Дмитриев В.В.¹, Липай Н.В.¹, Куликова С.Л.², Левшук О.Н.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Dmitriev V.¹, Lipai N.¹, Kulikova S.², Levshuk O.²

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Изменения свертывания крови как причина ишемического инсульта у детей

Blood Coagulation Changes as a Cause
of Ischemic Stroke in Children

Резюме

Цель исследования. Определить перечень состояний, связанных со свертыванием крови и способствующих возникновению инфаркта мозга у пациентов детского возраста.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ причины заболевания и изменений свертывания, выявленных у 39 детей при обращении в стационар по поводу ишемического инсульта (ИИ) с июля 2016 г. по май 2021 г. Возраст детей – от 1 года до 16 лет, мальчиков – 24, девочек – 15.

Результаты. Большинство «средних» значений соответствующих показателей, отражающих свертывание крови, у детей с ишемическим инсультом на момент обращения не отличались в сравниваемых группах, а также мало отличались от показателей свертывания крови у детей контрольной группы. Среди 39 детей, обратившихся для обследования по поводу ишемического инсульта, в качестве одной из причин заболевания у 33 (84,6%) пациентов были выявлены редко встречающиеся отклонения, связанные со свертыванием крови: снижение активности естественных антикоагулянтов – 8 (20,5%), присутствие маркеров АФС и волчаночного антикоагулянта – 11 (28%), генетические аномалии – 7 (18,0%), повышение активности фактора VIII и фактора Виллебранда – 3 (7,7%), повышенное содержание гомоцистеина – 4 (10,3%).

Заключение. У 33 (84,6%) из 39 пациентов были выявлены отклонения в свертывании крови, что могло быть одной из причин ИИ у детей. С учетом инфекционного анамнеза 9 пациентов (23%), интракардиальных проблем – у 14 (36%), патологии сосудов ЦНС – у 7 (18%) из 39 обследованных возникновение ишемического инсульта у большинства пациентов можно рассматривать как результат сочетания нескольких этиологических факторов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, дети, свертывание крови, тромбофилия.

Abstract

Purpose of the study. To determine the list of conditions associated with blood coagulation and contributing to the onset of cerebral infarction in pediatric patients.

Materials and methods. A retrospective analysis of the cause of the disease and changes in coagulation identified in 39 children upon admission to the hospital for ischemic stroke (IS) from July 2016 to May 2021 was carried out. The age of children is from 1 to 16 years old, boys – 24, girls – 15.

Results. Most of the “average” values of the corresponding indicators reflecting blood coagulation in children with ischemic stroke at the time of treatment did not differ in the compared groups, and also did not differ much from blood coagulation indicators in children of the control group. Among 39 children who applied for examination for ischemic stroke, rare abnormalities associated with blood clotting were identified as one of the causes of the disease in 33 (84.6%) patients: decreased activity of natural anticoagulants – 8 (20.5%), the presence of markers of APS and lupus anticoagulant – 11 (28%), genetic abnormalities – 7 (18.0%), increased activity of factor VIII and von Willebrand factor – 3 (7.7%), increased homocysteine content – 4 (10.3%).

Conclusion. Thus, 33 (84.6%) of 39 patients had abnormalities in blood coagulation, which could be one of the causes of IS in children. Taking into account the infectious history of 9 patients (23%), intracardiac problems in 14 (36%), vascular pathology of the central nervous system in 7 (18%) of 39 examined patients, the occurrence of ischemic stroke in most patients can be considered as a result of a combination of several etiological factors.

Keywords: ischemic stroke, children, blood coagulation, thrombophilia.

■ ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) – клинический синдром, представленный очаговыми и/или общемозговыми нарушениями, развивающимися внезапно вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сохраняющийся не менее 24 часов или заканчивающийся смертью пациента в эти или более поздние сроки. Детский инсульт – инвалидизирующая патология, которая в 3–30% случаев приводит к смерти, а у 60–90% детей в дальнейшем отмечают стойкий или пожизненный неврологический дефицит в виде двигательных расстройств и нарушений нервно-психического развития [1, 2].

Существенно увеличивает риск развития тромбоэмболии врожденная предрасположенность к тромбозам. Риск венозной тромбоэмболии резко возрастает на фоне генетических нарушений, таких как: мутация (20210 G>A) гена, ответственного за синтез протромбина [3]; появление резистентного к протеину С фактора V Лейден (мутация 1691 G>A) [4]. Развитию тромбоза способствуют: снижение синтеза метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) с формированием гипергомоцистеинемии (мутация 677 C>T гена МТГФР) [5]; гиперфибриногенемия с изменением структуры фибринового сгустка (мутация 455 G>A гена фактора I) [6]; врожденный дефицит протеина С [7], протеина S [8], антитромбина III [9], а также антифосфолипидный синдром [10].

Таким образом, необходимость оценки коагуляционного статуса и выявления состояний, способствующих тромбозу у детей с ишемическим инсультом, отражает актуальность данного исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить перечень состояний, связанных со свертыванием крови и способствующих возникновению инфаркта мозга у пациентов детского возраста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ причины заболевания и изменений свертывания, выявленных у 39 детей при обращении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (РНПЦДОГиИ) по поводу ишемического инсульта (ИИ) с июля 2016 г. по май 2021 г. Возраст детей: до 1 года – 2, 1–3 года – 6, 4–7 лет – 15, 8–14 лет – 15, 15 лет и старше – 1; мальчиков – 24, девочек – 15. Из 39 обследованных детей образцы крови 13 детей были доставлены в Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Центр) в острейшем периоде (1–7-й дни) после дебюта ишемического инсульта, в остром периоде были проконсультированы 10 подростков, в подостром периоде обратились в стационар 16 пациентов. На основании клинических данных и сроков обращения для обследования среди пациентов выделено 3 группы. Первую группу составили 13 детей, первичное обследование которых выполнено в первые 7 дней после диагностирования ишемического инсульта, вторая группа – 10 детей, обследованных с 8-го по 30-й дни заболевания, в третью группу вошли 16 подростков, первичное обследование которых выполнено в первые 1–6 месяцев после подтверждения диагноза.

Контрольную группу составили 16 практически здоровых детей в возрасте от 5 до 10 лет, плановое обследование которых проведено в порядке прохождения ежегодного медосмотра перед началом учебного года.

Показатели, отражающие состояние пациентов с учетом этиологии ишемического инсульта, представлены в табл. 1 и табл. 2.

Исследование свертывания включало: регистрацию активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по Саен (1968); протромбинового времени по Quick (1935) с расчетом активности факторов протромбинового комплекса и международного нормализованного отношения (МНО) с учетом чувствительности тромбопластина; тромбинового времени по Biggs, Macfarlane (1962); определение содержания плазменного фибриногена, коагулируемого тромбином; выполнение качественной реакции на присутствие растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) с использованием стандартного набора F.S. TEST фирмы Stago; количественное определение ранних продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме крови по тесту агглютинации с латексом набором PDF PLASMA фирмы Stago; количественное определение Д-димеров по тесту агглютинации с латексом (Soria J. et al., 1983) набором D-Dimer kit фирмы Instrumentation Laboratory (IL).

Одностадийным клоттинговым методом у всех пациентов регистрировали активность факторов VIII. Иммунотурбидиметрическим методом определяли содержание и активность фактора Виллебранда. Регистрация структурных и хронометрических показателей выполнялась автоматическими коагулометрами ACL-9000 (Instrumentation Laboratory) с использованием диагностических наборов фирмы IL. Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов фирмы Instrumentation Laboratory. Представление результатов хронометрических тестов в виде относительной величины (R), равной отношению

Таблица 1

Характеристика детей с ишемическим инсультом при первичном обращении в стационар, медиана (25–75-й %%)

Table 1

Characteristics of children with ischemic stroke during initial admission to the hospital, median (25th–75th %%)

Анализируемый показатель	Время от начала заболевания до обращения в стационар			Контроль, n=16 (группа 4)
	1–7 дней, n=13 (группа 1)	8–30 дней, n=10 (группа 2)	Более 1 месяца, n=16 (группа 3)	
Время от события до обращения, дней	3,0 (1,0–7,0)	16,0 (10,5–25,0)	80,0 (37,0–170,0)	–
Возраст, лет	5,0** (1,0–14,0)	9,0 (3,2–14,5)	6,0 (1,0–14,0)	9,5 (7,5–10,5)
Масса тела, кг	19,0 (8,0–40,0)	24,0 (15,0–60,0)	28,0 (15,0–63,0)	–
Рост, м	1,23 (0,9–1,6)	1,38 (1,0–1,6)	1,27 (0,97–1,8)	–
Девочки, число детей	4	4	7	9
Мальчики, число детей	9	6	9	7
Состояние при обращении: удовлетворительное	1	7	14	16
средней тяжести	9	1	2	0
тяжелое	3	2	0	0
Эритроциты крови, $10^{12}/л$	4,8 (4,3–5,1)	4,8 (4,4–5,6)	5,0 (4,5–5,5)	4,6 (4,4–4,8)
Гемоглобин крови, г/л	135,5 (116,0–155,0)	134,0 (121,0–161)	136,0 (126,0–168,0)	128,0 (124,0–131,0)
Лейкоциты крови, $10^9/л$	9,6* (3,2–12,0)	8,1 (5,9–13,2)	6,2 (5,6–7,7)	6,7 (6,1–7,8)
Скорость оседания эритроцитов, мм/час	5,0 (2,0–10,0)	4,0 (3,5–5,0)	5,0 (2,0–8,0)	6,0 (5,0–13,0)
Отношение лейкоциты/гранулоциты	2,6* (2,2–3,7)	2,0 (1,5–3,6)	2,0** (1,6–2,8)	1,6 (1,4–1,8)

Примечания: * достоверность различия по сравнению с детьми контрольной группы по критерию Манна – Уитни (U-test), $P < 0,05$; ** достоверность различия по сравнению с детьми 1-й группы по критерию Манна – Уитни (U-test), $P < 0,05$.

Notes: * the reliability of the difference in comparison with children of the control group according to the Mann – Whitney test (U-test), $P < 0.05$; ** the reliability of the difference in comparison with the children of the 1st group by Mann – Whitney test (U-test), $P < 0.05$.

исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволило сравнивать результаты независимо от времени проведения исследования, активности используемых реагентов, а также без использования в качестве контроля показателей гемостаза здоровых детей аналогичного возраста. За величину показателей гемостаза, отражающих возрастную норму, использовали результаты наблюдений, представленные в публикации Andreu M. et al., 1992. Показатели, отражающие состояние свертывания крови и агрегации тромбоцитов, были зарегистрированы перед назначением противотромботического лечения ИИ.

Таблица 2

Сопутствующие состояния (заболевания) у детей с ишемическим инсультом при первичном обращении в стационар, число наблюдений

Table 2

Concomitant conditions (diseases) in children with ischemic stroke in primary hospital admission, number of observations

Анализируемый показатель	Время от начала заболевания до обращения в стационар			Всего по группе, n=39
	1–7 дней, n=13 (группа 1)	8–30 дней, n=10 (группа 2)	Более 1 месяца, n=16 (группа 3)	
Врожденный порок сердца:				
– открытое овальное окно, число детей	2	3	1	6
– дополнительная хорда ЛЖ, число детей	0	2	2	4
– другие анатомические особенности, число детей	2	0	0	2
Нарушения ритма в анамнезе, число детей	1	0	1	2
Всего пациентов с интракардиальными проблемами	5	5	3	14 (36%)
Перенесенная инфекция за 6 месяцев до ИИ:				
– Herpes zoster, число детей	1	1	2	4
– EBV, число детей	1	0	0	1
– CMV, число детей	0	0	0	0
– COVID-19, число детей	1	0	2	3
– иной возбудитель (не уточнен), число детей	1	0	0	1
Всего пациентов с инфекционным анамнезом	4	1	4	9 (23%)
Патология сосудов ЦНС:				
– артериопатия, число детей	1	1	1	3
– интракраниальная диссекция, число детей	0	0	0	0
– экстракраниальная диссекция, число детей	0	0	0	0
– стеноз артерий ЦНС, число детей	0	0	2	2
– тромбоз артерий ЦНС, число детей	0	1	1	2
Всего пациентов с интракраниальными причинами ИИ, число детей (%)	1	2	4	7 (18%)

Подсчет тромбоцитов периферической крови осуществляли автоматическим анализатором MICROS-60. Методом прямой микроскопии окрашенного мазка крови оценивали морфологию тромбоцитов и размер. Агрегационную активность тромбоцитов оценивали оптическим методом Борна с использованием агрегометра «Солар» AP 2110. В качестве индукторов использовали натриевую соль аденозин дифосфата (производства фирмы «Сигма») в конечной концентрации $2,5 \times 10^{-6}$ М/л и адреналина гидрохлорида в конечной концентрации $5,0 \times 10^{-6}$ М/л. Одновременно регистрировали спонтанную агрегацию при фиксированном числе тромбоцитов 250×10^9 /л.

Всем пациентам по факту обращения в Центр по поводу ИИ рутинно определяли наличие маркеров тромбофилии (ТФ): однократно генетический анализ; маркеры антифосфолипидного синдрома (АФС) и активность естественных антикоагулянтов, при необходимости в динамике. Полиморфизм гена фактора II (20210 G>A) и гена фактора V (1691 G>A, Leiden) выявляли реагентами производства Life Technologies (США, Германия) на амплификаторе Thermocycler T3 (Biometra, Германия) согласно ранее описанным методам [17, 18]. У всех пациентов, включенных в исследование, наличие антикардиолипидных антител (АКЛа) (IgG, IgM) и антител к β 2-гликопротеину I (IgG, IgM) выявляли иммуноферментным анализатором ChorusTrio оригинальными наборами фирмы Chorus (Италия). Присутствие волчаночного антикоагулянта регистрировали клоттинговым методом путем расчета нормализованного отношения dRVVT Screen / dRVVT confirm с использованием наборов HemosIL на коагулометре ACL-7000 и ACL-9000 (IL, США). Спектрофотометрическим методом с использованием хромогенных субстратов, входящих в диагностические наборы IL, на анализаторе ACL-7000 и ACL-9000 регистрировали активность антитромбина III, протеина С, анти-Ха-активность. Клоттинговым методом на анализаторе ACL-7000 и ACL-9000 регистрировали активность свободного протеина S наборами реагентов Protein S (IL). Контроль свертывания крови осуществляли согласно протоколу лечения.

Для выполнения полного гемостазиологического исследования с использованием необходимых для каждого из этапов работы лабораторных методик и выполнением всех требований, предъявляемых к гемостазиологическому обследованию детей, требовалось 5,0 мл цельной венозной крови, полученной путем пункции периферической вены. Показатели регистрировали в день обращения. Дополнительно учитывали объем проведенной ранее симптоматической терапии. На догоспитальном этапе лекарственные средства, влияющие на плазменное звено свертывания крови и агрегационную активность тромбоцитов, пациенты не получали.

Статистический анализ данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 6.0). Количественные показатели описательной статистики представлены как медиана (10–90-й процентиля). Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по двустороннему критерию Манна – Уитни (U). При оценке значимости статистических различий использовали порог значений для $p < 0,05$. Цензурирование наблюдений произведено на 29.07.2021.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство «средних» значений соответствующих показателей, отражающих свертывание крови, у детей с ишемическим инсультом на момент обращения в РНПЦДОГИИ не отличались в сравниваемых группах, а также мало отличались от показателей свертывания крови у детей контрольной группы (табл. 3).

Острейший период ИИ сопровождался умеренным укорочением ($p < 0,05$) показателя R (АПТВ) до 0,93 (0,83–1,17) по сравнению с контролем – 1,03 (0,96–1,15), что косвенно указывало на гиперкоагуляционный сдвиг. При этом абсолютная величина АПТВ 32,5 с. (26,5–41,0) не отличалась ($p = 0,25$) от контроля – 29,7 с. (28,0–34,0). Гиперкоагуляционную

направленность (табл. 3) изменений подтверждало повышенное до 5,0 (2,7–22,0) мкг/мл по сравнению ($p=0,001$) с контролем (2,5 (1,5–5,5) мкг/мл) присутствие РКФМ. Содержание Д-димеров 0,3 (0,2–2,4) мкг/мл также превышало ($p=0,015$) контроль – 0,07 (0,05–0,15) мкг/мл. Зарегистрировано повышенное до 146,0 (68,0–200,0) % содержание фактора Виллебранда по сравнению ($p=0,025$) с контролем – 92,0 (87,0–105,0) %. В целом по группе активность естественных антикоагулянтов: антитромбина III – 114,0 (93,0–131,0) %, протеина С – 93,0 (46,0–133,0) % и протеина S – 123,0 (93,0–134,0) % – не была снижена по сравнению с контролем. Показатели свертывания крови, зарегистрированные в остром и подостром периодах ИИ, существенно не отличались от соответствующих значений в контроле. Повышение содержания РКФМ на 8–30-й дни до 3,1 (1,0–15,0) мкг/мл ($p<0,05$) по сравнению с контролем 2,5 (1,5–5,5) мкг/мл косвенно подтверждало существование предпосылок со стороны свертывания к тромботическим осложнениям в остром периоде ИИ. Данное обстоятельство указывало на то, что изменения свертывания в острейшем периоде, вероятно, были фоном, на котором воздействие причинного фактора способствовало дебюту ИИ.

Средние значения показателей свертывания крови, отражая направленность изменений в целом по группе, маскируют редко выявляемые отклонения у отдельных пациентов. Среди 39 детей, обратившихся для обследования по поводу ишемического инсульта, в качестве одной из причин заболевания у 33 пациентов были выявлены редко встречающиеся отклонения свертывания крови (табл. 4).

Снижение активности протеина С от 26 до 68% в первые 7 дней после дебюта ИИ выявлено у 3 пациентов, что было ниже, чем у детей контрольной группы – 88,0 (73,0–99,0) %. Снижение активности протеина S от 51% до 66% зарегистрировано у 2 пациентов, обследованных на 3-й и 12-й дни после манифестации ИИ, по сравнению со здоровыми детьми – 121,0 (117,0–127,0) %. В двух случаях выявлено снижение активности антитромбина III до 60% на 3-й и 40-й дни от начала заболевания по сравнению с контролем – 114,0 (103,0–117,0) %. Кроме снижения активности естественных антикоагулянтов, у 3 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет зарегистрировано повышение активности фактора свертывания крови VIII свыше 160% по сравнению с нормой у детей данной возрастной группы – 93,0 (42,0–153,0) %, причем у всех 3 выявлено повышение активности фактора Виллебранда. Положительный тест на присутствие волчаночного антикоагулянта выявлен у 10 пациентов (25,6% от числа обследованных), обратившихся для первичного обследования в различные сроки от начала заболевания. Антитела к кардиолипину (IgG, IgM) и к $\beta 2$ -GPI (IgG, IgM) превышали диагностический порог антифосфолипидного синдрома в одном случае.

Гетерозиготная мутация G>A 1691 (Leiden) гена фактора V выявлена у 6 (15%) пациентов из группы, а гетерозиготную мутацию G>A 20210 гена фактора II выявили у 1 пациента (2,5%).

Таким образом, у 33 (84%) из 39 пациентов были выявлены отклонения в свертывании крови, что могло быть одной из причин ИИ у детей. С учетом инфекционного анамнеза 9 пациентов (23%), интракардиальных проблем у 14 (36%) пациентов, патологии сосудов ЦНС у 7 (18%) детей из 39 обследованных возникновение ишемического инсульта у

Таблица 3

Показатели плазменного звена свертывания крови у детей с ишемическим инсультом на момент обращения в стационар, медиана (10–90-й %%)

Table 3

Indicators of the plasma coagulation link blood in children with ischemic stroke at the time hospital visits, median (10th–90th %%)

Анализируемый показатель	Время от начала заболевания до обращения в стационар			В целом по группе, n=39
	1–7 дней, n=13 (группа 1)	8–30 дней, n=10 (группа 2)	Более 1 месяца, n=16 (группа 3)	
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), с. АПТВ пациент / АПТВ контроль, (R) усл. ед.	32,0 (26,0–42,0) 0,92 (0,72–1,17)*	36,0 (30,0–44,7) 1,02 (0,85–1,21)	36,0 (28,0–39,0) 1,03 (0,9–1,18)	29,7 (28,0–34,0) 1,03 (0,96–1,15)
Протромбиновое время, с. Активность факторов протромбинового комплекса, % INR, усл. ед.	13,5 (11,9–16,4)* 94,0 (69,0–119,0) 1,03 (0,92–1,21)	12,8 (11,8–13,9)* 109,0 (87,0–125,0)* 0,96 (0,89–1,1)*	13,0 (12,2–15,8)* 97,0 (84,0–125,0)* 1,0 (0,89–1,1)*	15,8 (14,8–16,9) 81,0 (73,0–88,0) 1,13 (1,07–1,21)
Тромбиновое время (ТВ), с. ТВ пациент / ТВ контроль, (R) усл. ед.	18,0 (16,0–20,0) 1,0 (0,9–1,21)*	18,2 (16,0–21,0) 0,91 (0,84–1,11)*	18,0 (14,0–19,0) 0,9 (0,86–1,37)	16,0 (15,5–16,5) 1,18 (1,14–1,19)
Фибриноген крови, коагулируемый тромбином, г/л	3,2 (2,0–5,2)	3,1 (1,9–3,6)	2,8 (1,9–3,7)	3,6 (3,1–3,9)
Активность фактора VIII, %	108,0 (91,0–125,0)	140,0 (81,0–170,0)	90,0 (75,0–111,0)	–
Фактор Виллебранда (Ag vWF), %	145,0 (68,0–200,0)*	112,0 (62,0–170,0)	103,0 (69,0–132,0)	92,0 (87,0–105,0)
Активность фактора Виллебранда (vWF:RCo), %	141,0 (47,0–180,0)	100,0 (48,0–132,0)	87,0 (61,0–157,0)	–
vWF:RCo / Ag vWF	0,97 (0,69–0,97)	0,89 (0,6–0,98)	0,87 (0,7–1,18)	–
Д-димер, мкг/мл	0,4 (0,26–2,67)*	0,3 (0,1–1,5)*	0,3 (0,2–1,0)*	0,07 (0,05–0,15)
Продукты деградации фибриногена и фибрина, мкг/мл	1,1 (0,3–11,7)	0,3 (0,3–2,2)	2,0 (0,8–8,0)*	1,5 (0,5–4,5)
Растворимые комплексы мономеров фибрина, мкг/мл	5,0 (2,7–22,0)*	3,1 (1,0–15,0)*	3,2 (1,0–5,0)*	2,5 (1,5–5,5)
Активность антитромбина III, %	117,0 (93,0–135,0)	109,0 (57,0–131,0)	111,0 (85,0–124,0)	114,0 (103,0–117,0)
Активность протеина С, %	94,5 (46,0–133,0)	111,0 (84,0–120,0)*	93,5 (74,0–104,0)*	88,0 (73,0–99,0)
Активность протеина S, %	124,0 (93,0–139,0)*	90,0 (66,0–149,0)*	107,0 (88,0–130,0)	121,0 (117,0–127,0)
– Волчаночный антикоагулянт – позитив, число детей	4	2	4	–
– Волчаночный антикоагулянт – негатив, число детей	5	6	8	
– Нет данных, число детей	4	2	4	
– Антифосфолипидный синдром – позитив, число детей	0	0	1	–
– Антифосфолипидный синдром – негатив, число детей	9	8	12	
– Нет данных	4	2	3	

Примечания: * достоверность различия по сравнению с детьми контрольной группы по критерию Манна – Уитни (U-test), P<0,05.

Notes: * significance of the difference in comparison with children of the control group according to the Mann – Whitney criterion (U-test), P<0.05.

Таблица 4

Анализ болезней крови, включающий нарушения свертывания крови, антифосфолипидный синдром у детей, перенесших ишемический инсульт

Table 4

Analysis of blood diseases, including blood clotting disorders, antiphospholipid syndrome in children, ischemic stroke survivors

Анализируемый показатель	Время от начала заболевания до обращения в стационар			В целом по группе, n=39
	1–7 дней, n=13 (группа 1)	8–30 дней, n=10 (группа 2)	Более 1 месяца, n=16 (группа 3)	
Дефицит протеина С, число детей	3	0	1	4
Дефицит протеина S, число детей	1	1	0	2
Дефицит антитромбина III, число детей	1	0	1	2
Антифосфолипидный синдром, позитивные маркеры:	4	2	5	11
– волчаночный антикоагулянт, детей	4	2	4	10
– IgG к кардиолипину, детей	0	0	0	0
– IgM к кардиолипину, детей	0	0	0	0
– IgG к $\beta 2$ -GPI, детей	0	0	0	0
– IgM к $\beta 2$ -GPI, детей	0	0	1	1
Мутация гена фактора V, G>A 1691				
– гетерозиготная, число детей	1	2	3	6
– гомозиготная, число детей	0	0	0	0
Мутация гена фактора II, G>A 20210				
– гетерозиготная, число детей	1	0	0	1
– гомозиготная, число детей	0	0	0	0
Повышена активность фактора VIII, число детей	0	3	0	3
Гомоцистеин более 10 мкм/л, число детей	2	0	2	4
Итого, число детей с патологией	13	8	12	33

большинства пациентов можно рассматривать как результат сочетания нескольких этиологических факторов.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Дмитриев В.В.; анализ неврологических нарушений – Левшук О.Н.; анализ причин ишемического инсульта, не связанных со свертыванием, – Куликова С.Н.; статистическая обработка и предоставление лабораторных материалов исследования – Липай Н.В.; анализ и интерпретация данных – Дмитриев В.В.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. (2017) *Stroke in childhood: Clinical guideline for diagnosis, management and rehabilitation*. Royal College of Paediatrics and Child Health. Available at: <http://www.rcpch.ac.uk/stroke-guideline> (accessed 18 April 2019).
2. Monagle P, Chan A.K., Goldenberg N.A. (2012) Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, no 141:e7375.
3. Ferriero D.M., Fullerton H.J., Bernard T.J. (2019) Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, no 50:e51.
4. Elbers J., Wainwright M.S., Amlie-Lefond C. (2015) The Pediatric Stroke Code: Early Management of the Child with Stroke. *J Pediatr*, vol. 167, p. 19.
5. Kenet G., Lütkehoff L.K., Albigsetti M. (2010) 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. *Circulation*, vol. 121 (16), pp. 1838–1847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673.
6. Holmes M.V. (2011) Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*, vol. 378 (9791), pp. 584–594.
7. Barry M., Hallam D.K., Bernard T.J., Amlie-Lefond C. (2019) What is the Role of Mechanical Thrombectomy in Childhood Stroke. *Pediatr Neurol*, vol. 95, pp. 19.
8. Amlie-Lefond C., Chan A.K., Kirton A. (2009) Thrombolysis in acute childhood stroke: design and challenges of the thrombolysis in pediatric stroke clinical trial. *Neuroepidemiology*, vol. 32, p. 279.
9. Rivkin M.J., Bernard T.J., Dowling M.M., Amlie-Lefond C. (2016) Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol*, vol. 56, p. 8.
10. Thirumalai S.S., Shubin R.A. (2000) Successful treatment for stroke in a child using recombinant tissue plasminogen activator. *J Child Neurol*, vol. 15, p. 558.
11. Gruber A., Nasel C., Lang W. (2000) Intra-arterial thrombolysis for the treatment of perioperative childhood cardioembolic stroke. *Neurology*, vol. 54, pp. 1684–6.
12. Carlson M.D., Leber S., Develakis J., Silverstein F.S. (2001) Successful use of rt-PA in pediatric stroke. *Neurology*, vol. 57, p. 157.

Подана/Submitted: 12.10.2021

Принята/Accepted: 05.11.2021

Контакты/Contacts: dmitrievhaematio@mail.ru