	-
Всего 8 SNP во всех оцениваемых генах	1	3	4,00	-	-	-	-
Всего 9 SNP во всех оцениваемых генах	1	1	1,28	-	-	-	-
Всего 10 SNP во всех оцениваемых генах	0	1	-	-	-	-	-

Примечание: ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с ТИА с контрольной группой; ДИ – диапазон доверительного интервала, КФ – критерий Фишера; SNP - однонуклеотидные замены; ГСГ - гены тромбофильного спектра; ФФЦ – гены ферментов фолатного цикла; РТС – гены регуляторов тонуса сосудов; χ^2 - критерий хи-квадрат Пирсона.

Расчет вероятности формирования ОНМК ишемического типа
в зависимости от числа однонуклеотидных замен
(для наглядности приведены только достоверные значения)

Ген-генное сочетание	Контроль n=117	ИИ+ТИА, n=200					
	Абс.	Абс.	ОШ	ДИ, 95%		КФ	χ^2
3 SNP в генах ГСГ	42	60	0,77	-	-	-	-
4 SNP в генах ГСГ	6	44	5,22	2,15	12,67	0,00002	15,817
5 SNP в генах ГСГ	1	13	8,06	1,04	62,46	0,012	-
6 SNP в генах ГСГ	1	8	4,83	-	-	-	-
2 SNP в генах ФФЦ	49	84	1,00	-	-	-	-
3 SNP в генах ФФЦ	19	66	2,54	1,42	4,56	0,007	10,567
4 SNP в генах ФФЦ	0	11	-	-	-	-	-
1 SNP в генах РТС	30	57	1,16	-	-	-	-
2 SNP в генах РТС	6	51	6,33	2,62	15,28	0,000001	20,772
	n=65	ИИ+ТИА, n=126					
Всего 4 SNP во всех оцениваемых генах	21	9	0,16	0,07	0,39	-	20,510
Всего 5 SNP во всех оцениваемых генах	18	25	0,65	-	-	-	-
Всего 6 SNP во всех оцениваемых генах	5	26	3,12	1,14	8,56	0,02	5,283
Всего 7 SNP во всех оцениваемых генах	4	37	6,34	2,15	18,70	0,00009	-
Всего 8 SNP во всех оцениваемых генах	1	11	6,12	0,77	48,51	0,04	-
Всего 9 SNP во всех оцениваемых генах	1	12	6,74	0,86	53,01	0,03	-
Всего 10 SNP во всех оцениваемых генах	0	2	-	-	-	-	-

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов ОНМК ишемического типа с контрольной группой; ДИ – диапазон доверительного интервала, КФ – критерий Фишера; SNP - однонуклеотидные замены; ГСГ - гены тромбофильного спектра; ФФЦ – гены ферментов фолатного цикла; РТС – гены регуляторов тонуса сосудов; χ^2 - критерий хи-квадрат Пирсона.

На основании проведенных расчетов можно было бы предположить, что качественный состав полиморфизмов генов не имеет значения –

пациенту только необходимо набрать критическое количество тех или иных мутаций в пакетах генов прокоагулянтного и протромботического спектра или более шести из 14 оцениваемых SNP в целом.

4.2. Качественная характеристика полиморфизмов генов протромботического и прокоагулянтного спектра у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения

Для подтверждения или опровержения данной гипотезы нами была проведена оценка частоты встречаемости полиморфизмов оцениваемых генов на вероятность развития ОНМК ишемического типа у детей как по отдельности (табл. 27-28), так и в комбинациях (табл. 29-31).

Анализ в контрольной группе показал, что по большинству генов отмечено доминирование «диких» аллельных вариантов (12 из 14 оцениваемых генов: имели его в 68,38%-97,44% случаев), только 2 гена тромбофильного спектра ITGA2: 807 и PAI-1: -675 показали бóльшую представленность генов с однонуклеотидными заменами, чем «диких» вариантов гена.

Среди пациентов с ишемическим типом ОНМК превалирование «дикого» генотипа не было совсем, девять генов были представлены в равной мере «диким» и мутантными вариантом гена; а гены ITGA2: 807, PAI-1: -675, MTHFR: 1298, MTRR: 66 и NOS3: 786 имели «дикий» вариант строения гена реже, чем полиморфный.

Оценить влияние носительства отдельных однонуклеотидных замен в каждом гене на вероятность заболеть ОНМК возможно при расчете показателя отношения шансов (ОШ), эти данные представлены в таблицах 27-28.

Расчет вероятности ОНМК ишемического типа у детей
в зависимости от носительства полиморфизмов генов тромбофильного
спектра (для наглядности приведены только достоверные значения)

SNP	Состояние гена	Контроль, n=117	ТИА+ИИ, n=200				
			Абс.	ОШ	ДИ, 95%		КФ
FGB: -455	GG	84	108	-	-	-	-
	GA	29	82	2,11**	1,26	3,53	0,002*
	AA	4	12	-	-	-	-
	GA+AA	33	94	2,26**	1,37	3,72	0,0007*
F2: 20210	GG	114	192	-	-	-	-
	GA	3	9	-	-	-	-
	AA	0	1	-	-	-	-
	GA+AA	3	10	-	-	-	-
F5: 1691	GG	115	190	-	-	-	-
	GA	2	11	-	-	-	-
	AA	0	1	-	-	-	-
	GA+AA	2	12	-	-	-	-
F7: 10976	GG	108	160	-	-	-	-
	GA	8	32	2,60***	1,13	5,84	0,01
	AA	1	5	-	-	-	-
	GA+AA	9	37	2,72***	1,24	5,96	0,005
F13: 103	GG	76	109	-	-	-	-
	GT	39	71	-	-	-	-
	TT	2	17	5,34**	1,18	24,27	0,009
	GT+TT	41	88	-	-	-	-
ITGA2: 807	CC	52	62	-	-	-	-
	CT	50	108	1,57***	0,98	2,52	0,03
	TT	15	28	-	-	-	-
	CT+TT	65	136	1,70**	1,05	2,75	0,02
ITGB3: 1565	TT	85	138	-	-	-	-
	TC	30	58	-	-	-	-
	CC	2	4	-	-	-	-
	TC+CC	32	62	-	-	-	-
PAI-1: -675	5G5G	24	37	-	-	-	-
	5G4G	59	97	-	-	-	-
	4G4G	34	68	-	-	-	-
	5G4G+4G4G	93	165	-	-	-	-

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с ИИ, ТИА или ИИ+ТИА с контрольной группой; ДИ – диапазон доверительного интервала; КФ – критерий Фишера; * - при достоверном значении критерия хи-квадрат Пирсона (более 3,841); ** - достоверные

результаты также получены для группы детей с ИИ; *** - достоверные результаты также получены для группы детей с ТИА.

Таблица 28

Расчет вероятности ОНМК ишемического типа у детей
в зависимости от носительства полиморфизмов генов
ферментов фолатного цикла и регуляторов сосудистого тонуса
(для наглядности приведены только достоверные значения)

SNP	Состояние гена	Контроль, n=117	ТИА+ИИ, n=200				
			Абс.	ОШ	ДИ, 95%	КФ	
MTHFR: 677	CC	80	102	-	-	-	-
	CT	32	81	1,81**	1,09	3,00	0,012*
	TT	5	18	-	-	-	-
	CT+TT	37	99	2,12**	1,30	3,45	0,001*
MTHFR: 1298	AA	69	86	-	-	-	-
	AC	39	92	1,70** ***	1,05	2,76	0,018*
	CC	9	19	-	-	-	-
	AA+AC	48	111	1,79** ***	1,12	2,87	0,009*
MTR: 2756	AA	82	108	-	-	-	-
	AG	34	78	1,56	0,95	2,57	0,047
	GG	1	11	6,75	0,82	55,25	0,03
	AG + GG	35	89	1,88	1,15	3,08	0,007*
MTRR: 66	AA	44	49	-	-	-	-
	AG	63	96	-	-	-	-
	GG	10	52	3,76** ***	1,80	7,85	0,00008
	AG + GG	73	148	1,72	1,04	2,83	0,02*
NOS3: 786	TT	38	27	-	-	-	-
	TC	17	59	2,49** ***	1,27	4,85	0,004*
	CC	10	40	2,56** ***	1,16	5,62	0,004*
	TC+CC	27	99	5,16** ***	2,65	10,03	0,00004*
NOS3: 894	GG	50	66	-	-	-	-
	GT	12	49	2,81** ***	1,35	5,87	0,003*
	TT	3	11	-	-	-	-
	GT+TT	15	60	3,03** ***	1,52	6,03	0,007*

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с ИИ, ТИА или ИИ+ТИА с контрольной группой; ДИ – диапазон

доверительного интервала; КФ – критерий Фишера; * - при достоверном значении критерия хи-квадрат Пирсона (более 3,841); ** - достоверные результаты также получены для группы детей с ИИ; *** - достоверные результаты также получены для группы детей с ТИА.

Следует отметить, что самые изученные гены-кандидаты F2: 20210 и F5: 1691, уровень которых в некоторых регионах Европы среди больных достигает 20%, а их роль в генезе тромбозов церебральной локализации у детей и в молодом возрасте доказана [113, 114, 219], у наших пациентов регистрировались редко и в количестве, сопоставимом со здоровыми детьми (табл. 27).

По результатам проведенного анализа (табл. 27 и 28) выявлены следующие закономерности. В каждом пакете генов-кандидатов получены свои «гены-лидеры», изолированное носительство которых является фактором риска и повышает возможность дебюта ОНМК в детском возрасте в 1,65-5,90 раз. При этом в группе тромбофильных генов такие SNP были буквально единичные: F7: 10976, F13: 103 и ITGA2: 807, в то время как все гены-кандидаты ферментов фолатного цикла и NO-синтаз в гетеро- и/или гомозиготном состоянии показали свою прогностическую ценность.

Таким образом, предположение, высказанное выше, о преимущественном влиянии количественного состава однонуклеотидных замен, начинает получать свое опровержение: некоторые полиморфизмы генов даже в случае изолированного носительства (особенно в гомозиготном состоянии) способные увеличить риск ОНМК ишемического типа в детском возрасте по сравнению со здоровой популяцией в полтора и более раза (ОШ>1,56, $p<0,05$).

Нами был применен корреляционный анализ пар внутри оцениваемых пакетов генов протромботического и прокоагулянтного спектра, а также между пакетами генов. В процессе расчетов нами не получено данных о значимых взаимных влияниях генов между изучаемыми пакетами генов, что

может свидетельствовать об их относительной независимости и стать поводом для включения их как генов-кандидатов для создания генных сетей.

Также нами проведена оценка результатов корреляционного анализа связей однонуклеотидных замен и клинических проявлений ОНМК ишемического типа. Сформированы пары между всеми оцениваемыми аллельными вариантами генов и данными анкет «Всероссийского регистра...», сведениями о течении болезни за время нахождения в стационаре, включая данные гемостазиограмм. Всего в корреляционный анализ вошли 4683 пар, что может быть расценено как максимально полная выборка от возможных анамнестических, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических связей. Количество пар, в которых такие связи были обнаружены, оказалось исчезающе малым – они составили не более 1% во всех группах. Так у детей с ИИ выявлено всего 11 пар средней силы, 16 – слабой и 28 очень слабой силы.

Все полученные связи имеют логическое объяснение и укладываются в рамки «тромбофильной» теории. Так, например, носительство FGB: -455AA или MTHFR: 677C>T имело связь средней силы с фактом обнаружения очага инфаркта при проведении КТ головного мозга в первые 6 часов от возникновения симптоматики ($r=0,61$ и $0,71$ соответственно, $p<0,05$).

Продолжая действовать в рамках выдвинутой гипотезы и следуя логике рассуждений, перед нами возникла необходимость оценки влияния всех возможных комбинаций полиморфизмов генов на вероятность развития изучаемого заболевания. Таким образом, надо выявить все возможные сочетания из 4 и 5 однонуклеотидных замен пакета тромбофильных генов, 3 – из пакета ферментов фолатного цикла, два – из генов регуляторов сосудистого тонуса и 6 - 9 из 14 исследуемых генов. С учетом того, что каждый ген может быть представлен как в гетеро-, так и в гомозиготном состоянии, а комбинация в каждом случае может содержать любой набор гетеро- и гомозиготных состояний генов, нами проведена предварительная оценка количества таких сочетаний.

$$\text{Количество комбинаций} = \frac{2^k \times n \times (n-1) \times \dots \times (n-k+1)}{k!} \quad (3)$$

где: n – количество генов в пакете или группе, k – число мутаций в комбинации.

Например, в случае сочетания четырех однонуклеотидных замен в пакете из 8 тромбофильных генов возможно 1120 вариантов, в случае 6 однонуклеотидных замен из всего пакета генов – 5376 и т.д.

Наше исследование ограничено всего 117 участниками группы контроля и 200 пациентами с редким заболеванием детского возраста, следовательно, большинство теоретически присутствующих ген-генных комбинаций найти у реальных больных и в контроле даже не удастся. В такой ситуации мы выбрали путь поиска патогенетически обоснованных сочетаний полиморфизмов. Эффективность предложенной стратегии нами уже опробована, продемонстрирована в группах детей с ИИ и ТИА с меньшей численностью наблюдений и опубликована в нашей стране и за рубежом [25, 33, 118].

Работа по оценке частоты встречаемости ген-генных комбинаций и их роли в качестве фактора риска ОНМК проводилась по схеме: в первом блоке выбраны все встречающиеся сочетания с участием редких и, безусловно, значимых протромботических мутаций – по генам протромбина и проакцелерина. Ген-генные комбинации, включавшие так называемые «фатальные» мутации F2: 20210G>A и F5: 1691G>A, практически неизбежно приводящие пациентов к тромбозу любой локализации в молодом возрасте, были зафиксированы в 19 случаях: двенадцать пришлось на ОНМК ишемического типа, семь – на контрольную группу. В обеих группах они входили в комбинацию с однонуклеотидными заменами в других генах тромбофильного спектра и фолатного цикла, регуляторов тонуса сосудов. Ни одна комбинация из группы ИИ и ТИА не повторилась в контрольной группе, расчет отношения шансов не имел смысла (в связи с невозможностью

деления на ноль). По-видимому, каждый случай болезни и случай бессимптомного носительства, каждая комбинация с участием F2: 20210G>A и F5: 1691G>A – уникальны, и только сочетание с другими модифицирующими факторами риска приводит к клинической реализации тромбоза. Не исключено, что участники контрольной группы, которые не сформировали тромбозы в детском возрасте, еще не дожили до такой возможности или являются носителями набора «протективных» факторов.

На следующем этапе нами был проведен поиск комбинаций внутри каждой группы оцениваемых пакетов генов (без участия F2: 20210G>A и F5: 1691G>A); затем – по всем 14 генам (табл. 29-31). Как показал анализ, именно те комбинации, в которых в обязательном порядке присутствуют однонуклеотидные замены в генах фибриногена, рецепторов тромбоцитов и PAI-1 достоверно повышают шанс на дебют ОНМК ишемического типа в детском возрасте в 2,09 – 4,70 раза. Следует отметить, что выдвинутая нами гипотеза количественного влияния мутаций в ходе этого этапа исследования также получила опровержение: сочетание из трех SNP тромбофильного спектра показали достоверное повышение возможности ИИ или ТИА в детском возрасте. Комбинации с участием генов VII и XIII факторов свертывания, которые при изолированной оценке повышали вероятность ТИА и ИИ, в данном анализе «не сработали», что вновь нас возвращает к их потенциальной защитной роли в отношении макротромбообразования.

Аналогичные данные получены при оценке пакета генов, контролирующих работу ФФЦ: сочетание из трех SNP с участием гена MTHFR: 677 C>T практически всегда повышало риск ИИ или ТИА (ОШ=2,83-6,33, $p<0,04$). В то же время, комбинация из двух SNP генов ФФЦ, которая при количественном анализе не показала свою прогностическую ценность, продемонстрировала достоверное увеличение вероятности ОНМК в случае сочетания MTHFR: 677 C>T и 1298: A>C (ОШ>2,83, $p<0,005$).

Расчет вероятности ишемического инсульта у детей в зависимости от носительства ген-генных комбинаций
(для наглядности приведены только достоверные значения)

Ген-генное сочетание	Контроль n=117		ИИ, n= 129					
	Абс.	Абс.	ОШ	ДИ	ДИ	ДИ	КФ	
ITGA2:807C>T+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	12	32	2,89	1,4	5,92	0,02		
FGB:-455G>A+F13:103G>T+PAI-1:-675 5G>4G*	9	20	2,20	0,96	5,05	0,04		
FGB:-455G>A+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	5	17	3,40	1,21	9,53	0,01		
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G*	11	23	2,09	0,97	4,50	0,04		
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+ITGB3:1565T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	3	11	3,54	0,96	13,03	0,04		
FGB:-455G>A+F13:103G>T+ F7:-10976G>A+ITGA2:807C>T	4	2	-	-	-	-		
MTNFR:677C>T+MTNFR:1298A>C+MTR:2756 A>G*	3	11	3,54	0,96	13,03	0,04		
MTNFR:677C>T+MTNFR:1298A>C+MTRR:66A>G*	4	22	5,81	1,94	17,41	0,003		
MTNFR:677C>T + MTR:2756 A>G +MTRR:66A>G*	4	18	4,58	1,50	13,97	0,003		
MTNFR:677C>T+MTNFR:1298A>C*	10	27	2,83	1,31	6,15	0,005		
MTNFR:677C>T+MTNFR:1298A>C+MTR:2756 A>G+MTRR:66A>G*	0	7	-	-	-	-		
NOS3:786 T>C+NOS3:894 G>T *	6	32	6,10	2,45	15,22	0,00001		
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTNFR:677C>T*	2	24	13,14	3,03	56,97	0,00006		
FGB:-455G>A+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G+MTNFR:677C>T*	0	11	-	-	-	-		
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTNFR:677C>T +NOS3:786 T>C+NOS3:894 G>T *	0	4	-	-	-	-		
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTNFR:677C>T+NOS3:786 T>C*	1	8	7,67	0,95	62,29	0,03		
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTNFR:677C>T+NOS3:894 G>T*	0	5	-	-	-	-		

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с ИИ с контрольной группой; ДИ – 95% доверительный интервал; КФ – критерий Фишера; * - учитывались как гетеро-, так и гомозиготные варианты всех указанных в комбинации SNP.

Расчет вероятности транзиторных ишемических атак у детей в зависимости от носительства ген-генных комбинаций
(для наглядности приведены только достоверные значения)

Ген-генное сочетание	Контроль n=117		ТИА, n= 71				
	Абс.	Абс	ОШ	ДИ	ДИ	ДИ	КФ
ITGA2:807C>T+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	12	15	2,34	1,01	5,44	0,03	
FGB:-455G>A+F13:103G>T+PAI-1:-675 5G>4G*	9	9	-	-	-	-	
FGB:-455G>A+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	5	9	3,25	1,02	10,37	0,03	
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G*	11	14	2,37	0,99	5,65	0,04	
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	3	11	6,97	1,82	26,64	0,002	
FGB:-455G>A+F13:103G>T+ F7:-10976G>A+ITGA2:807C>T*	4	4	-	-	-	-	
MTHFR:677C>T+MTHFR:1298A>C+MTR:2756 A>G*	3	5	-	-	-	-	
MTHFR:677C>T+MTHFR:1298A>C+MTRR:66A>G*	4	13	6,33	1,93	20,78	0,0008	
MTHFR:677C>T + MTR:2756 A>G +MTRR:66A>G*	4	9	4,10	1,18	14,21	0,018	
MTHFR:677C>T+MTHFR:1298A>C*	10	18	3,63	1,54	8,57	0,002	
MTHFR:677C>T+MTHFR:1298A>G*	0	4	-	-	-	-	
NOS3:786 T>C+NOS3:894 G>T*	6	19	6,76	2,55	17,92	0,0004	
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTHFR:677C>T*	2	9	8,35	1,69	41,13	0,003	
FGB:-455G>A+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G+MTHFR:677C>T*	0	5	-	-	-	-	
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+ MTHFR:677C>T + NOS3:786 T>C+NOS3:894 G>T*	0	2	-	-	-	-	
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTHFR:677C>T+NOS3:786 T>C*	1	3	-	-	-	-	
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTHFR:677C>T+NOS3:894 G>T*	0	3	-	-	-	-	

Примечание: ТИА – транзиторные ишемические атаки; ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с ТИА с контрольной группой; ДИ – 95% доверительный интервал; КФ – критерий Фишера; * - учитывались как гетеро-, так и гомозиготные варианты всех указанных в комбинации SNP.

Расчет вероятности ОНМК ишемического типа у детей в зависимости от носительства ген-генных комбинаций
(для наглядности приведены только достоверные значения)

Ген-генное сочетание	Контроль n=117		ИИ+ТИА, n= 200				
	Абс.	Абс.	ОШ	ДИ	ДИ	ДИ	КФ
ITGA2:807C>T+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	12	47	2,69	1,34	5,38	0,02	0,02
FGB:-455G>A+FI3:103G>T+PAI-1:-675 5G>4G*	9	29	2,04	0,91	4,54	0,05	0,05
FGB:-455G>A+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	5	26	3,35	1,22	9,16	0,008	0,008
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G*	11	37	2,19	1,05	4,54	0,02	0,02
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	3	22	4,70	1,34	16,46	0,005	0,005
FGB:-455G>A+FI3:103G>T+ F7:-10976G>A+ITGA2:807C>T*	4	6	-	-	-	-	-
MTNFR:677C>T+MTNFR:1298A>C+MTR:2756 A>G*	3	16	3,30	0,92	11,89	0,04	0,04
MTNFR:677C>T+MTNFR:1298A>C+MTRR:66A>G*	4	35	5,99	2,03	17,71	0,00008	0,00008
MTNFR:677C>T+MTR:2756 A>G +MTRR:66A>G*	4	27	4,41	1,47	13,23	0,002	0,002
MTNFR:677C>T+MTNFR:1298A>C*	10	45	3,11	1,48	6,53	0,0009	0,0009
MTNFR:677C>T+MTNFR:1298A>C+MTR:2756 A>G+MTRR:66A>G*	0	11	-	-	-	-	-
NOS3:786 T>C+NOS3:894 G>T *	6	51	6,33	2,62	15,28	0,000001	0,000001
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTNFR:677C>T*	2	33	11,36	2,60	49,74	0,00001	0,00001
FGB:-455G>A+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G+MTNFR:677C>T*	0	16	-	-	-	-	-
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+ MTNFR:677C>T +NOS3:786 T>C+NOS3:894 G>T *	0	6	-	-	-	-	-
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTNFR:677C>T+NOS3:786 T>C*	1	11	6,75	0,82	55,25	0,03	0,03
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTNFR:677C>T+NOS3:894 G>T*	0	8	-	-	-	-	-

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.

Нами проанализированы комбинации, содержащие однонуклеотидные замены в генах всех оцениваемых пакетов, однако установить их прогностическую ценность практически не удалось – частота их встречаемости в контрольной группе была исчезающе мала и не превышала двух случаев, что приводит к невозможности расчета отношения шансов и хи-квадрата. Следует отметить, что в группе ОНМК сочетание SNP в генах тромбофильного пакета, ФФЦ и РТС были совсем не редкими, а в некоторых случаях встречались у десятков пациентов (таблицы 29-31).

Все предложенные ген-генные сочетания продемонстрировали свою уникальность – встречались только в клинической популяции, либо достоверно влияли на риск заболеваемости, повышая его в 6,7 – 13,1 раз.

4.3. Способы прогнозирования типа острых нарушений мозгового кровообращения на основе протромботических ген-генных комбинаций

В продолжение поиска такой комбинации генов, которая однозначно могла бы определять риск ОНМК в детском возрасте, использована методика дискриминантного анализа. Мы протестировали генетические данные всей клинической группы (ИИ+ТИА) в сравнении с контролем.

Для улучшения процессов распознавания с точки зрения математической обработки данных, нами введена так называемая градация значимости вклада SNP в прогноз на заболевание или его отсутствие. В нашем случае градация была составлена по принципу – чем выше балл, тем большее прокоагулянтное влияние оказывает SNP на систему свертывания: за 1 принимали дикий генотип, 2 – гетерозиготное состояние, 3 – патологическое гомозиготное. С учетом того, не у всех участников основной и контрольной групп имелись сведения по всем пакетам генов (из 14 возможных), нами принято решение, что в случае, когда вариант полиморфизма неизвестен, ему будет присвоено значение 1,5. Такое решение было принято в связи с тем, что отсутствие сведений о состоянии отдельных

генов у больного с тромбозом любой локализации в нетипичном возрасте приравнивается к потенциально тромбофильной ситуации.

Оценка участия генов и их количественного состава показала, что в прогностически значимой стала комбинация из 8 SNP, а в ее состав вошли представители всех трех пакетов: тромбофильного, ферментов фолатного цикла и регуляторов тонуса сосудов (табл. 32).

На основании полученных результатов, нами сформулировано решающее правило, которое строится по обучающему множеству и предназначено для классификации состояний новых пациентов. Учитывая 13 существенных переменных, и при помощи метода логистической регрессии, рассчитан интегративный прогностический индекс (Z) по формуле:

$$Z = b_0 + b_3Var3 + b_{11}Var11 + b_{23}Var23 + b_{24}Var24 + b_{25}Var25 + b_{31}Var31 + b_{32}Var32 + b_{33}Var33 + b_{34}Var34 + b_{35}Var35 + b_{40}Var40 + b_{43}Var43 + b_{44}Var44, \quad (4)$$

где коэффициенты для b_k приведены в табл. 32.

Таблица 32

Данные коэффициентов b_k и переменных Var_k для расчета интегративного индекса прогнозирования вероятности ОНМК ишемического типа у детей

Коэффициент	Значение b_k	Переменная	Множитель Var_k	Значение
0	27,9622	Константа		
b3	1,2113	Var3	1 или 1,5	FGB: -455 GG дикий тип
b11	1,6951	Var11	1 или 1,5	ITGA2: 807 CC дикий тип
b23	-17,3736	Var23	1 или 1,5	F13: 103 GG дикий тип
b24	-8,9494	Var24	2 или 1,5	F13: 103 G>T гетерозигота
b25	-6,3212	Var25	3 или 1,5	F13: 103 TT патологическая гомозигота
b31	-0,3641	Var31	3 или 1,5	MTRR: 66 GG патологическая гомозигота
b32	-14,1803	Var32	1 или 1,5	MTHFR: 677 CC дикий тип
b33	-7,6884	Var33	2 или 1,5	MTHFR: 677 C>T гетерозигота
b34	-5,7119	Var34	3 или 1,5	MTHFR: 677 TT патологическая гомозигота
b35	0,9763	Var35	1 или 1,5	MTHFR: 1298 AA дикий тип
b40	2,2860	Var40	1 или 1,5	NOS3: 786 TT дикий тип
b43	2,5999	Var43	1 или 1,5	NOS3: 894 GG дикий тип
b44	1,0068	Var44	2 или 1,5	NOS3: 894 G>T гетерозигота

Если рассчитанный по приведенному прогностическому правилу результат будет укладываться в числовой промежуток больше нуля, то у ребенка прогнозируется инсульт с вероятностью 83,5%, меньше нуля – отсутствие заболевания с вероятностью 89,7%.

В настоящее время остается неизвестным влияние наследственных протромботических состояний на риск развития ОНМК на разных этапах онтогенеза человека. Как полагают, возможность такой генетически детерминированной реализации в виде болезни максимальна у младенцев, затем начинают влиять модифицирующие факторы внешней среды, которые могут как активировать, так и ингибировать протромботическую настроенность в системе гемостаза, однако этот вопрос остается до конца неизученным.

В нашем исследовании проведен анализ влияния ген-генных комбинаций в зависимости от возраста дебюта болезни. Мы объединили в единую группу пациентов с ишемическим типом ОНМК. Все больные были разделены на подгруппы в зависимости от возраста первого эпизода ишемии: подгруппа 1, $n = 68$ (возраст 1-го ОНМК до 1 года); подгруппа 2, $n = 62$ (возраст 1-го ОНМК от 1 года до 7 лет); подгруппа 3, $n = 45$ (возраст 1-го ОНМК от 7 лет до 12 лет); подгруппа 4, $n = 58$ (возраст 1-го ОНМК от 12 лет до 15 лет). Для улучшения процессов распознавания с точки зрения математической обработки данных, нами применена градация при оценке вклада варианта SNP в тромботическую ситуацию, аналогичная описанной выше: чем выше балл, тем большее прокоагулянтное влияние оказывает SNP на систему свертывания: за 1 принимали дикий генотип, 1,5 – неизвестное, 2 – гетерозиготное, 3 – патологическое гомозиготное состояние гена.

Проведено сравнение возрастных групп между собой. Достоверные отличия по частоте регистрации получены только по единичным однонуклеотидным заменам, однако абсолютно все анализируемые гены (14 точка) оказались пригодными для проведения дискриминантного анализа (р-уровень был принят за 0,22 и менее). Попытка многомерной классификации

(распознавания) четырех возрастных подгрупп дебюта ОНМК ишемического типа по ген-генной комбинации показала, что различия есть: для 1-го эпизода до 1 года вероятность верного распознавания составляет 75,0%; от 1 года до 7 лет – 60,0%; от 7 лет до 12 лет – 65,2%; старше 12 лет – 68,6%. Однако достоверность распознавания недостаточно высока, и для ее повышения требуется либо введение новых переменных, либо укрупнение исследуемых групп (рис. 8).

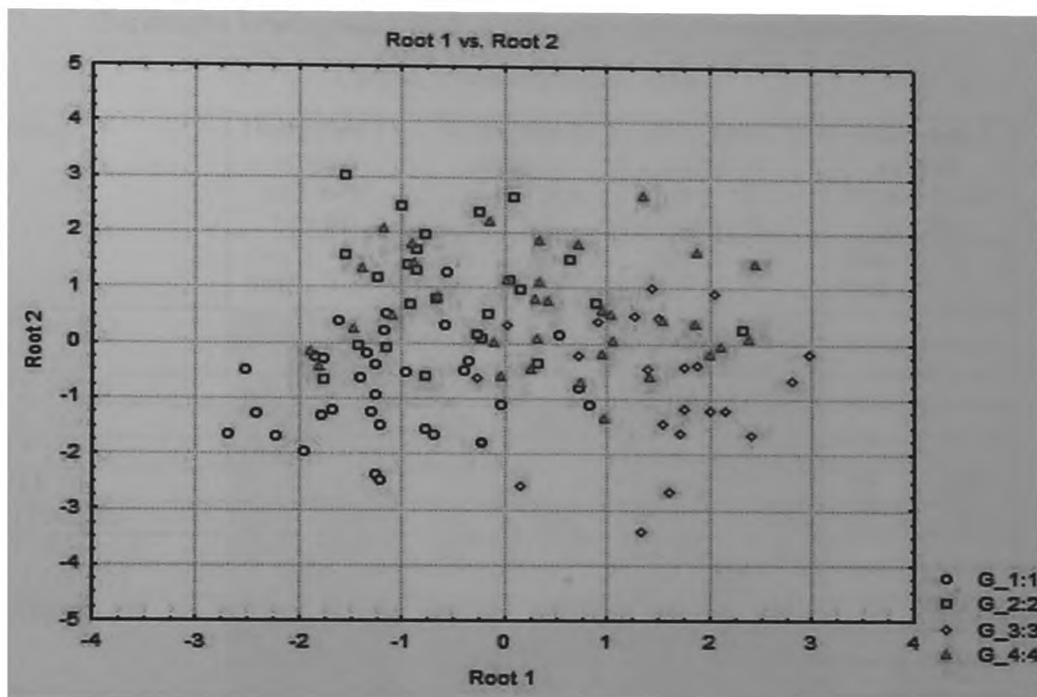


Рис. 8. Диаграмма рассеивания объектов на плоскости двух дискриминантных функций, где G_1:1 - подгруппа 1, n = 68 (возраст 1-го ОНМК до 1 года); G_2:2 - подгруппа 2, n = 62 (возраст 1-го ОНМК от 1 года до 7 лет); G_3:3 - подгруппа 3, n = 48 (возраст 1-го ОНМК от 7 лет до 12 лет); G_4:4 - подгруппа 4, n = 58 (возраст 1-го ОНМК старше 12 лет).

Полученные в результате сведения в очередной раз подчеркивают значимость носительства полиморфизма генов, как предиктора тромботических событий, действие которых наиболее значимо у младенцев, однако может реализоваться на любом возрастном этапе детства.

На последующем этапе по созданной базе данных определены такие сочетания однонуклеотидных замен, которые характерны для каждой возрастной подгруппы; просчитаны вероятности верного распознавания подгрупп в обучающих моделях в сравнении с контролем. В анализ взяты только такие переменные, уровень достоверности p которых был менее 0,05 (табл. 33).

Таблица 33

Варианты комбинаций SNP в зависимости от возраста дебюта
ОНМК ишемического типа

Гены	Подгруппа 1 возраст до 1 года (n = 68)		Подгруппа 2 возраст 1 год - 7 лет (n = 62)		Подгруппа 3 возраст 7 лет - 12 лет (n = 48)		Подгруппа 4 возраст старше 12 лет (n = 58)	
	Тип SNP	b_k	Тип SNP	b_k	Тип SNP	b_k	Тип SNP	b_k
FGB: -455	GG	2,25			GG	2,49		
					AA	0,92		
F2: 20210								
F5: 1691			AA	-46,02				
F7: 10976	AA	-1,53			GA	-1,13		
F13: 103							TT	-1,72
ITGA2: 807	TT	-0,64	CC	2,43	CC	6,42	CT	-1,55
ITGB3: 1565	CC	9,63	CC	1,10	CC	7,65		
PAI-1: -675								
MTNFR: 677	CC	1,58	CC	-427,45	CC	1,81		
			CT	-213,86				
			TT	-144,12				
MTNFR: 1298								
MTRR: 66			GG	-0,50				
MTR: 2756			GG	-1,60				
NOS3: 786			TT	2,90	TT	10,13	TT	3,63
					TC	0,10		
NOS3: 894					TT	-3,43	GG	2,10
Всего SNP	5		9		9		4	
Константа b_0	-0,05		426,47		-1,88		1,31	
Вероятность ОНМК	65,6%		61,5%		78,3%		77,1%	
Вероятность отсутствия ОНМК	98,3%		96,6%		97,4%		95,7%	

Примечание: b_k - коэффициенты признаков, которые определяются в результате применения метода дискриминантного анализа.

Расчет прогностических индексов проводился аналогичным описанному выше образом: $Z = b_0 + b_x Var_x$. Если рассчитанный по прогностическому правилу результат ИПИ укладывается в числовой промежуток меньше нуля, то у ребенка прогнозируется отсутствие инсульта с вероятностью не ниже 95,7%, больше нуля – заболевание в соответствующий возрастной период с вероятностью, указанной в таблице 33 для каждого возрастного периода.

Таким образом, для каждого периода детства имеется ген-генная комбинация, предрасполагающая к дебюту ОНМК ишемического типа, которые отличаются чувствительностью (65-78%) и высокой специфичностью – 95,7% и более.

4.4. Клиническая значимость носительства полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла и гипергомоцистеинемии у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения

Аллельные варианты генов, участвующих в регуляции работы ферментов фолатного цикла, не могут быть однозначно названы тромбофильными. Однако известно, что они непосредственным образом влияют на систему гемокоагуляции, состояние сосудистой стенки и обладают протромботическим действием. Фенотипическим маркером носительства этих полиморфных генов считается уровень гомоцистеина, повышение его уровня в крови - гипергомоцистеинемия (ГГЦ). Несмотря на то, что проблема тромбофильного статуса активно изучается представителями различных медицинских специальностей, сведения о распространенности полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями обмена гомоцистеина, вариантах ген-генных сочетаний с другими тромбофильными аллелями у детей немногочисленны [24, 49, 114, 200].

Нами проведен анализ уровня гомоцистеина у 165 детей с ОНМК, обследованных на носительство однонуклеотидных замен в генах ферментов

фолатного цикла (ФФЦ). При оценке фенотипа и анамнеза данные анализировались у 173 больных, уровень гомоцистеина которых был известен на момент включения в исследование. За нормативные значения принимали: 5 и менее мкмоль/л для больных в возрасте до 10 лет, менее 10 мкмоль/л – для детей 10–15 лет, менее 15 мкмоль/л – старше 15 лет [39]. Из статистической обработки был исключен ребенок с доказанной гомоцистинурией, имевший уровень гомоцистеина 387-540 мкмоль/л.

Исследование корреляционных связей не выявило значимых пар уровня гомоцистеина в остром, в восстановительном периодах болезни, а также за время катамнеза и отдельных SNP как из пакета непосредственно тромбофильных, так из пакета ФФЦ. Такие результаты не могут свидетельствовать об отсутствии таких влияний, поскольку содержание гомоцистеина в крови регулируется слишком большим числом модифицирующих факторов и не всегда имеет прямую линейную зависимость от количественного и качественного набора генов-регуляторов [2, 6, 44, 69].

Зафиксированный нами средний уровень гомоцистеина превышал известные нормативы, при этом прослеживалась тенденция к неуклонному нарастанию концентрации гомоцистеина в крови с возрастом пациентов, с перекрыванием нормы в полтора – два раза (табл. 34).

Таблица 34

Показатели содержания гомоцистеина у детей основной группы
в остром периоде болезни (мкмоль/л), n=165

Возрастная группа	Среднее значение, M±m	Диапазон
до 1 года	9,44±0,72	3,58-18,40
от 1 года до 3 лет	7,22±0,59	7,02-17,30
от 3 до 7 лет	9,67±1,81	5,12-21,34
от 7 до 10 лет	11,24±1,11	3,52-34,00
от 11 до 15 лет	12,04±1,76	6,19-37,50

Известно, что увеличение уровня гомоцистеина всего на 1 мкмоль/л сопряжено с 10% риском развития сердечно-сосудистой патологии и увеличивает вероятность инсульта на 5,17 [44]. Только семь пациентов с ИИ имели соответствующее возрастному нормативу содержание гомоцистеина в крови и не более 1-ой однонуклеотидной замены, в тоже время у трех детей, у которых зафиксированы «дикие» аллельные варианты всех четырех оцениваемых генов, имели превышение показателей гомоцистеина в крови в три раза – 16,90, 18,40 и 41,20 мкмоль/л. Такие результаты и возраст (до 1 года) заставили нас провести диагностику гомоцистинурии. Показатели тандемной масс-спектрометрии крови в динамике, отсутствие гомоцистеина в моче и консультация врача-генетика позволили исключить орфанное моногенное заболевание обмена.

Нами отмечено преобладание мужского пола (табл. 35), которое прослеживалось во всех возрастных периодах: например, у младенцев с дебютом ИИ в возрасте до одного года ($n=42$) показатели гомоцистеина составили $12,94 \pm 0,67$ мкмоль/л у мальчиков и $7,69 \pm 0,87$ мкмоль/л у девочек ($p < 0,05$).

Обращает внимание, что число больных, имевших ГГЦ, всегда составляло около половины от оцениваемой группы и не зависело от критериев поиска (пола, признаков фоновой гемоконцентрации, вариантов генов, их числа и т.д.) (табл. 36, 37).

В тоже время, количество полиморфизмов, непосредственно не влияло на показатель гипергомоцистеинемии: у больных с одним и четырьмя полиморфными генами ферментов фолатного цикла, ее уровень был одинаково высокий (за исключением гомозиготного варианта SNP) (табл. 37).

Наличие у пациента самой изученной однонуклеотидной замены MTHFR 677C>T явно не влияло на уровень гипергомоцистеинемии (содержание у носителей дикого и гетерозиготного вариантов гена достоверно не отличалось), однако гомозиготный вариант гена MTHFR

677ТТ вносил существенную коррективу в и без того высокий показатель ГГЦ.

Таблица 35

Фенотип детей с верифицированным уровнем гомоцистеина (n=173)

Анализируемые показатели	п, абс	М, мкмоль/л	±m, мкмоль/л
Пол: девочки	71	7,42*	0,92
Пол: мальчики	102	10,41	0,64
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении содержания гомоцистеина у девочек и мальчиков			
Однократный ИИ или ТИА	119	9,98	0,67
Повторный ИИ или ТИА	54	10,11	0,92
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении содержания гомоцистеина у детей с однократным и повторными ТИА и/или ИИ			
Признаки фоновой гемоконцентрации отсутствуют	93	9,39	0,78
Признаки фоновой гемоконцентрации есть	80	10,72	0,73
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении содержания гомоцистеина у детей с наличием или отсутствием признаков фоновой гемоконцентрации вне острых периодов болезни в целом в группе			
Семейный тромботический анамнез НЕ отягощен	55	10,07	1,05
Семейный тромботический анамнез отягощен	71	9,20	0,53
Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении содержания гомоцистеина у детей с наличием или отсутствием семейных тромботических событий			

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Выявление любого типа однонуклеотидных замен в генах MTRR и в 1298 положении MTHFR не сказывалось на содержании ГГЦ в крови детей, оно оставалось сопоставимым с дикими вариантами генотипа. В тоже время, клиническое значение мутантных генов фолатного цикла существенно отличаются у людей, проживающих в европейской, американской и азиатской частях света. Так, в корейской популяции больных с ишемическим инсультом более высокая концентрация гомоцистеина зарегистрирована в случае дикого аллеля MTR 2756 AA, протромботическим считается его носительство в сочетании с MTHFR 677 CT [116]. В ряде регионов (жители Италии, Китая) «патологический» аллель MTRR 2756 GG проявляет протективный эффект в отношении развития артериального тромбоза [200,

221]. Эти сведения нашли подтверждение в нашем исследовании: вариант гена MTR 2756 AA лабораторно сопровождался более выраженными изменениями биохимического маркера, чем в случае с носительством аллелей 2756 AG и 2756 GG.

Таблица 36

Фенотип детей с верифицированным уровнем гипергомоцистеинемии
(n=173)

В целом в группе		У пациентов с уровнем гомоцистеина выше возрастной нормы				
Анализируемые показатели	п, абс	п, абс	% детей с ГГЦ	M, мкмоль/л	±m, мкмоль/л	p при сравнении в группе в целом и в группе ГГЦ
Пол: девочки	71	33	46,48	13,38	1,69	≥0,05
Пол: мальчики	102	59	57,28	13,67	0,89	≥0,05
Примечание: * - p<0,05 при сравнении содержания гомоцистеина у девочек и мальчиков в группе, где зафиксирована ГГЦ						
Однократный ИИ или ТИА	118	71	60,17	13,01	0,94	≥0,05
Повторный ИИ или ТИА	54	21	38,89	15,43	1,75	≥0,05
Примечание: * - p<0,05 при сравнении содержания гомоцистеина у детей с однократным и повторными ТИА и/или ИИ в группе, где зафиксирована ГГЦ						
Признаки фоновой гемоконцентрации отсутствуют	93	42	45,16	13,92	1,15	≥0,05
Признаки фоновой гемоконцентрации есть	80	45	56,25	13,92	1,05	≥0,05
Примечание: * - p<0,05 при сравнении содержания гомоцистеина у детей с наличием или отсутствием признаков фоновой гемоконцентрации вне острых периодов болезни в группе, где зафиксирована ГГЦ						
Семейный тромботический анамнез НЕ отягощен	55	29	52,72	14,24	1,62	≥0,05
Семейный тромботический анамнез отягощен	71	35	49,30	12,07	0,74	≥0,05
Примечание: * - p<0,05 при сравнении содержания гомоцистеина у детей с наличием или отсутствием семейных тромботических событий в группе, где зафиксирована ГГЦ						

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ГГЦ – гипергомоцистеинемия.

Показатели уровня гомоцистеина у детей с ОНМК ишемического типа
и верифицированным генотипом ФФЦ (n=165)

В целом в группе				У пациентов с уровнем гомоцистеина выше возрастной нормы				
Анализируемые показатели	п, абс	М, мкмоль/л	±m, мкмоль/л	п, абс	% детей с ГГЦ	М, мкмоль/л	±m, мкмоль/л	р при сравнении в группе в целом и в группе ГГЦ
Носитель 0-1 SNP	26	10,39	1,43	11	42,31	15,50	2,78	-
Носитель 2 SNP	73	10,79	0,98	38	52,05	14,94	1,56	≥0,05
Носитель 3 SNP	55	8,51	0,55	26	47,27	10,89	0,86	≥0,05
Носитель 4 SNP	9	12,09	1,83	8	88,89	12,76	2,19	-
Носитель 0 SNP в гомозиготном состоянии	87	8,89*	0,50	42	48,28	11,78	0,72	≥0,05
Носитель 1-2 SNP в гомозиготном состоянии	78	11,31	1,03	41	52,56	15,18	1,59	≥0,05
Примечание: * - p<0,05 при сравнении содержания гомоцистеина у носителей 0 и 1-2 SNP в целом в группе; ** - p<0,05 при сравнении содержания гомоцистеина у носителей 0 и 1-2 SNP в группе, где зафиксирована ГГЦ								
MTHFR: 677CC	84	10,24	0,69	46	54,76	13,56*	1,01	≥0,05
MTHFR: 677C>T	70	9,54	0,85	37	52,86	12,77	1,37	≥0,05
MTHFR: 677TT	14	11,05	1,74	6	42,86	18,95	2,01	≥0,05
MTHFR: 1298AA	72	10,16	1,05	33	45,83	15,67	1,85	≥0,05
MTHFR: 1298A>C, CC	93	9,93	0,58	54	58,06	12,40	0,81	≥0,05
MTR: 2756 AA	92	11,97*	0,83	46	50,00	14,51	1,30	-
MTR: 2756 A>G, GG	74	8,88	0,68	37	50,00	12,16	1,09	≥0,05
MTRR: 66AA	42	9,16	1,06	18	42,86	12,96	2,06	-
MTRR: 66A>G, GG	118	10,17	0,65	66	55,93	13,60	0,96	≥0,05
Примечание: * - p<0,05 при сравнении содержания гомоцистеина у детей с диким и гетеро/гомозиготным вариантом строения гена ФФЦ								

Примечание: ГГЦ – гипергомоцистеинемия, ФФЦ – ферменты фолатного цикла.

Адекватная работа ферментов фолатного цикла – один из важнейших регуляторов концентрации гомоцистеина в крови. В контексте понимания

механизмов гиперкоагуляции с участием гомоцистеина, важно также отследить варианты ген-генных сочетаний как внутри фолатного цикла, так и с другими мутациями прокоагулянтного спектра и регуляторов тонуса сосудов (табл. 38): клиническое значение и популяционные характеристики полиморфизмов генов оксид-синтаз еще не изучены до конца, однако исследователи полагают, что их носительство повышает риск кардио- и цереброваскулярных заболеваний [6, 27, 95, 168].

Таблица 38

Варианты ген-генных сочетаний у детей с ОНМК
и верифицированным уровнем гомоцистеина (n=165)

Варианты мультигенных комбинаций	п, абс.	Уровень гомоцистеина М±m, мкмоль/л
MTHFR:677 CT + MTHFR:1298 AC	37	10,02±0,87
MTHFR:677 CT + MTR:2756 AG	18	9,78±0,98***
MTHFR:677 CT + MTR:2756 AA*	29	15,15±1,01
MTHFR:677 CT + MTHFR:1298 AC + MTR: 2756 AG	12	9,23±1,01
MTHFR:677 CT + MTHFR:1298 AC + MTR: 2756 AA*	20	11,09±1,09
MTHFR:677 CT + MTHFR:1298 AC + MTRR: 66 AG	25	10,25±1,03
MTHFR:677 CT + MTRR: 66 AG + MTR:2756 AG	16	6,67±1,11***
MTHFR:677 CT + MTRR: 66 AG + MTR:2756 AA*	15	15,87±1,11
MTHFR:1298 AC + MTRR: 66 AG + MTR:2756 AG	4	11,37±0,73
MTHFR:1298 AC + MTRR: 66 AG + MTR:2756 AA*	18	12,21±0,88
MTHFR:677 CT + MTHFR:1298 AC + MTRR: 66 AG + MTR:2756 AG	9	6,13±0,69
MTHFR:677 CT + MTHFR:1298 AC + MTRR: 66 AG + MTR:2756AA*	11	11,15±1,01***
MTHFR:677 CT, MTHFR:1298 AC, MTRR: 66 AG, MTR:2756 AG + FGB: -455 GA, F2: 20210 GA, F5: 1691 GA + ITGA2: 807 CT, ITGB3: 1565 TC + PAI-1: -675 5G4G + NOS3 786 TC, NOS3 894 GT**	24	12,78±0,79***
MTHFR:677 CT, MTHFR:1298 AC, MTRR: 66 AG + MTR:2756 AA* + FGB: -455 GA, F2: 20210 GA, F5: 1691 GA + ITGA2: 807 CT, ITGB3: 1565 TC + PAI-1: -675 5G4G + NOS3 786 TC, NOS3 894 GT**	12	15,98±0,75

Примечание: * - ген MTR: 2756AA может расцениваться как ведущий к гипергомоцистеинемии; ** - сочетание засчитывалось при наличии хотя бы одного мутантного гена из каждой группы, хотя бы в гетерозиготном

состоянии; *** - $p < 0,05$ при сравнении уровня гомоцистеина носителей дикого типа гена MTR: 2756AA и полиморфного варианта MTR: 2756 AG.

Среди наших пациентов большинство носителей комбинаций SNP имели ГГЦ более $10,25 \pm 1,03$ мкмоль/л (табл. 38) и практически всегда при появлении в этих ген-генных сочетаниях «дикого» варианта гена MTR:2756 содержание гомоцистеина в крови было выше лабораторных возрастных нормативов.

Итак, однонуклеотидные замены в генах фолатного цикла определяют снижение активности ферментов, обеспечивающих метаболизм гомоцистеина, и могут привести к гипергомоцистеинемии. Таким, образом, независимо от генотипа, оценка уровня гомоцистеина в крови в случае дебюта инсульта в детском возрасте должна стать обязательной частью диагностического комплекса.

Значимость целенаправленного поиска и адекватной оценки генов протромботической настроенности, вариантов их фенотипической реализации как клинически, так и лабораторно представлены в клиническом примере.

Клинический случай. Ребенок Ш., девочка, 10 мес., ИБ № 14413, впервые осмотрена в условиях реанимации кардиохирургического отделения СО СОКБ № 1 г. Екатеринбурга после второго этапа операции по поводу врожденного порока сердца: дефект межжелудочковой перегородки, открытый аортальный проток, коарктация аорты, IV функциональный класс по Kirklin J.K. и недостаточность кровообращения 2Б по Стражеско-Василенко-Лангу.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности (первая закончилась срочными родами, возраст матери на момент настоящей беременности 25 лет), срочных быстрых родов. Беременность протекала на фоне резус-отрицательной крови без нарастания титра антител, анемии 1ой степени и острой респираторной вирусной инфекции во второй половине

беременности. При рождении масса - 3050 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов; период адаптации в роддоме протекал без особенностей. Порок сердца заподозрен с рождения, из родильного дома выписана на 5 сутки по месту жительства с диагнозом: «Врожденный порок сердца? Сочетанная гипоксия легкой степени тяжести. Неонатальная желтуха».

Порок сердца верифицирован в возрасте 1-го месяца, расценен как бесперспективный в плане консервативного лечения, выставлены определены к оперативному вмешательству, операционный риск оценен как крайне высокий. Течение первого послеоперационного периода и развитие ребенка со слов матери и по данным медицинской документации проходило без особенностей. В возрасте двух месяцев проведена нейросонография, по результатам которой была зафиксирована перивентрикулярная ишемия 1-2 степени в стадии разрешения. Девочка осмотрена неврологом по месту жительства, очаговой неврологической симптоматики не зафиксировано. Изменений в рутинных лабораторных анализах не было. Аллергический анамнез спокойный. Наследственность отягощена по тромботическим событиям: бабушка со стороны отца в 40-летнем возрасте прооперирована по поводу варикозной болезни, дядя со стороны матери перенес инфаркт миокарда в 45-летнем возрасте. Родители и сестра (7 лет) здоровы.

Из анамнеза заболевания известно, что после проведения второго этапа оперативного вмешательства (баллонная ангиопластика рекоарктации аорты) ребенок находился в тяжелом состоянии за счет сердечно-сосудистой недостаточности, отека мозга, проводилась ИВЛ (в течение 7 суток), нуждалась в инотропной поддержке, переливании компонентов крови. В условиях реанимации замечена асимметрия положения конечностей за счет атонии и арефлексии в левых конечностях. На третьи сутки от операции проведена КТ головного мозга, где зафиксирован обширный ишемический инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии (рис. 9). Контроль состояния гемостаза не проводился, антитромботическая терапия не назначена.

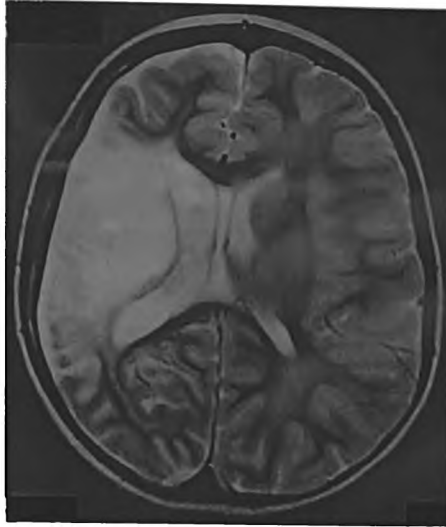


Рис. 9. Пациентка Ш., возраст 10 месяцев. Ишемический инсульт в бассейне правой СМА (компьютерная томография головного мозга).

Неврологический статус ребенка в возрасте 10 месяцев в условиях РАО на 10е сутки после операции: в сознании; менингеальные и оболочечные симптомы отрицательные; окружность головы - 43 см, окружность груди – 45 см при массе тела 7,8 кг. Большой родничок 1,5x1,5 см, диастаза швов, малого родничка нет. Черепные нервы: глазные щели симметричные, зрачки округлой формы, D=S, реакции зрачков на свет (прямая и содружественная) сохранена, D=S; движения глаз в полном объеме, нистагма нет; корнеальные рефлексы D=S; лицо асимметричное в покое и при мимической нагрузке за счет сниженной подвижности левого угла рта; глотание и фонация не нарушены; язык по средней линии. Объем движений в конечностях неполный: атония, гипорефлексия и полная обездвиженность в проксимальных и дистальных отделах левой руки и ноги; атипичных рефлексов нет; брюшные рефлексы – снижены, $D \geq S$. На болевые стимулы с обеих сторон реагирует гримасой, некоординированными движениями. Координаторная сфера проверке не подлежит. Мочеиспускание по катетеру.

Девочка переведена в кардиохирургическое, затем в неврологическое отделение. Обследование: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и липидный спектр, параметры КЩС - без патологии; лактат

крови 2,7 ммоль/л. Обследование на антифосфолипидный синдром: суммарные антитела к фосфолипидам - 1,2 ед/мл (норма); к b2-GP1 - 1,4 ед/мл (норма); к тромбину - 5,2 ед/мл (норма); к аннексину 5 - 3,3 ед/мл (норма). ЭЭГ - эпилептиформной активности не зарегистрировано; ЭКГ - синусовая аритмия 120-130/мин; УЗИ внутренних органов - без органической патологии. По результатам транскраниальной доплерографии данных за окклюзионные и гемодинамически значимые стенозирующие поражения церебральных артерий не получено, в режиме микроэмболодетекции за пять минут эмболы не зафиксированы. При проведении МР-ангиографии патологических вариантов строения сосудов головного мозга не выявлено, зафиксирован факт разомкнутого сзади - справа Виллизиева круга.

Исследование на полиморфизм генов системы гемостаза, фолатного цикла зарегистрировал следующие аллельные варианты: F2: 20210 G>A, FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 4G4G, MTHFR: 677 C>T, MTHFR: 1298 A>C и MTR: 2756 A>G. Фенотипирование описанных мутаций происходит путем оценки состояния системы гемостаза, уровня гомоцистеина. У пациентки Ш. по результатам тромбоэластографии на 10 сутки после появления симптоматики выявлены признаки структурной и хронометрической гиперкоагуляции (R_1 5,00 сек, K_1 3,00 сек, Ma_1 75 мм), активированное плазменное звено гемостаза (уровень фибриногена 4,5 г/л при АЧТВ менее 25 сек, МНО 1,2 у.е., ПТИ 103%, тромбиновое время 12 сек, уровне РФМК 4,7 мг/100мл) и сниженный уровень фибринолиза (активность плазминогена 65%), несмотря на проводимую в предыдущие дни инфузионную терапию. Уровень гомоцистеина составил 17,3 мкмоль/л, что расценено как легкая гипергомоцистеинемия, превышение возрастного норматива в 3,5 раза.

С учетом полученных данных сформулирован диагноз: «Ишемический инсульт (сочетанного гемодинамического и тромботического генеза) в бассейне правой СМА с явлениями левостороннего гемипареза по

брахиоцефальному типу (в ноге 3 балла, в руке 2 балла) на фоне оперированного врожденного порока сердца, разомкнутого сзади - справа Виллизиева круга, генетически детерминированной тромбофилии (носительство полиморфизмов F2: 20210 G>A, FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 4G4G), нарушений сердечного ритма и гипергомоцистеинемии (носительство полиморфизмов MTHFR: 677 C>T, MTHFR: 1298 A>C и MTR: 2756 A>G)»).

С момента осмотра невролога (10-ые сутки) ребенку назначен фраксипарин (активное вещество: надропарин кальция) 0,1 мл п/к один раз в день. Через одну неделю девочка переведена на аспирин из расчета 2 мг/кг/сутки один раз в сутки. Также после установления уровня гомоцистеина добавлены препараты фолиевой кислоты по ½ таблетки один раз в день. За время госпитализации на фоне проводимой этиопатогенетической и посиндромной терапии отмечена выраженная положительная динамика, как по клиническим признакам, так и по показателям гемостазиограммы (уровень лекарственной гипокоагуляции достигнут на 14 сутки от начала терапии).

На выписку рекомендовано соблюдать охранительный и питьевой режим; придерживаться продуктов питания, обогащенных фолиевой кислотой; постоянный прием сулодексида с мониторингом лабораторных показателей и наблюдение за состоянием ребенка в режиме один раз в 3-6 месяцев; курсы реабилитационной терапии.

В настоящее время срок катамнеза составляет 6 лет. Ребенок состоит под наблюдением невролога, кардиохирургов, кардиологов, гематолога, частота профилактических осмотров один раз в полгода. Повторных тромботических эпизодов церебральной и иной локализации не было; геморрагических осложнений от проводимой терапии не зафиксировано. Жалоб активно не предъявляет, самочувствие не страдает. Девочка нормального телосложения, удовлетворительного питания; при физикальном обследовании состояние по внутренним органам – в пределах физиологической нормы. При оценке

неврологического статуса сохраняется очаговая симптоматика в виде признаков пареза мимической мускулатуры по центральному типу слева, левостороннего гемипареза (в ноге 4 балла, в руке 3 балла) с формированием тугоподвижности в локтевом и контрактуры в лучезапястном суставах. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно с обеих сторон; чувствительность и тазовые функции сохранены. Высшая нервная деятельность – все параметры укладываются в возрастные нормативы.

Общий анализ крови – без признаков гемоконцентрации: $Eg\ 4,1 \times 10^{12}/л$, $Tr\ 365 \times 10^9/л$, $L\ 4,2 \times 10^9/л$, $Hb\ 133\ г/л$, $СОЭ\ 3\ мм/час$. Биохимический анализ крови и липидный спектр, параметры КЩС и лактат крови, обследование на антифосфолипидный синдром проводится один раз в год, все показатели сохраняются в пределах возрастных нормативов. В динамике по МРТ головного мозга (2014 год) описана сформировавшаяся киста в правой гемисфере головного мозга. Показатели гемостазиограммы (апрель 2016 года): уровень фибриногена 2,1 г/л, тромбиновое время 21,2 сек, АЧТВ 37 сек, МНО 1,0 у.е., РФМК 4,0 мг/100мл, Д-димеры 0,3 мкг/мл; агрегатограммы: с коллагеном 32 U, с арахидоновой кислотой 21 U. Девочка продолжает получать аспирин постоянно в дозе 2 мг/кг/сутки и фолиевую кислоту курсами по 2-3 месяца с перерывом в 3-4 месяца. Мониторинг показателей агрегатограммы и гемостазиограммы проводится 1 раз в полгода.

Уровень гомоцистеина контролируется один раз в 4-6 месяцев и за время наблюдения отмечена следующая динамика: 7,12 → 5,17 → 4,12 → 4,45 → 5,3 мкмоль/л.

Мама ребенка обследована на носительство генетической предрасположенности к тромбофилии, выявлены следующие аллельные варианты: F2: 20210 G>A, FGB: -455 AA, ITGA2: 807 C>T, PAI-1: -675 5G4G и MTHFR: 1298 A>C и MTR: 2756 GG.

У девочки зафиксирована мультигенная комбинация полиморфизмов прокоагулянтного спектра, вовлекающая оба звена гемостаза – плазменный (гетерозиготы F2: 20210 G>A, FGB: -455 G>A) и тромбоцитарный (гетерозиготы ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C). У нашей пациентки выявлена мутация, отвечающая за снижение фибринолитической активности (гомозиготный вариант PAI-1: -675 4G4G), и отсутствие протективных аллельных вариантов (F7: 10976G>A, F13: G>T), что способствует формированию тромбоза *in situ*. Лабораторно ситуация гиперкоагуляции была зафиксирована на 12 сутки от начала клиники, несмотря на проводимую в предыдущие дни инфузионную терапию.

Помимо генов тромбофилии, наша пациентка была носителем аллельных вариантов генов фолатного цикла MTHFR: 677 C>T, MTHFR: 1298 A>C и MTR: 2756 A>G и умеренной гипергомоцистеинемии 17,3 мкмоль/л. Комбинация аллелей 677C>T и 1298 A>C, как в случае нашей пациентки, опасна в той же мере, как при носительстве 677 TT, риск ишемического инсульта в молодом и детском возрастах увеличивается в 3,39 раза. Полагают, что гипергомоцистеинемия запускает ряд прокоагуляционных механизмов, меняет состояние сосудистой стенки, принимает непосредственное участие в известных патологических каскадах, запускаемых гипоксией. Известно, что гомоцистеин подавляет экспрессию глутатион-пероксидазы, снижая активность антиоксидантной защиты. Образование перекисей также определяет эндотелий-токсичные свойства гомоцистеина и его прокоагулянтное действие [39, 200].

Тем не менее, последовательность организационных мероприятий, объем, этапность и последовательность диагностики – все было проведено в срок и в полном объеме, несмотря на «непрофильный» стационар. Своевременное назначение адресной этиопатогенетической терапии, хорошая переносимость и адекватный ответ клинических симптомов и лабораторно-инструментальных показателей, уровень комплаенса, достигнутый с семьей, позволяет надеяться на благоприятный исход в

дальнейшем, отсутствие повторных тромботических событий даже при наличии достаточно неблагоприятной комбинации генов тромбофильного спектра.

4.5. Данные молекулярно-генетического обследования матерей как факторы риска острых нарушений мозгового кровообращения ишемического типа у детей

Нами было также поведено обследование матерей пациентов основной группы на носительство полиморфизмов генов протромботического спектра (SNP, всего 12 точек), аналогичных тем, что были проанализированы у детей с ОНМК и в контрольной группе.

Результаты обследования родителей наших пациентов на носительство однонуклеотидных замен (табл. 39) показали, что по частотным характеристикам они не отличались от показателей контрольной группы, что может быть связано с небольшим объемом выборки. В тоже время, по среднему количеству SNP, в том числе в гомозиготном состоянии, матери пациентов основной группы имели достоверные отличия от контроля, что объясняется наследственным механизмом генетически детерминированных тромбофилий – большинство из них наследуются по аутосомно-доминантному типу, свои мутации и уникальные комбинации дети получили именно от родителей.

Сведения о частоте встречаемости SNP в генах тромбофилии
и ферментов фолатного цикла у родителей детей,
перенесших ОНМК ишемического типа

Ген	Аллели	Контроль, n=117		ИИ + ТИА, n=63	
		абс.	%	абс	%
1	2	3	4	5	6
FGB: -455	GG	84	71,79	40	63,49
	GA	29	24,79	19	30,16
	AA	4	3,42	4	6,35
	GA+AA	33	28,21	23	36,51
F2: 20210	GG	114	97,4	60	95,24
	GA	3	2,56	3	4,76
	AA	0	0,00	0	0,00
	GA+AA	3	2,56	3	4,76
F5: 1691	GG	115	98,3	55	87,30
	GA	2	1,71	8	12,70
	AA	0	0	0	0,00
	GA+AA	2	1,71	8	12,70
F7: 10976	GG	108	92,3	49	77,78
	GA	8	6,84	11	17,46
	AA	1	0,85	1	1,59
	GA+AA	9	7,69	12	19,05
F13: 103	GG	76	64,96	36	57,14
	GT	39	33,33	20	31,75
	TT	2	1,71	5	7,94
	GT+TT	41	35,04	25	39,68
ITGA2: 807	CC	52	44,4	19	30,16
	CT	50	42,7	31	49,21
	TT	15	12,8	11	17,46
	CT+TT	65	55,6	42	66,67
ITGB3: 1565	TT	85	72,6	48	76,19
	TC	30	25,6	11	17,46
	CC	2	1,71	2	3,17
	TC+CC	32	27,4	13	20,63
PAI-1: -675	5G5G	24	20,51	9	14,29
	5G4G	59	50,43	31	49,21
	4G4G	34	29,06	23	36,51
	5G4G+4G4G	93	79,49	54	85,71
Всего SNP в виде гетерозиготы		2,36±0,08		2,83±0,18*	
Всего SNP в виде гомозиготы		0,50±0,06		0,58±0,12	
MTHFR: 677	CC	80	68,38	32	50,79
	CT	32	27,35	21	33,33
	TT	5	4,27	6	9,52
	CT+TT	37	31,62	27	42,86

Таблица 39 (продолжение)

1	2	3	4	5	6
MTHFR: 1298	AA	69	58,97	29	46,03
	AC	39	33,33	26	41,27
	CC	9	7,69	3	4,76
	AA+AC	48	41,03	29	46,03
MTR: 2756	AA	82	70,09	34	53,97
	AG	34	29,06	21	33,33
	GG	1	0,85	2	3,17
	AG + GG	35	29,91	23	36,51
MTRR: 66	AA	44	37,61	14	22,22
	AG	63	53,85	28	44,44
	GG	10	8,55	15	23,81
	AG + GG	73	62,39	43	68,25
Всего SNP в виде гетерозиготы		1,64±0,08		2,17±0,17*	
Всего SNP в виде гомозиготы		0,21±0,04		0,44±0,12*	

Примечание: * - $p \leq 0,05$ - при сравнении данных у родителей пациентов и контрольной групп.

Матери наших пациентов уже пережили детский возраст и перенесли потенциально угрожаемые по макротромбозам ситуации (беременность и роды, некоторые неоднократно) без реализации имеющейся у них генетически детерминированной прокоагуляционной настроенности. С другой стороны, в акушерской практике генетически детерминированное микротромбообразование (так называемые нетромбофильные эффекты тромбофилии) может стать фактором риска таких осложнений беременности как внутриутробная задержка развития плода, гестоз и преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, синдром привычной потери плода и т.д. [7, 135, 211] – что достаточно широко было представлено у детей с ОНМК (глава 3).

Нами была проведена оценка возможности построения правила прогнозирования развития ОНМК в детском возрасте на базе комплексного количественного и качественного анализа показателей семейного, акушерско-гинекологического, перинатального, а также тромбофильного анамнеза и результатов молекулярно-генетического тестирования. Прогностическое правило представлено в главе 3, таблица 8.

Эффективность использования способа прогнозирования иллюстрируют следующие клинический пример.

Больная Ш., 4 года (ИБ 067/2014г.) поступила с подозрением на дебют острого нарушения мозгового кровообращения в неотложном порядке. На этапе поступления, в ходе заполнения медицинской документации, было выяснено, что мать ребенка была обследована на носительство полиморфизмов генов прокоагулянтного спектра в 2013 году в связи с имевшим место катетер-ассоциированным тромбозом в молодом возрасте. Таким образом, необходимые условия для проверки эффективности алгоритма распознавания были выполнены. До этапа нейровизуализации были доступны следующие данные: тромботические события у кровных родственников в возрасте до 50 лет (Var 1) – 1 [дед ребенка перенес ишемический инсульт в возрасте 49 лет], наличие в семье родственников с тромбозами нецеребральной локализации в возрасте до 50 лет (Var 2) - 0 [отсутствуют], нарушение менструального цикла у матери (Var 3) - 0 [отсутствует], хламидийная инфекция у матери (Var 4) - 0 [отсутствует], прием контрацептивов, сопровождавшийся осложнениями (Var 5) - 1 [у матери на фоне длительного приема микродозированных оральных контрацептивов зафиксирован катетер-ассоциированный тромбоз вен верхней конечности], пороки развития плода в анамнезе (Var 6) – 0 [отсутствуют], полиморфизм F2: 20210 GG (Var 7) – 1 [мать носитель «дикого» аллельного варианта гена протромбина], полиморфизм F7: 10976 AA (Var 8) - 0 [отсутствует, мать носитель «дикого» аллельного варианта гена седьмого фактора свертывания крови], полиморфизм F13: 103 TT (Var 9) – 0 [отсутствует, мать носитель «дикого» аллельного варианта гена тринадцатого фактора свертывания крови], полиморфизм ITGA2: 807C>T (Var 10) – 1 [мать носитель гетерозиготного варианта гена рецепторов тромбоцитов к коллагену, полиморфизм MTRR: 66 A>G (Var 11) – 1 [мать носитель гетерозиготного варианта гена метионин синтеза-редуктазы], полиморфизм MTHFR: 677 TT (Var 12) – 0 [отсутствует, мать носитель «дикого»

аллельного варианта гена метилентетрагидрофолатредуктазы], всего полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла (Var 13) – обнаружен 1 полиморфизм.

Подставляя данные в дискриминантную функцию, получаем:

$$\text{ИПИ} = -2,34 + 6,10 \times 1 + -7,19 \times 0 + -1,18 \times 0 + 28,65 \times 0 + 1,18 \times 1 + -3,40 \times 0 + 0,10 \times 1 + 40,53 \times 0 + 0,91 \times 0 + 2,28 \times 1 + -2,79 \times 1 + -4,37 \times 0 + 1,74 \times 1,$$

Значение ИПИ = 6,27, положительное значение, больше нуля, у ребенка прогнозируется ишемический тип инсульта. После проведения компьютерной томографии головного мозга выявлен очаг в области внутренней капсулы и базальных ядер в левом полушарии головного мозга - прогноз подтвердился.

Таким образом, именно объединение анамнестических и лабораторных сведений состояния здоровья матерей подтвердило свою предиктивную эффективность в отношении будущего ОНМК (более 80%) у детей. Разработанный прогностический алгоритм акцентирует внимание неврологов, неонатологов и педиатров на ценности тщательного сбора анамнестических сведений в целом, а также в семьях, где женщины имеют результаты молекулярно-генетического тестирования на носительство указанных SNP.

Резюме

Таким образом, качественные и количественные характеристики изучаемых генотипов больных и участников контрольной группы имеют существенные отличия.

Как среднее количество однонуклеотидных замен в исследуемых генах, так и клинически значимые комбинации встречаются у наших пациентов с ОНМК ишемического типа достоверно чаще, чем в контроле.

Первоначально выдвинутая гипотеза о преимущественном влиянии количественного состава однонуклеотидных замен, получила как

подтверждение, так и опровержение: некоторые SNP даже в случае изолированного носительства (и особенно в гомозиготном состоянии) способны увеличивать вероятность дебюта инсульта и ТИА в детском возрасте по сравнению со здоровой популяцией в 1,83-5,34 раза ($p < 0,04$). Равно как и вполне возможно такая ситуация, когда число SNP у ребенка будет четыре и более, но этот факт не сможет существенно повлиять на вероятность заболевания (например, FGB:-455G>A+F13:103G>T+F7:-10976G>A+ITGA2:807C>T).

В тоже время, выделить отдельные аллельные варианты, характерные для определенного типа инсульта оказалось достаточно сложной задачей. Сравнительный анализ показал относительную однородность и тождественность изучаемых групп пациентов, как по диким, так и по полиморфным генотипам (при сопоставлении показателей пациентов из групп ИИ и ТИА, все показатели $p > 0,05$).

«Фатальные» аллельные варианты генов F2: 20210G>A, F5: 1691G>A и MTHFR 677 C>T не продемонстрировали своей эксклюзивной роли в изучаемой популяции детей, как в случае изолированного носительства, так и в вариантах комбинаций. Комбинации с включением второго и пятого факторов коагуляции встречались в единственном экземпляре в основной и контрольной группах. По-видимому, только в соединении с другими модифицирующими факторами риска становится возможна или не возможна их клиническая реализация в виде инфаркта мозга.

Нами предпринята попытка сформировать генные сети (комбинации генов из разных пакетов) в качестве фактора риска ОНМК у детей. Так, сочетания, в которых в обязательном порядке присутствуют однонуклеотидные замены в генах фибриногена, рецепторов тромбоцитов и PAI-1 встречаются в два – четыре раза чаще и достоверно повышают риск ОНМК ишемического типа и непосредственно ишемического инсульта в 6,75 – 13,14 раза ($p < 0,003$).

Выявление генов - кандидатов, объединение их в генные сети, имеющие высокую прогностическую ценность, остается одной из приоритетных задач для исследователей этой проблемы. Трактовка механизмов фенотипической реализации описанных в нашей работе мутаций трудна и не всегда имеет прямые клинические, биохимические и гемостазиологические маркеры. В тоже время, их выявление представляет большую практическую ценность для рядового невролога, значимо влияют на процесс дифференциальной диагностики, мониторинга состояния больного и на подходы к лечению ОНМК.

Глава 5. ИСХОДЫ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА

5.1. Оценка состояния детей в восстановительном периоде и периоде остаточных явлений

Нами были осмотрены 149 и 68 детей в восстановительном периоде (через 6-11 месяцев от дебюта болезни) из групп ИИ и ТИА соответственно. В периоде остаточных явлений катamnестической оценке подверглись 125 и 62 пациентов из указанных групп, к этому времени от дебюта болезни у них прошло от 2 до 15 лет; большинство из них нами наблюдались активно в течение восьми лет.

Во время этого этапа исследования был выполнен анализ параметров соматического и неврологического здоровья пациентов, который базировался на результатах опроса и осмотра пациента, оценки медицинской документации, в том числе на наличие инвалидности (справка серии МСЭ), данных лабораторно-инструментальных методов исследования в объеме, указанном в этапе 2 в главе 2. Также нами проводился подбор мер вторичной профилактики (медикаментозных и немедикаментозных), мониторинг их эффективности по клиническим и лабораторным маркерам.

Клинические синдромы и симптомы, а также перечень исходов, зафиксированных в процессе восстановления пациента после ОНМК, приведены в таблицах 40 и 41.

Таблица 40

Неврологический дефицит у детей в восстановительном периоде
(через 6-11 месяцев от дебюта ОНМК)

Показатель	ИИ, n=149		ТИА, n=68	
	п	%	п	%
Синдром двигательных нарушений в виде параличей, парезов	117	78,52	0	0,00
Синдром двигательных нарушений в виде атаксии	24	16,11	0	0,00
Судорожный синдром, симптоматическая эпилепсия	20	13,61	0	0,00
Синдром чувствительных нарушений: локальная гипо-, анестезия	1	0,67	0	0,00
Бульбарный синдром	13	8,84	0	0,00
Синдром глазодвигательных нарушений	13	8,84	0	0,00
Синдром поражения лицевого нерва (центральный прозопарез)	38	25,50	0	0,00
Синдром зрительных нарушений	4	2,70	0	0,00
Синдром речевых нарушений: дис-, афазия	50	33,56	0	0,00

Таблица 41

Перечень исходов и остаточных явлений у детей
(через два года и более от дебюта ОНМК)

Показатель	ИИ, n=125		ТИА, n=62	
	п	%	п	%
Синдром двигательных нарушений в виде параличей, парезов	70	56,00	0	0,00
Синдром минимальной статико-моторной недостаточности	53	42,20	29	65,91
Нейроортопедический синдром	54	42,86	7	15,91
Синдром задержки становления навыков речевого развития или явления а-/дисфазии	46	36,80	3	6,82
Синдром когнитивных и/или поведенческих нарушений	45	36,00	3	6,82
Синдром гемоликвородинамических нарушений	20	16,00	1	2,27
Симптоматическая форма эпилепсии	22	17,60	0	0,00

Как показано в таблицах 40 и 41 тяжесть неврологического дефицита у пациентов с ИИ на протяжении периода наблюдения была обусловлена преимущественно следующей комбинацией нарушений: парезы конечностей, а- и дисфазии и судороги. Однако в периоде остаточных явлений (через 2 и более года) частота регистрации парезов снизилась практически в полтора раза по сравнению с острым периодом и нивелировалась до уровня

минимальной статико-моторной недостаточности у каждого третьего больного. В тоже время к периоду исходов стала очевидна коморбидная проблема – в паретичных конечностях сформировались тугоподвижности или контрактуры, они стали отставать в росте, привели к нарушениям симметричного стояния поясов конечностей – так называемый нейроортопедический синдром сформировался в более чем 40% случаев.

Нейрокогнитивный дефицит и сопряженный с ним синдром речевых нарушений встречался с меньшей частотой – практически у каждого третьего ребенка, перенесшего ИИ.

Детальное описание постинсультной симптоматической эпилепсии и возможности ее прогнозирования у детей приведены ниже.

Динамическое наблюдение за пациентами из группы ТИА (табл. 40 и 41) показало ожидаемое отсутствие тяжелого неврологического дефицита, выраженной очаговой симптоматики и судорожного синдрома в анамнезе в течение первого года. Минимальная статико-моторная недостаточность, некоторая дисгармоничность становления навыков развития и невыраженный нейроортопедический синдром, зафиксированный через 2 и более года от факта ТИА, мог быть транзиторным, иметь резидуальную перинатальную обусловленность (49,25%) или входить в синдром недифференцированной соединительно тканой дисплазии (38,24%). Зафиксированная очаговая симптоматика не имела морфологического эквивалента по данным МРТ головного мозга (табл. 42).

Большинству детей за время активного наблюдения была проведена нейровизуализация (преимущественно МРТ головного мозга), которая показала кистозно-глиозную трансформацию вещества головного мозга в зонах, подвергшихся ишемии в остром периоде ИИ. Обращает внимание совпадение частоты встречаемости очевидного неврологического дефицита (например, парезов) и структурных изменений вещества головного мозга (табл. 42). Такая клинико-морфологическая ассоциация описана в литературе

для исходов ИИ в детском возрасте, в том числе для постинсультной эпилепсии [94, 150, 166].

Таблица 42

Результаты нейровизуализации у пациентов основной группы в анамнезе

Период болезни	Восстановительный период				Период остаточных явлений			
	ИИ, n=84		ТИА, n=37		ИИ, n=79		ТИА, n=41	
	п	%	п	%	п	%	п	%
«Свежие» или вновь описанные очаги ИИ	2	2,38	0	0	1	1,27	0	0
Порэнцефалические кисты, лейкомаляционные или иные кисты на месте ИИ	11	13,10	0	0,00	14	17,72	0	0,00
Кистозно-глиозная трансформация	55	65,48	0	0,00	58	73,42	0	0,00
Атрофия вещества	12	14,29	2	5,41	16	20,25	4	9,76
Гидроцефалия или признаки дилатации ликворопроводящих путей ex vaso	9	10,71	0	0,00	11	13,92	0	0,00
Признаки лейкоэнцефалопатии, перивентрикулярные лейкомаляции	14	16,67	2	5,41	13	16,46	2	4,88
Изменений не обнаружено	0	0,00	32	86,49	0	0,00	33	80,49
Другое (послеоперационные изменения, состояние после ЭДАС, состояние после ВПШ и т.д.)	6	7,14	1	2,70	6	7,59	2	4,88

Примечание: ЭДАС - энцефало-дуро-артерио-синангиоз, ВПШ - вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Выполнение алгоритма обследования и мониторинг ранее выявленных нарушений метаболического спектра показал, что изменения в липидном составе крови сохранялись в периоде восстановления и исходов практически у каждого второго пациента независимо от типа ОНМК (табл. 43), несмотря на рекомендуемую родителям коррекцию питания и медикаментозные препараты (применяемая тактика управления дислипидемией описана в подглаве 5.3). Не исключено, что такая торпидность течения дислипидемии была обусловлена семейными (генетически детерминированными) формами нарушения липидного обмена либо несоблюдением родителями предложенной тактики терапии.

Состояние липидного обмена у детей с ИИ и ТИА в катамнезе

Период болезни	Восстановительный период				Период остаточных явлений			
	ИИ, n=101		ТИА, n=41		ИИ, n=79		ТИА, n=31	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Дислипидемия	47	46,53	12	29,27	36	45,57	16	51,61
Повышение уровня ХС более 5,2 ммоль/л	11	11,96	3	7,89	13	17,33	6	20,00
Повышение уровня ТГ более 1,9 ммоль/л	13	16,46	2	5,56	4	5,71	2	7,14
Повышение уровня ЛПОНП более 0,95 ммоль/л	4	8,00	0	0,00	0	0,00	2	7,14
Повышение уровня ЛПНП более 3,3 ммоль/л	11	12,50	2	5,56	12	16,90	8	25,81
Снижение уровня ЛПВП менее 1,0 ммоль/л	18	23,38	3	8,82	11	16,42	6	20,00
Повышение КА более 3,4	23	25,84	6	18,18	17	24,29	7	22,58

Примечание: * - достоверные различия при сравнении количества пациентов с дислипидемиями в группах с ИИ и ТИА ($p < 0,05$); ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, ЛПВП - липопротеиды высокой плотности, ЛПНП - липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности, КА – индекс атерогенности. Интерпретация показателей липидного обмена проводилась в соответствие с локальными внутрибольничными нормативами.

Всем пациентам с зарегистрированной ранее ГГЦ мы проводили мониторинг содержания этого метаболита в крови, а также им были назначали препараты фолиевой кислоты и витаминов группы В в возрастных дозировках [112, 186, 219], рекомендованы продукты питания, обогащенные этими нутриентами. Лабораторный контроль показателя гомоцистеина первый раз проводился через две недели от выявленной ГГЦ, затем через 1,5 – 2 месяца, затем с частотой один раз в полгода. 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 ГГЦ до прежних или даже более высоких значений (табл. 44, рис. 10).

Таблица 44

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

Возрастной период	Уровень гомоцистеина фоновый		Уровень гомоцистеина на фоне приема препаратов фолиевой кислоты		Уровень гомоцистеина на фоне перерыва в приеме фолиевой кислоты	
	М	±m	М	±m	М	±m
Ишемический инсульт						
До 1 года, n=60	9,51*	0,72	5,56	0,22	8,75**	0,62
1-3 года, n=27	7,27*	0,61	4,68	0,79	7,37**	0,83
3-7 лет, n=17	9,85*	0,99	6,17	0,32	9,42**	0,42
7-10 лет, n= 16	11,39*	1,13	5,03	0,23	8,36**	1,40
10-15 лет, n=16	14,30*	1,99	7,17	0,33	21,33**	4,03
Транзиторная ишемическая атака						
7-10 лет, n= 27	14,11*	1,04	7,02	0,81	16,79**	0,69
10-15 лет, n=29	15,23*	0,97	7,84	0,69	12,86**	0,68

Примечание: из анализа показателей исключен пациент с гомоцистинурией; * - $p < 0,05$ при сравнении концентрации гомоцистеина фоновый и до начала приема препаратов фолиевой кислоты; ** - $p < 0,05$ при сравнении концентрации гомоцистеина на фоне приема и отмены препаратов фолиевой кислоты.

Признаки гиперкоагуляции в тех или иных свертологических тестах сохранялись у 54,21% больных с ИИ и 23,08% с ТИА в восстановительном периоде, что стало поводом для назначения, продолжения приема или смены антитромботической терапии (см. подглава 5.3.).

В периоде же остаточных явлений нами проведена детальная оценка состояния гемостаза (табл. 45) с использованием тех же лабораторий и методик, что и в остром периоде, которая продемонстрировала сохраняющиеся признаки дисбаланса в системе свертывания и их гиперкоагуляционная направленность. Нами зафиксировано повышение

уровня тромбоцитов и их адгезивных свойств, избыток прокоагулянтов (в том числе гиперфибриногемии), либо дефицит естественных антикоагулянтов, что свидетельствовало о возможности клинической реализации повышенного гемостатического потенциала крови.

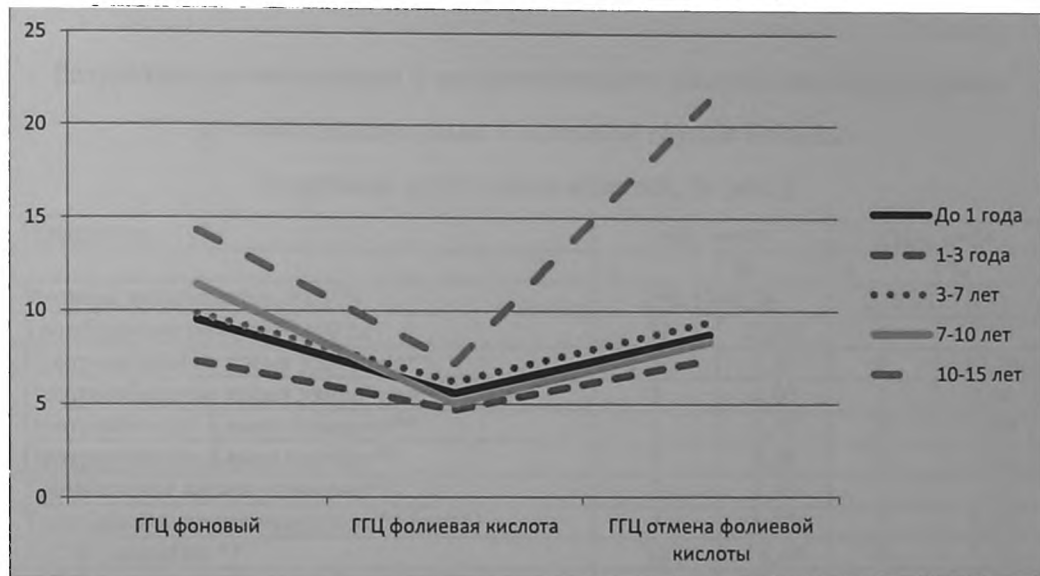


Рис. 10. Динамика уровня гомоцистеина крови (ГГЦ) у пациентов с ИИ на фоне приема препаратов фолиевой кислоты (мкмоль/л)

Несмотря на использование препаратов антитромботического спектра, склонность к гиперкоагуляционному состоянию сохранялась у каждого пятого ребенка с ИИ и каждого десятого с ТИА, что вполне может быть обусловлено резистентностью к проводимой терапии, комбинацией протромботических факторов, в том числе носительством тромбофильных полиморфизмов.

Нами проведен корреляционный анализ связи носительства отдельных однонуклеотидных замен и клинико-лабораторных параметров в анамнезе пациентов. Наибольшее число пар получено в группе ИИ (табл. 46). Наиболее сильная связь с лабораторными маркерами гиперкоагуляции зафиксирована у самой изученной и самой «агрессивной» мутации Лейдена, при этом число таких пациентов в нашем исследовании крайне не велико. Наиболее распространенный в популяции наших пациентов полиморфизм –

гетеро- и гомозиготные варианты ингибитора активатора плазминогена – имел наибольшее число связей небольшой силы как с маркерами повышенной свертываемости за счет плазменного звена гемостаза, так и за счет неполноценных процессов фибринолиза.

Таблица 45

Результаты качественного и количественного анализа гемостазиограмм и тромбоэластограмм в основной группе больных в периоде остаточных явлений, % (абс.)

Показатели	ИИ, n=90		ТИА, n=54	
	п	%	п	%
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	298,13 \pm 9,76		276,02 \pm 10,31	
Тромбоцитоз, более $350 \times 10^9/\text{л}$	21	22,58	4	7,69
Протромбиновое время удлинено**	3	3,23	6	12,24
Протромбиновое время укорочено**	3	4,00	1	2,04
Протромбин по Квику повышен**	1	1,37	0	0,00
Протромбин по Квику снижен**	4	5,48	2	6,25
Тромбиновое время удлинено**	3	3,36	1	5,56
Тромбиновое время укорочено** (n=84)	5	6,10	0	0,00
АЧТВ удлинено **	16	16,49	3	6,12
АЧТВ укорочено **	5	5,15	2	4,08
Фибриноген, г/л	2,90 \pm 0,08		4,92 \pm 1,96	
Фибриноген повышен **	10	10,22	4	7,69
Фибриноген понижен **	7	7,14	3	6,12
Протеин С, %	78,28 \pm 5,60		94,67 \pm 5,09	
Протеин С снижен менее 76%	11	22,00	1	5,26
Антитромбин III, %	103,06 \pm 1,95		91,81 \pm 5,78	
Антитромбин III снижен **	5	7,35	4	12,12
РФМК повышен более 0,5	12	12,90	0	0,00
Д-димер повышен более 500	3	10,34	0	0,00
ТЭГ: гиперкоагуляция структурная и/или хронометрическая**	39	43,33	9	16,67
ТЭГ: избыточная тромбинемия**	5	6,10	1	2,04
ТЭГ: угнетенный фибринолиз **	31	34,44	3	7,89

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ИИ и ТИА; АЧТВ – частично активированное тромбопластиновое время, РФМК – растворимые фибрин мономерные комплексы; ТЭГ – тромбоэластография; ** - интерпретация показателей по типу «повышен»/«удлинено» или «понижен»/«укорочено» проводили в соответствии с локальными лабораторными нормативами.

Качественные и количественные характеристики связи полиморфизма генов с данными гемостазиограмм и клиническими состояниями в периоде остаточных явлений (на примере ИИ)

	Показатели гемостазиограммы, тромбоэластограммы	Клинические варианты исходов
FGB: -455G>A, AA	↑ФГБ*, ↓ПВ*	-
F2: 20210G>A, AA	-	ГЛД*, ПИЭ*
F5: 1691G>A, AA	ТЭГ гиперкоагуляция*, ↓АЧТВ***, ↑Д-димеры***	-
F7: 10976G>A, AA	↓АЧТВ**, ↑Д-димеры*, ↑ГГЦ*	ПИЭ *
F13: 103 G>T, TT	↓по Квику*, ↑Д-димеры**	ПИЭ *, речевые*
ITGA2: 807C>T, TT	Тромбоциты абс.*	-
ITGB3: 1565 T>C, CC	↓ТВ*, Д-димер абс.**	-
PAI-1: -675 5G>4G, 4G4G	ТЭГ гиперкоагуляция*, торможение фибринолиза*, ↑Д-димеры*,	-
Всего SNP тромбофильного спектра	↑ПВ*, по Квику абс.***, ↑ФГБ*	-
MTHFR: 677C>T, TT	↑ФГБ*	-
MTHFR: 1298A>C, CC		речевые*
MTRR: 66A>G, GG	ТВ абс.*	парезы*
MTR: 2756 A>G, GG	↑ристомин агрегация**	ГЛД*, ПИЭ *, парезы*, когнитивные нарушения*
Всего SNP ФФЦ в гомозиготном состоянии	ТВ абс.*, ↓протеин С**, ↑ристомин агрегация**	ПИЭ *, парезы*
NOS3: 786 T>C, CC	АЧТВ абс.*	-
NOS3: 894 G>T, TT	ТЭГ гиперкоагуляция**, тромбоциты абс.*, ↓АТ III**	-
Всего SNP РТС в гомозиготном состоянии	↑АЧТВ*, АЧТВ абс.*	-

Примечание: пары факторов, не имеющих достоверной и существенной корреляционной связи в группах, в таблице не указаны; АТ III – антитромбин III; АЧТВ – частично активированное тромбопластиновое время; ГЛД – синдром гемоликвородинамических нарушений; ГГЦ – гомоцистеин; ПИЭ – постинсультная эпилепсия; речевые - синдром задержки становления навыков речевого развития или явления а-/дисфазии; РТС – регуляторы тонуса сосудов; ПВ - протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время; ТЭГ – данные тромбоэластографии; ФГБ - фибриноген; ФФЦ – ферменты фолатного цикла; * - наличие очень слабой $0,2 \leq r \leq 0,4$, ** - слабой $0,4 \leq r \leq 0,6$,

*** - средней степени $0,6 \leq r \leq 0,8$, **** сильной $0,8 \leq r \leq 1,0$ корреляционной связи.

Интересен тот факт, что максимальное число взаимодействий с изучаемыми аллельными вариантами генов было сопряжено с симптоматической постинсультной эпилепсией (ПИЭ), для которой ОНМК стало пусковым фактором. Феномен эпилептических приступов, формирующихся в отсроченном от инсульта периоде известен давно. Полагают, что патогенез его связан, в первую очередь, с перифокальным отеком, который сопровождается транзиторной клеточной биохимической дисфункцией с возникновением деполяризации нейронов в области очага инфаркта [139]. В дальнейшем гибель части корковых нейронов запускает процесс глиоза, что ведет за собой нарушение нормальной организации синаптических контактов на теле нейрона и дендритах с передачей возбуждения, минуя синапс [66, 197]. Система гемостаза, контролируемая вышеуказанными генами, непосредственно участвует в процессах инициации, развития воспалительных реакций, а также обеспечивает адекватную перфузию в зоне, где идут процессы репарации.

5.2. Исходы острых нарушений мозгового кровообращения у детей и определение патогенетических вариантов болезни

По результатам обследования пациентов с ИИ в остром, восстановительном и периоде остаточных явлений, а также детей с ТИА в те же сроки, нами идентифицированы те синдромы, нозологические формы и состояния, которые как по отдельности, так и в комбинации могли выступить причиной цереброваскулярной патологии в детском возрасте; их перечень приведен в таблице 47.

Этиологические факторы и патогенетические варианты
ОНМК ишемического типа у детей

Показатель	ИИ, n=162		ТИА, n=73	
	п	%	п	%
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±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
Патогенетический тип ОНМК				
Кардиоэмболический	41	27,70	24	36,36
Тромботический (или гемореологический)	140	88,61	64	87,67
Гемодинамический	60	37,97	29	39,73
Метаболический	14	8,86	9	12,33

Как видно из таблицы 47, на первый план среди причин ишемического типа ОНМК вышли: прокоагулянтные и протромботические нарушения, влияющие на гемореологические свойства крови, патогенетическим вариантом ИИ и ТИА у которых стал тромботический и/или гемореологический тип ОНМК.

При этом нередко наследственные мультигенные тромбофилии сочетались с другими протромботическими состояниями – дефицит естественных антикоагулянтов зарегистрирован у 44 (27,85%) пациентов с ИИ, и всего у 7 (9,59%) детей в группе ТИА. Не исключено, что именно активная и полноценная работа противосвертывающей системы не дает развиваться пролонгированному тромбозу и инфаркту в ткани головного мозга.

Заболевания сердечно-сосудистой системы варьировали в очень широких пределах и фактически составляли индивидуальный вариант у каждого конкретного пациента. Тем не менее, можно отметить отдельную группу детей (n=31), перенесших ишемический инсульт на 1-3 сутки после

обширного оперативного вмешательства по поводу тяжелой формы порока сердца, несовместимого с жизнью. Патогенетический механизм ОНМК у них мог быть обусловлен как системным падением артериального давления в ходе операции или после нее (дельта могла составить 80 мм рт ст для систолического показателя), так и тромботическим характером: наследственные тромбофилии, дефицит естественных антикоагулянтов и аномалии строения цереброваскулярного русла были найдены у половины из них.

Малые аномалии развития сердца, нарушения ритма, преобладание ваготонического типа реагирования вегетативной нервной системы, наличие гемодинамически значимых аномалий строения цереброваскулярного русла также могли стать основой для реализации гемодинамического, тромботического и кардиоэмболического вариантов ИИ и ТИА.

Врожденные или приобретенные заболевания сосудов головного мозга носили вариативный характер и фактически были уникальны для каждого пациента: болезнь Мойя-Мойя (БММ) идентифицирована в обеих группах (всего 7 случаев); фибромускулярная дисплазия (3); артериальная диссекция (1); ревматический васкулит (3) и т.д. Нередко в этой группе факторов риска регистрировались воспалительные изменения, спровоцированные течением инфекционных процессов (ветряная оспа, сепсис, гемолитико-уремический синдром и т.д.). Изменение структуры эндотелия сосудистой стенки, потеря им атромбогенных свойств, участие системы гемостаза в течение локального и/или системного воспалительного процесса могли стать базой для тромботического типа ОНМК.

Метаболические расстройства потенциально прокоагулянтного спектра (и соответственно гемореологического варианта ОНМК) также были нередким состоянием: гипергомоцистеинемия и дислипидемии, повышение уровня лактата, потребовавшие медикаментозной коррекции, зарегистрированы у каждого третьего больного в обеих группах.

Эмбологенный синдром устойчиво фиксировался на протяжении всего периода наблюдения: так в восстановительном периоде он выявлен у 28,70% и 34,09% детей, в отделенном катамнезе - у 37,50% и 39,53% пациентов в группах ИИ и ТИА соответственно.

Практически все указанные в литературе нозологические единицы и синдромы, которые могут привести к ОНМК в детском возрасте, были обнаружены у участников основной группы. В том числе нами зафиксированы уникальные и редкие состояния, которые в качестве причины ОНМК у детей встречаются в виде описания единичных клинических случаев [4, 41, 185]: гемолитико-уремический синдром, миксома, гомоцистинурия, синдром Шерешевского-Тернера, синдром Дауна, мукополисахаридоз, синдром MELAS и т.д.

Для максимально полной идентификации факторов риска всем детям, посетившим катамнестический прием, выполнен диагностический алгоритм, приведенный во второй главе. Результатом выполнения полного алгоритма обследования стала идентификация этиологии инсультов у большинства пациентов (более 90,00%), что сопоставимо с мировым уровнем распознаваемости причин ОНМК в детском возрасте [105, 185, 219].

Последовательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование было проведено даже в тех случаях, когда казалось, что причина инсульта или ТИА очевидна (например, болезнь Мойя-Мойя или гомоцистинурия). ОНМК остается мультифакторным заболеванием, и ни одно из приведенных в таблицах 13, 15, 28, 47 состояний само по себе, в изолированном виде, не могло стать причиной цереброваскулярной патологии. И наоборот, известны случаи носительства мутаций Лейдена, прогрессирующих васкулопатий или наследственных болезней обмена, которые в процессе жизни не развивают заболеваний тромботического спектра. Именно уникальные комбинации нескольких факторов риска, при воздействии провоцирующих факторов и генетически детерминированной

протромботической настроенности стали базой для развития зоны инфаркта в цереброваскулярном русле у обследованных нами детей.

В среднем у детей с ИИ было 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.), могла создать условия для реализации ишемии в церебральных структурах.

Нами выделены патогенетические варианты ИИ и ТИА в основной группе детей. Ведущим среди них был тромботический вариант. Однако, как правило, выделить единственный патогенетический тип ОНМК не представлялось возможным. У пациента могли одновременно быть зафиксированы эмбологенный синдром, факт падения артериального давления, гемодинамически значимая аномалия строения цереброваскулярного русла и дефицит протеина С.

В качестве примера приводим клинический случай ОНМК при болезни Мойя-Мойя (БММ) у ребенка, первично идентифицированный как проявление мигрени.

Пациент К., мальчик, 11 лет. На момент первого обращения к неврологу пациент предъявлял жалобы на частые приступы цефалгии (до четырех в течение месяца). Приступы протекали практически по однотипному сценарию: внезапное начало в течение нескольких минут, с преимущественной локализацией в левой лобно-височной области пульсирующего или давящего характера. Вслед за началом головной боли последовательно возникали симптомы онемения в комбинации с ощущениями слабости по гемитипу (чаще слева) или без них, сохранявшиеся около пяти минут. На высоте цефалгии развивалась одно- или двукратная рвота, приносящая облегчение, а затем наступал сон, после которого жалоб и объективных признаков очаговой или общемозговой симптоматики не фиксировали. Длительность цефалгии - до 45 минут; самочувствие между

ними не было изменено; при активном расспросе факторов, провоцирующих приступы, выявить не удалось.

Из анамнеза известно, что первый приступ интенсивной головной боли в лобновисочной области без четкой латерализации был в возрасте 9ти лет. На высоте головной боли (через 30-40 минут от начала) возникла двукратная рвота с последующим уменьшением интенсивности цефалгии и сном (около часа). После пробуждения самочувствие было нормальным, активность не нарушена. Повторный приступ произошел через три недели с идентичными симптомами, но параллельно с началом цефалгии отмечалось последовательное онемение правой руки (от пальцев кисти до середины предплечья), затем правой ноги, которые сохранялись в течение пяти-шести минут. В дальнейшем приступы головной боли сопровождались гипестезией со сменой стороны, чаще слева.

Ребенок госпитализирован в неврологическое отделение в областном учреждении для обследования и уточнения диагноза с подозрением на мигрень с аурой. При оценке неврологического статуса органических симптомов не было отмечено. В стационаре приступы не повторялись. Проведенные лабораторные исследования (общие анализы крови и мочи) патологии не выявили. При офтальмологическом осмотре не было обнаружено отклонений в состоянии глазного дна, снижения остроты и нарушения полей зрения. На 11е сутки от последнего приступа цефалгии выполнена КТ головного мозга, где описана арахноидальная киста в задней черепной ямке. Первичная консультация нейрохирурга: показаний к оперативной коррекции нет (арахноидальная киста исключена, расширена цистерна magna). С целью дифференциальной диагностики с затылочными формами эпилепсии проведено электроэнцефалографическое исследование на 21-канальном энцефалографе - признаков пароксизмальной активности не зарегистрировано. За время пребывания в стационаре получил терапию препаратами нейропротекторной и вазоактивной направленности.

Клинические симптомы приступов цефалгий у ребенка на момент первой госпитализации соответствовали критериям международной классификации головных болей II пересмотра (МКГБ-II, 2004) для мигрени с аурой. Критерий длительности приступа цефалгии, не соответствовал МКГБ-II, однако, согласно примечаний, к его продолжительности может быть добавлено время сна, если пациент засыпает во время приступа мигрени и просыпается без головной боли, что и было зарегистрировано у данного больного [80, 85]. Мальчик выписан через 16 дней с диагнозом: «Мигрень с аурой (типичная сенсорная аура с мигренозной головной болью), частые приступы». На протяжении последующих семи месяцев каких-либо жалоб, неврологических симптомов зафиксировано не было.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, первых срочных быстрых родов. Во время беременности мама перенесла ОРВИ, гестоз в срок 33 недели. При рождении масса - 3450 г, длина - 51 см, оценка по шкале Апгар - 7/8 баллов. В раннем неонатальном периоде было указание на синдром угнетения ЦНС. Из родильного дома выписан на седьмые сутки по месту жительства с диагнозом энцефалопатии новорожденного легкой степени тяжести. На первом году жизни наблюдался неврологом, психомоторное развитие соответствовало возрастным нормам. Оперативных вмешательств, травм, гемотрансфузий, постановки катетеров не было. Аллергический анамнез не отягощен. Общий анализ крови – без признаков гемоконцентрации: $E_r 4,1 \times 10^{12}/л$, $T_r 285 \times 10^9/л$, $L 6,7 \times 10^9/л$, $Hb 127 г/л$, СОЭ 5 мм/час. Наследственность не отягощена; в настоящее время маме 28 лет, папе 30 лет, считают себя здоровыми, есть младший ребенок. В поколении по мужской линии (у дедушки) в возрасте около 40 лет внезапная смерть, причина неизвестна (со слов родственников – потерял сознание и, не приходя в себя, в больнице скончался). Подтвержденных тромботических событий, в том числе с летальным исходом, в семье и у ближайших родственников в молодом возрасте не было.

Повторная госпитализация проведена через 8 месяцев (05.05.2014) в неотложном порядке с амбулаторного этапа в связи с сохраняющейся в течение семи суток слабостью в конечностях по гемитипу слева. Головной боли не отмечалось. Такая симптоматика развилась 29.04.2014 остро спустя 1-1,5 часа после физической нагрузки (интенсивная игра в футбол). На фоне двигательных нарушений 4.05.2014 появились речевые нарушения в виде «смазанного произношения» слов с сохранением структуры предложения (дизартрия). В ночь с 4.05. на 5.05.2014 ребенок дважды просыпался с позывами на дефекацию, но не успевал дойти до туалета (неконтролируемая дефекация). Известно, что в течение последнего месяца возобновились приступы цефалгии, которые клинически видоизменились: длительность головной боли уменьшилась до 10-15 минут, они не сопровождалась рвотой, продолжительность ощущения слабости в конечностях увеличилась до часа, при этом чётко отмечалась левосторонняя локализация для симптомов, сопровождающих головную боль.

Соматический статус при поступлении: температура – 36,8°C, рост – 142 см, вес – 40,5 кг, АД 110/70 мм рт столба, пульс – 85 уд/мин, частота дыхания – 19/мин. Мальчик нормального телосложения, удовлетворительного питания, тургор и окраска кожи, соматическое состояние – без особенностей, малых аномалий развития нет. Неврологический статус ребенка при поступлении: в сознании, ориентирован в себе, месте и времени; вербальный контакт продуктивен, указания понимает и выполняет, головной боли нет, симптом Кернига слабopоложительный с двух сторон. Черепные нервы: обоняние сохранено; глазные щели симметричные, зрачки округлой формы, D=S, реакции зрачков на свет (прямая и содружественная) сохранена, D=S; движения глаз в полном объеме, нистагма нет; корнеальные рефлексы D=S; лицо симметричное в покое и при мимической нагрузке; глотание, фонация не нарушены, речь с элементами дизартрии; язык по средней линии. В правых конечностях объем движений полный; мышечная сила достаточная в проксимальных и

дистальных отделах в руках и ногах, пробы на скрытые парезы - отрицательные. В левых конечностях были возможны активные движения в плечевом суставе, неполный объем движений в локтевом суставе, резко нарушены движения в лучезапястном суставе, затруднено сгибание и разгибание пальцев кисти, мышечная сила в дистальных отделах руки 2 балла. Мышечная сила в левой ноге снижена в дистальных отделах до 3 баллов, выявлялась тугоподвижность в голеностопном суставе. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по спастическому типу $S>D$; сухожильные рефлексы справа живые, слева повышены с расширением зон $S>D$, клонус стопы, рефлексы Бабинского слева четкие, справа сомнительны; брюшные рефлексы оживлены $D=S$. В позе Ромберга устойчив, пальценосовую пробу слева выполняет неловко из-за пареза руки. Чувствительность поверхностная и глубокая, в проксимальных и дистальных отделах в руках и ногах сохранена, $D=S$. Тазовых нарушений на момент поступления не было отмечено.

Клинический диагноз при поступлении: «Ишемический инсульт в правом каротидном бассейне (СМА?), предположительно кардиоэмболической этиологии, с умеренно выраженным левосторонним спастическим гемипарезом (2-3 балла), дизартрией, острый период». В неотложном порядке пациенту проведена КТ головного мозга, где описана картина неспецифического поражения белого вещества больших полушарий головного мозга и рекомендовано проведение МРТ.

В стационаре проведены: эхокардиография - пролабирование митрального клапана, трикуспидальная регургитация 1 степени, митральная 0-1 степени; ЭКГ - нарушение процессов реполяризации в перегородочной области; УЗИ брахиоцефальных артерий: атеросклеротическая бляшка общей сонной артерии справа; анализ ликвора – в пределах нормы.

Лабораторное исследование системы гемостаза показало (5.05.2014, 1 сутки госпитализации, 7 сутки болезни): число тромбоцитов $Tg 410 \times 10^9/л$, время по Ли-Уайту 7,4 мин (референсные значения 5-10 мин), АЧТВ 29

секунд (норма 22-32 секунд), протромбиновое время 16,8 секунд (норма 14-20 секунд), протромбиновый индекс 0,9 (норма 0,8-1,1), фибриноген А 2,68 г/л (норма 2-4 г/л), этаноловый тест отрицательный, МНО 0,9 (норма 0,85-1,15), Д-димеры 450 нг/мл (норма до 400 нг/мл). Биохимический анализ крови (05.05.14, 1 сутки госпитализации, 7 сутки болезни): холестерин 5,1 ммоль/л (референсные значения 2,8-5,5 ммоль/л), триглицериды 0,9 ммоль/л (норма 0,4-1,6 ммоль/л), ЛПВП 1,85 ммоль/л (референсные значения 1,03 – 1,55 ммоль/л), ЛПНП 4,66 ммоль/л (референсные показатели 0-3,3 ммоль/л), индекс атерогенности 1,83, церулоплазмин – 324 мг/л (норма для детей старше 7 лет 200-540 мг/л), С-реактивный белок – 5 мг/л (референсные значения 0-5 мг/л), щелочная фосфатаза – 203 Ед/л (референтные значения 40-400 Ед/л).

С момента поступления ребенку проводили неспецифическую и симптоматическую терапию, препараты антитромботического спектра не были назначены. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика. Через 36 часов с момента госпитализации (7.05.2014, 9 сутки заболевания), на фоне улучшения неврологической симптоматики, у мальчика вновь развилось ухудшение состояния: однократная рвота ночью, после сна - моторная афазия с элементами сенсорной, возник парез нижней части мимической мускулатуры слева, через час появилось выраженное психомоторное возбуждение, развились фокальные гемифациальные клонические приступы сначала с левой, а затем и правой стороны, левосторонний гемипарез трансформировался в тетрапарез. В связи с ухудшением состояния ребенок переведен в отделение реанимации.

Усугубление тяжести имеющейся неврологической симптоматики, присоединение новых очаговых и общемозговых знаков стало поводом для экстренного проведения МРТ головного мозга (аппарат Siemens Magnetom Avanto 0,5 Тл, 08.05.2014, 10е сутки от начала болезни, первые сутки ухудшения состояния). В заключении указаны признаки обширного инфаркта в бассейне правой среднемозговой артерии с отеком и компрессией

правого бокового желудочка, множество острых лакунарных инфарктов в подкорковых отделах левого полушария; данные изменения на фоне менее свежих глиозно-кистозных очаговых изменений (вероятно вследствие ранее перенесенных лакунарных инфарктов) (рис. 11).

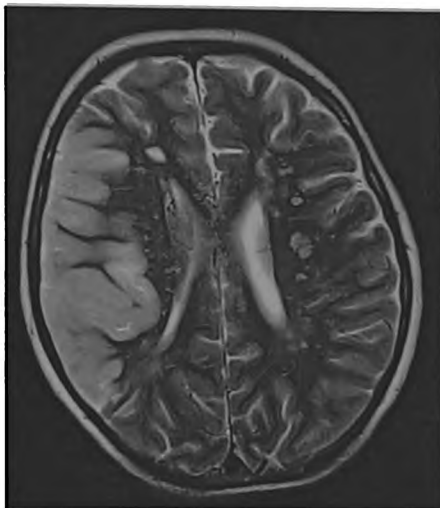


Рис. 11. Мальчик К. МРТ головного мозга (Siemens Magnetom Avanto 0,5 Тл, 10е сутки болезни). Картина обширного инфаркта в бассейне правой среднемозговой артерии с отеком и компрессией правого бокового желудочка, множеством острых лакунарных инфарктов в подкорковых отделах левого полушария; множественные менее свежие глиозно-кистозные очаговые изменения (вследствие ранее перенесенных лакунарных инфарктов)

Коагулограмма на момент ухудшения (8.05.2014, 10-е сутки от начала болезни, первые сутки ухудшения состояния): число тромбоцитов увеличилось до $Tg\ 485 \times 10^9 / л$, время по Ли-Уайту снизилось до 3 мин (референсные значения 5-10 мин), АЧТВ 24,7 сек. (норма 22-32 сек.), протромбиновое время 17 секунд (норма 14-20 секунд, протромбиновый индекс 0,9 (норма 0,8-1,1), фибриноген 3 г/л (норма 2-4 г/л), этаноловый тест отрицательный, МНО 0,8 (норма 0,85-1,15), концентрация Д-димеров резко возросла - 5000 нг/мл (норма до 400 нг/мл). Мальчику был определен уровень гомоцистеина (04.06.2014, 35 сутки болезни), зафиксировано его повышение до 34 мкмоль/л (норма 5-10 мкмоль/л).

Результаты МР-ангиографии (бесконтрастная МРТ выполнена одновременно с повторным МРТ 12.05.2014) были интерпретированы как выраженный спазм средних и передних мозговых артерий, были визуализированы функционирующие коллатерали из правой наружной сонной артерии через оболочечные артерии и из системы правой задней мозговой артерии, перфорирующие таламус (рис. 12).

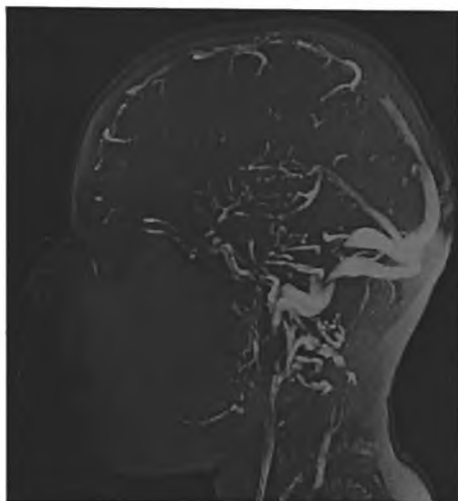


Рис. 12. Мальчик К. МР-ангиография головного мозга (Siemens Magnetom Avanto). Визуализируется выраженный спазм средних и передних мозговых артерий, функционирующие коллатерали из правой наружной сонной артерии через оболочечные артерии и из системы правой задней мозговой артерии, перфорирующие таламус.

При стабилизации состояния (10.06.2014, 41 сутки заболевания) ребенку выполнена контрастная церебральная ангиография, по результатам которой выявлены следующие изменения: А1 сегменты ПМА и М1 сегменты обеих СМА не заполняются. Определяется мелкая сеть подкорковых анастомозов с сосудами бассейна наружной сонной артерии, а также позвоночных артерий с обеих сторон. Заключение: ангиографические признаки болезни Мойя-Мойя (рис. 13). По результатам обследования ребенок консультирован нейрохирургами, рекомендовано провести оперативное лечение.

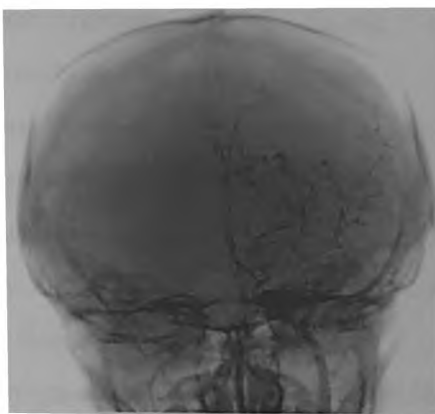


Рис. 13. Мальчик К. Контрастная церебральная ангиография. Сегменты А1 ПМА и М1 обеих СМА не заполняются; определяется мелкая сеть подкорковых анастомозов с сосудами бассейна наружной сонной артерии, а также позвоночных артерий с обеих сторон: ангиографические признаки болезни Мойя-Мойя.

В плавном порядке мальчик обследован по программе тромбофильного скрининга, выявлены следующие однонуклеотидные замены: F13: G>T, FGB: -455G>A, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 4G4G, MTHFR: 677 TT, MTRR: 66 A>G, NOS3 786: CC, NOS3: 894 G>T.

По совокупности данных, полученных в динамике болезни и обследования, диагноз был пересмотрен: «Болезнь Мойя-Мойя (выраженный двухсторонний стеноз А1 сегментов передних мозговых артерий и М1 сегментов средних мозговых артерий), тип IV. Рецидивирующие ОНМК в различных сосудистых бассейнах: ишемический инсульт в правой СМА (29.05.2014), ишемический инсульт в левой СМА (07.06.2014), острый период, комбинированный патогенетический тип (тромботический и кардиоэмболический), 2 эпизода транзиторных ишемических атак в анамнезе, множественные лакунарные инфаркты подкорковой области неизвестной давности (по результатам МРТ) на фоне мультигенной тромбофилии, гипергомоцистеинемии и дислипидемии неизвестного генеза.

Спастический тетрапарез (справа – 2 балла, слева 3-4 балла), псевдобульбарный синдром, сенсо-моторная афазия».

Таким образом, у мальчика К. отсроченность верификации БММ от первых клинических проявлений составила два года. Головная боль фигурирует в качестве манифестного симптома во множестве исследований, посвященных БММ, в том числе у детей; в литературе существует отдельное понятие - головная боль, ассоциированная с БММ (HAMD - headache associated with moya-moya disease) [73, 91, 108, 127, 190]. В тоже время цефалгический синдром остается одним из самых часто регистрируемых жалоб в педиатрической неврологической практике [107, 132, 171].

Преходящая очаговая симптоматика у нашего пациента в дебюте болезни была расценена как аура мигрени, однако большая частота приступов в начале заболевания именно для данной формы мигрени является достаточно редким симптомом [79]. У пациента с диагностированной мигренью практически нет поводов заподозрить дебют БММ, в том числе потому, что мигренозные приступы не характерны для этой врожденной сосудистой патологии [63, 151, 190]. Однако преходящая очаговая неврологическая симптоматика, сопровождающая эпизоды цефалгий, у мальчика К. могла стать поводом для дифференциально диагностического поиска и исключения ТИА. Исследователи проблемы ОНМК у детей единодушны во мнении, что наличие очаговой симптоматики в структуре мигренозного приступа является обязательным поводом для исключения/подтверждения протромботической настроенности и оценки других факторов риска инсульта [147, 219].

Актуальность ранней диагностики и адекватной верификации БММ (в первую очередь выбор нейрорадиологических методик визуализации) в детском возрасте обусловлена многими причинами, одна из которых - высокий риск возникновения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), что подчеркивает и отдельная клиническая классификация БММ,

предложенная в 1990 году Y. Matsushima именно для детей, в которой были выделены 6 типов заболевания в зависимости от количества и частоты рецидивирования ИИ и ТИА [143].

Ишемический инсульт у мальчика К. развивался в типичном первом «пиковом» периоде дебюта БММ у детей и стал отправной точкой для постановки окончательного диагноза.

У мальчика К. зафиксирована мультигенная комбинация по генам протромботической настроенности средне-высокого риска (9 точек из оцениваемых 12, в том числе патологическая гомозигота по гену MTHFR 677). По системе гемостаза были выявлены однонуклеотидные замены в генах факторах свертывания (F13: G>T, FGB: -455G>A), рецепторов тромбоцитов (ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C) и антикоагулянтной защиты (PAI-1: -675 4G4G) в комбинации с двумя полиморфизмами генов NO-синтазы, то есть практически все звенья системы свертывания от факторов до состояния эндотелия были скомпрометированы, что не могло не сказаться на течении тромботического процесса. Кроме того, у мальчика К. уровень гомоцистеина превысил возрастной норматив в четыре раза, что расценивается как умеренная гипергомоцистеинемия. Таким образом, помимо хронической медленно прогрессирующей церебральной васкулопатии у ребенка К. зарегистрирована многофакторная генетически детерминированная тромбофилия.

При повторных исследованиях липидограммы у мальчика К. был выявлен признаки дислипидемии: повышение уровня ЛПНП и повышенный индекс атерогенности - 3,28, по УЗИ брахиоцефальных артерий - атеросклеротическая бляшка общей сонной артерии справа. Атеротромботический вариант ИИ является казуистикой для педиатрической практики, он описан в единичных случаях и ассоциирован с доказанными генетически детерминированными дислипидемическими синдромами, большинство из которых протекает бессимптомно до взрослого возраста [69, 70, 161, 185].

Приведенный пример является ярким образцом мультифакторности этиологии ИИ и ТИА в детском возрасте. У мальчика К. выявлена генетически детерминированная васкулопатия (известная как болезнь Мойя-Мойя), клиническая манифестация которой произошла на фоне действия незначительных провоцирующих факторов (физическая нагрузка) в стадии, когда болезнь уже захватила существенную часть цереброваскулярного русла (по описанию МРТ соответствует стадии IV по Suzuki). Помимо этой, уже достаточной для ИИ и ТИА, причины, мальчик К. является носителем полиморфизмов генов фолатного цикла, приводящих к гипергомоцистеинемии (34 мкмоль/л) средней тяжести, которая обладает очевидным прокоагулянтным действием. Также наш пациент имеет однонуклеотидные замены в генах регуляторов сосудистого тонуса и системы гемостаза средне-высокого риска, что, скорее всего, сыграло немаловажную роль в формировании множественных очагов ишемии в головном мозге. Кроме того, мальчик К. имеет наследственную или врожденную дислипидемию, протромботический характер которой обусловлен снижением атромбогенности сосудистой стенки, уменьшением просвета сосудов и изменением реологических свойств крови и пр., которые уже зафиксированы, несмотря на его возраст, по результатам визуализации сосудов брахиоцефальной зоны.

Мальчик К. нуждается не только в планировании нескольких этапов нейрохирургических вмешательств, но и в тщательном динамическом наблюдении со стороны невролога, гематолога, углубленном обследовании состояния сердечно-сосудистой системы (не проведен эмбологенный режим УЗДГ), тромбофильной предрасположенности (не оценивался уровень естественных антикоагулянтов), мониторинге уровня гомоцистеина, липидов крови, лактата и т.д. Именно многосторонняя оценка факторов риска ОНМК, даже, при казалось бы, очевидной причине, приведшей к инсульту (БММ), становится основой для построения многоплановой системы мер эффективной вторичной профилактики сосудистых событий у детей.

5.3. Подходы к прогнозированию формирования инвалидности у детей с ишемическим инсультом

5.3.1. Прогнозирование стойкого неврологического дефицита у детей после перенесенного ишемического инсульта

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 [99, 166, 185, 206, 219].

В настоящее время нельзя сказать, что существует прямая связь между степенью выраженности неврологического дефицита и наличием статуса инвалида. Однако, не умаляя важности и необходимости оценки тяжести неврологической симптоматики, следует признать, что именно термин «инвалидность» является более всеобъемлющим, поскольку включает не только медицинские аспекты, но и социальные составляющие проблемы. В настоящее время существует понятие «бремени инсульта для общества», которое опирается преимущественно на наличие инвалидности. Весь перечень лечебных и социальных мероприятий, их финансирование со стороны государства имеет целью снижение этого бремени и ориентируется в первую очередь на показатель инвалидности.

Безусловно, что именно тяжесть поражения вещества головного мозга, неспособность детей к самообслуживанию и общению, самостоятельному передвижению и активной интеграции в общество в соответствие с возрастными физиологическими нормативами, стал поводом для присвоения этого статуса пациентам, перенесшим ИИ. Из соматической патологии среди детей с ИИ наиболее часто основанием для присвоения категории «ребенок-инвалид» стало состояние после оперированных врожденных пороков сердца и сердечная недостаточность – 31 случай. У небольшого числа пациентов

фиксируют другие суб- и декомпенсированные соматические заболевания (почечная недостаточность, онкогематологические состояния), однако тяжесть неврологической патологии у всех пациентов была такова, что и она могла стать показанием для оформления инвалидности.

Четырем участникам группы ТИА также была присвоена инвалидность, однако она была обусловлена не неврологическими причинами: двое детей имели доказанную болезнь Мойя-Мойя, один – хроническую почечную недостаточность, один – прооперированный врожденный порок сердца. Клиническая картина неврологического дефицита, нейровизуализационные и лабораторные признаки соответствовали классическим представлениям о ТИА.

В большинстве случаев факторы, которые могут быть расценены как очевидные предикторы инвалидности после перенесенного инсульта, остаются неизвестными и специалисты ограничиваются только констатацией факта наступления органического поражения головного мозга и тяжелой неврологической симптоматики. Считают, что риск неврологического дефицита (в англоязычной литературе используется термин «disability», эквивалентность которого русскоязычному понятию инвалидности может быть как доказана, так и оспорена) напрямую связан с количеством факторов риска, приведших к болезни [92, 198, 203], однако варианты исходов в остром периоде болезни остаются плохо предсказуемыми. Факторов риска, однозначно указывающих на вероятность развития инвалидности в исходе болезни у детей, нет.

Таким образом, перед нами стояла задача прогнозирования инвалидности по комбинации доступных анамнестических и клинико-лабораторных данных. На первом этапе мы провели такую оценку с учетом выявленных комбинаций полиморфизмов генов прокоагулянтного и протромботического спектра, которые уже показали свои предиктивные свойства (табл. 29). В анализ взяты ген-генные сочетания, содержащие более трех полиморфизмов (меньшее число не поддается адекватной

статистической обработке). Всего проанализированы 80 генотипов детей, сформировавших инвалидность и 51 – не имеющих такого статуса на период остаточных явлений (два и более года после факта ОНМК).

Ген-генные комбинации, включавшие так называемые «фатальные» мутации F2: 20210G>A и F5: 1691G>A, были зафиксированы в обеих группах в равной пропорции, в виду малого числа наблюдений (всего 12 вариантов) статистический анализ провести было не возможно. Полученные результаты по остальным комбинациям полиморфизмов представлены в таблице 48.

По данным, приведённым в таблице 48, отмечено, что частота встречаемости ген-генных сочетаний в группе пациентов, имеющих инвалидность, превышает показатели группы без такого статуса нередко 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.

Генетические тестирования не входят в перечень неотложных диагностических мероприятий и могут быть получены в лучшем случае через 7-10 дней от поступления пациента в стационар. Кроме того, фенотипическая реализация тромбофильной предрасположенности может быть весьма переменчива и не всегда приводит к активной медикаментозной тактике. С учетом этого, мы оценили возможность прогнозирования отдалённых последствий ИИ (инвалидность/ее отсутствие) по доступным сведениям анамнеза и клинико-лабораторным данным течения острого периода болезни. Поставленная задача решалась уже описанным выше математическим методом дискриминантного анализа с использованием программы Statistica 7 и включала отбор прогностически значимых признаков, достоверно отличающихся у детей, сформировавших и не сформировавших инвалидность, после окончания восстановительного периода болезни.

Расчет вероятности формирования инвалидности после ИИ в зависимости от носительства ген-генных комбинаций
(для наглядности приведены только достоверные значения)

Ген-генное сочетание	Инвалидности нет, n= 51		Инвалиды, n=80				
	Абс.	Абс.	Абс.	ОШ	ДИ	ДИ	КФ
3 SNP в генах ГСГ	15	25	2,07	0,91	4,72	0,032	-
4 SNP в генах ГСГ	15	19	-	-	-	-	-
5 и более SNP в генах ГСГ	4	8	-	-	-	-	-
3 SNP в генах ФФЦ	12	29	1,85	0,82	4,14	0,049	-
4 SNP в генах ФФЦ	0	8	-	-	-	-	-
2 SNP в генах РТС	8	24	2,30	0,93	5,73	0,030	-
Всего 6 SNP во всех оцениваемых группах генов	4	10	-	-	-	-	-
Всего 7 SNP во всех оцениваемых группах генов	5	15	-	-	-	-	-
Всего 9 SNP во всех оцениваемых группах генов	2	9	-	-	-	-	-
ITGA2:807C>T+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	17	15	-	-	-	-	-
FGB:-455G>A+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	4	13	-	-	-	-	-
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G*	5	18	2,67	0,90	7,89	0,034	-
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+ITGB3:1565 T>C+PAI-1:-675 5G>4G*	3	8	-	-	-	-	-
MTNFR:677C>T+MTNFR:1298A>C+MTR:2756 A>G*	4	7	-	-	-	-	-
MTNFR:677C>T+MTNFR:1298A>C+MTRR:66A>G*	4	18	3,41	1,06	11,00	0,017	-
MTNFR:677C>T +MTR:2756 A>G +MTRR:66A>G*	3	15	3,69	0,99	13,83	0,023	-
FGB:-455G>A+ITGA2:807C>T+PAI-1:-675 5G>4G+MTNFR:677C>T*	5	19	2,87	0,97	8,43	0,024	-
FGB:-455G>A+ITGB3:1565T>C+PAI-1:-675 5G>4G+MTNFR:677C>T*	4	7	-	-	-	-	-

Примечание: ОШ – отношение шансов при сравнении показателей у пациентов с присвоенным статусом «инвалидность» и без нее; ДИ – диапазон 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.

Всего в анализ были взяты 84 параметра, характеризующие анамнез, клинику и лабораторные данные острого периода инсульта, 28 из них, показавшие свою значимость и вошедшие в решающее правило для ИИ, приведены в таблице 49.

Решающее правило предназначено для классификации состояний новых пациентов. Учитывая указанные в таблице 49 параметры, рассчитывают интегративный прогностический индекс (ИПИ) по формуле:

$$\begin{aligned} \text{ИПИ} = & -3,8445 + b3\text{Var}3 + b7\text{Var}7 + b8\text{Var}8 + b10\text{Var}10 + b11\text{Var}11 + \\ & b14\text{Var}14 + b17\text{Var}17 + b18\text{Var}18 + b24\text{Var}24 + b28\text{Var}28 + b31\text{Var}31 + \\ & b33\text{Var}33 + b36\text{Var}36 + b39\text{Var}39 + b40\text{Var}40 + b43\text{Var}43 + b44\text{Var}44 + \\ & b51\text{Var}51 + b54\text{Var}54 + b55\text{Var}55 + b58\text{Var}58 + b59\text{Var}59 + b63\text{Var}63 + \\ & b64\text{Var}64 + b66\text{Var}66 + b67\text{Var}67 + b77\text{Var}77 + b82\text{Var}82, \end{aligned} \quad (5)$$

Вероятность правильного прогнозирования инвалидности у пациентов, перенесших ИИ в детском возрасте, на основании предложенной формулы составила 91,4%, а вероятность ошибочной классификации - 8,6% у детей, сформировавших инвалидность, и 5,3% - у детей без инвалидности, что характеризует как высокую чувствительность, так и специфичность рассчитанного прогноза. Правильность прогноза исхода ишемического инсульта проверена на 16 больных.

Эффективность использования способа прогнозирования иллюстрируют следующие клинические примеры.

Больной А., мальчик, 3 года (и/б 1124/2012г.) госпитализирован в неотложном порядке с клиническими симптомами острого нарушения мозгового кровообращения: на фоне незначительного падения (с высоты собственного роста), после которого появились признаки правостороннего центрального гемипареза, двукратная рвота, угнетения сознания до степени оглушения. После проведения нейровизуализации (КТ головного мозга) у больного верифицирован ишемический тип инсульта в бассейне средней мозговой артерии. По данным медицинской документации

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-анамнестическим и лабораторным данным течения болезни в остром периоде

Информативные параметры, по которым группы (с инвалидностью и без нее) достоверно отличались	Обозначение параметра	Коэффициент	Значение коэффициента
Оценка по шкале Апгар 6-8 баллов при рождении	Var3	b3	2,3957
Тромботические события у кровных 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 на категорию «часто болеющий ребенок»	Var11	b11	2,2414
Имеется факт расхождения диагнозов при поступлении	Var14	b14	1,0990
В течение первых 6 часов 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 локализуется в бассейне задней мозговой артерии	Var24	b24	2,2339
Внутривенная инфузия включала раствор $MgSO_4$	Var28	b28	1,0958
За время пребывания в стационаре большой получил курс антибактериальной терапии	Var31	b31	1,0942
За время пребывания в стационаре большой получил гемотрансфузию (эритромассу)	Var33	b33	2,2266
Признаки комы сохраняются на 7-ые сутки пребывания в стационаре	Var36	b36	2,2227
Судорожный синдром сохраняется или появился на 7-ые сутки пребывания в стационаре	Var39	b39	2,2193
Признаки пареза или паралича конечностей сохраняются на 7-ые сутки пребывания в стационаре	Var40	b40	1,0872
Признаки бульбарного паралича сохраняются на 7-ые сутки пребывания в стационаре	Var43	b43	0,0824
Признаки пареза глазодвигательной группы черепных нервов сохраняются на 7-ые сутки пребывания в стационаре	Var44	b44	2,2153
Искусственная вентиляция легких на 7-ые сутки пребывания в стационаре	Var51	b51	2,2153

Таблица 49 (продолжение)

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-анамнестическим и лабораторным данным течения болезни в остром периоде

Информативные параметры, по которым группы (с инвалидностью и без нее) достоверно отличались	Обозначение параметра	Коэффициент	Значение коэффициента
Антитромботическая терапия рекомендована при выписке из стационара	Var54	b54	2,2153
Антиагреггационная терапия рекомендована при выписке из стационара	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

острого периода болезни выяснены следующие данные: Оценка по шкале Апгар 6-8 баллов при рождении (Var 1) – 1 [есть указание в выписной карте из родильного дома 7 баллов]; тромботические события у кровных родственников в возрасте до 50 лет (Var 2) – 0 [нет]; диспансерное наблюдение у невролога в течение первого года жизни (Var 3) – 0 [нет]; факту инсульта предшествовало инфекционное заболевание (Var 4) – 0 [нет]; в анамнезе есть указание на категорию «часто болеющий ребенок» (Var 5) – 0 [нет]; первоначально диагноз «инсульт» не был установлен, имеется факт расхождения диагнозов при поступлении: (Var 6) – 0 [диагноз был установлен врачами скорой медицинской помощи]; в течение первых 6 часов имелись признаки парезов или параличей конечностей (Var 7) – 1 [гемипарез развился в остром периоде и сохранялся в течение полугода]; при проведении нейровизуализации очаг инфаркта зафиксирован в течение первых суток (Var 8) - 1 [компьютерная томография головного мозга проведена в первые три часа от дебюта симптоматики, очаг инфаркта зафиксирован в бассейне средней мозговой артерии]; инсульт локализуется в бассейне задней мозговой артерии (Var 9) - 0 [нет]; внутривенная инфузия включала раствор MgSO₄ (Var 10) - 1 [да]; за время пребывания в стационаре применяли антибактериальную терапию (Var 11) - 0 [нет]; за время пребывания в стационаре применяли гемотранфузионную терапию (эритромаасса) (Var 12) - 0 [нет]; признаки комы сохраняются на 7-ые сутки пребывания в стационаре (Var 13) - 0 [нет, нарушение сознания восстановилось ко вторым суткам]; судорожный синдром сохраняется или появился в течение первых 7 дней заболевания (Var 14) - 0 [нет]; признаки пареза или паралича конечностей сохраняются в течение первых 7 дней заболевания (Var 15) - 1 [в течение всего времени нахождения в стационаре сохранялись признаки гемипареза]; признаки бульбарного паралича сохраняются на 7-ые сутки пребывания в стационаре (Var 16) - 0 [нет]; признаки пареза глазодвигательной группы черепных нервов сохраняются на 7-ые сутки пребывания в стационаре (Var 17) - 0 [нет]; Потребность в

искусственной вентиляции легких сохраняется на 7-ые сутки пребывания в стационаре (Var 18) - 0 [нет]; антитромботическая терапия рекомендована при выписке из стационара (Var 19) - 1 [да - назначен аспирин в дозировке 2 мг/кг/сутки на два года]; антиэпилептическая терапия рекомендована при выписке из стационара (Var 20) - 0 [нет]; количество эритроцитов в общем анализе крови в остром периоде болезни (Var 21) - 4,5 [абсолютное значение]; количество лейкоцитов в общем анализе крови в остром периоде болезни (Var 22) - 5,6 [абсолютное значение]; в остром периоде болезни зафиксирован тромбоцитопения (Var 23) - 1 [да, количество тромбоцитов в общем анализе крови при поступлении - $197 \times 10^9/\text{л}$]; количество тромбоцитов в общем анализе крови в остром периоде болезни (Var 24) - 257 [абсолютное значение]; показатель скорости оседания эритроцитов в общем анализе крови в остром периоде болезни (Var 25) - 6 [абсолютное значение]; лейкоцитарная формула в общем анализе крови в остром периоде болезни не соответствует норме (Var 26) - 0 [нет, лейкоцитарная формула в пределах физиологических нормативов]; в остром периоде болезни зафиксирован высокий уровень фибриноген (Var 27) - 1 [да, уровень фибриногена в гемостазиограмме в первые сутки болезни 5,3г/л]; в остром периоде болезни зафиксирована патология строения сердца по результатам эхокардиографии (Var 28) - 1 [при проведении эхокардиографии зафиксированы дополнительные хорды в полости левого желудочка сердца].

Подставляя данные в дискриминантную функцию, получаем:

$$\begin{aligned} \text{ИПИ} = & -3,8445 + 2,3957 \times 1 + 2,3935 \times 0 + 2,3155 \times 0 + 2,2454 \times 0 + 2,2414 \times 0 + \\ & 1,0990 \times 0 + 2,2355 \times 1 + 2,2354 \times 1 + 2,2339 \times 0 + 1,0958 \times 1 + 1,0942 \times 0 + 2,2266 \times 0 \\ & + 2,2227 \times 0 + 2,2193 \times 0 + 1,0872 \times 1 + 0,0824 \times 0 + 2,2153 \times 0 + 2,2153 \times 0 + \\ & 2,2153 \times 1 + 1,0872 \times 0 + 1,0872 \times 4,5 + 2,2106 \times 5,6 + 2,2060 \times 1 + (-0,1801 \times 257) + \\ & 1,0803 \times 6 + 2,2673 \times 0 + 2,2710 \times 1 + 1,1170 \times 1 \end{aligned}$$

Значение ИПИ = -9,5177, отрицательное значение, меньше нуля, у ребенка прогнозируется отсутствие инвалидности после окончания восстановительного периода.

Ребенку проводили консервативную медикаментозную и физиотерапию. За время госпитализации отмечена очевидная положительная динамика по двигательным нарушениям, степень пареза редуцировалась к концу госпитализации до рефлекторного, в выписке рекомендован прием аспирина в дозировке 2 мг/кг/сутки.

В дальнейшем в течение четырех лет мальчик наблюдался амбулаторно, состоял на учете у невролога по месту жительства, получал курсы реабилитационной терапии, антитромботическую терапию принимал без перерывов, переносил без осложнений. Через полтора года был записан на специализированный катамнестический прием в СОГУЗ ОДКБ № 1, где на осмотре продемонстрировал симптомы рефлекторного правостороннего гемипареза, интеллектуальное развитие соответствовало возрастным нормам, эпилепсия не сформировалась, антиконвульсанты не получал. По словам матери через полгода от дебюта болезни начал посещать детское дошкольное учреждение.

Таким образом, через полтора года после дебюта симптоматики и диагностики инфаркта головного мозга ребенок практически полностью восстановил утраченные в остром периоде болезни неврологические функции, повода для оформления категории «ребенок-инвалид» не было - прогноз подтвердился.

5.3.2. Клинико-инструментальные предикторы формирования эпилепсии у детей, перенесших ишемический инсульт

Согласно наиболее используемой систематизации, разработанной G. Barolin и E. Sherzer (1962), среди всех вариантов судорог, сопровождающих течение ОНМК, выделяют постинсультную эпилепсию (ПИЭ) [66, 93]. В когорте взрослых пациентов с ОНМК проведены множественные исследования и выявлены те факторы риска, которые могут привести больного с судорогами в остром периоде инсульта к ПИЭ, однако

практически не один из них: степень стеноза крупных артерий, предшествующий неврологический дефицит, пожилой возраст, обширность поражения и т.д. не могут быть экстраполированы на детский возраст [100, 166].

В мировой литературе накопилось довольно много сведений о частоте встречаемости судорог острого периода у детей с диагностированным ишемическим инсультом, однако выборки пациентов крайне неоднородны, довольно малочисленны и только в единичных источниках последних пяти лет представлены попытки выявить предикторы формирования ПИЭ [94, 99, 150, 166, 193].

Нами проведена оценка возможности прогнозирования развития ПИЭ в детском возрасте по данным ЭЭГ и течения судорожного синдрома в остром периоде ишемического инсульта. В исследовательскую выборку было включено 136 пациентов в возрасте 0-15 лет с диагностированным ишемическим инсультом независимо от вовлеченного бассейна кровоснабжения, у которых были доступны сведения о течении острого периода болезни и имелись данные ЭЭГ.

Мы провели ретроспективную оценку типа приступов и результатов ЭЭГ в остром периоде ИИ в двух группах. В группу с постинсультной эпилепсией (ПИЭ, n=22) вошли дети, диагноз у которых был выставлен согласно рекомендациям Международной противозипилептической Лиги [43] на основании верификации приступов, сохранившихся или развившихся после окончания острого периода ИИ, подтвержденных данными электроэнцефалографии и нейровизуализации, и потребовавших назначения пролонгированной противозипилептической 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 ОНМК.

С целью определения вероятных клинико-инструментальных предикторов развития симптоматической эпилепсии в исходе ИИ нами были проанализированы следующие клинические и электроэнцефалографические данные острого периода болезни (таблица 50). 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 популяциях больных. Также мы проанализировали предиктивную ценность сочетаний клинических и электроэнцефалографических данных.

Проведенная статистическая обработка позволила выделить среди множества факторов риска развития симптоматической эпилепсии после ишемического инсульта в качестве достоверных и прогностически значимых следующие показатели:

1. Генерализованный либо фокальный с вторичной генерализацией тип приступов в остром периоде ишемического инсульта повышает риск постинсультной эпилепсии в 4,44 и 33,23 раза соответственно ($p < 0,004$). Развитие первично- и вторично-генерализованных приступов в остром периоде ИИ свидетельствует о недостаточной способности мозговых структур к подавлению и отграничению избыточной пароксизмальной биоэлектрической активности, что является прогностически неблагоприятным фактором для формирования постинсультной эпилепсии. В отличие от этого, при изолированном фокальном типе приступов возможность головного мозга препятствовать распространению гиперсинхронных нейрональных сдвигов остается сохранной.
2. Наличие эпилептиформной активности (пики, полипики, либо комплексы «острая-медленная волна») на ЭЭГ достоверно повышает вероятность постинсультной эпилепсии в 3,05 раза ($p < 0,04$). Появление на энцефалограмме такого вида нарушений указывает на повышенную

Прогностические характеристики судорожного синдрома и электроэнцефалографических данных у детей в остром периоде ишемического инсульта (достоверные значения выделены)

Признак в остром периоде ИИ		ПИЭ n=22	Без ПИЭ n=114	ОШ	ДИ	КФ
Тип приступов						
Генерализованные приступы		10	18	4,44	1,67 - 11,83	0,004
Фокальные приступы		2	9	1,17	0,23 - 5,81	0,69
Фокальные приступы с вторичной генерализацией		5	1	33,2	3,66 - 301	0,0004
Изменения на электроэнцефалограмме						
Эпилептиформная (пиковая и/или пик-волновая) активность		8	18	3,05	1,12 - 8,32	0,04
Генерализованный характер эпилептиформной активности		0	2	-	-	1,00
Фокальный характер эпилептиформной активности		5	8	3,90	1,14 - 13,32	0,04
Высокоамплитудная медленноволновая активность		3	12	1,34	0,35 - 5,21	0,71
Нормальная фоновая активность		2	18	0,53	0,12 - 2,48	0,53
Изменения фоновой активности		14	52	2,10	0,81 - 5,36	0,16
Изменения фоновой активности незпилептического характера		6	12	3,19	1,05 - 9,7	0,08
Медленноволновая фоновая активность		10	47	1,19	0,47 - 2,98	0,81
Низкоамплитудная фоновая активность		1	3	1,76	0,18 - 17,76	0,51
Гиперсинхронная фоновая активность		1	4	1,31	0,14 - 12,31	0,59
Сочетание нескольких предикторов развития эпилепсии						
Генерализованный тип приступов + эпилептиформная активность на ЭЭГ		2	2	5,60	0,74 - 42,09	0,12
Генерализованный тип приступов + изменения фоновой активности на ЭЭГ		9	9	8,10	2,72 - 24	0,0003
Генерализованный тип приступов + медленноволновая фоновая активность на ЭЭГ		5	7	4,50	1,28 - 15,8	0,03
Генерализованный тип приступов + дезорганизованная фоновая активность на ЭЭГ		5	8	3,90	1,14 - 13,32	0,04
Генерализованный тип приступов + медленноволновая фоновая активность на ЭЭГ + дезорганизованная фоновая активность на ЭЭГ		4	5	4,84	1,19 - 19,77	0,04

Таблица 50 (продолжение)

Прогностические характеристики судорожного синдрома и электроэнцефалографических данных
у детей в остром периоде ишемического инсульта (достоверные значения выделены)

Генерализованный тип приступов + медленноволновая фоновая активность на ЭЭГ + очаговые неэпилептические изменения на ЭЭГ	3	4	4,34	0,9 – 20,96	0,08
Фокальные приступы с вторичной генерализацией + эпилептиформная активность на ЭЭГ	3	0	-	-	0,004
Фокальные приступы + эпилептиформная активность на ЭЭГ	1	1	5,38	0,32 – 89,44	0,30
Фокальные приступы + изменения фоисовой активности на ЭЭГ	1	9	0,56	0,07 – 4,62	1,00
Фокальные приступы + медленноволновая фоновая активность на ЭЭГ	0	9	-	-	0,35
Фокальные приступы + дезорганизованная фоновая активность на ЭЭГ	1	8	0,63	0,06 – 5,31	1,00
Фокальные приступы + очаговые неэпилептические изменения на ЭЭГ	0	2	-	-	1,00

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

склонность мозга к пароксизмальным реакциям, в том числе с риском приобретения ими хронического характера.

3. Фокальная локализация эпилептиформной активности на ЭЭГ - риск развития ПИЭ повышается также в 3,9 раза ($p < 0,04$). Данные нарушения сопряжены с отграниченным фокусом поврежденных нейронов с гиперсинхронной активностью, часто совпадая с очагом инсульта.

4. Сочетание генерализованного типа приступов с различными изменениями на энцефалограмме (медленно-волновой и дезорганизованной фоновой активностью, наличием очаговой неэпилептической активности) - шанс формирования эпилепсии в периоде остаточных явлений возрастает в 3,90 – 8,10 раз ($p < 0,04$).

Отдельно следует упомянуть такой показатель, как применение антиэпилептических препаратов в остром периоде ИИ. С одной стороны, этот фактор показал высокий шанс развития эпилепсии в дальнейшем (в 6,23 раза, $p = 0,00017$), однако, по нашему мнению, его нельзя рассматривать как прогностический, поскольку назначение плановой противоэпилептической терапии (независимо от периода болезни) свидетельствует уже о сформированном эпилептическом процессе и не подпадает под понятие предиктора, хотя и может свидетельствовать о тяжести течения заболевания.

Таким образом, нами была установлена определенная диссоциация между данными клиническими (генерализованный тип приступов) и инструментальными (очаговый характер эпилептиформной активности на ЭЭГ) с позиции прогноза развития эпилепсии в исходе ишемического инсульта, дебют которого пришелся на детский возраст. В то же время выявление нормальной фоновой активности по результатам ЭЭГ свидетельствует об отсутствии мультифакторно-обусловленных предшествующих нарушений биоэлектрической активности клеток головного мозга и благоприятного исхода ИИ по развитию постинсультной эпилепсии у детей ($ОШ = 0,53$). Наличие изменений фоновой активности на ЭЭГ может указывать на изначально нарушенную работу головного мозга,

что облегчает сдвиг его активности в гипервозбудимое состояние. Патологическая реакция в виде судорог на этом фоне носит уже не кратковременный, а пролонгированный характер, формируя устойчивую эпилептическую систему, при которой приступы уже не нуждаются во внешней активации. Все это способствует развитию симптоматической эпилепсии, которая в исходе педиатрического инсульта приобретает черты самостоятельного заболевания.

В заключение стоит отметить, что рассматривать прогностические критерии развития симптоматической эпилепсии после ИИ у детей следует только комплексно. Изолированная оценка одного или нескольких симптомов может привести к неадекватной оценке данных и ошибочному решению, тогда как сочетание определенных электроэнцефалографических данных, находящихся в тесной связи с клиническими проявлениями, должно расцениваться как высоко информативный предиктор формирования стойкого патологического структурно-функционального очага с эпилептогенной активностью.

5.4. Подходы к назначению вторичной профилактики и оценка ее эффективности у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения ишемического типа

В настоящее время в отношении активной медикаментозной профилактики с использованием препаратов антитромботического спектра у детей, перенесших тромботическое событие, единой позиции нет. Число публикаций по этим вопросам в популяции взрослых больных достигает нескольких сотен, основные результаты исследований обобщены с помощью мета-анализа. Однако данные, полученные у пациентов традиционного для инсультов возраста, не могут быть экстраполированы на ранние этапы жизни. Так, в педиатрической практике доказательная база применения аспирина ограничена разрозненными сведениями, которые показывают безопасность

его применения, но не дают однозначной рекомендации о сроке начала, дозировке и продолжительности терапии [52, 54, 57, 207].

Наше исследование показало, насколько редко антитромботическая терапия была назначена детям с ОНМК на этапе стационарного лечения: только каждый третий ребенок с ИИ или практически никто из группы ТИА получали антикоагулянты, при этом отсутствие их назначения не было обосновано (табл. 21). После выписки из стационара, когда пройден этап дифференциального диагноза и эпизод ОНМК идентифицирован, дезагрегантная и/или антикоагулянтная терапия была рекомендована не более чем у половины детей с ИИ и только каждому пятому с ТИА (табл. 21). И, хотя частота назначения антитромботической терапии к выписке выросла (31,25% в остром периоде против 54,49% при выписке для ИИ; 1,43% и 24,64% для ТИА соответственно; достоверные отличия получены по обеим группам, $p < 0,05$), все же она оставалась драматически низкой и не могла соответствовать принципам вторичной профилактики тромботических сосудистых событий.

Уровень рецидивирования тромботических событий оказался сопоставим с литературными данными: повторные ОНМК зафиксированы у 14,20% ($n=23$) с ИИ и у 70,42% ($n=50$) пациентов с ТИА.

Ориентируясь на опыт ведущих европейских и северо-американских педиатрических школ [52, 54, 57, 81, 83, 90, 207, 219] нами принята тактика активной тромбопрофилактики с помощью комплекса мер, включающего модификацию образа жизни, пищевого поведения, питьевого режима, а также применение лекарственных средств из группы дезагрегантов и антикоагулянтов. В течение восьми лет больным активно назначали препараты антитромботической группы с целью вторичной профилактики во всех случаях, когда не было к ним противопоказаний. Правила применения лекарственной терапии были рекомендованы следующие: на регулярной ежедневной основе, без «лекарственных каникул», сроком на два-три года от достижения целевых лабораторных значений.

Выбор препарата определялся патогенетическим типом ИИ или ТИА, сочетанием факторов риска рецидива, а также с учетом рекомендаций, выработанных американской ассоциацией врачей-кардиологов - единственного на настоящее время руководства по сопровождению пациентов с дебютом ОНМК в детском возрасте [54, 219].

Известно, что назначение современных антитромботических препаратов (кроме варфарина) не требует лабораторного контроля в виду их рецепторной ориентированности, испытанного режима дозирования и множества исследований, показавших безопасность использования лекарственных средств в рекомендованных производителем дозировках. Однако эти утверждения правомочны для взрослых больных, не могут быть безоговорочно экстраполированы на ранние этапы жизни. С учетом комбинированности этиологических факторов ОНМК, лабильности системы гемостаза у детей, возможной резистентности к терапии, возрастных особенностей фармакокинетики препаратов, потенциально высокого риска осложнений, в т.ч. негеморрагического спектра, нами было принято решение о необходимости мониторинга профиля безопасности у наших пациентов.

Все больные, кому после выписки из стационара была рекомендована антитромботическая терапия или же она была впервые предписана на любом этапе катамнеза, приглашались через один-два месяца для оценки ее переносимости и эффективности. 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 велось из расчёта на килограмм массы тела и начиналось с минимально рекомендованной: у аспирина - 2 мг/кг/сутки, у клопидогреля – 1 мг/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 [59, 102, 177]. До

достижения целевых показателей мы контролировали уровень агрегации у пациентов с периодичностью один раз в месяц, затем один раз в полгода. У большинства пациентов (более 77% независимо от типа ОНМК) удалось достичь целевого показателя эффективности антиагрегантной терапии через один месяц регулярного приема антиагрегантов (табл. 51).

Режим дозирования препарата варфарин также осуществлялся с учетом массы тела ребенка: 0,05-0,2 мг/кг/сутки; профиль безопасности применения отслеживали по принципам, принятым во взрослой практике – по уровню МНО, терапевтический коридор которого составляет для пациентов 2,0-2,5 без и 2,5-3,5 с искусственными клапанами сердца. Через полгода после начала терапии варфарином под контролем гемостазиограммы проводили его замену на другие антитромботические препараты (как правило, аспирин).

Пациенты, родители которых были не в состоянии освоить правила мониторинга эффективности и безопасности применения антитромботической терапии, не получали таких назначений; вторичная профилактика у этих детей проводилась в амбулаторных условиях по всем указанным выше принципам (механическая тромбопрофилактика, модификацию образа жизни, пищевого поведения, питьевого режима и т.д.) с регулярными визитами к врачу-неврологу и отслеживанием лабораторных и инструментальных показателей.

В таблице 51 представлены варианты медикаментозной терапии, которую мы назначали пациентам, доступным для активного катamnестического наблюдения. Как видно из нее, 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 назначены препараты антитромботического спектра на этом этапе, было сопоставимо – 64,70% (n=44, p>0,05), спектр препаратов тот же.

Изменение режима дозирования, смена препарата или назначение комбинированной антитромботической терапии осуществлялась при условии повторения тромботических событий, непереносимости или появления побочных явлений, при подозрении на резистентность в проводимой терапии, а также при отсутствии изменения параметров гемостазиологических тестов в сторону гипокоагуляции. Такие коррективы понадобились каждому третьему ребенку (табл. 51) независимо от типа ОНМК. При этом мы получили опыт, как смены препарата, так и подъема/снижения дозировок. Единичным пациентам понадобилась двойная или даже тройная антитромбоцитарная терапия.

Таблица 51

Терапевтические (медикаментозные) подходы к ведению детей
с ОНМК ишемического типа в катамнезе

Вид ОНМК	ИИ		ТИА	
	%	п	%	п
Единицы измерения				
АТ назначена при выписке из стационара, всего	54,49	85	24,64	17
Восстановительный период (6-11 месяцев от факта ОНМК)				
АТ получает в восстановительном периоде, всего	74,48	108	64,70	44
Эффективность АТ достигнута через 1 месяц (лабораторно подтвержденная)	78,72	37	77,78	35
Получает фолиевую кислоту	43,75	63	47,06	32
Получает Омега 3 и/или 6	32,00	40	14,71	10
Коррекция АТ терапии				
Понадобилась коррекция	32,00	40	43,54	27
Подняли дозировку	18		7	
Снизили дозировку	5		3	
Смена препарата	12		15	
Комбинация АТ препаратов	5		2	
Отказ от АТ терапии				
Отказ от АТ терапии в катамнезе, всего	20,80	26	24,19	15
Причина: прервал пациент	12		9	
Причина: прервал врач	11		4	
Причина: геморрагические осложнения	3		2	
Период остаточных явлений (2 и более лет от факта ОНМК)				
АТ получает в течение ≥ 2 лет после ОНМК, всего	79,20	99	75,81	47
Получает фолиевую кислоту	64,00	80	56,45	35
Получает Омега 3 и/или 6	27,20	34	11,29	7
Получает статины	1,60	2	3,22	2
Получает комбинацию АТ \pm фолиевую \pm Омега 3 и 6	61,60	77	51,61	32

Примечание: АТ – препараты антитромботического действия (антикоагулянты и дезагреганты); * - $p < 0,05$ при сравнении показателей групп ИИ и ТИА.

Приверженность терапии и исполнительская дисциплина родителей была достаточно высокая, самостоятельная отмена препаратов случилась в единичных случаях недостаточного понимания необходимости продолженной терапии или невозможности комплаенса.

По окончании двух-/трехлетнего срока вставал вопрос об отмене 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, мы проводили отмену терапии на полгода с повторной явкой и оценкой всех профильных показателей через полгода. На период завершения периода наблюдения таким условиям соответствовали 98 детей из группы ИИ и 59 из группы ТИА. 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 мы оценивали по уровню рецидивирования тромботических событий (табл. 52).

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 (табл. 52).

Динамика показателей рецидивирования ОНМК ишемического типа у детей

Вид ОНМК	ИИ		ТИА	
	до	после	до	после
Период				
Частота рецидивирующих тромботических событий	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	2,19 (1,99-137,49; 0,001; 0,31)		4,63 (1,59-13,45; 0,003; 0,37)	
ОР (ДИ, КФ, фи) 3	2,78 (1,67-18,97; 0,004; 0,27)		5,45 (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.

И наоборот, несоблюдение рекомендованного профилактического плана сказывалось драматическим образом. Так из 13 детей, перенесших повторный ИИ (у некоторых он был третий или четвертый по счету), у семерых отмена антитромботической терапии произошла по собственной инициативе. Аналогичным образом ситуация сложилась и в группе с повторными ТИА – восемь больных не стали принимать назначенную терапию по решению родителей, при этом именно в этой группе в последующем развились повторные ишемические атаки и один ИИ.

Отсутствие средств антитромботической направленности в назначениях на всех этапах наблюдения показал связь средней силы между

этим модифицируемым фактором риска и повторными ОНМК (критерий Фи согласно рекомендациям Rea & Parker был в диапазоне 0,27 – 0,40).

Кроме того, риск рецидивирования ИИ повышался в два и более раз, а при ТИА в четыре и более раз в случае не включения препаратов антитромботического спектра в объем помощи на восстановительном этапе и в отдаленных от ОНМК сроках ($p \leq 0,004$) (таблица 52).

Резюме

Итак, в восстановительном периоде болезни большинство детей из основной группы были взяты нами под активное катамнестическое наблюдение с выполнением полного алгоритма обследования и мониторинга за теми параметрами, которые могли бы выступить в качестве факторов риска повторных тромботических событий.

По результатам обследования по авторской схеме нами верифицированы патогенетические варианты ОНМК ишемического типа, патологические состояния, синдромы и нозологические формы, которые могли стать причиной инсультов и ТИА у детей. Наиболее вероятными этиологическими факторами стали: тромбофильные состояния, заболевания сердца и сосудов, метаболические расстройства, которые привели к формированию гемореологического и/или тромботического патогенетических вариантов инсультов и ТИА.

Тяжесть клинической картины больных с ИИ на восстановительном и резидуальном этапах была обусловлена широким спектром нарушений: двигательные и когнитивные проблемы, постинсультной эпилепсией. В более чем половине случаев наши больные сформировали неврологически обусловленную инвалидность. Нами разработан алгоритм прогнозирования инвалидности по факторам семейного анамнеза и характеристикам острого периода инсульта, который показал высокую чувствительность и специфичность.

Нами применена тактика сопровождения пациентов на протяжении всего восстановительного периода, которая подразумевала не только мониторинг, но и активное управление зафиксированными по результатам обследования факторами риска, использование препаратов антитромботического спектра с оценкой их эффективности по клиническим и лабораторным данным.

Так, назначение препаратов фолиевой кислоты и рекомендации по соблюдению пищевого режима, привели к существенному снижению уровня гомоцистеина. Индивидуальный подход к мониторингу профиля эффективности и безопасности антитромботической терапии привел к изменению в тактике медикаментозного сопровождения детей в каждом третьем случае. Оценка результатов введенной схемы наблюдения показала снижение числа повторных ИИ и рецидивирующих ТИА, а также их диапазона в два раза, несмотря на целый перечень факторов риска немодифицируемого круга (носительство комбинаций тромбофильных полиморфизмов генов, пороки сердца и т.д.).

Таким образом, тщательный сбор анамнестических сведений, клинических и лабораторных данных о течении острого периода ОНМК, выполнение полного алгоритма диагностики, предложенной авторами, становится основой для идентификации факторов риска и патогенетического варианта ОНМК, носит предиктивный характер в отношении рецидивирования и стойкого неврологического дефицита. Активное ведение детей на этапе восстановления с индивидуально подобранной и управляемой антитромботической терапией становится эффективной тактикой управления повторными рецидивами ОНМК в отдаленные период болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди многофакторных заболеваний острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе ишемический инсульт, и связанные с ним медицинские и социальные проблемы (так называемое «бремя инсульта») приобретают все большее значение. Дебют ОМНК в нетипичном возрасте до последнего времени воспринимался как казуистика, врачи большинства специальностей редко имели стройную систему представлений о подходах к диагностике, лечению, профилактике и амбулаторном наблюдении таких пациентов. В то же время, понимание ОНМК в детском возрасте базируется именно на теории многофакторной патологии, для клинической реализации которой имеет значение комбинация модифицируемых и немодифицируемых факторов риска при непосредственном участии генов прокоагулянтной и протромботической направленности.

Актуальность и медико-социальная значимость данной проблематики послужили основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

Необходимо отметить, что данная научно-исследовательская работа была частью междисциплинарного проекта, поддержанного грантом Российского фонда фундаментальных исследований в 2013 году (№ 13-04-96084; тема: «Изучение роли прокоагулянтных и протромботических полиморфизмов генов в формировании патологии человека на ранних этапах жизни»).

Цель работы заключалась в комплексной оценке анамнестических, клинико-инструментальных, лабораторных признаков острого, восстановительного, остаточных явлений периодов ОНМК ишемического типа в детском возрасте с последующей идентификацией патогенетических механизмов болезни, поиском прогностических маркеров ее исходов и

научным обоснованием эффективной схемы терапевтического сопровождения таких детей.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 235 пациентов, у которых дебют ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак пришелся на возраст от рождения и до 15 лет. Научно-исследовательская работа была выполнена в остром, восстановительном периодах и на этапе остаточных явлений, в ходе которых проанализировано более 15 тысяч единиц информации.

Нами показано, что заболеваемость ишемическим инсультом в детском возрасте на территории Свердловской области соответствуют представленным в литературе мировым данным: 3,46 – 5,01 на 100 тысяч детского населения в год. Полученные нами сведения о распределении пациентов по возрасту подтвердили возможность формирования ишемического инсульта на всех без исключения этапах детства. Нами верифицированы младенцы с перинатальным и фетальным типом инсульта, а группа детей с дебютом симптоматики в возрасте до 1 года превалировала по количеству над всеми остальными возрастными периодами: 68 (41,98%) из 162 пациентов с ИИ. При этом наиболее уязвимыми с точки зрения первого эпизода ТИА был подростки - 42 (57,53%) из 73 детей этой группы были в возрастном диапазоне 12-15 лет.

Если эпидемиологические показатели группы детей с ИИ практически не вызывают сомнения (за 10 лет работы про- и ретроспективно максимально полно собрана пациентская база данных из всех стационаров, куда такие дети могли быть госпитализированы, то сбор сведений в группе с ТИА был существенно сложнее. В связи с возможностью ИИ у детей в любом возрастном периоде, логично было бы предположить, что и ТИА как вариант ишемического типа ОНМК может и должен встречаться в любом возрастном периоде детства. Однако преходящий и кратковременный характер неврологических симптомов, который нередко ограничен только субъективными ощущениями (изменения чувствительности, выпадения

полей зрения и пр.) и не может быть идентифицирован окружающими взрослыми, особенно в совокупности возраст обусловленной невозможностью озвучить свои жалобы или адекватно донести их до родителей, стали очевидным препятствием для набора в группу с ТИА детей младшего возраста.

Появление признаков инфекционных заболеваний в дебюте инсульта или указание на незначительные травмы (до 25,79% в обоих случаях), а также выше указанная возрастная физиологическая алекситимия, выступили препятствием для адекватного распознавания фетального и перинатального типов ОНМК, статистические показатели которых на порядок отличаются от частоты регистрации детского варианта ОНМК. Проблема своевременной идентификации так называемого *presumed perinatal stroke* в настоящее время присутствует во всех центрах, которые занимаются исследованием проблемы детского ОНМК и пока не имеет адекватного решения [89, 130, 170].

Нами продемонстрирована низкая инсультная настороженность специалистов догоспитального этапа неотложной и плановой помощи (частота верного направительного диагноза была не выше 43,5%). Отсроченность нейровизуализации (из 122 поступивших в пределах шести часов после дебюта симптомов КТ или МРТ головного мозга проведена 78 пациентам с ИИ) и редкое начало антитромботической терапии и профилактики в первые сутки заболевания (не более 31,25% детей) на госпитальном этапе оказания помощи также говорит о сниженной информированности врачей педиатрического звена о возможности существования такой нозологии, принципах ее диагностики и оказания помощи.

Нами показано, что существует риск летального исхода, как в остром периоде ИИ, так и позже; восстановление утраченных неврологических функций идет медленно и больше чем в половине случаев приводит к неврологическому дефициту, который становится основанием для присвоения категории «ребенок-инвалид» (61,22% n=90). Уровень

рецидивирования тромботических событий при отсутствие системы мер наблюдения и активной антитромботической вторичной профилактики составил 14,20% (n=23) с ИИ и у 70,42% (n=50) пациентов с ТИА.

Анализ семейной истории предрасположенности к наследственным и врожденным нарушениям в системе свертывания был проведен с помощью анкеты протокола Всероссийского регистра риска тромбозов [23]. Результаты показали, что в анамнезе практически у половины детей с ОНМК ишемического типа были родственники с тромбозами различной локализации, дебют которых пришёлся на возраст до 50 лет (50,00 и 40,68% для ИИ и ТИА соответственно); у каждого пятого ребенка с ИИ зафиксированы смертельные исходы в связи с тромбозами (21,25%). Однако эти сведения были получены путем активного анкетирования семей в рамках проведенной научно-исследовательской работы, в то время как указания на семейную предрасположенность к тромбозам в медицинских документах имелось только у 7 человек (2,98%) из всей выборки детей с ОНМК.

Другие косвенные признаки тромбофильной настроенности в виде неоднократных признаков фоновой гемоконцентрации в общем анализе крови вне острого заболевания зафиксированы также в значительном числе случаев (43,48 и 60,87% для ИИ и ТИА). Однако другой тромбофильный анамнез у апациентов не был собран, никаких уточняющих диагностических мероприятий проведено не было, а все тромбофильные состояния и геморрагические синдромы были верифицированы только по факту диагностики инсульта.

Вклад тромбофилии в неблагоприятное течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного ребенка доказан давно и не вызывает сомнений. Нами проведена оценка возможности прогнозирования ОНМК и его варианта (ИИ или ТИА) по комплексу показателей акушерско-гинекологического состояния здоровья матерей (по данным выписных карт родильных домов), анкеты «Всероссийского регистра...», результатам генотипирования матерей (36 аллельных вариантов 12 генов

прокоагулянтной и протромботической настроенности). Таким образом, для каждой матери пациента с ОНМК была собрана информация по 129 параметрам.

Дискриминантный анализ прогностической способности групп данных по отдельности (акушерско-гинекологический анамнез, анкетные сведения, носительство полиморфизмов) продемонстрировал пограничные показатели вероятности правильного распознавания детей с ИИ и неудовлетворительной для ТИА, хотя в каждой группе анализируемых признаков было достаточно предикторов, способных выступить в такой роли – от 9 до 16 (табл. 53). Тогда как комбинация сведений из всех трех пакетов данных, а также введение градации степени тяжести каждого показателя доказали высокую результативность прогноза (чувствительность – 92,46%, специфичность – 81,23%).

Таблица 53

Прогностическая способность анамнестических и молекулярно-генетических данных, полученных в семьях детей с ОНМК ишемического типа

Группы	Выписные карты из род. дома	Анкета	SNP	Род.дом + Анкета + SNP
Количество анализируемых /включенных в ИПИ параметров, абс	43/12	50/16	36/9	129/15
Чувствительность для ИИ, %	76,51	77,68	80,18	92,46
Чувствительность для ТИА, %	42,13	43,14	43,45	

Примечание: ИПИ – интегративный прогностический индекс; Анкета - сведения о матери и семье из анкеты протокола Всероссийского регистра (изолированно); SNP - результаты молекулярно-генетического обследования матерей (изолированно); Род. Дом + Анкета + SNP – комбинация сведений из выписных карт родильного дома, анкет протокола Всероссийского регистра и результаты молекулярно-генетического обследования матерей (в совокупности).

Полученный прогностический алгоритм может выступить как вариант поиска декретированных групп по развитию острой цереброваскулярной

патологии в нетипичном возрасте, в перспективе стать поводом для обсуждения мер первичной профилактики такого редкого состояния, как инсульт у детей.

В первые сутки болезни отмечена сопоставимость частоты регистрации общемозговой и очаговой неврологической симптоматики. В клинической картине наиболее демонстративно были представлены внезапно развившиеся парезы конечностей (70,99% и 51,43% для ИИ и ТИА соответственно, $p \leq 0,05$). При этом пациенты с 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%, $p \leq 0,05$), расстройствами речи 57,14% против 27,78%, $p \leq 0,05$). Не исключено, что это было обусловлено более старшим возрастом детей с ТИА, в котором они уже способны адекватно распознать и предъявить свои жалобы персоналу ЛПУ и родителям. В остром периоде ИИ наиболее характерным сочетанием симптомов у детей могут считаться: снижение уровня сознания, центральные парезы конечностей и мимической мускулатуры. Практически у каждого четвертого ребенка, возраст которого позволили адекватно оценить эту симптоматику, были признаки атаксии и речевые нарушения. Таким образом, наиболее яркие комбинации симптомов, которые формируют диагностические правила Give me five и FAST при диагностике инсульта в типичном для ИИ и ТИА возрасте, также могут быть успешно применены в педиатрической практике.

Спектр очаговой неврологической симптоматики в обеих группах больных соответствовал бассейнам кровоснабжения, а также локализации инфаркта (согласно топической диагностике). Стойкость неврологического дефицита в стационаре имела прямую положительную связь с размерами зоны инсульта ($r=0,56$ для ИИ, $p < 0,05$).

Тяжесть течения восстановительного периода ИИ у детей была обусловлена практически тем же спектром неврологических нарушений, что

и на этапе стационара. К периоду остаточных явлений (через два и более года) нами зафиксирован следующий спектр дефицитарной неврологической симптоматики (табл. 54, рис. 14).

Таблица 54

**Динамика состояния неврологического статуса у детей
с ишемическим инсультом за время наблюдения**

Период болезни, число наблюдений	Острый, n=162		Восстановительный, n=149		Остаточных явлений, n=125	
	n	%	n	%	n	%
Синдром двигательных нарушений в виде параличей, парезов	127	80,89*	117	78,52	70	56,00
Судороги, ПИЭ	20	12,42	20	13,61	22	17,60
Атаксия	23	14,65	24	16,11	34	27,20
Локальная гипо-, анестезия	3	1,91	1	0,67	4	3,20
ЧН: бульбарная группа	14	8,97	13	8,84	5	4,00
ЧН: глазодвигательная группа	9	5,73	13	8,84	7	5,60
ЧН: лицевой нерв	57	36,31	38	25,50	29	23,20
ЧН: зрительный нерв	3	1,91	4	2,70	4	3,20
Дис-, афазия	25	15,92*	50	33,56	46	36,80

Примечание: ЧН – черепные нервы; ПИЭ – постинсультная эпилепсия; * - $p < 0,05$ при сравнении данных у участников с ИИ в остром периоде болезни и спустя минимум два года (период остаточных явлений).

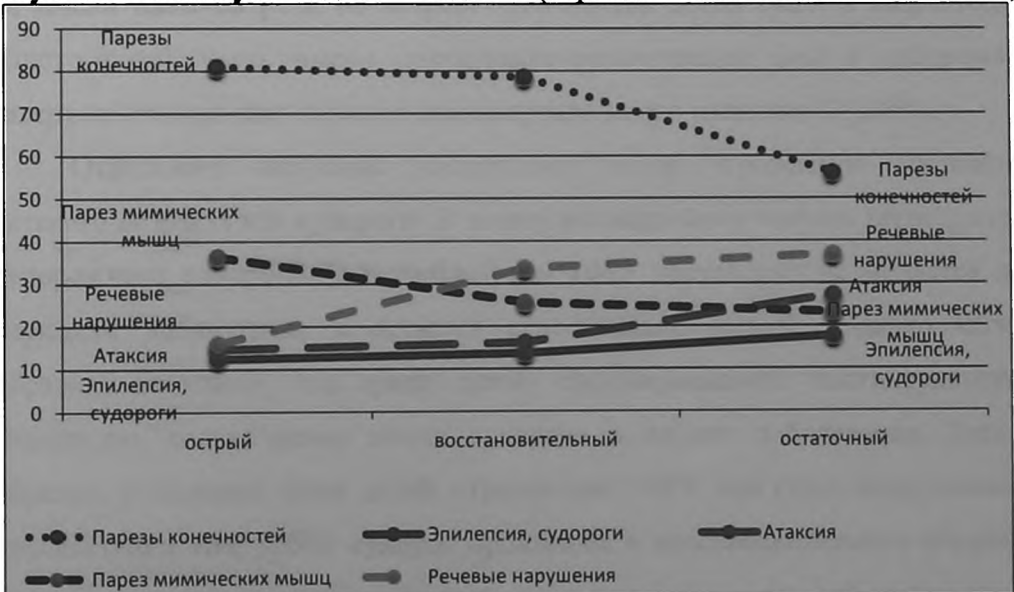


Рис. 14. Динамика неврологической симптоматики у детей с ИИ по периодам наблюдения, %

Так, в полтора раза произошло сокращение числа парезы/параличи конечностей ($p \leq 0,05$) – к периоду исходов такие нарушения имели не более половины детей (56,00%), часть парезов трансформировалась в синдром пирамидной недостаточности (42,20%). Однако в дальнейшем бóльшего сокращения не регистрировалось – практически 42,86% пациентов сформировали нейроортопедический синдром, связанный с трофическими нарушениями, прогрессирование которого в дальнейшем по мере продолжающегося роста, очевидно, будет только усугублять двигательные нарушения даже при восстановлении силы и объема движения в конечностях. Синдром атаксии показал нарастание частоты регистрации в динамике наблюдения, что может быть расценено как ложное прогрессирование и связано, скорее всего, с развитием навыков вертикализации и поддержания равновесия у детей младшей возрастной группы и соответственно с возможностью объективизации атаксии у них по мере взросления больного.

Такое же заключение нами вынесено в отношении «нарастания» речевых нарушений в анамнезе пациентов: часть из них на этапе дебюта ИИ не имели навыков речи по возрасту (68 из 162 детей были в возрасте до одного года), часть имели резидуально-органический фон с синдромом задержки становления навыков психо-предречевого развития (21,88%).

Отдельного внимания заслуживает такое угрожаемое состояние детского возраста как судороги. В нашем исследовании частота регистрации судорожного синдрома (а в дальнейшем ПИЭ достоверно не меняется по периодам наблюдения и остается относительно низкой. Однако стоит обратить внимание, что среди детей, сформировавших постинсультную эпилепсию, только девять имели судороги в дебюте заболевания. Таким образом, у бóльшей части детей, страдающих ПИЭ, она стала отсроченным последствием ИИ, дебют судорог произошел в восстановительном периоде болезни.

Нами проведена детальная оценка вероятности развития ПИЭ по характеристикам судорожного синдрома и данным ЭЭГ в остром периоде

ИИ. Показано, что прогностически неблагоприятными являются генерализованный либо фокальный с вторичной генерализацией тип приступов ($OШ > 4,44$, $p < 0,004$); наличие эпилептиформной активности (пики, полипики, либо комплексы «острая-медленная волна») или фокальная локализация эпилептиформной активности на ЭЭГ ($OШ > 3,05$, $p < 0,04$).

В тоже время, эпилепсия является сочетанием клинических проявлений, находящихся в тесной связи с определенными электроэнцефалографическими данными, и изолированная оценка одного или нескольких симптомов может привести к ошибочному клиническому решению и неоправданному назначению достаточно токсичной антиэпилептической терапии. Комбинация генерализованного типа приступов с изменениями на энцефалограмме в виде медленно-волновой и дезорганизованной фоновой активности или наличием очаговой неэпилептической активности может расцениваться как высоко информативный предиктор формирования стойкого патологического структурно-функционального очага с эпилептогенной активностью ($OШ > 3,90$, $p < 0,04$).

По аналогии с расчетом отношения шансов по судорожному синдрому в остром периоде ИИ и риску ПИЭ, нами проведен анализ предсказательной способности других неврологических симптомов острого периода (табл. 55).

Таким образом, клиническая картина ишемического инсульта в остром периоде болезни преимущественно характеризуется двигательными нарушениями (парезами/параличами конечностей и черепных нервов, атаксией) и судорожным синдромом, которые соотносятся с фокусом инфаркта, имеют как положительную, так и ложно отрицательную динамику, и к периоду исходов формируют комплексное неблагоприятное, которое становится поводом для присвоения инвалидности у более чем половины детей (61,22%).

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
Дис-, афазия	Дис-, афазия	-	-	-
Атаксия	Атаксия	6,86	2,37-19,87	0,00002
Кома	Паралич, парез	-	-	-
Кома	Когнитивные	2,77	1,28-5,97	0,004
Судороги	Когнитивные	8,09	3,36-19,47	0,0004

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

При оценке факторов риска нами были зарегистрированы $4,91 \pm 0,13$ для группы ИИ и $4,56 \pm 0,16$ для участников с ТИА нозологий и синдромов, которые могли выступить в такой роли.

Наследственные тромбофилии были верифицированы у более 87,34% детей с ОНМК, при этом только у пациентов с ИИ носительство комбинации полиморфизмов генов в каждом четвертом случае сочетались с дефицитом естественных антикоагулянтов, который стойко регистрировался на протяжении всего периода наблюдения: $n=44$ (27,85%) пациентов с ИИ против $n=7$ (9,59%) в группе с ТИА. Не исключено, что именно активная и полноценная работа противосвертывающей системы у детей с ТИА не дает развиваться пролонгированному тромбозу и инфаркту в ткани головного мозга.

Выше описанные состояния фенотипически возможно оценить по интегративным показателям тромбоэластографии: структурная и/или хронометрическая гиперкоагуляция, торможение процессов фибринолиза чаще фиксировались при ИИ (табл. 56). Анализ взаимодействия на уровне «генотип-фенотип» показал множественные связи очень слабой силы между показателями гемостазиограммы в остром периоде болезни и в периоде остаточных явлений с носительством SNP оцениваемых генов

тромбофильного спектра и регуляторов тонуса сосудов, но не ферментов фолатного цикла.

Метаболические расстройства потенциально прокоагулянтного спектра были нередким состоянием, при разработке стратегии терапевтического вмешательства именно они стали вторым эшеломом в рекомендованных нами назначениях детям после антитромботических препаратов (табл. 56).

Таблица 56

Динамика лабораторных показателей у детей
с ИИ и ТИА за время наблюдения

Период болезни, число наблюдений	Острый		Восстановительный		Остаточных явлений	
	п	%	п	%	п	%
Ишемический инсульт						
Гипергомоцистеинемия	39	69,64*	70	59,32	31	24,80
Дислипидемия	58	59,18	47	46,53	36	45,57
Гиперкоагуляция	67	59,82	58	54,21	39	43,33
Транзиторная ишемическая атака						
Гипергомоцистеинемия	17	47,22	23	39,66	16	25,08
Дислипидемия	14	22,22	12	29,27	16	51,61
Гиперкоагуляция	16	34,78	12	23,08	9	16,67

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ИИ или с ТИА в остром периоде болезни и спустя минимум два года (период остаточных явлений); гипергомоцистеинемия оценивалась по отклонениям от возрастных нормативов; интерпретация дислипидемии проводилась в соответствие с локальными лабораторными нормативами; гиперкоагуляция – по интегративным показателям тромбоэластометрии.

Известно, что «работа» группы генов ферментов фолатного цикла не имеет линейной зависимости с тромботическими процессами – она опосредована через уровень гомоцистеина, содержание которого в крови регулируется рядом биохимических процессов и другими группами генов [49, 111, 112, 116, 200]. Гипергомоцистеинемия – хорошо изученный фактор тромбообразования в структуре орфанного заболевания гомоцистинурии. В нашем исследовании был только один такой пациент. Однако тестирование на гомоцистеин пациентов с ОНМК в детском возрасте имеет уровень

рекомендации В и класс доказательности II [219]. Зафиксированный нами средний уровень гомоцистеина превышал известные нормативы в полтора-два раза, при этом прослеживалась тенденция к неуклонному нарастанию концентрации гомоцистеина в крови с возрастом пациентов. При оценке влияния носительства SNP генов ферментов фолатного цикла на уровень гомоцистеина крови у пациентов с ОНМК ишемического типа нам продемонстрировано его достоверное повышение в случае гомозиготного носительства 1-2 SNP, гомозиготного варианта MTHFR 677 TT, дикого варианта MTR: 2756 AA.

Нами выявлено значительное число пациентов, которые имели как пороки сердца (n=31) и перенесли ишемический инсульт в первые сутки после оперативного вмешательства, так и малые аномалии развития: n=56 (34,56%) и n=43 (58,90%) для групп ИИ и ТИА соответственно. В здоровой популяции детей синдром малых аномалий развития сердца не редко рассматривается в качестве варианта нормы в связи со значительной распространённостью. Однако в случае наших пациентов это состояние рассматривалось в качестве фактора риска в случае сочетания нарушениями сердечного ритма (n=70 (43,31%) и n=50 (68,49%) для групп ИИ и ТИА соответственно), эмбологенным синдромом - у 37,50% и 39,53% пациентов в группах ИИ и ТИА соответственно.

Анализ состояния цереброваскулярного русла показал вариативный характер изменений, которые могли быть гемодинамическими значимыми и выступить в роли этиологического фактора или фактора риска ОНМК. Болезнь Мойя-Мойя идентифицирована в группах ИИ и ТИА (всего 7 случаев); выявлены фибромускулярная дисплазия – 3 пациента; артериальная диссекция – 1 и т.д. Значительное число детей в обеих группах имели особенности строения цереброваскулярного русла – разомкнутый Виллизиев круг, стенозы и гипоплазии крупных артерий, удвоения и бифуркации, фетальный тип и т.д.: 66 (40,74%) и 33 (45,83%) для ИИ и ТИА соответственно. В качестве риска такие состояния учитывались в случае их

гемодинамической значимости и соответствия бассейна ОНМК. Также в этой группе факторов риска регистрировались воспалительные изменения, спровоцированные течением инфекционных процессов (ветряная оспа, сепсис, гемолитико-уремический синдром и т.д.).

Нами проведен детальный анализ количественных и качественных результатов молекулярно-генетического тестирования 14 генов протромботической и прокоагулянтной направленности у 200 детей с ишемическим типом ОНМК и в сравнении с 117 участниками группы контроля. Простое суммирование показало, что популяция больных является носителями большего числа полиморфизмов (1197 против 674 SNP, $6,68 \pm 0,20$ против $4,42 \pm 0,18$ у участников группы ОНМК и контроля соответственно, $p < 0,05$), а с увеличением числа SNP растет их встречаемость именно у детей ОНМК.

Пациенты с ОНМК нередко имели такое количественное преимущество: 8 из них имели максимальное число SNP генов тромбофилии (6 из 8 возможных); 11 пациентов - полиморфизмы во всех оцениваемых генах ферментах фолатного цикла; 2 детей были носителями 10 SNP из 14 возможных – среди участников контрольной группы таких количественных сочетаний не встречалось. При анализе вероятности наступления ИИ или ТИА в случае носительства определенного количества полиморфизмов исследуемых групп генов по отдельности нами показано, что носительство 4 и 5 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 2,40-8,06 раз ($p < 0,03$). Максимальный риск развития ИИ зафиксирован при носительстве 9 SNP в совокупности из 14 оцениваемых генов: ОШ=10,8, $p=0,005$.

Кроме того, выявлено, что возможен условно «протективный» вариант: при носительстве четырех однонуклеотидных замен по всем оцениваемым 14 генам вероятность отсутствия ИИ в детском возрасте возрастает в четыре раза (ОШ=4,06, ДИ 1,65-9,96, $p=0,001$); вероятность

отсутствия ОНМК ишемического типа – в шесть раз (ОШ=6,06, ДИ 2,64-14,58, $p=0,00001$).

В ходе дальнейшего анализа гипотеза носительства критического количество тех или иных мутаций в пакетах генов прокоагулянтного и протромботического спектра получила как подтверждение, так и опровержение. Так, гены FGB:-455, F7: 10976, F13: 103 и ITGA2: 807, все гены-кандидаты ферментов фолатного цикла и NO-синтаз показали свою прогностическую ценность в виде изолированного носительства (особенно в гомозиготном состоянии). Они способны влиять на риск дебюта ОНМК в детском возрасте по сравнению со здоровой популяцией, увеличивая его вероятность в 1,5-5,90 раз ($p<0,05$).

Интересен тот факт, что самые изученные и широко освещенные в литературе «фатальные» аллельные варианты генов F2: 20210 и F5: 1691 с точки зрения математической обработки и анализа не продемонстрировали своей эксклюзивной роли в изучаемой популяции детей с ОНМК ни в случае изолированного носительства, ни в вариантах комбинаций. Мутации генов проакцелерина и протромбина встречались как в основной, так и в контрольной группах.

Такие противоречащие литературным данным результаты, могут быть связаны с территориальными особенностями – генный пейзаж центральной части Урала, на границе континентов, не должен быть эквивалентен ни западноевропейскому, ни азиатскому. В тоже время, наше исследование не обладает тем объемом данных, чтобы сделать правомерные популяционные выводы. Сведений, чтобы судить о частоте регистрации тех или иных аллелей у здоровых и у детей в клинических группах по России и по отдельным регионам нашей страны в настоящее время не достаточно. По-видимому, только в соединении с другими модифицирующими факторами риска становится возможна или не возможна клиническая реализация F2: 20210 и F5: 1691 в виде тромбоза. Не исключено, что участники контрольной группы, которые не сформировали тромбозы в детском возрасте, еще не

дожили до такой возможности, не попадали в ситуацию сочетания с другими факторами риска (установка катетера, длительное обездвиживание, оперативное вмешательство и т.д.) или являются носителями набора «протективных» факторов.

Результаты анализа сочетаний SNP из тромбофильного пакета генов и ферментов фолатного цикла по отдельности показали, что наибольшее число достоверных ген-генных комбинаций показали из тромбофильного набора те, в состав которых входили однонуклеотидные замены в гетеро-/гомозиготном состоянии в генах фибриногена (4 комбинации), рецепторов тромбоцитов (4 комбинации) и PAI-1 (5 комбинаций) - шанс на дебют ОНМК в детском возрасте повышался в 2,09 – 6,97 раз ($p < 0,04$). В группе генов ферментов фолатного цикла – в случае присутствия MTHFR: 677 C>T (4 комбинации, ОШ 2,83-5,99, $p < 0,04$).

Нами проанализированы сочетания SNP, содержащие однонуклеотидные замены в генах всех оцениваемых пакетов, однако частота их встречаемости в контрольной группе была исчезающе мала (1 и 2 случая), в то время как в группе ОНМК их такие сочетания были совсем не редкими, а в некоторых случаях встречались у десятков пациентов. Таким образом, установить прогностическую ценность ген-генных сетей удалось только в двух случаях - увеличение вероятности ИИ, ТИА или ОНМК ишемического типа выростала в 6,75 – 13,14 раз ($p < 0,03$).

Поиск такой комбинации генов, которая могла бы определять риск ОНМК ишемического типа в детском возрасте, был также проведен методом дискриминантного анализа. В обработку были включена возможность отсутствия сведений о нескольких генах из пакета изучаемых 14 (нередкая в клинической практике). Прогностически значимой стала комбинация из 8 SNP, а в ее состав вошли представители всех трех пакетов: тромбофильного (FGB, ITGA, F13), ферментов фолатного цикла (MTHFR: 677 и 1298, MTRR) и регуляторов тонуса сосудов (NOS3: 786 и 894). Вероятностью верного распознавания инсульта составила 89,7%, его отсутствия - 83,5%.

Последовательная математическая обработка предполагаемых комбинаций генов, которые могли бы прогнозировать тип ОНМК (ишемический инсульт или ТИА) не показал удовлетворительных результатов (табл. 57).

Таблица 57

Показатели чувствительности дифференцированного прогнозирования типа ОНМК в детском возрасте (%)

Ген-генная комбинация	Для ИИ	Для ТИА
Тромбофильный пакет	91,74	29,85
Тромбофильный пакет + ФФЦ	85,00	49,25
Тромбофильный пакет + ФФЦ + РТС	82,81	62,50

Примечание: ФФЦ – гены ферментов фолатного цикла; РТС – гены регуляторов тонуса сосудов.

Как показано в таблице 57, с увеличением числа рассматриваемых патологических генов наблюдается незначительный рост статистически достоверности распознавания типа ОНМК, но он недостаточен. Такая ситуация может быть объяснена как влиянием эпигенетических факторов в остром периоде болезни, когда «решается» насколько минимальной будет зона ишемии и обратимой неврологической симптоматика. Без учета других факторов (не исследованных генетических или эпигенетических), задача классификации подтипов ишемии с точки зрения математической обработки остается неразрешимой.

Полиморфизм генов протромботического спектра продемонстрировали свою прогностическую способность для различных возрастных периодов ОНМК, при этом для самых критических периодов дебюта болезни – грудного и подросткового их количество минимально по сравнению с другими возрастными периодами детства (таблица 33), а значит, реализация их в виде тромбоза *in situ* в онтогенезе может быть облегчена.

Практически те же SNP из оцениваемых 14 показали свою предиктивную способность в отношении неблагоприятного исхода ОНМК

ишемического типа и присвоения категории «ребенок-инвалид». Частота регистрации ген-генных сочетаний в группе пациентов, имеющих инвалидность, превосходила показатели группы без такого статуса в полтора-два раза. Вероятность неблагоприятного неврологического исхода возрастала в 2,07-3,69 раз ($p \leq 0,049$) в случае количественных сочетаний (3 SNP из группы тромбофильных, 2 – из генов ферментов фолатного цикла, 2 из NO – синтаз), а также при появлении в комбинациях генов фибриногена, рецепторов тромбоцитов, PAI, MTHFR: 677.

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 в отношении факта ОНМК (будет или нет ИИ или ТИА в детском возрасте, средняя вероятность правильного диагноза достигала 86,6%), вероятности присвоения категории инвалид, но не в варианте ОНМК (ИИ или ТИА).

Известно, что молекулярно-генетическое тестирование не входит в перечень неотложных диагностических мероприятий, не всегда может быть выполнено даже за время пребывания в стационаре. Кроме того, фенотипическая реализация генетически детерминированной тромбофильной предрасположенности может быть весьма вариабельна и не всегда приводит к активной медикаментозной тактике. Нами проведена оценка возможности прогнозирования отдалённых последствий ИИ (инвалидность/ее отсутствие) по доступным сведениям анамнеза и клинико-лабораторным течению острого периода болезни (84 параметра). В решающее правило вошли 28 из них, при этом практически все с равным прогностическим коэффициентом, близким к двум ($1,81 \pm 0,12$). Параметры, показавшие свою значимость, фактически в равных пропорциях содержали сведения из анамнеза (7 из 28), клиники (10 из 28) и лабораторных данных течения острого периода болезни (8 из 28). Вероятность правильного прогнозирования инвалидности у

пациентов детского возраста на основании предложенной формулы составила 91,4%, а вероятность ошибочной классификации - 8,6% у детей, что характеризует как высокую чувствительность, так и специфичность рассчитанного прогноза.

Итак, нами выявлен широкий спектр модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, сочетание которых приводило к реализации ишемии в церебральных структурах в нетипичном возрасте. Патогенетическими вариантами ОНМК ишемического типа, а значит и поводом для разработки тактики лечения и вторичной профилактики, стали (в порядке убывания): тромботический и/или гемореологический тип, гемодинамический, кардиоэмболический и метаболический.

Таким образом, на основании проведенного анализа факторов риска и патогенетических вариантов ИИ и ТИА в детском возрасте нами была разработан и внедрен в повседневную практику перечень диагностических мероприятий, которые необходимо провести для обследования детей на неотложном (стационарном) этапе (табл. 58).

Стоит отметить, что последовательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с выполнением всех предложенных пунктов алгоритма следует выполнить даже в тех случаях, когда причина инсульта или ТИА кажется очевидной – например, носительство мутации Лейдена, гомоцистинурия или врожденный порок сердца. ОНМК остается мультифакторным заболеванием, и ни один из факторов риска в изолированном виде не может стать причиной цереброваскулярной патологии. Именно индивидуальные комбинации факторов риска, при воздействии провоцирующих факторов облегчают реализацию генетически детерминированной протромботической настроенности и приводят к формированию фокуса инфаркта или ТИА у детей.

Объем диагностических мероприятий для детей с ОНМК ишемического типа за время пребывания в стационаре

Объем диагностических мероприятий в первые 24 - 48 часа	
Клинический	Лабораторный
1. Анамнез перинатальный, семейный; 2. Неврологический осмотр	1. Анализ ликвора ± посев – по показаниям 2. Общий анализ крови (тромбоциты, эритроциты, гематокрит, гемоглобин, цитоз, СОЭ) 3. Уровень железа сыворотки крови 4. Биохимический анализ крови: уровень глюкозы, мочевины и креатинина, билирубин, общий белок, трансминазы, ЛДГ, щелочная фосфатаза 5. Гемостазиограмма (протромбиновое время, тромбиновое время, МНО, активированное частичное тромбoplastиновое время, уровень фибриногена, уровень плазминогена, активность протейна С, активность антитромбина III, Д-димеры, РФМК) 6. Тромбозластография 7. Токсикологическое скрининговое тестирование
За время пребывания в стационаре	
NB! Повторение всех указанных выше диагностических процедур в случае выявления отклонений от нормы	
Клинический	Лабораторный
Неврологический осмотр	1. Гомоцистеин крови 2. Лактат крови 3. Липидный спектр: ЖК, ТГ, ХС, ЛПНП, ЛПВП, индекс атерогенности 4. Гемостазиограмма и тромбозластография – при необходимости мониторинга показателей, отклоняющихся от локальных лабораторных норм, мониторинга эффективности назначенной антитромботической терапии 5. Выявление точечных мутаций генов: фактора F5, F2, F7, F13, FGB, ITGA, ITGB, MTHFR 677 и 1298, MTR, MTRR + NOS 3 – всего 14 генов 6. Скрининг на антифосфолипидный синдром 7. Молекулярно-генетическое исследование - мутация A3243G мт ДНК, NOTCH – при подозрении на MELAS, CADASIL, CARASIL синдромы 8. TMC в случае гиперомоцистеинемии неясного генеза 9. Скрининг на болезнь Фабри – в возрасте старше 7 лет, независимо от пола

Необходимо отметить, что практически все указанные в табл. 58 обследования дети могут пройти бесплатно, а предложенная схема была зафиксирована в Федеральном руководстве по детской неврологии [14]. Результатом выполнения разработанного нами диагностического перечня стала идентификация этиологии ОНМК ишемического типа в детском возрасте в высоком для России проценте случаев (93,07% для ИИ и 100,00% для ТИА после 2010 года против 37% для ИИ до внедрения), демонстрация его мультифакторности (выявлено $4,79 \pm 0,10$ комбинаций факторов риска) и разработка тактики ведения и наблюдения пациентов на всех этапах болезни.

С учетом накопленного мирового опыта ведущих опинион-лидеров по проблеме педиатрического ОНМК, наличия международных рекомендаций уровня В, частоты рецидивирования тромботических событий у наших пациентов нами принято решение о применении активной тактики сопровождения пациентов на протяжении госпитализации и восстановительного периода, которая подразумевала не только фиксацию и мониторинг выявленных в стационаре факторов риска, но и активное управление ими.

За время госпитального этапа всем пациентам, механизм ОНМК которых был идентифицирован как тромботический или кардиоэмболический и не выявлены противопоказания, были назначены препараты антитромботического спектра. В остром периоде – гепарин (нефракционированный, низко молекулярный) с дальнейшим решением о переходе на дезагреганты или непрямые антикоагулянты. Дозирование всех препаратов осуществляли в соответствие с рекомендованной в педиатрической практике тактикой титрования в зависимости от массы тела. С учетом комбинированности этиологических факторов ОНМК, лабильности системы гемостаза у детей, возможной резистентности к терапии, возрастных особенностей фармакокинетики препаратов, потенциально высокого риска осложнений, в т.ч. негеморрагического спектра, нами проводился

мониторинга профиля безопасности у наших пациентов (клинический, телефонное и email интервью, лабораторный).

Дети принимали дезагреганты или непрямые антикоагулянты на регулярной ежедневной основе, без «лекарственных каникул», сроком на два-три года от достижения целевых лабораторных значений. Пациенты, родители которых были не в состоянии освоить правила мониторинга эффективности и безопасности применения антитромботической терапии, не получали таких назначений; вторичная профилактика у таких детей проводилась в амбулаторных условиях по всем остальным принципам с регулярным отслеживанием лабораторных показателей.

Так, всем пациентам были рекомендованы модификация образа жизни, изменение рациона питания (при выявлении гипергомоцистеинемии, дислипидемий), питьевого режима, даны рекомендации по посещению уроков физкультуры и спортивных секций, контролю массы тела и курению и т.д., а также индивидуальные меры по контролю выявленных факторов риска, если они отличались от выше указанных (например, у пациентов с пороками сердца, гомоцистинурией, хромосомными синдромами и пр.).

Использование препаратов фолиевой кислоты было рекомендовано всем носителям полиморфизмов генов MTHFR: 677 и 1298 независимо от уровня гомоцистеина, а также в случае гипергомоцистеинемии. Дозирование фолиевой кислоты проводили в соответствие с рекомендованной в педиатрической практике тактикой титрования в зависимости от возраста ребенка.

Таким образом, на амбулаторном этапе наблюдения все дети с диагностированным после 2010 года ИИ или ТИА прошли следующую через систему мер динамического наблюдения:

– диагностические мероприятия, указанные в табл. 58, если они не были проведены в стационаре;

- контроль уровня гомоцистеина 1 раз в месяц до достижения целевого возрастного значения при применении диеты и/или препаратов фолиевой кислоты; затем с частотой 1 раз в полгода;
- контроль уровня липидного спектра 1 раз в три месяца до достижения лабораторного норматива; затем с частотой 1 раз в полгода;
- контроль эффективности антитромботической терапии: ASPI test при приеме аспирина, ADP test при приеме клопидогреля через 1 месяц до достижения 30 U в агрегатограмме; целевое значение МНО при приеме варфарина 2-2,5; затем с частотой 1 раз в полгода;
- гемостазиограмма развернутая, включая показатели, отклонение которых были зафиксированы в стационаре не реже 1 раз в полгода;
- контроль УЗДГ, эмбологенного режима через полгода;
- контроль ЭЭГ через полгода; в случае эпилепсии – по индивидуальной схеме;
- контроль МРТ головного мозга через 1 год;
- осмотр невролога через 1 месяц после выписки из стационара; затем до нормализации выявленных отклонений в лабораторных показателях с частотой 1 раз в 2-3 месяца; затем 1 раз в полгода – минимум два года после факта ОНМК.

В рамках соблюдения такой схемы наблюдения в восстановительном периоде антитромботическую терапию получали большинство пациентов с ИИ (74,48%) и более половины с ТИА (64,70%). Целевых значений агрегации тромбоцитов ниже 30 U удалось достичь через один месяц регулярного приема антиагрегантов также у большинства детей (78,72% и 77,78% в группах ИИ и ТИА соответственно). В тоже время в процессе мониторинга за состоянием больных более трети понадобилась та или корректировка: изменение дозирования или смена препарата (32,00% и 43,54% в группах ИИ и ТИА соответственно). Единичным пациентам понадобилась двойная или даже тройная антитромбоцитарная терапия.

Применение препаратов фолиевой кислоты и рекомендации по соблюдению пищевого режима, привели к существенному снижению уровня гомоцистеина: количество пациентов с зарегистрированной гипергомоцистеинемией среди детей с ИИ снизилось в два, с ТИА – в полтора раза (табл. 44). Например, средний уровень гомоцистеина на фоне назначенной фолиевой кислоты в группе с ИИ в возрасте 3-7 лет был $6,17 \pm 0,32$ мкмоль/л (против $9,42 \pm 0,42$ без нее, $p < 0,05$), для пациентов возрастного диапазона 10-15 лет – $7,17 \pm 0,33$ мкмоль/л (против $21,33 \pm 4,03$ без нее, $p < 0,05$).

Через два года после дебюта неврологической симптоматики практически половина наших больных принимала комбинацию лекарственных средств из предложенных мер вторичной профилактики (61,60% и 51,61% для ИИ и ТИА соответственно). По окончании двух-, трехлетнего срока вставал вопрос об отмене 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, мы проводили отмену терапии на полгода с повторной явкой и оценкой всех профильных показателей через полгода. На период завершения периода наблюдения таким условиям соответствовали 98 детей из группы ИИ и 59 из группы ТИА.

Оценка результатов введенной схемы наблюдения показала снижение числа повторных тромботических событий в обеих группах в два раза: с $4,45 \pm 0,19$ до $1,73 \pm 0,09$ (до и после назначения мер вторичной профилактики для группы ИИ, $p < 0,05$), несмотря на высокую встречаемость немодифицируемых факторов риска (носительство комбинаций тромбофильных полиморфизмов генов, пороки сердца и т.д.).

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: риск рецидивирования повышался в два и более раз в случае не включения препаратов антитромботического спектра в объем помощи на восстановительном этапе и в отдаленных от ОНМК сроках ($OR > 2,19$ для ИИ и $OR > 4,63$ для ТИА, $p \leq 0,004$). Отсутствие средств антитромботической направленности в плане терапевтического сопровождения ребенка показал связь средней силы между этим модифицируемым фактором риска и повторными ОНМК ишемического типа (критерий ϕ согласно рекомендациям Rea & Parker 0,27 – 0,40).

Таким образом, нами проведено комплексное обследование группы пациентов, дебют ИИ и ТИА у которых пришелся на детский возраст. На основании полученных результатов нами предложен перечень диагностических мероприятий, которые необходимо выполнять при подозрении и верификации такого редкого для детского возраста состояния как ОНМК на этапе стационара. Нами показано, что поиск протромботических и прокоагуляционных однонуклеотидных замен в генах системы гемостаза, ферментов фолатного цикла и регуляторов сосудистого тонуса является неотъемлемой частью этого диагностического алгоритма и должен быть предложен членом семьи, имеющим отягощенный тромбофильный анамнез.

Нами также разработан план амбулаторного динамического наблюдения данной группы пациентов на протяжении минимум двух лет после идентификации ИИ или ТИА. В ходе исследования этой группы пациентов была реализована система мер вторичной профилактики, сопровождавшаяся активным клинико-лабораторным мониторингом эффективности и безопасности в случае применения препаратов антитромботической действия. Именно пациенты, уже имеющие в анамнезе клиническую реализацию многофакторного заболевания в нетипичном возрасте (ИИ или ТИА), нуждаются в клинико-лабораторном мониторинге во время критических периодов роста и развития (вакцинация, ростовые скачки,

пубертатный период, беременность и т.д.), подборе персонализированных мер вторичной профилактики ОНМК, а также рекомендациях по модификации образа жизни (занятия спортом, меры контрацепции, выбор профессии и т.д.).

Нами показано, что течение острого периода ишемического инсульта, а также мультигенные комбинации полиморфизмов прокоагулянтного и протромботического действия, могут прогнозировать исход заболевания через два и более года. Нами выявлены такие ген-генные сочетания у матерей пациентов и самих больных, которые способны выступить в качестве предиктора ОНМК ишемического типа. Полученные прогностические правила позволят врачам-неврологам и педиатрам, гематологам, реабилитологам и др. сориентироваться в отношении как в отношении тромбофильной опасности таких пациентов, так и обеспечить дальнейшее их эффективное сопровождение в условиях специализированных центров и самостоятельно на амбулаторном этапе.

Полученные нами в ходе исследования результаты стали поводом для обсуждения проблемы ОНМК у детей на заседании Президиума правления Всероссийского общества неврологов (Москва, 22 октября 2013), резолюция которого позволила включить предложенные схемы диагностики, медикаментозного и немедикаментозного лечения, вторичной профилактики в клинические рекомендации для детских неврологов (2014 г.), а затем в Федеральное руководство по детской неврологии (2016 г.) [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 ОМНК 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-синтаз 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 безопасность/эффективность 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АДФ – аденозиндифосфат;
- АСЛО - антитела, направленные против стрептолизина O;
- АТ – препараты антитромботического действия;
- АТ III – антитромбин III;
- АФС – антифосфолипидный синдром;
- АЧТВ – частично активированное тромбопластиновое время;
- БММ – болезнь Мойя-Мойя;
- ВББ – вертебро-базиллярный бассейн;
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
- ВПШ – вентрикулоперитонеальное шунтирование;
- ВСА – бассейн внутренней сонной артерии;
- ГГЦ – гомоцистеин; гипергомоцистеинемия;
- ГЛД – синдром гемоликвородинамических нарушений;
- ДИ - доверительный интервал;
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота;
- ЖК – жирные кислоты;
- ЗМА – бассейн задней мозговой артерии;
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких;
- ИИ – ишемический инсульт;
- ИПИ – интегративный прогностический индекс;
- ИФА - иммуноферментный анализ;
- КА – индекс атерогенности;
- КТ – компьютерная томография;
- КФ - критерий Фишера;
- ЛДГ – лактат дегидрогеназа;
- ЛПВП - липопротеиды высокой плотности;
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности;
- ЛПОНП - липопротеиды очень 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;
ПВ - протромбиновое время;
ПИТ и РАО – пост интенсивной терапии; реанимационное отделение;
ПИЭ – постишемическая эпилепсия;
ПТИ – протромбиновый индекс;
ПЦР - полимеразная цепная реакция;
РАМН – Российская академия медицинских наук;
РАО – отделение реанимационно-анестезиологическое;
РТС – регуляторы тонуса сосудов;
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы;
РФФИ – Российский фонд фундаментальных исследований;
РЦОН – резидуальная церебральная органическая недостаточность;
СВД – синдром вегетативной дисрегуляции;
СВУЗРП – синдром внутриутробной задержки развития плода;
СМА – бассейн средней мозговой артерии;
СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
СРБ – С-реактивный белок;

ТВ – тромбиновое время;
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;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
ФГБ - фибриноген;
ФФЦ – ферменты фолатного цикла;
ХС – холестерин;
ХФПН - хроническая фето-плацентарная недостаточность;
ЦНС – центральная нервная система;
ЦРБ – центральная районная больница;
ЧН – черепные нервы;
ЭДАС –энцефало-дуро-артерио-синангиоз;
ЭКГ – электрокардиография;
Эхо-КГ – эхо-кардиография;
ЭЭГ – электроэнцефалография;
ADP test – тест агрегации тромбоцитов с аденозин фосфатом;
AHA/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;
CASCADE - Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation;

FAST – Face, Arm, Speech, Time Scale;

HAMD – Headache Associated with Moya-Moya Disease;

MELAS - Mitochondrial Encephalomyopathy; Lactic Acidosis; and Stroke-like episodes;

PedNIHSS - Педиатрическая шкала инсульта национального института здоровья США;

PHACES - Posterior fossa malformations–Hemangiomas–Arterial anomalies–Cardiac defects–Eye abnormalities–Sternal cleft and supraumbilical raphe syndrome;

PSOM - Pediatric Stroke Outcome Measure; оценка исхода педиатрического инсульта;

SNP - single nucleotide polymorphism;

TOAST - Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment;

VIPS - Vascular effects of infection in Pediatric Stroke Study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов, В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины./ Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: «Н – Л», 2009. – 528 с.
2. Болдырев, А.А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина/ А.А. Болдырев // Биохимия. – 2009. – Т. 74, № 6. – С. 725-736.
3. Боровиков В.П. Statistica: искусство анализа данных на компьютере / В.П. Боровиков – 2-е издание. – СПб.: Питер, 2003. – 688с.
4. Волосовец, А.П. Инсульт головного мозга и инфаркт миокарда у детей: современный взгляд на проблему [Электронный ресурс]/ А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов // Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/961>.
5. Гельман, В.Я. Медицинская информатика: практикум / В.Я. Гельман. – СПб.: Питер, 2001. – 480с.
6. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / О.В.Шевченко, А.А. Свистунов, В.Б. Бородулин и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, № 1. - С. 83-87.
7. Генетические основы предрасположенности к акушерской и гинекологической патологии / Т.Э. Иващенко, О.Н. Беспалова, О.А. Тарасенко и др. // Молекулярная медицина. - 2007. – №3. – С. 19-26.
8. Гехт, А.Б. Постинсультная эпилепсия /А.Б. Гехт, Л.Б. Тлапшкова, А.В. Лебедева // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2000. - №9. – С.67-70.
9. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И Гусев., В.И. Скворцова / М.: Медицина, 2001. — 328 с.
10. Евтушенко, С.К. Гетерогенный ишемический инсульт у детей / С.К. Евтушенко // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 370. — С. 56-61.
11. Евтушенко, С.К. Метаболический (митохондриальный) инсульт у детей [Электронный ресурс] / С.К. Евтушенко // Международный неврологический

- журнал. – 2008. – 2(18) – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5220>.
12. Зорилова, И.В. Генетическая предрасположенность к инсульту: анализ мутаций в генах тромбофилических факторов / И.В. Зорилова, З.А. Суслина, С.Н. Иллариошкин // Мед. генетика. - 2005. - №4. – С. 190.
13. Изменчивость генетических маркеров протромботических нарушений у детей / М.В. Гомелля, С.Е. Большакова, Е.С. Филиппов и др. // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - № 8. – С. 2 - 5.
14. Инсульты у детей / В.П. Зыков, И.Б. Комарова, Е.Н. Дьяконова и др. / В кн. Федеральное руководство по детской неврологии; под ред. профессора Гузевой В.И. – Москва: ООО «МК», 2016. – С. 323 - 360.
15. Инсульты у детей и их причины / С.К. Евтушенко, О.С. Евтушенко, Ю.М. Перепечаенко и др. // Журнал неврологии и психиатрии. — 2003. — № 103. — Приложение №8 «Инсульт». — С. 30-35.
16. Казанчян, П.О. Врожденные деформации сонных артерий у детей / П.О. Казанчян, Е.А. Валиков, М.А. Лобов // Российский педиатрический журнал. – 2008. – № 6. – С. 17-21.
17. Калашникова, Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте: роль антифосфолипидных антител / Л.А. Калашникова // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2004. — Т. 10 (№4). — С. 8-12.
18. Корнюшина, Е.А. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией / Е.А. Корнюшина., М.С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. - 2008. - LVII, № 4. – С. 89-95.
19. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н.Бабич. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320с.
20. Литтл, Дж. Статистический анализ данных с пропусками / Дж. Литтл, Л. Рубин - М.: Финансы и статистика, 1990. – 336с.

21. Механизмы дисфункции сосудистого эндотелия у шахтеров / А.В. Екимовских, Ю.А. Чурляев, Н.Н. Епифанцева и др. // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - Том 28, № 3. – с. 28 – 34.
22. Множественные аномально расположенные хорды на верхушке левого желудочка — этиологический и патогенетический факторы ишемического инсульта у лиц молодого возраста / В.Г. Бабин, И.Н. Атаманчук, Г.М. Давиденко и др. // Лікарська справа. — 2004. — № 5 - 6. — С. 62-64.
23. Момот, А.П. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбозэмболических осложнений в онтогенезе» / А.П. Момот, Е.В. Ройтман, В.А. Елыкомов // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — № 3. — С. 30–78.
24. Момот, А.П. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии: методическое пособие для врачей. Под редакцией Момота А.П. Барнаулю - 2009. – 58с.
25. 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 и др.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. - № 9. – С. 13-20.
26. О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы: приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 29 сентября 2014 г. N 664н. [Электронный ресурс]. - г. Москва. – Режим доступа: <https://rg.ru/2014/12/12/mintrud-dok.html>
27. Острые цереброваскулярные катастрофы у больных артериальной гипертензией: молекулярно-генетические аспекты / М.А. Карпенко, Е.Г. Шацкая, В.Н. Солнцев и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2008. - №1. - С. 33 - 38.

28. Плаксина, А.Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / Анна Николаевна Плаксина: автореф дис. ... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 2011. – 27с.
29. Регистр лекарственных средств России® РЛС® [Электронный ресурс] / Гл. ред. Г.Л. Вышковского. – М: ВЕДАНТА 2016. – Режим доступа http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_394.htm,
http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_137.htm,
http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2631.htm.
30. Роач, Е.С. Сосудистые заболевания головного мозга и спинного мозга у детей и молодых взрослых / Е.С. Роач, Дж. Биллер // Новости медицины и фармации. – 2008. - № 260. – С. 7-23.
31. Смирнова, Ю.В. Нарушения мозгового кровообращения при патологической извитости внутренних сонных артерий у детей / Ю.В. Смирнова, Т.Э. Шульц // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 8-11.
32. Смутьска, Н.Е. Инсульты у детей: проблема своевременного диагноза / Н.Е. Смутьская // Экстренная медицина. – 2013. - № 4 (08). – С. 110-117.
33. Транзиторные ишемические атаки, дебютирующие в детском и молодом возрасте: факторы риска и подходы к терапии / О.А. Львова, Е.А. Орлова, И.В. Гаврилов и др. // Уральский медицинский журнал. – 2016. - № 4(137). – С. 35-40
34. Ультразвуковая доплерография в диагностике патологической извитости брахиоцефальных артерий при врожденной слабости соединительной ткани у детей / Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко, О.Л. Яворская и др. // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2005. – Т. 11. – С. 31. 34.
35. Устьянцева, И.М. Способ прогнозирования функционального исхода ишемического инсульта у лиц в возрасте до 50 лет / И.М. Устьянцева, Т.Л. Визило, И.А. Писарева /патент РФ на изобретение №:2312362, дата публикации: 10.07.2007

36. Фетальные тромбофилии и их роль в патогенезе плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, А.Д. Макацария., Е.В. Тимохина и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009. - № 6. - С. 5-10.
37. Фетисова, И.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / И.Н. Фетисова, А.С. Добролюбов, М.А. Липин // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 12–17.
38. Чучин, М.Ю. Диссекция сосудов шеи и головы как причина ишемического инсульта в детском возрасте / М.Ю. Чучин, Л.В. Ушакова, И.Б. Комарова // Педиатрия. – 2009. - Том 88, №5. – С. 22-27.
39. Шевченко, О.П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Олефриенко // Лаборатория. - 2002. - №1. - С. 3 - 7.
40. Шмелева, В.М. Оксидантный стресс – основа эндотелиальной дисфункции при гипергомоцистеинемии / В.М. Шмелева, А.А. Гуржий, Л.П. Рыбакова / Сборник материалов III Всерос. науч. конф. “Клиническая гемостазиология и реология в сердечно-сосудистой хирургии”. – М., 2007. – С. 262–263.
41. Шнайдер, Н.А. Детский инсульт [Электронный ресурс]. // Практическая ангиология 2007. - 3 (8). Режим доступа: <http://angiology.com.ua/cgi-bin/articles.pl/83.html?choice=view&art=83.html>.
42. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System / Н. Ау, Т. Benner, Е.М. Arsava [et al.] // Stroke. - 2007. - 38. - P. 2979 –2984.
43. A practical clinical definition of epilepsy / R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // Epilepsia. – 2014. - 55(4). – P. 475–482. doi: 10.1111 / epi.12550
44. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes / L.D. Boushey, S.A. Beresford, G.S. Omenn [et al.] // J.A.M.A. – 1995. - Vol. 274. – P. 1049 – 1057.

45. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity / I. Weisberg, P. Tran, B. Christensen [et al.] // *Mol Genet Metab.* - 1998. - Vol. 64. - P. 169 - 72.
46. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease / S.P. Miller, P.S. McQuillen, S. Hamrick [et al.] // *N Engl J Med.* - 2007. - Nov 357 (19). - P. 1928 - 38.
47. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke / C.K. Fox, H.C. Glass, S. Sidney [et al.] // *Ann Neurol.* - 2013. - 74(2). - P. 249-56.
48. Age-related variation in presenting signs of childhood arterial ischemic stroke / J.A. Zimmer, B.P. Garg, L.S. Williams [et al.] // *Pediatr Neurol.* - 2007. - 37. - P. 171 - 175.
49. Analysis of the 677 CT mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in different ethnic groups / R.F. Franco, A.G. Araujo, J.F. Guerreiro [et al.] // *Thromb Haemost.* - 1998. - 79 (1). - P. 119 -21.
50. Angiography - negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease/ S.M. Benseler, G. deVeber, C. Hawkins [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2005. - Vol.52(7). - P. 2159 - 67.
51. Antiplatelet Therapy: Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care [Электронный ресурс]/ 4th Edition 2012-2013. - Режим доступа: <http://www.strokebestpractices.ca/index.php/prevention-of-stroke/antiplatelet-therapy>.
52. Antithrombotic drug treatment of pediatric patients with ischemic stroke / U. Nowak-Gottl, R. Straeter, G. Sebire [et al.] // *Paediatric Drugs.* - 2003. - 5(3). - P. 167-175.
53. Antithrombotic therapy in children / P. Monagle, A. Chan, M.P. Massicotte [et al.] // *Chest* 2004. - 126 (3). - P. 645S-687S.
54. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest.* - 2008. - 133. - P. 887S - 968S.

55. Aphasia owing to subcortical brain infarcts in childhood / A. Gout, N. Seibel, C. Rouvière [et al.] // *J Child Neurol.* - 2005. - 20(12). - P. 1003 - 1008.
56. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism / Z.H. Xu, J.R. Jiao, R. Yang [et al.] // *J Int Med Res.* - 2012. - 40 (1). - P. 282 - 292.
57. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin. - antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients: a prospective follow-up study / R. Sträter, K. Kurnik, C. Heller [et al.] // *Stroke.* - 2001. - 32. - P. 2554–2558.
58. Aspirin unresponsiveness predicts thrombosis in high-risk pediatric patients after cardiac surgery / S. Emani, B. Trainor, D. Zurakowski [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Sep. - 148(3). - P. 810 - 4.
59. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment / D. Sibbing, S. Braun, S. Jawansky [et al.] // *Thromb Haemost.* - 2008. - Jan; 99 (1). - P. 121-126.
60. Association of ALOX5AP1 SG13S114T/A variant with ischemic stroke, stroke subtypes and aspirin resistance/ V. Sharma, S. Dadheech, S. Kaul [et al.] // *J Neurol Sci.* - 2013. - Aug 15, 331(1-2). - P. 108 - 13.
61. Balloon atrial septostomy is associated with preoperative stroke in neonates with transposition of the great arteries / P.S. McQuillen, S.E. Hamrick, M.J. Perez [et al.] // *Circulation.* - 2006. - Jan 17, 113(2). - P. 280 - 285.
62. Bernard, T.J. The roles of anatomic factors, thrombophilia, and antithrombotic therapies in childhood-onset arterial ischemic stroke / T.J. Bernard, M.J. Manco-Johnson, N.A. Goldenberg // *Thromb Res.* - 2011. - January 127(1). - P. 6–12.
63. Bernstein, A.L. Hemiplegic migraine and moyamoya disease / A.L. Bernstein // *J Dis Child.* - 1993 Jul. - 147 (7). - P. 718-719.
64. Buck, M.L. Clopidogrel for Platelet Inhibition in Pediatric Patients [Электронный ресурс] / M.L. Buck. - Режим доступа: <http://www.medscape.com/viewarticle/723239>.

65. Burak, C.R. The use of enoxaparin in children with acute, nonhemorrhagic ischemic stroke / C.R. Burak, M.D. Bowen, T.F. Barron // *Pediatric Neurology*. – 2003. - vol. 29 (4). – P. 295–298.
66. Camilo, O. Seizures and epilepsy after ischemic stroke / O. Camilo, L.B Goldstein // *Stroke*. - 2004. – 35. – P. 1769-1775.
67. Candidate Gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls / P. Miller Steven, W. Yvonne, J. Lee [et al.] // *Stroke*. - 2006. - 37. - P. 2678.
68. Carlin, T.M. Stroke in children / T.M. Carlin, A. Chanmugam // *Emergency Medicine Clinics of North America*. - 2002. - Vol. 20 (3). - P. 1079 - 1100.
69. Cattaneo, M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis / M. Cattaneo // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 81. – P. 165–176.
70. Cerebrovascular arteriopathy (arteriosclerosis) and ischemic childhood stroke / S.R. Daniels, S. Bates, R.R. Lukin [et al.] // *Stroke*. – 1982. – 13. – 360-365.
71. Cerebrovascular Disease in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management. / K.J. Bowers, G.A. deVeber, D.M. Ferriero [et al.] // *Journal of Child Neurology*. - 2011. - 26(9). - P. 1074 - 1100.
72. Chabrier, S. Antithrombotic medications and childhood stroke / S. Chabrier, M. Kossorotoff, S. Darteyre // *Presse Med.* – 2013. – 42 (9). – P. 1259 - 1266.
73. Chao, K. Headaches in children with moyamoya disease: does revascularization help? / K. Chao, G.K. Steinberg // *World Neurosurg.* – 2013. - Nov; 80(5). - P. 512-513.
74. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation./ R. Askalan, S. Laughlin, S. Mayank [et al.] // *Stroke*. - 2001. - 32. - P. 1257-1262.
75. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study / A.A. Mallick, V. Ganesan, F.J. Kirkham [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2014. - Jan. - 13(1). - P. 35 - 43.
76. Childhood stroke following varicella infection / A.L. Tiah, E. Phelan, J. McMenamini[et al.] // *Ir Med J.* - 2004 Apr. - 97(4). - P. 120-121.

77. Childhood strokes: epidemiology, clinical features and risk factors / S. Bibi, S.Y.H. Gilani, S.R. Ali Shah [et al.] // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. - 2011. - 23(2). - P. 69-71.
78. Ciccone, S. Ischemic Stroke in Infants and Children: Practical Management in Emergency [Электронный ресурс] / S. Ciccone, M. Cappella, C. Borgna-Pignatti // *Stroke Research and Treatment*. - 2011. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/736965>.
79. Circadian and seasonal variation of migraine attacks in children / S. Soriani, E. Fiumana, R. Manfredini [et al.] // *Headache* 2006. - 46. - P. 1571-1574.
80. Classification and Diagnosis Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgia and Facial Pain: Headache Classification Committee of the International Headache Society. Second edition // *Cefalalgia*. - 2004. - 24, 1. - P. 1-96.
81. Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke / V. Ganesan, M. Prengler, A. Wade [et al.] // *Circulation*. - 2006. - 114. - P. 2170-2177.
82. Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease / A.J. Block, P.S. McQuillen, V. Chau [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. - 2010 Sep. - 140(3). - P. 550 - 7.
83. Clopidogrel use in children / Y. Finkelstein, L. Nurmohamed, M. Avner [et al.] // *J Pediatr*. - 2005. - 147. - P. 657 - 661.
84. Concurrent validity and reliability of retrospective scoring of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale/ L.A. Beslow, S.E. Kasner, S.E. Smith [et al.] // *Stroke*. - 2012 Feb. - 43(2). - P. 341-5.
85. Critical analysis of the international classification of headache disorders diagnostic criteria (ICHD I-1988 and ICHD II-2004) for migraine in children and adolescents / M.M.Lima, N.A. Padula, L.C. Santos [et al.] // *Cephalalgia*. -2005. - 25. - P. 1042-1047.
86. Cryptogenic stroke in children: possible role of patent foramen ovale / A. Agnetti, N. Carano, E. Sani [et al.] // *Neuropediatrics*. - 2006. - 37. - P. 53-56.

87. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke / M.F. Rafay, A.M. Pontigon, J. Chiang [et al.] // *Stroke*. – 2009. – 40(1). – P. 58–64.
88. Delayed recognition of initial stroke in children need for increased awareness / J. Srinivasan, S.P. Miller, T.G. Phan [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – 124(2). – P. 227–234.
89. Diagnosis of perinatal stroke: definitions, differential diagnosis and registration / P. Govaert, L. Ramenghi, R. Taal [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2009 Oct. – 98(10). – P. 1556-67.
90. Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children: primary results of the platelet inhibition in children on clopidogrel (PICOLO) Trial // *Circulation*. – 2008. – 117. – P. 553 - 559.
91. Early clinical characteristics according to developmental stage in children with definite moyamoya disease / Y.O. Kim, S.P. Joo, B.R. Seo [et al.] // *Brain Dev.* – 2013. – Jun; 35(6). P. 569-574.
92. Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke / B.J. Delsing, C.E. Catsman-Berrevoets, I.M. Appel [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2001. – 24(4). – P. 283–289.
93. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases / M. Giroud, P. Gras, H. Fayolle [et al.] // *Epilepsia*. – 1994. – 35 – P. 959-964.
94. Early-onset seizures are correlated with late-onset seizures in children with arterial ischemic stroke/ C.J. Hsu, W.C. Weng, S.S. Peng [et al.] // *Stroke*. – 2014. – 45(4). – P. 1161-1163.
95. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production / X. Zhang, H. Li, H. Jin [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2000. – Vol. 279 (4). – P. 671–678.
96. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial / A. Wiegman, B.A. Hutten, E. de Groot [et al.] // *JAMA*. – 2004. – 292. – P. 331-337.

97. Eleftheriou, D. Treatment strategies for childhood stroke / D. Eleftheriou, V. Ganesan // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2008. - vol. 9, no. 17. - P. 2955–2967.
98. Emergence of the primary pediatric stroke center: impact of the thrombolysis in pediatric stroke trial / T.J. Bernard, M.J. Rivkin, K. Scholz [et al.] // *Stroke*. – 2014. - Jul. - 45(7). P. 2018 - 2023.
99. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke / J. Wanigasinghe, S.M. Reid, M.T. Mackay [et al.] // *Dev Med Child Neurol*. – 2010. - 52(11). - P. 1021-1027.
100. Epileptic seizures following ischaemic cerebral infarction. Clinical picture, CT findings and prognosis / C.R. Hornig, T. Buttner, A. Hufnagel [et al.] // *Eur Arch Psychiat Neurol Sci*. – 1990. - 239(6). – P. 379-383.
101. Evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society / N.K. Hills, S.C. Johnston, S. Sidney [et al.] // *Neurology*. - 2000. - 55(5). - P. 616 – 623.
102. Evaluation of aspirin response by Multiplate whole blood aggregometry and light transmission aggregometry / S.B. Pedersen, E.L. Grove, H.L. Nielsen [et al.] // *Platelets*. – 2009. - Sep; 20(6). –P. 415-20.
103. Fullerton, H.J. Geographic variation in stroke mortality in US children / H.J. Fullerton, J.S. Elkins, S.C. Jonston // *Stroke*. – 2004. – 35. – P. 1570-1573.
104. Gabis, L.V. Time Lag to Diagnosis of Stroke in Children. / L.V. Gabis, R. Yangala, N.J. Lenn // *Pediatrics*. 2002. - 110(5). - P. 924 - 928.
105. Ganesan, V. Stroke and cerebrovascular disease in childhood / V. Ganesan, F. Kirkham - Mac Keith Press. – 2011. – P. 27–83.
106. Golomb, M.R. Stroke: TOAST to CASCADE - a childhood stroke classification system / M.R. Golomb // *Nat Rev Neurol*. – 2012. - Mar 6. - 8(4). – P. 184-185.

107. Headache prevalence and related symptoms, family history and treatment habits in a representative population of children in alba Italy / C. Cavestro, F. Montrucchio, P. Benci [et al.] // *Pediatr Neurol.* - 2014 Sep, 51(3). P. 348 - 53.
108. Headache associated with moyamoya disease: a case story and literature review / V. Zach, D. Bezov, R.B. Lipton [et al.] // *J Headache Pain.* - 2010 Feb. - 11(1). P. 79-82.
109. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein / A. Udas, E. B. Williams, S. Butenas [et al.] // *C. J. Biol. Chem.* - 2001. - Vol. 276. - P. 4389 - 97.
110. Homocysteine-lowering therapy and risk of recurrent stroke, myocardial infarction and death: the impact of age in the VISP trial / A. Towfighi, B. Arshi, D. Markovic [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* - 2014. - 37(4). - P. 263-7.
111. Hyperhomocysteinemia – a risk factor for ischemic stroke in children / I.M. Van Beynum, J.A.M. Smeitink, M. den Heijer [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 99. – P. 2070–2072.
112. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis / C. Cantu, E. Alonso, A. Jara[et al.] // *Stroke.* – 2004. – 35. – P. 1790 –1794.
113. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observation studies / G. Young, M. Albisetti, M. Bonduel [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol.118. – P. 1373-1382.
114. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta - analysis of observational studies / G. Kenet, L.K. Lütkehoff, M. Albisetti [et al.] // *Circulation.* - 2010. - 121. - P. 1838 - 1847.
115. Increased anticardiolipin antibody IgG titers do predict recurrent stroke or TIA in children / S. Lanthier, F.J. Kirkham, L.G. Mitchell [et al.] // *Neurology.* - 2004. - 62. - P. 194 –200.
116. Influence of combined methionine synthase (MTR 2756A>G) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677 C>T) polymorphisms to plasma

homocysteine levels in Korean patients with ischemic stroke/ O.J. Kim, S.P. Hong, J.Y. Ahn [et al.] // *Yonsei Med J.* - 2007. - 48 (2). - P. 201 - 9.

117. Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack, or migraine / D.C. Herak , M.R. Antolic , J.L. Krleza [et al.] .] // *Pediatrics.* - 2009 Apr. - 123(4). - P. e653-60.

118. Inherited Thrombophilia As A Risk Factor For Transient Ischemic Attack In Children / O.A. Lvova, V.V. Gusev, M.Y. Lukashchuk [et al.] // *Cerebrovascular Disease.* - 2014. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. 674-675.

119. Interactions between the MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations in ischaemic stroke / Z. Szolnoki, F. Somogyvári, M. Szabó [et al.] // *Ideggyogy Sz.* – 2006. – Vol. 59 (3-4). – P. 107–112.

120. Interrater reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a multicenter study/ R.N. Ichord, R. Bastian, L. Abraham [et al.] // *Stroke.* - 2011 Mar. - 42(3). - P. 613-7.

121. Intra-arterial thrombolysis for the treatment of perioperative childhood cardioembolic stroke / A. Gruber, C. Nasel, W. Lang [et al.] // *Neurology.* – 2000. - vol. 54, no. 8. – P. 1684–1686.

122. Intra-arterial thrombolysis of complete deep cerebral venous thrombosis / M. Liebetrau, T.E. Mayer, R. Bruning [et al.] // *Neurology.* – 2004. – 63. – P. 2444 – 2445.

123. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke/ V. Ganesan, M. Prengler, M. McShane [et al.] // *Annals of Neurology.* - 2003. - 53. - P. 167–173.

124. Ischemic perinatal stroke: summary of workshop sponsored by The National Institute Of Child Health Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke / T.N. Raju, K.B. Nelson, D. Ferriero [et al.] // *Pediatrics.* – 2007. – 120. – P. 609-616.

125. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations / N.T. Rotta, J. Ranzan [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr.* - 2006. - 60. - P. 959 - 63.

126. Jordan, L.C. Assessment and treatment of stroke in children / L.C. Jordan // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2008. - vol. 10, no. 6. – P. 399–409.
127. Kawabori, M. Effective Surgical Revascularization Improves Cerebral Hemodynamics and Resolves Headache in Pediatric Moyamoya Disease / M. Kawabori, S. Kuroda, N. Nakayama // *World Neurosurgery* November. – 2013. - Vol. 80, Issue 5. - P. 612-619.
128. Khong, T. Placental vascular development and neonatal outcome / T. Khong // *Seminars in Neonatology*. – 2004. – Vol.9, №4. – P. 255-263.
129. Kirkham, F.J. Is there a genetic basis for pediatric stroke? / F.J. Kirkham // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2003. - Dec; 15(6). – P. 547-58.
130. Kocaman, C. Etiological analysis of presumed perinatal stroke / C. Kocaman, Y. Yilmaz // *Brain Dev.* - 2012 Feb. - 34(2). - P. 133-139.
131. Kopyta, I. Post-stroke epilepsy in Polish paediatric patients / I. Kopyta, B. Sarecka-Hujar, M. Skrzypek // *Dev Med Child Neurol.* – 2015. - 57(9). - P. 821-828.
132. Kröner-Herwig, B. Headache in children and adolescents: Epidemiology, biopsychosocial correlates, and psychological treatment approaches / B. Kröner-Herwig // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. - 2014. - Aug; 57(8). P. 928-934.
133. Kurihara, T. Headache, Neck Pain, and Stroke as Characteristic Manifestations of the Cerebral Artery Dissection / T. Kurihara // *The Japanese Society of Internal Medicine*. - 2007. - 4. - P. 257 – 258.
134. Landman, L.G. Homocystein / L.G. Landman, D.E.C. Cole // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 1999. – Vol. 36. – P. 365–406.
135. Lin, J. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a metaanalysis / J. Lin, P. August // *Obstet Gynecol.* – 2005. – 105. – P. 182-192.
136. Lo, W. Pediatric stroke in the United States and the impact of risk factors / W. Lo, J. Stephens, S. Fernandez // *J Child Neurol.* – 2009. – 24. – P. 194 – 203.

137. Long-term prognosis of children with cerebrovascular disease / M. Kurihara, M. Yoshihashi, H. Fujita [et al.] // *No To Hattatsu*. – 2015. - 47(1). – P. 37-42.
138. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children / M. Wang, T. Hays, V. Balasa [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol*. – 2003. – 25. - P. 379-386.
139. Luhman, H.J. Ischemia and lesion induced imbalances in cortical function / H.J. Luhman // *Prog Neurobiol*. – 1996. – 48. – P. 131-66.
140. Lynch, J.K. Cerebrovascular disorders in children / J.K. Lynch // *Curr Neurol Neurosci Rep*. - 2004 Mar. - 4(2). - P. 129-138.
141. Male predominans in childhood ischemic stroke: Findings from The International Pediatric Stroke Study / M.R. Golomb, H.J. Fullerton, U. Nowak-Gottl [et al.] // *Stroke*. – 2009. – 40. – 52-57.
142. Masri, A. Clinical presentation, etiology, and outcome of stroke in children: A hospital-based study / A. Masri, I. Al-Ammouri // *Brain Dev*. – 2016. -38(2). - P. 204-208.
143. Matsushima, Y. *Neurological Surgery* / Y. Matsushima. Philadelphia: Saunders WB, 1996. - Vol. 2. Chapt. 49. – P. 1202—1223.
144. McGlennan, C. Delays in investigation and management of acute arterial ischaemic stroke in children / C. McGlennan, V. Ganesan // *Dev Med Child Neurol*. - 2008 Jul. - 50(7). - P. 537-40.
145. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and childhood stroke / D.C. Morita, A. Donaldson, R.J. Butterfield [et al.] // *Pediatr Neurol*. - 2009 Oct. - 41(4). - P. 247-249.
146. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with ischemic and hemorrhagic stroke: Dual effect of MTHFR polymorphisms C677T and A1298C / A. Sazci, E. Ergul, N. Tuncer [et al.] // *Brain Res. Bull*. – 2006. – Vol. 71 (1-3). – P. 45–50.
147. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study / C. Tzourio, L. Benslamia, B. Guillon [et al.] // *Neurology*. – 2002. – 59. – P. 435–437.

148. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: an important cause of stroke in young people / J.A. Goodfellow, K. Dani, W. Stewart [et al.] // *Postgrad Med J.* - 2012 Jun. - 88(1040). - P. 326-34.
149. Moore, J.H. Pharmacogenetics and molecular medicine: "so close and yet so far" / J.H. Moore, J. Hwa // *Curr Mol Med.* - 2014. - 14(7). - P. 803-4.
150. Morais, N.M. Predictors of Epilepsy in Children With Cerebrovascular Disease / N.M. Morais, J. Ranzan, R.S. Riesgo // *J Child Neurol.* – 2013. - 28(11). – P. 1387-1391.
151. Moyamoya disease presented as a case of hemiplegic migraine / M.R. Siddiqui, S.U. Khan, M.A. Hoque [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2010. - Nov 12. – P. 56-64.
152. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. The management of sickle cell disease [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf.
153. Natural history, prognosis and lipid abnormalities of idiopathic ischemic childhood stroke / H. Abram, L. Knepper, V. Warty [et al.] // *J Child Neurol.* - 1996. - Vol. 11. - P. 276-282.
154. Nelson, K.B. Stroke in newborn infants / K.B. Nelson, J.K. Lynch // *Lancet Neurol.* -2004. - 3. - P. 150–158
155. Neurological complications of Fabry disease / I. Vastagh, T. Constantin, A. Kéri [et al.] // *Ideggyogy Sz.* - 2011 Jan 30. - 64(1-2). - P. 29-35.
156. Ng, J. Expert opinion on emerging drugs in childhood arterial ischemic stroke/ J. Ng, V. Ganesan // *Expert Opin. Emerging Drugs.* – 2011. - 16(2). - P. 363-372.
157. Outcome after ischaemic stroke in childhood / V. Ganesan, A. Hogan, N. Shack [et al.] // *Developmental Medicine and Child Neurology.* – 2000. - 42. - P. 455–461.
158. Paradoxical emboli in children and young adults: role of atrial septal defect and patent foramen ovale device closure / P.J. Bartz, F.Cetta, A.K. Cabalka [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* - 2006. - 81. - P. 615– 618.

159. Pavlakis, S.G. Arterial ischemic stroke: common risk factors in newborns and children / S.G. Pavlakis, K. Levinson // *Stroke*. - 2009. - 40. - P. 79-81.
160. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study / R. Tuckuviene, A.L. Christensen, J. Helgestad [et al.] // *J Pediatr*. - 2011 Oct. - 159(4). - P. 663-669.
161. Pediatric victims of unexplained stroke and their families: familial lipid and lipoprotein abnormalities / C.J. Glueck, S.R. Daniels, S. Bates [et al.] // *Pediatrics*. - 1982. - 69. - P. 308-316.
162. Pediatric stroke outcome measure: predictor of multiple impairments in childhood stroke / W. Lo, A.L. Gordon, C. Hajek [et al.] // *J Child Neurol*. - 2013 Jun 11. - 29(7). - P. 887-894.
163. Petit, C.J. Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy / C.J. Petit, J.J. Rome, G. Wernovsky // *Circulation*. - 2009. - Feb 10, 119(5). - P. 709 - 716.
164. Placental pathology in neonatal stroke / J. Elbers, S. Viero, D. MacGregor [et al.] // *Pediatrics*. - 2011 Mar. - 127(3). - P. e722-779.
165. Plasminogen activator inhibitor - 1 - 675 4G/5G and methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in young acute myocardial infarction and juvenile ischemic stroke / G. Bivona, C. Bellia, S. Cammarieri [et al.] // *Res. J. Biol. Sci*. - 2001. - 3 (11). - P. 1341 - 3. нельзя
166. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors-a long-term prospective controlled study Akershus Stroke Study / M.I. Lossius, O.M. Ronning, G.D. Slapo [et al.] // *Epilepsia*. - 2005. - 46(8). - P. 1246-1251.
167. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society / D. Hirtz, S. Ashwal, A. Berg [et al.] // *Neurology*. - 2000. - 55(5). - P. 616-623.
168. Prediction of Genetic Risk for Hypertension / H. Izawa, Y. Yamada, T. Okada [et al.] // *Hypertension*. - 2003. - V. 41. - P. 1035 - 1040.

169. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study / C. Amlie-Lefond, T.J. Bernard, G. Sebire [et al.] // *Circulation*. – 2009. - 119. - P. 1417-1423
170. Presumed perinatal ischemic stroke: vascular classification predicts outcomes / A. Kirton, G. DeVeber, A.M. Pontigon [et al.] // *Ann Neurol*. - 2008 Apr. - 63(4). - P. 436-43.
171. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies / I. Abu-Arafen, S. Razak, B. Sivaraman [et al.] // *Dev Med Child Neurol*. – 2010. – 52. – P. 1088-1097.
172. Primary central nervous system vasculitis in children / S.M. Benseler, E. Silverman, R.I. Aviv [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 2006. - 54. - P. 1291–7.
173. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long-term follow-up study / E.L. De Schryver, L.J. Kappelle, A. Jennekens-Schinkel [et al.] // *Dev Med Child Neurol*. - 2000 May. - 42(5). - P. 313-318.
174. Progressive Derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke / W.D. Heiss, M. Huber, G.R. Fink [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab*. - 1992. – 12. – P. 193-203.
175. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood – a 5-year follow-up study / R. Sträter, S. Becker, A. von Eckardstein [et al.] // *Lancet*. – 2002. - 360. – P. 1540–1545.
176. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels / D.S. Wald, L. Bishop, N.J. Wald [et al.] // *Arch. Intern. Med*. –2001. – Vol. 161, No. 5. – P. 695–700.
177. Rapid evaluation of platelet function using the Multiplate® Analyzer / M. Würtz, A.M. Hvas, K.H. Christensen [et al.] // *Platelets*. – 2014. - 25(8). – P. 628-633.
178. Recent trauma and acute infection as risk factors for childhood arterial ischemic stroke / N.K. Hills, S.C. Johnston, S. Sidney [et al.] // *Ann Neurol*. - 2012 Dec. - 72(6). - P. 850 - 8.

179. Recent understanding on diagnosis and management of central nervous system vasculitis in children / L. Iannetti, R. Zito, S. Bruschi [et al.] // *Clin Dev Immunol.* - 2012. - P. 698-707.
180. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis / M.J. Manco-Johnson, E.F. Grabowski, M. Hellgreen [et al.] // *Thromb Haemost.* - 2002. - 88. - P. 157-158.
181. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke / J.K. Lynch, D.G. Hirtz, G. DeVeber [et al.] // *Pediatrics.* - 2002. - Vol. 109, January. - P. 11-21.
182. Risk factors for arterial ischemic stroke in children / F.J. Kirkham, M. Prengler, D.K. Hewes [et al.] // *J Child Neurol.* - 2000. - Vol. 15. - P. 299-307.
183. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging / H.J. Fullerton, Y.W. Wu, S. Sidney [et al.] // *Pediatrics.* - 2007. - 119. - P. 495 - 501.
184. Risk of stroke in children: Ethnic and gender disparities / H.J. Fullerton, Y.W. Wu, S. Zhao [et al.] // *Neurology* 2003. - Vol. 61 (2) July 22. - P. 23-31.
185. Roach, E.S. Pediatric Stroke and Cerebrovascular disorders / E.S. Roach, W.D. Lo, G.L. Heyer - New York: Demos Medical Publishing, 2012. - 352 P.
186. Rosenquist, T.H. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid / T.H. Rosenquist // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 1996. - V. 93 (26). - P. 152 - 153.
187. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children / A.A. Gupta, M. Leaker, M. Andrew [et al.] // *J Pediatr.* - 2001. - 139. - P. 682- 688.
188. Sanchette, P. Stroke and central nervous system infections / P. Sanchette // *J Indian Med Assoc.* - 2009. - 107(6). - P. 372-7.

189. Scher, M.S. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations / M.S. Scher, M. Wiznitzer, B.A. Bangert // *ClinPerinatol.* – 2002. – 29. – P. 693 - 724.
190. Scott, R.M., Smith E.R. Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome / R.M. Scott, E.R. Smith // *N Engl J Med.* – 2009. – 360. – P. 1226-1237.
191. Seizures are common in the acute setting of childhood stroke: a population-based study / M.A. Chadehumbe, P. Khatri, J.C. Khoury [et al.] // *J. Child. Neurol.* - 2009. - 24(1). - P. 9–12.
192. Seizures as a presenting symptom of acute arterial ischemic stroke in childhood / N.S. Abend, L.A. Beslow, S.E. Smith [et al.] // *J. Pediatr.* - 2011. - 159(3). - P. 479–483.
193. Seizures in childhood ischemic stroke in Taiwan / J.C. Lee, K.L. Lin, H.S. Wang [et al.] // *Brain Dev.* - 2009. - 31. - P. 294–299.
194. Seizures in acute childhood stroke / R.K. Singh, N. Zecavati, J. Singh [et al.] // *J Pediatr.* – 2012. - 160(2). – P. 291-296.
195. Shamir, R. Therapeutic approach to childhood hypercholesterolemia / R. Shamir, J.E. Feig, E.A. Fisher // *Pediatr Endocrinol Rev.* – 2007. – 5. – P. 649 – 655.
196. Steinlin, M. Long-term follow-up after stroke in childhood / M. Steinlin, K. Roellin, G. Schroth // *Eur J Pediatr.* - 2004 Apr. - 163(4-5). - P. 245-250.
197. Stroemer, R.P. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats / R.P. Stroemer, T.A. Kent, C.E. Hulsebosch // *Stroke.* – 1995. – 26. – P. 2135-2144.
198. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome / S. Launthier, L. Carmant, M. David [et al.] // *Neurology.* - 2000. - Vol. 54. - P. 371-378.
199. Stroke recurrence in children with congenital heart disease / L. Rodan, B.W. McCrindle, C. Manlhiot [et al.] // *Ann Neurol.* – 2012. – Jul, 72(1). - P. 103 - 111.

200. Study of MTHFR and MS polymorphisms as risk factors for NTD in the Italian population / P. De Marco, M.G. Calevo, A. Moroni [et al.] // *J Hum Genet.* - 2002. - 47(6). - P. 319 - 24.
201. Temporal trends in the incidence and case fatality of stroke in children and adolescents / D. Kleindorfer, J. Khoury, B. Kissela [et al.] // *J Child Neurol.* - 2006. - 21. - P. 415 - 418.
202. Testai, F.D. Inherited metabolic disorders and stroke (part 2): homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders / F.D. Testai, P.B. Gorelick // *Arch Neurol.* - 2010 Feb. - 67(2). - P. 148-153.
203. Tham, E.H. Factors predictive of outcome in childhood stroke in an Asian population / E.H. Tham, S.K. Tay, P.S. Low // *Ann. Acad. Med. Singapore.* - 2009. - 38(10). - P. 876-881.
204. The clinical utility of Multiplate analyser measurement in platelet function testing following stroke and transient ischaemic attack / G.S. Mannu, A. Macartney, J.R. Lambert [et al.] // *Eur J Haematol.* - 2014. - Jun 30. - P. 12-14.
205. The Pediatric Stroke Outcome Measure: A Validation and Reliability Study / L. Kitchen, R. Westmacott, S. Friefeld [et al.] // *J Child Neurol.* 2014 Nov. - 29(11). - P. 1524-1530.
206. The Pediatric Stroke Working Group «Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation» [Электронный ресурс] / V. Ganesan, K. Chong, J. Evans [et al.]. - Режим доступа: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke_guidelines.pdf.
207. The Risks and Safety of Clopidogrel in Pediatric Arterial Ischemic Stroke / T. Soman, F. Rafay, S. Hune [et al.] // *Stroke.* - 2006. - 37. - P. 1120-1122.
208. The T allele of the 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an increased risk of ischemic stroke in Polish children / I. Zak, B. Sarecka - Hujar, I. Kopyta [et al.] // *J Child Neurol.* - 2009. - Vol.24, №10. - P. 1262 - 1267.

209. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study / D. Dix, M. Andrew, V. Marzinotto [et al.] // *Pediatrics*. – 2000. - vol. 136, no. 4. - P. 439–445.
210. The vascular effects of infection in Pediatric Stroke (VIPS) Study / H.J. Fullerton, M.S. Elkind, A.J. Barkovich [et al.] // *J Child Neurol*. - 2011 Sep. - 26(9). - P. 1101 - 1110.
211. Third - trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia / A. Many, R. Elad, Y. Yaron [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2002. - 99. – P. 684-687.
212. Thirumalai, S.S. Successful treatment for stroke in a child using recombinant tissue plasminogen activator / S.S. Thirumalai, R.A. Shubin // *Journal of Child Neurology*. - 2000. - vol. 15, no. 8. - P. 558-561.
213. Thrombolysis for ischemic stroke in children: data from the nationwide inpatient sample / N. Janjua, A. Nasar, J.K. Lynch [et al.] // *Stroke*. – 2007. – 38. – P. 1850–1854.
214. Thrombolysis in acute childhood stroke: design and challenges of the thrombolysis in pediatric stroke clinical trial / C. Amlie-Lefond, A.K. Chan, A. Kirton [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2009. - 32(4). – P. 279 - 286.
215. Thrombotic Vasculopathy in the Placenta: A Thrombophilic Connection Between Pregnancy Complications and Neonatal Thrombosis? / M.J. Leistra, A. Timmer, F. van Spronsen [et al.] // *Placenta*. – 2004. – Vol. 25, №1. – P. S102-S105.
216. Towards a Consensus-Based Classification of Childhood Arterial Ischemic Stroke / T.J. Bernard, M.J. Manco-Johnson, W. Lo [et al.] // *Stroke*. – 2012. – 43. - P. 371 - 377.
217. Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study / C. Amlie-Lefond, G. deVeber, A.K. Chan [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2009. - vol. 8, no. 6. – P. 530 – 536.
218. Welch, G. Homocysteine and atherothrombosis / G. Welch, J. Loscalzo // *N.Engl. J. Med*. – 1998. – Vol. 338 (15). – P. 1042–1050.

219. Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young «Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young // *Stroke*. - 2008. - 39. - P. 2644 - 2691.
220. Younger gestational age is associated with worse neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy / D. Goff, X. Luan, M. Gerdes [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2012. – Mar, 143(3). - P. 535 - 542.
221. Zhang, G. Gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in Chinese patients with occlusive coronary artery or cerebral vascular diseases / G. Zhang, C. Dai // *Thromb Res.* – 2001. - 104(3). – P. 187 - 195.