

Статья поступила в редакцию 20.03.2022 г.

Анмут С.Я., Белоусова Т.В., Плюшкин В.А., Ганина Н.В., Анмут В.С.
Новосибирский государственный медицинский университет,
Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
г. Новосибирск, Россия

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА КАК ФАКТОР РИСКА ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Цель исследования – на основе опыта одного центра (клиники педиатрии ГБУЗ НСО «ГНОКБ», г. Новосибирск) оценить роль нарушений системы гемостаза в развитии церебральных инсультов у детей.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное неконтролируемое нерандомизированное исследование, включающее 38 детей с ишемическим инсультом (ИИ) – 89,5 % и геморрагическим инсультом (ГИ) – 10,5 % в возрасте от 2 месяцев до 15 лет. Всем пациентам проведена нейровизуализация, клинический, биохимический анализ крови, оценка параметров гемостаза, исследование полиморфизма генов системы гемостаза методом ПЦР. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc) с использованием непараметрических методов статистики.

Результаты. Соотношение случаев ГИ и ИИ варьировало от 1 : 1 (в группе детей до 1 года жизни) до 1 : 20 (в группе детей старше 7 лет). Основное заболевание/состояние, которое можно рассматривать как единственный фактор риска развития инсульта, выявлено у 34,2 % детей. Ни у кого из пациентов в стандартных тестах системы гемостаза не были выявлены нарушения, которые могли бы послужить причиной инсульта и определять характер его течения. При молекулярно-генетическом исследовании чаще всего встречалось гомозиготное носительство полиморфного варианта генов PAI-1 (54,3 %) и FXII (44,5 %). У всех детей с выявленными протромбогенными мутациями имело место сочетание минимум 2-х разных полиморфизмов.

Заключение. Полученные результаты важны для разработки оптимальной системы оказания помощи детям с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) от момента появления первых клинических симптомов до перевода на этап реабилитации.

Ключевые слова: геморрагический инсульт; инсульт у детей; ишемический инсульт; острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у детей

Anmut S.Ya., Belousova T.V., Plyushkin V.A., Ganina N.V., Anmut V.S.

Novosibirsk State Medical University,
Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia

DISORDERS IN THE HEMOSTASIS SYSTEM AS A RISK FACTOR IN ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENTS IN CHILDREN

Purpose of the study – the purpose of the study is to evaluate the role of hemostasis system disorders in the development of cerebral strokes in children basing on the experience of Novosibirsk State Regional Clinical Hospital.

Materials and methods. A single-center retrospective non-controlled non-randomized study was conducted. The study included 38 children with ischemic stroke (IS) – 89.5 % and hemorrhagic stroke (HS) – 10.5 %, aged from 2 months to 15 years. All patients underwent neuroimaging, clinical and biochemical blood tests, evaluation of hemostasis parameters and hemostasis system gene polymorphism identification by PCR method. Statistical data was processed using Statistica 6.0 software package (StatSoft, Inc) with nonparametric statistical methods.

Results. The ratio of cases of HS and IS varied from 1 : 1 (in the group of children under 1 y.o.) to 1 : 20 (in the group older than 7 years). The main disease/condition that can be considered as the only risk factor for stroke was found in 34.2 % of children. No patients showed disorders that could cause a stroke and determine the nature of its course in the standard hemostasis system tests. In molecular genetic studies, homozygous carriage of the polymorphic variant of the PAI-1 (54.3 %) and FXII (44.5 %) genes was most common. All children with identified prothrombogenic mutations had a combination of at least 2 different polymorphisms.

Conclusion. The obtained results are important for the development of optimal care systems for children with stroke from the first clinical symptoms to the rehabilitation stage.

Key words: hemorrhagic stroke; stroke in children; ischemic stroke; cerebrovascular accidents (CVA) in children

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в детском возрасте, несмотря на их редкость, имеют возрастные особенности с точки зрения факторов риска, этиопатогенеза, клинических проявлений и терапевтических подходов. Данные современной литературы и реальная клини-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2022-2-4-10



JMGILW

Анмут С.Я., Белоусова Т.В., Плюшкин В.А., Ганина Н.В., Анмут В.С. Нарушения в системе гемостаза как фактор риска при острых нарушениях мозгового кровообращения у детей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №2(89). С. 4-10.



ческая практика свидетельствуют о том, что церебральный инсульт в детском и подростковом возрасте относится к категории актуальных мультидисциплинарных проблем как в России, так и в других странах мира [1]. В последнее время возросла информированность педиатров о возможности развития инсульта у детей, стали доступными современные методы визуализации, но, к сожалению, до сих пор стерты формы ОНМК далеко не всегда диагностируются вовремя. Причинами несвоевременной диагностики являются редкость цереброваскулярных событий у детей, а также множественность и разнообразие факторов риска их развития. Клинические симптомы ОНМК неспецифичны, особенно у пациентов раннего возраста, общепринятые оценочные шкалы не разработаны. В то же время, ранняя диагностика инсультов у детей имеет важное значение, поскольку существенно влияет на смертность, хроническую заболеваемость и инвалидизацию в педиатрической популяции. В качестве наиболее неблагоприятных исходов указывают эпилепсию, гемиплегию, нарушения слуха и речи [2].

Согласно определению ВОЗ (1995), инсульт — это клиническое состояние, связанное с быстро развивающимся общим или очаговым нарушением цереброваскулярных функций [3]. В определение инсульта, предложенного экспертами ВОЗ, не входит субарахноидальное кровоизлияние, если оно не нарушает функции головного мозга, однако некоторые исследователи расценивают субарахноидальное кровоизлияние как подтип геморрагического инсульта (ГИ).

В отличие от взрослых пациентов, у которых преобладает ишемический инсульт (ИИ), у детей частота развития ИИ и геморрагического инсульта (ГИ) приблизительно одинакова [4, 5]. Популяционные исследования, выполненные в различных странах, свидетельствуют о существенных вариациях в показателях заболеваемости ОНМК. Показатели ежегодной заболеваемости инсультом у взрослых в Европе составляют 175-500 случаев на 100000 населения, тогда как среди детей в возрасте старше 1 месяца — 6-13 случаев на 100000 [6]. Исследования, выполненные в США, представляют частоту детского ишемического инсульта 0,63-1,2 случая на 100000 в год [7]. Наряду с этим, существуют данные о том, что частота инсультов, возникших в перинатальном периоде жизни, существенно выше и достигает 26,4 на 100000 родившихся живыми, из них до 70 % имеют ишемический генез [8]. В целом, на детей в возрасте до 1 года приходится до 40 % всех инсультов детского возраста. Общая смертность от детских инсультов в среднем составляет до 12 %; средний риск повторного инсульта — около 20 %. У 82 % выживших формируются стойкие неврологические нарушения, у 59 % — интеллектуальные и поведенческие расстройства [9].

Российский регистр детских инсультов находится в стадии формирования. К сожалению, создание

региональных регистров затруднено в связи с мультифакторной этиологией заболевания и наблюдением пациентов у специалистов разного профиля, стертыми и неспецифическими клиническими проявлениями, а также сложностями инструментальной диагностики.

Спектр патологических состояний, приводящих к инсультам в детском возрасте, является чрезвычайно широким, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику. Описано более 100 факторов риска инсульта у детей [10], существенно отличающихся от факторов риска у взрослых; нередко прослеживается комбинация нескольких этиологических факторов. Вклад каждого из них может отличаться у разных пациентов в зависимости от преморбидного фона, семейных и генетических особенностей. Однако даже после тщательного диагностического поиска этиология 5-30 % случаев ИИ и 9-23 % ГИ у детей остается неустановленной [11, 12]. В России неуточненный инсульт у детей диагностируется в 60 % случаев [13]. В этой связи, все большее значение в клинической практике для поиска путей профилактики ОНМК приобретает определение индивидуальных наиболее значимых факторов риска развития данной патологии.

По данным отдельных исследований, важную роль в патогенезе инсультов у детей могут играть нарушения в системе гемостаза, которые приводят к кровоизлияниям или тромбозам церебральных сосудов [14, 15]. В формировании риска развития церебрального ИИ доказана роль дефицита естественных антикоагулянтов, персистенция антифосфолипидных антител, а также носительства некоторых протромботических мутаций в генах системы гемостаза и фолатного цикла. Среди последних следует отметить резистентность к активированному протеину С, вызванную полиморфизмом фактора V (мутация Лейдена), повышение концентрации протромбина вследствие полиморфизма гена FII G20210A, а также гипергомоцистемии, обусловленную полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T [16], полиморфизм 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) [17]. Эти состояния характеризуются лабораторными признаками, свидетельствующими о тромботической готовности: повышение комплекса тромбин — антиромбин III (ТАТ), РФМК, Д-димера, фибринопептида А, фрагментов протромбина F 1+2, гиперагрегация тромбоцитов, повышение уровня фибриногена, факторов VII, VIII, дисбаланс в уровне активаторов и ингибиторов фибринолиза (PAI-1, α 2-макроглобулина, t-PA - тканевого активатора плазминогена). Метаанализ, включающий 22 исследования инсульта у детей, в которых приняли участие 3290 участников, демонстрировал следующие суммарные коэффициенты шансов для отдельных факторов риска: дефицит антиромбина — 7,06; дефицит протеина С — 8,76; дефицит протеина S — 3,20; фактор V (мутация Лейдена) G1691A — 3,26; фактор II G20210A — 2,43; MTHFR C677T — 1,58; наличие

антифосфолипидных антител — 6,95; комбинированные тромбофилии — 11,86 [18]. Несмотря на признание роли наследственной и приобретенной тромбофилии в развитии инсульта у детей, все еще дискутируется влияние этого состояния, как единственного основного фактора риска. Тем не менее, выявление предикторов развития тромботических событий, в том числе в виде установления наследственной предрасположенности, позволяет оптимизировать подходы к профилактике как возникновению, так и рецидивов ОНМК.

Цель настоящего исследования — оценить роль нарушений системы гемостаза в развитии церебральных инсультов у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное неконтролируемое нерандомизированное исследование. В исследование включены 38 пациентов детского неврологического отделения Государственной Новосибирской областной клинической больницы, госпитализированных с диагнозом ишемический инсульт (ИИ) и геморрагический инсульт (ГИ) в период с января 2015 года по декабрь 2020 года. Критерием установления диагноза являлась остро развившаяся очаговая неврологическая симптоматика, сохраняющаяся более 24 часов, в сочетании с изменениями, соответствующими ИИ или ГИ по данным нейровизуализации. Всем детям проводилось комплексное обследование с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов.

Анамнестические, клинические и лабораторные данные были ретроспективно изучены по медицинским картам стационарного больного. Всем пациентам при поступлении проведена нейровизуализация (компьютерная томография головного мозга — 12 детям, магнитно-резонансная томография головного мозга в ангиографическом режиме — 26 детям). Стандартный клинический анализ крови проведен с использованием системы клеточного анализа Coulter UniCel DxH 800 Beckman, особое внимание обращалось на количество тромбоцитов, их морфометрические характеристики с оценкой тромбоцитарных индексов (MPV, PDW, PCT). Биохимический анализ крови включал определение уровня электролитов, лактата, мочевины, креатинина, липидный спектр, С-реактивного протеина, креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ).

Исследование системы гемостаза включало следующие методики: оценка агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ по Born/O'Brien (1962 г.) в модификации В.Г. Лычева и О.И. Толочко (1974 г.); определение активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ) по Caen et al. (1968 г.); определение протромбинового времени (ПТВ) по Quick (1935 г.); определение концентрации фибриногена хронометрическим методом по Clauss (1957 г.); определение активности антитромбина III (принцип U. Abildgaard в модификации

А.П. Момота и А.Н. Мамаева); определение концентрации растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) в плазме с помощью ортофенантролинового теста (ОФТ) по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987 г.). Определение D-димеров проводилось на анализаторе IMMULITE 2000.

Молекулярно-генетическое тестирование ДНК клеток буккального эпителия выполнено в группе Фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и включало в себя исследование полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла: фибриногена гамма — FGG (C10034N), протромбина — FII (20210 G/A), фактора V (Arg506Gln или мутация FV Leiden), метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (Ala222Val), метионин синтетазы-редуктазы — MTRR (A66G), ингибитора активатора плазминогена — PAI-I (675 4G/5G), тромбоцитарного гликопротеида — GpIIb (Le- u33Pro), а также полиморфизмы генов коагуляционных факторов FXII C46T, FVII G10976A, FXI C22771T, тканевого активатора плазминогена PLAT C7351T. Для проведения сравнительного анализа частоты указанных полиморфизмов в исследуемой группе детей с частотой регистрации в европейской популяции использованы сведения из базы данных «1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies» (<http://grch37.ensembl.org/>) [19].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc) с использованием непараметрических методов статистики. Переменные представлены в виде Me [25 пц; 75 пц]. Для парного сравнения независимых выборок использован критерий Манна–Уитни, для корреляционного анализа — непараметрический критерий Спирмена, для достоверности отличий качественных признаков — таблицы сопряженности с расчетом χ^2 . Статистически значимым считался результат при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 38 детей и подростков с диагнозом инсульт (31,6 % [n = 12] девочек и 68,4 % [n = 26] мальчиков; соотношение мальчиков/девочек — 2,16). Новорожденные в исследование не включались, однако были включены дети старше 2 месяцев жизни с внутрочерепным кровоизлиянием вследствие поздней геморрагической болезни новорожденных. Возраст обследуемых составил 7,5 [3,0; 12,0] лет. Основную часть выборки составляли пациенты с ИИ (n = 34, 89,5 %), геморрагический инсульт выявлен в 10,5 % (n = 4) случаев. Преобладание ишемических поражений в структуре ОНМК, в отличие от литературных данных, демонстрирующих примерно равную частоту развития ИИ и ГИ у детей, могло быть связано с тем, что в число обследованных не были включены новорожденные (как известно, риск развития ИИ в

периоде новорожденности выше, чем в более поздние периоды жизни).

Пациенты были разделены на 3 группы по возрастному критерию: до 1 года жизни, от 1 года до 7 лет, старше 7 лет (табл. 1). Наибольшее количество пациентов приходилось на возрастную группу старше 7 лет.

ладали хронические инфекции ЛОР-органов — 34,2 % ($n = 13$), трое детей наблюдались по поводу бронхиальной астмы. Среди обследованных не было пациентов с заболеваниями крови. Не обнаружено различий между типами инсульта с точки зрения частоты основных состояний/заболеваний ($p = 0,22$).

Таблица 1
Распределение пациентов по возрасту и типу инсульта
Table 1
Distribution of patients by age and type of stroke

Тип инсульта	До 1 года	1-7 лет	Старше 7 лет
Ишемический	2	12	20
Геморрагический	2	1	1

Дети были моложе в группе ГИ по сравнению с группой ИИ ($p = 0,01$). В группе ИИ преобладали мальчики (67,6 %), группа пациентов с ГИ включала 2 девочек и 2 мальчиков, однако гендерные различия по этим группам были недостоверны ($p = 0,3$).

Большинство инсультов развивалось в бассейне внутренней сонной артерии, в связи с этим в клинической картине у обследованных детей преобладали двигательные расстройства в виде гемипареза, пареза мимической мускулатуры, реже отмечались атаксия, зрительные расстройства и нарушение чувствительности. Только у 3-х пациентов ОНМК протекало с нарушением сознания. Распределение пациентов по частоте регистрируемых клинических симптомов представлено в таблице 2.

Статистически значимой разницы между пораженными сторонами по типу инсульта не обнаружено ($p = 0,5$). Достоверных различий между группами ИИ и ГИ по частоте аномальных электроэнцефалограмм обнаружено не было ($p = 0,9$).

Только у 34,2 % ($n = 13$) детей имелось основное заболевание/состояние, которое можно было бы рассматривать как основной фактор риска развития инсульта. Поздняя форма геморрагической болезни новорожденных отмечалась у мальчика 2 месяцев с ГИ. У одного пациента 5 лет имела место закрытая черепно-мозговая травма с последующим развитием ИИ вследствие тромбоза поперечного и сигмовидного синусов справа, у девочки 1 года 9 месяцев — травматическое повреждение правой позвоночной артерии с развитием инфаркта мозга. У мальчика 6 лет в анамнезе за 7 месяцев до развития ИИ была проведена оперативная коррекция врожденного порока сердца. Два ребенка страдали ревматическим кардитом. У двух пациентов (6 месяцев и 4 лет) выявлена болезнь Мойя-мойя. Один ребенок 8 лет с синдромом Дауна наблюдался по поводу ювенильного артрита. В качестве факторов риска развития ИИ следует отметить артериальную гипертензию, имевшую место у 3-х подростков (11, 12 и 13 лет). Среди сопутствующих заболеваний преоб-

По литературным данным, показатель смертности выше у детей с ГИ. Из всех пациентов, включенных в исследование, только один ребенок 2,5 лет умер от ишемического инсульта в бассейне внутренней сонной артерии, с развитием отека мозга и дислокационного синдрома. Инсульт развился на фоне тяжелой неуточненной генерализованной вирусно-бактериальной инфекции, сопровождавшейся кардитом и пневмонией.

Следует отметить ограничения нашего исследования: представленные данные не являются регистром, поскольку помощь этой категории детей оказывается и в других лечебных учреждениях города. Тем не менее, мы попытались на полученной выборке больных оценить роль нарушений системы гемостаза в развитии острых нарушений мозгового кровообращения.

Таблица 2
Зарегистрированные клинические проявления в остром периоде инсульта
Table 2
Registered clinical manifestations in the acute period of stroke

Симптом	Количество пациентов	Проценты
Гемипарез	17	44,7
Головная боль	13	34,2
Дизартрия	13	34,2
Асимметрия лица	10	26,3
Онемение/парестезии	8	21
Изменение походки	6	15,8
Слабость в конечностях	6	15,8
Рвота	6	15,8
Гемипаносия	4	10,5
Судороги	2	5,3
Дезориентация	1	2,6
Интенционный тремор	3	7,9
Псевдобульбарный синдром	3	7,9
Нистагм	2	5,3
Головокружение	2	5,3
Бульбарный синдром	1	2,6
Патологическая икота	1	2,6

При поступлении всем пациентам проведены стандартные исследования системы гемостаза, которые доступны в большинстве лечебных учреждений РФ. По результатам гематологического обследования ни у кого из обследованных не было выявлено заболеваний крови. У 7 пациентов отмечено минимальное повышение уровня тромбоцитов ($452-566 \times 10^9/\text{л}$), которое носило транзиторный характер и расценивалось как реактивный тромбоцитоз. Не было обнаружено отклонений параметров системы гемостаза у обследованных пациентов: ПТВ = 13,5 с [3,0; 12,0], МНО = 1,02 [0,93; 1,1], фибриноген = 355 мг/мл [323,5; 388], АПТВ = 29,1 с [27,1; 32,0], РФМК = 0 мг/дл [0; 4], Д-димер = 142,5 нг/мл [75,25; 201,5], антитромбин III = 103,5 % [95,0;

117,0]. Различий между группами ИИ и ГИ по исследованным тестам системы гемостаза не выявлено, также не отмечено корреляции этих показателей с возрастом и полом.

Молекулярно-генетическое обследование методом ПЦР проведено 15 пациентам (39,4 %) с ИИ. У 14 детей выявлены полиморфизмы в генах системы гемостаза и фолатного цикла, которые можно отнести к категории риска развития тромботических событий, результаты представлены в таблице 3. Больным с ГИ поиск протромботических мутаций не проводился.

Из таблицы 3 видно, что наиболее часто встречались варианты полиморфизмов, которые патогенетически связаны с ингибированием механизмов

Таблица 3
Частота регистрации полиморфизмов генов системы гемостаза

Table 3
The registration frequency of hemostasis system genes polymorphisms

Полиморфный вариант гена	Генотип	Группа исследования		Частота регистрации в европейской популяции, %*		OR, p-value
		абс.	%	абс.	%	
FII (rs1799963)	20210 G/G	13	86,7	495	98,4	Odds ratio = 9,519 chi2 = 10,61 p = 0,00113
	20210 G/A	2	13,3	8	1,6	
FV Leiden (rs6025)	1691 G/G	14	93,3	492	97,8	Odds ratio = 2,687 chi2 = 0,94 p = 0,33168
	1691 G/A	1	6,7	10	2	
	1691 A/A	0	0	1	0,2	
MTHFR (rs1801133)	677 C/C	6	40	204	40,6	Odds ratio = 1,005 chi2 = 0,00 p = 0,98347
	677 C/T	7	46,7	231	45,9	
	677 T/T	2	13,3	68	13,5	
PAI-1 (rs1799889)	675 5G/5G	2	13,3	20	19,6	Odds ratio = 1,664 chi2 = 2,06 p = 0,15128
	675 5G/4G	5	33,3	50	49	
	675 4G/4G	8	53,4	32	31,4	
GpIIIa (rs5918)	1565 T/T	10	66,7	380	75,5	Odds ratio = 1,710 chi2 = 1,12 p = 0,28964
	1565 T/C	4	26,6	113	22,5	
	1565 C/C	1	6,7	10	2	
PLAT (rs2020918)	7351 C/C	3	33,3	225	44,7	Odds ratio = 1,887 chi2 = 2,01 p = 0,15630
	7351 C/T	3	33,3	217	43,1	
	7351 T/T	3	33,3	61	12,1	
FVII (rs6046)	10976 G/G	10	83,3	400	79,5	Odds ratio = 0,779 chi2 = 0,18 p = 0,67372
	10976 G/A	2	16,7	94	18,7	
	10976 A/A	0	0	9	1,8	
FXI (rs2289252)	22771 C/C	3	33,3	185	36,8	Odds ratio = 0,968 chi2 = 0,00 p = 0,99846
	22771 C/T	5	55,5	245	48,7	
	22771 T/T	1	11,1	73	14,5	
FXII (rs1801020)	46 C/C	2	22,2	303	60,2	Odds ratio = 4,814 chi2 = 14,44 p = 0,00014
	46 C/T	3	33,3	174	34,6	
	46 T/T	4	44,5	26	5,2	
FGG (rs2066865)	10034 C/C	3	60	306	60,8	Odds ratio = 0,960 chi2 = 0,02 p = 0,87551
	10034 C/T	2	40	172	34,2	
	10034 T/T	0	0	25	5	
MTRR (rs1801394)	66 A/A	2	33,3	129	25,6	Odds ratio = 0,666 chi2 = 0,48 p = 0,48797
	66 A/G	3	50	222	44,1	
	66 G/G	1	17,7	152	30,2	

Примечание: *данные по встречаемости аллелей и генотипов взяты из базы данных «1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies» (<http://grch37.ensembl.org/>) [19].

Note: *data on the occurrence of alleles and genotypes are taken from the "1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies database" (<http://grch37.ensembl.org/>) [19].

фибринолиза. В частности, у 53,4 % детей было выявлено гомозиготное носительство полиморфного варианта гена PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена), у 33,3 % – гомозиготное носительство полиморфного варианта гена PLAT (тканевого активатора плазминогена) и у 44,5 % – гомозиготное носительство полиморфного варианта гена FXII, наличие которого также влияет на угнетение фибринолиза за счет снижения одного из активаторов фибринолитической системы – фактора Хагемана. Именно этот полиморфизм статистически значимо чаще встречался у детей из группы исследования в сравнении с европейской популяцией здоровых лиц ($p = 0,00014$). Кроме того, у обследованных было обнаружено гетерозиготное носительство полиморфных вариантов генов FII (13,3 %) и FVLeiden (6,7 %), однако статистическая значимость показана только для мутации гена протромбина ($p = 0,00113$). Следует отметить, что у всех детей с выявленными протромбогенными мутациями имело место сочетание минимум двух разных полиморфизмов.

Как известно, гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития церебрально-артериальной и венозной тромбоэмболии у детей. Уровень гомотеина был оценен у 10 детей с ИИ, у всех отмечено умеренное повышение показателя (от 8,1 до 15,3 ммоль/л). Двое из этих пациентов были гетерозиготными по мутации MTHFRc677T и одновременно гетерозиготными по мутации MTRR (A66G), у остальных не было обнаружено патологии анализируемых протромботических генов. Хотя некоторые исследователи предполагали, что MTHFRc677T приводит к умеренному повышению уровня гомотеина, другие связи между уровнем гомотеина и MTHFRc677T у детей с ИИ не обнаружили. В проведенном исследовании число обследуемых было недостаточным для однозначных

выводов, для оценки влияния гипергомоцистеинемии, необходимо дальнейшее расширение выборки пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ни у кого из обследованных пациентов в стандартных тестах системы гемостаза не было выявлено нарушений, которые могли бы послужить причиной инсульта и определять характер его течения. Среди детей, которым проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов системы гемостаза, наиболее часто встречалось гомозиготное носительство полиморфного варианта гена PAI-1 (54,3 %), вторым по частоте отмечен гомозиготный полиморфизм гена FXII (44,5 %). Тем не менее, выявленные полиморфизмы никак не повлияли на изменения параметров звеньев системы гемостаза у обследованных пациентов. Установлено, что ген-генные ассоциации двух и более исследуемых протромботических полиморфизмов генов факторов системы гемостаза отмечены у всех обследованных. Вероятно, выявленные полиморфизмы могут стать критериями включения пациентов в группу высокого риска по развитию повторных эпизодов ОНМК. Пациенты, отобранные в эту группу, должны быть обязательно внесены в формирующийся региональный регистр для последующего мониторинга показателей системы гемостаза и проведения индивидуальных профилактических мероприятий.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Organization of care for children with ischemic stroke. Guidelines /ed. Т.Т. Batysheva. М., 2018. 44 p. Russian (Организация помощи детям, перенесшим ишемический инсульт. Методические рекомендации /под ред. Т.Т. Батышевой. М., 2018. 44 с.)
2. Wilson JL, Dowling M, Fullerton HJ. Stroke in Children. *Stroke*. 2021; 52(10): 3388-3390. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.033967.
3. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke*. 1995; 26: 361-367.
4. Amlie-Lefond C. Evaluation and Acute Management of Ischemic Stroke in Infants and Children. *Continuum (Minneapolis)*. 2018; 24(1): 150-170. doi: 10.1212/CON.0000000000000559.
5. Mastrangelo M, Giordo L, Ricciardi G, De Michele M, Toni D, Leuzzi V. Acute ischemic stroke in childhood: a comprehensive review. *Eur J Pediatr*. 2022; 181(1): 45-58. doi: 10.1007/s00431-021-04212-x.
6. Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol*. 2016; 56: 8-17.
7. Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Lo W, MacKay MT, Ganesan V, deVeber G et al. Towards a Consensus-based Classification of Childhood Arterial Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012; 43(2): 371-377.
8. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager JY, Wirrell EC, Wood E, et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol*. 2017; 69: 58-70. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016.
9. Christerson S, Strömberg B. Childhood stroke in Sweden, I: incidence, symptoms, risk factors and short-term outcome. *Acta Paediatr*. 2010; 99(11): 1641-1649. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01925.x.

10. Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, deVeber GA, Ganesan V. Arterial Ischemic Stroke Risk Factors: The International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol.* 2011; 69: 130-140.
11. Kossorotoff M, Dinomais M, Chabrier S. Accident vasculaire ischémique cérébral chez l'enfant [Arterial ischemic stroke in children]. *Rev Prat.* 2021; 71(1): 75-78. French. PMID: 34160951.
12. Jordan LC, Hillis AE. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke. *Nat Rev Neurol.* 2011; 7(4): 199-208.
13. Karpov SM, Burnusus NI, Golovanov VB, Vishlova IA, Shatochin AV. Ischemic stroke in childhood (clinical case). *Pediatric Neurosurgery and Neurology.* 2015; 4(46): 28-34. Russian (Карпов СМ, Бурнусус НИ, Голованов ВБ, Вышлова ИА, Шатохин АВ. Ишемический инсульт в детском возрасте (клинический случай) //Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2015. № 4(46). С. 28-34.)
14. Gerstl L, Weinberger R, Heinen F, Bonfert MV, Borggraefe I, Schroeder AS, et al. Arterial ischemic stroke in infants, children, and adolescents: results of a Germany-wide surveillance study 2015-2017. *J Neurol.* 2019; 266(12): 2929-2941. doi: 10.1007/s00415-019-09508-5.
15. Lyle CA, Bernard TJ, Goldenberg NA. Child-hood arterial ischemic stroke: a review of etiologies, anti-thrombotic treatments, prognostic factors, and priorities for future research. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37(7): 786-793.
16. Zharkov PA, Svirin PV, Larina LE, Roytman EV, Vdovin VV, Rumyantsev AG. The risk of ischemic stroke in children carriers of prothrombotic polymorphisms. *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2015; 94(3): 99-104. Russian (Жарков ПА, Свиринов ПВ, Ларина ЛЕ, Ройтман ЕВ, Вдовин ВВ, Румянцев АГ. Риск развития ишемического инсульта у детей – носителей протромботических полиморфизмов //Педиатрия. 2014. Т. 94, № 3. С. 99-104.)
17. Zhdanova LV. Genetically determined thrombophilia in childhood. *Bulletin of the Buryat State University.* 2015; 12: 114-122. Russian (Жданова ЛВ. Генетически детерминированные тромбофилии в детском возрасте //Вестник Бурятского государственного университета. 2015. № 12. С. 114-122.)
18. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Circulation.* 2010; 121(16): 1838-1847.
19. Database «1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies». Russian (База данных «1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies») <http://grch37.ensembl.org/>

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

АНМУТ Сергей Яковлевич,

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3833) 15-25-56 E-mail: anmut2017@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

АНМУТ Сергей Яковлевич, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

E-mail: anmut2017@yandex.ru ORCID: 0000-0002-5482-7113

ANMUT Sergey Yakovlevich, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: anmut2017@yandex.ru ORCID: 0000-0002-5482-7113

БЕЛОУСОВА Тамара Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

E-mail: belousovatv@ngs.ru ORCID: 0000-0002-4234-9353

BELOUSOVA Tamara Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: belousovatv@ngs.ru ORCID: 0000-0002-4234-9353

ПЛЮШКИН Валерий Александрович, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

E-mail: plyushkin@ngs.ru ORCID: 0000-0002-3402-839X

PLYUSHKIN Valery Alexandrovich, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: plyushkin@ngs.ru ORCID: 0000-0002-3402-839X

ГАНИНА Наталья Викторовна, канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической неврологии и нейрогерiatrics, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

E-mail: ngline2000@yahoo.com ORCID: 0000-0002-7380-9885

GANINA Natalya Viktorovna, candidate of medical sciences, assistant, department of clinical neurology and neurogeriatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: ngline2000@yahoo.com ORCID: 0000-0002-7380-9885

АНМУТ Вадим Сергеевич, студент, Институт медицины и психологии им. В. Зельмана, НГУ, г. Новосибирск, Россия.

E-mail: vadimanmut@icloud.com ORCID: 0000-0002-1386-7338

ANMUT Vadim Sergeevich, student, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: vadimanmut@icloud.com ORCID: 0000-0002-1386-7338