

Факторы семейного, ante- и перинатального анамнеза в прогнозировании развития инсульта у детей

О.А. Львова, Л.В. Шалькевич, А.Н. Тырсин, Н.Н. Кузнецов, О.П. Ковтун

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь; Научно-инженерный центр «Надежность и ресурс больших систем и машин» УрО РАН, Екатеринбург, Россия

The factors of family, ante- and perinatal histories in the prediction of stroke in children

O.A. Lvova, L.V. Shalkevich, A.N. Tyrsin, N.N. Kuznetsov, O.P. Kovtun

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus; Science and Engineering Center "Reliability and Resource of Large Systems and Machines", Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

Проведена оценка возможности прогнозирования типа инсульта (ишемический/геморрагический), дебютирующего в детском возрасте. В анализ взяты данные из акушерско-гинекологического и перинатального анамнеза (сведения из выписных карт родильных домов, 43 показателя) матерей и детей, которые перенесли геморрагический инсульт ($n=53$), ишемический инсульт ($n=101$) и транзиторную ишемическую атаку ($n=44$). Проведено анкетирование семей пациентов для уточнения сведений о семейной тромбофильной и геморрагической предрасположенности, матери обследованы на носительство 12 полиморфизмов генов протромботического спектра. Описаны особенности течения беременности и родов у матерей, а также периода адаптации детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения; зафиксированы корреляционные пары слабой силы для каждого типа болезни ($r=0,41-0,58$; $p<0,05$); вероятность правильного распознавания по этим сведениям была низкой. Комбинация данных акушерско-гинекологического, семейного, тромбофильного и геморрагического анамнеза с результатами молекулярно-генетического обследования матерей привела к формулировке прогностического правила, которое с высокой точностью может распознавать тип нарушения мозгового кровообращения по 13 параметрам из указанного блока данных (геморрагический инсульт — 83,3%, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака — 95,6%). Разработанный прогностический алгоритм может быть использован для поиска групп риска по развитию острой цереброваскулярной патологии в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, инсульт, перинатальная патология, тромбофилия, прогноз.

Whether the type (ischemic or hemorrhagic) of childhood stroke might be predicted from the obstetric/gynecological and perinatal history data (clinical notes from maternity hospitals, 43 indicators) of mothers and infants who had sustained hemorrhagic stroke ($n=53$), ischemic stroke ($n=101$), and transient ischemic attack ($n=44$) was assessed. The patients' families were interviewed using questionnaires to clarify information about family thrombophilic and hemorrhagic predispositions, the mothers were examined for carriage of 12 prothrombotic gene polymorphisms. The study showed the specific features of maternal pregnancy and labor and an adaptation period in infants with acute cerebrovascular accident; weak correlation pairs were recorded for each type of disease ($r=0,41-0,58$; $p<0,05$); the probability of a correct recognition from this information was low. A set of maternal obstetric/gynecological, family, thrombophilic, and hemorrhagic history data and molecular genetic examination results has led to the statement of a prognostic rule that can recognize the type of cerebrovascular disorder with a high degree of accuracy, by using 13 indicators from the mentioned data block (hemorrhagic stroke (83,3%), ischemic stroke or transient ischemic attack (95,6%)). The developed prognostic algorithm may be used to seek groups at risk for acute cerebrovascular disorder in childhood.

Key words: children, stroke, perinatal disease, thrombophilia, prognosis.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:58–65

Адрес для корреспонденции: Львова Ольга Александровна — к.м.н., доц., зав. каф. неврологии детского возраста и неонатологии Уральского государственного медицинского университета

Кузнецов Николай Николаевич — к.м.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии указанного учреждения

Ковтун Ольга Петровна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии и неонатологии, проректор указанного учреждения

620219 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Шалькевич Леонид Валентинович — к.м.н., доц., зав. каф. детской неврологии Белорусской медицинской академии последипломного образования

220013 Республика Беларусь, Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3

Тырсин Александр Николаевич — д.т.н., доц., в.н.с. Научно-инженерного центра «Надежность и ресурс больших систем и машин» УрО РАН

620049 Екатеринбург, ул. Студенческая, д. 54а

Среди всех нарушений здоровья у детей первых лет жизни перинатально обусловленная церебральная и соматическая патология продолжает занимать ведущее место как по показателям заболеваемости, так и по причинам инвалидности. В силу ряда сложившихся обстоятельств в отечественной перинатологии имеется тенденция к гипердиагностике пре- и интранатальных повреждений нервной системы [1, 2]. На фоне склонности к признанию высокой значимости влияния перинатальной патологии на развитие ребенка среди неврологов преобладают два упрощенных подхода к ее анализу. Первый — в виде констата-

ции общего факта влияния неблагоприятного перинатального анамнеза на развитие патологии нервной системы с отсутствием конкретизации, и второй — подробное рутинное перечисление особенностей течения беременности у матерей и периода адаптации новорожденных в родильном доме без критической переработки. В то же время очевидно, что патологические факторы ante-, intra- и неонатального периода оказывает неравнозначное влияние на различные этапы формирования и созревания нервной системы плода и новорожденного [3].

Среди заболеваний, наиболее активно изучаемых в последнее десятилетие в связи с ростом их медико-социальной значимости, патология гемостаза и связанные с ней тромботические осложнения занимают одно из первых мест. В акушерской практике генетически детерминированное макро- и микротромбообразование может лежать в основе таких осложнений беременности, как внутриутробная задержка развития плода, гестоз и преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, фетоплацентарная недостаточность, синдром привычной потери плода и т.д. [2–6]. Среди этиологических факторов острых нарушений мозгового кровообращения в детском и молодом возрасте наследственные и врожденные тромбофилии вышли на первое место [7–9].

Нами была проведена оценка возможности построения прогноза развития различных типов острых нарушений мозгового кровообращения в детском возрасте на базе комплексного количественного и качественного анализа показателей семейного, акушерско-гинекологического, перинатального, а также тромбофильного анамнеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 198 семей, в которых были дети с развившимся острым нарушением мозгового кровообращения в возрасте до 18 лет. Из них 53 ребенка перенесли геморрагический инсульт, 101 — ишемический инсульт, 44 — транзиторную ишемическую атаку.

Научный поиск был проведен в два этапа. На первом мы проанализировали данные акушерско-гинекологического профиля матерей и характер течения ante- и перинатального периода их детей с острым нарушением мозгового кровообращения, на втором — данные семейного анамнеза и анамнеза жизни этих женщин со сбором сведений о носительстве прокоагулянтных полиморфизмов генов. Эти данные были получены из выписных карт родильных домов Екатеринбург и Свердловской области. Всего в указанном блоке у каждого пациента было проанализировано 43 показателя течения беременности, родов и периода адаптации новорожденных в родильном доме.

Большая часть матерей детей с геморрагическим инсультом, ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой ($n=27$, $n=63$, $n=39$ соответственно) была проинтервьюирована по анкете протокола Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [10]. В анкете содержится 50 вопросов, направленных на получение информации по более чем 200 показателям. Было также проведено обследование проанкетированных женщин на носительство полиморфизмов генов протромботического спектра (SNP, всего 12 точек). Исследованы гены 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); гены фолатного цикла — MTHFR: 677C>T, MTHFR: 1298A>C, MTRR: 66A>G, MTR: 2756 A>G (4 точки). Детекция носительства аллельных вариантов генов проводилась при первой встрече с матерью на неотложном или амбулаторном этапе после подтверждения диагноза острого нарушения мозгового кровообращения у ребенка методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК, полученных из венозной крови матери.

Все данные были проанализированы с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 7. Для улучшения процессов распознавания с точки зрения математической обработки данных нами введена градация степени влияния факторов риска на систему мать—плод или новорожденного на этапе родильного дома по принципу дифференцированной балльной оценки — чем выше балл, тем большее влияние оказывает повреждающий фактор: за 1 принимали благополучный соматический фон текущей беременности, за 2 — соматические заболевания в количестве одного—двух, за 3 — в количестве трех—четырех и т.д. В отдельных случаях, если данные из медицинских документов или лабораторного блока отсутствовали, сведения были реконструированы с помощью процедуры «восстановления пропущенных данных» по методу наименьших квадратов [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при количественной оценке акушерско-гинекологического анамнеза женщин, ante- и перинатального анамнеза их детей с острым нарушением мозгового кровообращения, представлены в табл. 1. В подавляющем большинстве случаев были выявлены заболевания, оказывающие влияние на кровоснабжение и метаболизм плода: только 4 женщины в группе геморрагического инсульта (ГИ), 3 — в группе ишемического инсульта (ИИ) и 1 — в группе транзиторной ишемической атаки (ТИА) были здоровы.

Таблица 1. Характеристика показателей анамнеза матерей и их детей по данным выписных карт родильных домов

Показатель	ГИ, n=53		ИИ, n=101		ТИА, n=44	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Течение настоящей беременности и сведения из анамнеза матери						
Беременность по счету:						
1–2	36	66,67	73	72,28	34	77,27
3–4	10	18,52	14	13,86	7	15,91
5 и более	7	14	13	12,87	3	6,82
Аборты	9	17,64	24	23,76	6	13,64
Мертворождение, выкидыш	6	11,76	7	6,93	2	4,55
Физиологическое течение беременности	11	27,57	19	18,81	7	15,91
Токсикоз первой половины	7	14	24	23,76	7	15,91
ОПГ-гестоз	19	38	46	45,54	22	50
Анемия	13	26**	38	37,62	21	47,73
Инфекционные заболевания	21	42,86	41	40,59	15	34,09
Неинфекционные заболевания	22	45,83	45	44,55	18	40,91
Всего заболеваний во время беременности:						
1–2	24	44,44	47	46,53	17	38,64
3–4	14	25,9	19	18,81	12	27,27
5 и более	7	12,96**	24	23,76	13	29,55
ХФПН	10	20	15	14,85	9	20,45
Угроза прерывания	15	30,0	25	24,75	10	22,73
Физиологическое течение родов	36	72,0	60	59,41	33	75,0
Роды в срок	44	83,02**	80	79,21*	42	95,45
Кесарево сечение по экстренным показаниям	3	5,67	4	3,96	2	4,55
Неонатальный период						
Состояние при рождении норма	31	59,62	55	54,46	34	72,27
Масса при рождении менее 2500 г	7	13,21	16	15,84	2	4,55
Оценка по шкале Апгар:						
6–8 баллов	33	63,46	68	67,32	20	51,28
5 и менее баллов	5	9,61	7	6,93	2	5,13
СВУЗРП	6	11,76	23	22,77*	1	2,28
Необходимость помещения ребенка в ПИТ, РАО в родильном доме	10	19,61	26	26,26*	4	9,09
Антибактериальная терапия в родильном доме	19	37,25	33	32,67	10	22,73
Инфузионная терапия в родильном доме	18	35,29	43	42,57	11	25
Необходимость перевода из родильного дома в ОПН	16	31,37**	31	30,69*	2	4,55
Диагностика гипоксии при выписке/перевode в ОПН	25	48,08	54	53,46	21	47,72
Диагностика сочетания гипоксии и соматической патологии при выписке/перевode в ОПН	22	43,14	50	49,50	19	43,18

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ГИ и ИИ; ** — $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ГИ и ТИА; # — $p \leq 0,05$ при сравнении данных у участников с ИИ и ТИА. ХФПН — хроническая фетоплацентарная недостаточность, СВУЗРП — синдром внутриутробной задержки развития плода, ПИТ — пост интенсивной терапии, РАО — отделение реанимации, ОПН — отделение патологии новорожденных. Здесь и в табл. 2–4: ГИ — геморрагический инсульт; ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Большое количество инфекционных очагов и связанный с ним высокий риск внутриутробного инфицирования, патологическое течение беременности с нарастанием его выраженности к позднему антенатальному периоду создают неблагоприятный фон для формирования, развития и созревания нервной системы, а также цереброваскулярного русла у ребенка.

При анализе влияния факторов акушерско-гинекологического анамнеза на течение периода адаптации младенцев нами были зафиксированы корреляционные связи низкой силы. Так, для геморрагического варианта острого нарушения мозгового кровообращения установлены следующие пары: преждевременные роды у матери — масса новорожденного менее 2500 г ($r=0,49$; $p<0,05$); указание в анамнезе на мертворождение или выкидыши — оценка по шкале Апгар менее 5 баллов ($r=0,49$; $p<0,05$) и перевод в условиях родильного дома в отделение реанимации и интенсивной терапии ($r=0,48$; $p<0,05$). Родоразрешение путем кесарева сечения по экстренным показаниям напрямую коррелировало с массой новорожденного менее 2500 г ($r=0,49$; $p<0,05$), оценкой по шкале Апгар менее 5 баллов ($r=0,49$; $p<0,05$), переводом в условиях родильного дома в отделение реанимации и интенсивной терапии ($r=0,50$; $p<0,05$), необходимостью проведения инфузионной терапии в условиях родильного дома ($r=0,41$; $p<0,05$) и перевода из родильного дома для дальнейшего выхаживания в неонатальное отделение ($r=0,58$; $p<0,05$).

В то же время в группе больных с ишемическим инсультом таких пар оказалось меньше: преждевременные роды у матери влияли на рождение детей с низкой массой тела — менее 2500 г ($r=0,55$; $p<0,05$), на перевод в условиях родильного дома в отделение реанимации и интенсивной терапии ($r=0,42$; $p<0,05$) 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 ($r=0,57$; $p<0,05$). В группе пациентов с транзиторной ишемической атакой продемонстрировано влияние родоразрешения путем кесарева сечения по экстренным показаниям на синдром задержки внутриутробного развития плода ($r=0,48$; $p<0,05$) с оценкой по шкале Апгар менее 5 баллов ($r=0,47$; $p<0,05$).

В целом, интранатальный период можно было определить как относительно благополучный (особенно в группе детей с транзиторной ишемической атакой), однако не следует недооценивать его вклад в формирование цереброваскулярной патологии в более старшем возрасте. По мнению ряда специалистов, натальная травма вследствие нарушений родовой деятельности у матери становится основой, на которой в дальнейшем возможна реализация стеноза и тромбоза сосудов вертебро-базиллярного бассейна [12, 13].

Выявленные взаимосвязи в паре мать—ребенок, неблагополучное течение периода адаптации к новым условиям жизни у младенцев на этапе родильного дома, комбинированное поражение нервной системы и соматической сферы могут служить основой для торпидного течения перинатальной патологии, недостаточного кровоснабжения церебральных структур, снижения резерва репаративных возможностей нервной ткани в дальнейшем [2, 9, 15, 16]. По данным литературы, отягощенный перинатальный анамнез встречается у каждого четвертого пациента с острым нарушением мозгового кровообращения и в большей степени ассоциируется с неонатальным и фетальным возрастом дебюта болезни [2, 9, 17]. Однако мы не обнаружили такой закономерности: ни один показатель акушерско-гинекологического анамнеза матери и/или течения перинатального периода у ребенка не продемонстрировал статистически достоверной связи с оцениваемыми возрастными периодами.

Нами предложена схема прогнозирования типа острого нарушения мозгового кровообращения (геморрагический, ишемический, преходящий) на основе данных особенностей течения перинатального периода. По 43 показателям, полученным из выписных карт родильных домов, с помощью дискриминантного анализа был выполнен поиск информативных признаков, по которым группы (геморрагический инсульт, ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака) достоверно различались ($p<0,05$). Таким требованиям удовлетворяли следующие 12 переменных: настоящая беременность — первая или вторая по счету, наличие аборт в анамнезе; тяжелые формы гестоза, инфекционные и/или соматические заболевания во время настоящей беременности; количество заболеваний во время беременности 3—4; синдром внутриутробной задержки развития плода; масса при рождении более 3500 г; изменение в показателях биохимического анализа крови у новорожденного в родильном доме; необходимость помещения ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии в родильном доме; необходимость перевода ребенка в отделение патологии новорожденных, сочетание соматического и неврологического неблагополучия при выписке/переведе новорожденного из родильного дома.

Построение классификационной матрицы показало, что вероятность правильного распознавания для геморрагического инсульта составила 22,9%, ишемического инсульта — 83,2%, транзиторной ишемической атаки — 43,6% (в среднем 58,8%). Графическое выражение рассчитанного прогноза представлено на рисунке. В целом, достоверность прогноза находится на невысоком уровне и на данном этапе его использование в практическом здравоохранении затруднительно, особенно в случае геморрагического типа острого нарушения мозгового кровообращения.

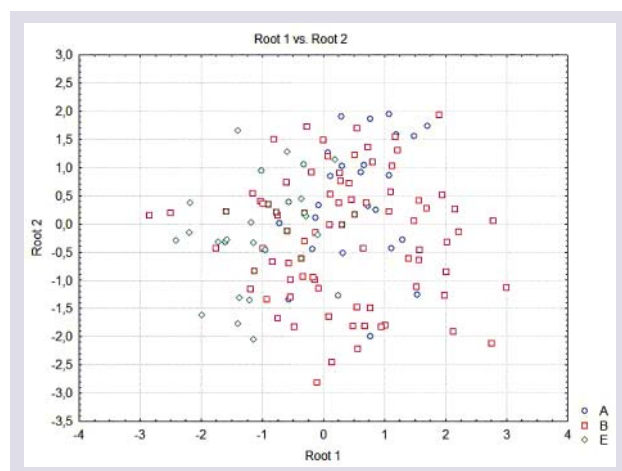


Рисунок. Диаграмма рассеивания объектов на плоскости двух дискриминантных функций.

А — пациенты с геморрагическим инсультом, В — с ишемическим, Е — с транзиторными ишемическими атаками.

Для повышения точности прогноза в будущем необходимо введение новых переменных либо укрупнение исследуемых групп.

Таким образом, особенности течения ante-, intra- и перинатального периода и связанная с ними патология не могут выступить весомыми, облигатными и самостоятельными факторами риска развития и определения типа острого нарушения мозгового кровообращения у детей. Однако именно перинатально обусловленная органическая предрасположенность облегчает реализацию других провоцирующих нарушение мозгового кровообращения факторов, например, болезней свертывающей системы, измененного состояния сосудистой стенки и т.д.

На втором этапе исследования мы проанализировали показатели семейного анамнеза и анамнеза жизни, полученные путем анкетирования матерей изучаемой группы детей, а также данные о носительстве у них прокоагулянтных полиморфизмов генов (табл. 2). В семьях пациентов отмечена достаточно высокая предрасположенность к наследственным нарушениям в системе свертывания, в сторону

Таблица 2. Сведения о геморрагической и тромботической настроенности в семьях детей, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения

Показатель	ГИ, n=27		ИИ, n=63		ТИА, n=39	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Геморрагические проявления у родителей и в семье	21	77,78*	24	38,09 [#]	21	53,84
Тромботические события у родителей и в семье в возрасте до 50 лет	14	40,00	44	55,70	23	54,76
Смерть родственников от тромботических событий в возрасте до 50 лет	1	4,00	10	18,75	3	7,50
Число тромбофильно значимых полиморфизмов у матери, всего ($M \pm m$)	2,83 $\pm$ 0,29		3,14 $\pm$ 0,18 [#]		2,21 $\pm$ 0,27	
Число тромбофильно значимых полиморфизмов у матери, в гомозиготном состоянии ($M \pm m$)	0,94 $\pm$ 0,29		0,86 $\pm$ 0,14 [#]		0,29 $\pm$ 0,12**	

как гипо-, так и гиперкоагуляции. Тем не менее, ни у кого из обследованных детей или их родственников ни тромбофилия, ни геморрагические синдромы не были верифицированы до факта диагностики инсульта у ребенка.

Система свертывания крови контролируется более чем 400 генами и является острофазовой; не исключено, что формирование того или иного варианта острого нарушения мозгового кровообращения у каждого ребенка может пойти по сценарию как геморрагического, так и ишемического типа. Полагают, что именно врожденные нарушения коагуляции на ранних этапах жизни составляют 50–87% среди всех возможных причин ишемических инсультов детского возраста [8, 10, 18–20], носители трех и более тромбофильных полиморфизмов имеют высокие шансы оказаться в группе риска по реализации этой многофакторной патологии [16]. Непосредственная связь наследственных геморрагических синдромов и возможности формирования геморрагического инсульта не вызывают сомнений, однако описание геморрагического инсульта в качестве клинического дебюта этих заболеваний встречается в единичных источниках литературы и носит дискуссионный характер [21–23].

Подходы к прогнозированию типа острого нарушения мозгового кровообращения выполнялись согласно алгоритму, описанному выше. При этом в анализ были взяты данные из анкет, результаты обследования на носительство полиморфизмов генов как по отдельности, так и в комбинации. Во всех трех вариантах анализа распознаваемость ишемического инсульта оставалась неизменно высокой (более 80%), транзиторной ишемической атаки — низкой, геморрагического инсульта — нарастала по мере включения большего количества данных (табл. 3). В итоге нами проведено объединение пациентов с транзиторной ишемической атакой и ишемическим инсультом в единую группу как с целью укрупнения блока данных, так и по ишемическому типу острого нарушения мозгового кровообращения (диагноз транзиторной ишемической атаки, как правило, устанавливается

Таблица 3. Уровень прогнозирования типа острого нарушения мозгового кровообращения в зависимости от анамнестических и молекулярно-генетических данных, полученных в семьях детей

Группы	Анкета	SNP	Анкета + SNP	Анкета + SNP
Количество анализируемых /включенных в прогностическое правило параметров, абс	50/16	35/9	85/15	85/13
ГИ, %	50,00	73,68	88,89	83,33
ИИ, %	81,67	81,82	84,38	95,56
ТИА, %	57,14	45,45	58,33	

Примечание. Анкета — сведения из анкеты протокола Всероссийского регистра (изолированно); SNP — результаты молекулярно-генетического обследования (изолированно); Анкета + SNP — сведения из анкеты протокола Всероссийского регистра и результаты молекулярно-генетического обследования (в совокупности).

катамнестически по завершении 24-часового промежутка, а на этапе приемного покоя стационара ведется принципиальный поиск — ишемический или геморрагический вид инсульта развивается у ребенка).

Правило прогноза сформулировано именно для последнего варианта группировки пациентов; параметры (Var), показавшие свою значимость в процессе формирования правила прогноза, а также значение коэффициентов для них, рассчитанных математическими методами, представлены в табл. 4. По имеющимся данным, с помощью логистической регрессии был сформирован интегративный прогностический индекс (ИПИ) по формуле:

$$\text{ИПИ} = -2,2424 + b_1 \text{Var}_1 + b_2 \text{Var}_2 + b_3 \text{Var}_3 + b_4 \text{Var}_4 + b_5 \text{Var}_5 + b_6 \text{Var}_6 + b_7 \text{Var}_7 + b_8 \text{Var}_8 + b_9 \text{Var}_9 + b_{10} \text{Var}_{10} + b_{11} \text{Var}_{11} + b_{12} \text{Var}_{12} + b_{13} \text{Var}_{13}.$$

Прогноз развития инсульта и его типа определяется на основании полученного цифрового значения формулы: если рассчитанный по прогностическому правилу результат укладывается в числовой промежуток меньше нуля, то у ребенка прогнозируется

геморрагический вид инсульта (чувствительность — 83,33%), в случае получения числа больше нуля — ишемический тип острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака (чувствительность — 95,56%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Варианты течения ante-, интранатального периода и перинатально обусловленная соматическая и неврологическая патология не могут выступить независимыми и существенными факторами риска развития определенного типа острого нарушения мозгового кровообращения в детском возрасте. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза матерей и патологическое течение ante-, интра- и неонатального периодов жизни, во-первых, создают неблагоприятный фон для формирования, развития и созревания нервной системы и цереброваскулярного русла у плода и новорожденного; во-вторых, способствуют реализации тромбоза или кровоизли-

Таблица 4. Данные переменных Var и коэффициентов bj для расчета прогностического правила типа острого нарушения мозгового кровообращения у детей по сведениям анкеты протокола Всероссийского регистра и результатам молекулярно-генетического обследования матерей

Информативные параметры, по которым группы (ГИ, ИИ+ТИА) достоверно различались	Обозначение параметра	Коэффициент	Значение коэффициента
Тромботические события у кровных родственников в возрасте до 50 лет	Var ₁	b ₁	5,8474
Наличие в семье родственников с тромбозами нецеребральной локализации в возрасте до 50 лет	Var ₂	b ₂	–7,1747
Нарушение менструального цикла у матери	Var ₃	B ₃	–1,1679
Хламидийная инфекция у матери	Var ₄	b ₄	28,7671
Прием контрацептивов, сопровождавшийся осложнениями	Var ₅	b ₅	1,2791
Пороки развития плода в анамнезе	Var ₆	b ₆	–3,4049
Полиморфизм F2: 20210 GG	Var ₇	b ₇	0,1000
Полиморфизм F7: 10976 AA	Var ₈	b ₈	40,5132
Полиморфизм F13: 103 TT	Var ₉	b ₉	0,9126
Полиморфизм ITGA2: 807C>T	Var ₁₀	b ₁₀	2,2778
Полиморфизм MTRR: 66 A>G	Var ₁₁	b ₁₁	–2,7695
Полиморфизм MTHFR: 677 TT	Var ₁₂	b ₁₂	–4,7658
Всего SNP генов ферментов фолатного цикла	Var ₁₃	b ₁₃	1,7179

жения при наличии других факторов риска острого нарушения мозгового кровообращения на ранних этапах жизни; наконец, могут стать основой для недостаточного кровоснабжения церебральных структур, снижения резерва репаративных возможностей нервной ткани в условиях болезни.

Матери пациентов были носителями от 2 до 8 полиморфизмов генов протромботического и прокоагулянтного спектра, которые в изолированном виде не были неизбежным фактором риска тромботических или геморрагических событий, однако могли способствовать семейной предрасположенности к нарушениям баланса в системе свертывания.

Нами выявлена высокая эффективность опроса родителей с использованием анкеты протокола Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [10]. Для прогнозирования ишемического типа острого нарушения мозгового кровообращения у детей данный блок анамнестических сведений показал свою предиктивную эффективность, сопоставимую с результатами молекулярно-генетического обследо-

вания матерей (более 80%). Для результативной распознаваемости геморрагического инсульта требовался больший набор и комбинация семейных, анамнестических фактов и генетических данных.

Представленные сведения акцентируют внимание врачей-неврологов на необходимости тщательного сбора сведений о наследственной и семейной тромбофильной предрасположенности, осложненном течении внутриутробного периода жизни плода и периода адаптации новорожденного в качестве фенотипического маркера протромботического статуса.

С позиции представленного математического метода скрининг на тромбофилию по семейному принципу рекомендуется проводить независимо от типа инсульта и возрастного периода детства, на который пришелся факт острого нарушения мозгового кровообращения. Разработанный прогностический алгоритм может выступить как вариант поиска декретированных групп по развитию острой цереброваскулярной патологии в нетипичном возрасте и соответственно стать поводом для обсуждения мер первичной профилактики такого редкого, но в то же время драматического заболевания, как инсульт у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Улезко Е.А., Шанько Г.Г., Недзведь М.К. Энцефалопатия новорожденных и родовая черепно-мозговая травма: клинико-нейрофизиологические исследования, дифференциальная диагностика, патоморфология, лечение. Минск: Харвест 2009; 319. (Ulezko E.A., Shanko G.G., Nedzvedz M.K. Newborn encephalopathy and intranatal traumatic brain injury: clinical and neurophysiological studies, differential diagnosis, pathomorphology, treatment. Minsk: Harwest 2009; 319.)
2. Шанько Г.Г., Шанько В.Ф. Клинические аспекты здоровья и болезни у новорожденных. Рецепт 2008; Спецвыпуск 359–361. (Shanko G.G., Shanko V.F. Clinical aspects of health and illness in newborns. Recept 2008; Special Issue 359–361.)
3. Шалькевич Л.В., Богданович И.П. Влияние различных факторов на развитие терапевтической резистентности судорожных припадков у детей первых лет жизни. В сб.: Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Под ред. К.У. Вильчука. ГУ РНМБ 2012; 265–269. (Shalkevich L.V., Bogdanovich I.P. Influence of different factors on to development of drug-resistant seizures in infants. In book: Modern perinatal technologies in solving of demographic safety problems. K.U. Vilchuk (ed.) RSMB 2012; 265–269.)
4. Иващенко Т.Э., Беспалова О.Н., Тарасенко О.А. и др. Генетические основы предрасположенности к акушерской и гинекологической патологии. Молекулярная мед 2007; 3: 19–26. (Ivashchenko T.E., Bepalova O.N., Tarasenko O.A. et al. Genetic basis of susceptibility to obstetric and gynecological pathology. Molecular Med 2007; 3: 19–26.)
5. Many A., Elad R., Yaron Y. et al. Third — trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. Obstet Gynecol 2002; 99: 684–687.
6. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a metaanalysis. Obstet Gynecol 2005; 105: 1: 182–192.
7. Bowers K.J., deVeber G.A., Ferriero D.M. et al. Cerebrovascular Disease in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management. Journal of Child Neurology 2011; 26: 9: 1074–1100.
8. Pavlakis S.G., Levinson K. Arterial ischemic stroke: common risk factors in newborns and children. Stroke 2009; 40: 79–81.
9. Львова О.А., Гусев В.В., Кузнецов Н.Н. и др. Наследственные прокоагулянтные и протромботические нарушения как ведущий этиологический фактор артериальных ишемических инсультов у детей раннего возраста. Журн неврол и психиат 2013; 9: 13–20. (Lvova O.A., Gusev V.V., Kuznetsov N.N. et al. Inherited prothrombotic disorders as the leading the etiological factor of arterial ischemic stroke in children. Zhurn nevrol i psikhiat 2013; 9: 13–20.)
10. Момот А.П., Ройтман Е.В., Елыкомов В.А. и др. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические и клинические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе». Тромбоз, гемостаз, реология 2010; 3: 30–78. (Momot A.P., Rojtmann E.V., Elykomov V.A., et al. Protocol of registry “Genetic and clinical risk factors of thrombosis in the population living in the territory of the Russian Federation, phenotyping, prevention of thromboembolic complications in ontogenesis” Tromboz, gemostaz, reologiya 2010; 3: 30–78.)
11. Литтл Дж., Рубин Л. Статистический анализ данных с пропусками. М: Финансы и статистика 1990; 336. (Little J., Rubin L. Statistical analysis of data gaps. Moscow: Finansy i statistika 1990; 336.)
12. Чучин М.Ю., Ушакова Л.В., Комарова И.Б. Диссекция сосудов шеи и головы как причина ишемического инсульта в детском возрасте. Педиатрия 2009; 88: 5: 22–27. (Chuchin M.Yu., Ushakova L.V., Komarova I.B. Neck and head vessels dissection as the cause of ischemic stroke in childhood. Pediatriya 2009; 88: 5: 22–27.)

13. Rotta N.T., Ranzan J. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 60: 959–963.
14. Scher M.S., Wiznitzer M., Bangert B.A. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations. *ClinPerinatol* 2002; 29: 693–724.
15. Корнюшина Е.А., Зайнулина М.С. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией. *Журн акуш и жен бол* 2008; LVII: 4: 89–95. (Kornyushina E.A., Zajnulina M.S. Violations of the hemostatic system, methods of their correction and pregnancy outcomes in patients with miscarriage and thrombophilia. *Zhurn akush i zhen bol* 2008; LVII: 4: 89–95.)
16. Плксина А.Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург 2011; 27. (Plaksina A.N. Prediction of health and quality of life of children born through assisted reproductive technologies: Avtoref. Diss. ... kand. med. nauk. Yekaterinburg 2011; 27.)
17. 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: 2644–2691.
18. Kenet G., Lütkehoff L.K., Albigsetti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinus venous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2010; 121: 1838–1847.
19. Kirkham F.J. Is there a genetic basis for pediatric stroke? *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 6: 547–58.
20. Баранов Д.А., Ковтун О.П., Львова О.А. и др. Молекулярно-генетические предикторы протромботического статуса у детей. *Уральский мед журн* 2013; 6: 111: 90–95. (Baranov D.A., Kovtun O.P., Lvova O.A. et al. Molecular genetic predictors of prothrombotic status in children. *Ural'skij med zhurn* 2013; 6: 111: 90–95.)
21. Luongo M., Pizzuti M., Godano U. Chronic subdural non traumatic hematoma associated with von Willebrand's disease: a real clinical association or just a mere coincidence? *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 8: 1569–70.
22. Mishra P., Naithani R., Dolai T. et al. Intracranial haemorrhage in patients with congenital haemostatic defects. *Haemophilia* 2008; 14: 5: 952–5.
23. Wetzstein V., Budde U., Oyen F. et al. Intracranial hemorrhage in a term newborn with severe von Willebrand disease type 3 associated with sinus venous thrombosis. *Haematologica* 2006; 91: 12: ECR60.

Поступила 02.07.14